

El riesgo de cáncer de mama. Conceptos prácticos

Es de todos conocido que el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer. Cada año, miles de mujeres se ven afectadas por esta enfermedad y algunas mueren por dicha causa. La sociedad debe empezar a valorar la enfermedad en su justa medida y desterrar algunos estigmas que crean confusión, intranquilidad y miedo al hablar del cáncer de mama.

M. Herranz Martí

Senólogo. Cirugía General. Centro Médico Mayo. Barcelona.

Actualmente, cáncer de mama ya no es sinónimo de muerte o de grandes sufrimientos (en estadios iniciales la supervivencia alcanza valores superiores al 90%). Tampoco es la enfermedad que causa mayor mortalidad, pues los accidentes cerebrovasculares y los problemas cardíacos la superan en gran medida. Sin embargo, según una valoración estadística americana, el 40% de las mujeres tienen miedo de fallecer por cáncer de mama, cuando esto sólo sucederá en un 4% frente al 36% que fallecerán por enfermedad vascular. Este desenfoco del problema está llevando a algunas mujeres a adoptar medidas, actitudes o tratamientos en algunos casos exagerados (p. ej., las mastectomías profilácticas que se realizan para «evitar» el cáncer de mama o el terror que suscita cualquier anomalía en el seno por simple que sea). Es decir, algunas mujeres sobrevaloran el riesgo que tienen de presentar cáncer de mama, mientras que otras, por miedo, negligencia o descuido, infravaloran el riesgo y no realizan los controles que precisan.

Pero, ¿qué significa riesgo? ¿Tienen todas las mujeres el mismo riesgo? Y si lo tienen, ¿se puede reducir?

Tener riesgo de sufrir una enfermedad supone estar expuesto a presentarla. Todas las mujeres en mayor o menor medida, e incluso los varones, tienen riesgo de sufrir un cáncer de mama. Las estadísticas indican que una de cada 9 mujeres va a tener cáncer de mama a lo largo de la vida, pero tanto individualmente como para la población general, este dato tiene tan sólo un valor relativo, ya que lo deseable sería poder determinar grupos de mujeres con mayor riesgo para poder planificar medidas de control, asistencia y cambios de estilo de vida, así como distribuir mejor los recursos sanitarios según las prioridades.

En busca de un mayor conocimiento de la enfermedad, y teniendo en cuenta que su origen se desconoce, se iniciaron hace unos 40 años numerosos estudios epidemiológicos con el fin de hallar factores externos o propios del individuo que pudieran ayudar a determinar grupos de población con más riesgo, y valorar si, modificando dichos parámetros, o bien conociéndolos con antelación, se podría prevenir el cáncer de mama o diagnosticarlo en estadios iniciales. La valoración y la correlación entre sí de algunos parámetros es lo que

constituye los llamados factores de riesgo, una serie de factores comunes a un determinado número de mujeres con cáncer de mama, pero que el tenerlos no implica necesariamente la aparición de la enfermedad. Tan sólo el 25% de los cánceres de mama se asocian a un riesgo identificable. Pero dentro de la larga lista de factores de riesgo, el tener alguno de ellos sí puede suponer un riesgo importante, mientras que otros, a los que se hace mención, apenas tienen valor estadístico, por lo que no deben ser tenidos en cuenta.

Por otra parte, hasta ahora, dado el desconocimiento que se tiene sobre la etiología del cáncer de mama, sólo se ha podido luchar mediante el diagnóstico precoz, logrando de esta manera reducir hasta en un 30% las cifras de mortalidad. Pero esto solo no es suficiente, por lo que actualmente se están abriendo nuevas vías de investigación y actuación cuya finalidad es reducir la incidencia del cáncer de mama actuando sobre sus posibles causas.

Factores de riesgo

A raíz de un mayor conocimiento del genoma humano, se considera que las mujeres con mutaciones genéticas de herencia autosómica dominante tienen un alto riesgo de presentar un cáncer de mama. Además, es posible que factores individuales, ambientales y sociales sean los responsables de acelerar los procesos de carcinogénesis o propiciar alteraciones genéticas en determinados grupos de población con mayor susceptibilidad frente al cáncer de mama.

La influencia de factores externos en el cáncer de mama empezó a ser valorada una vez comprobadas las variaciones en la incidencia del mismo en diferentes partes del mundo. En general los países menos industrializados tienen una incidencia menor de cáncer de mama, frente a los más desarrollados, excepto Japón, lo cual indica que factores ambientales y de estilo de vida pueden influir en la aparición de esta neoplasia. Algunos estudios sobre emigración refuerzan esta teoría, ya que las japonesas que emigran a Estados Unidos presentan a las dos generaciones una incidencia de cáncer de mama similar al país de adopción¹.

Por tanto, aunque no podemos determinar la causa del cáncer de mama con precisión, cada vez existe un consenso generalizado acerca del origen multifactorial del proceso, y de que el concepto de cáncer de mama no es otra cosa que la suma de numerosos tipos de tumores que asientan sobre la glándula mamaria, cuyo origen, evolución y desarrollo difieren entre sí (tabla 1).

Historia familiar de cáncer de mama

Constituye uno de los factores de mayor riesgo. Se observa en familias con numerosos miembros afectados

TABLA 1
Factores de riesgo en el cáncer de mama

Alto riesgo
Edad
Antecedentes familiares en primer grado (en edades tempranas)
Cáncer de mama hereditario
Mutaciones genéticas (<i>BCRA1</i> y <i>BCRA2</i>)
Cáncer de mama <i>in situ</i> . Biopsia con hiperplasia atípica
Exposición a radiaciones ionizantes en la infancia
Possible riesgo
Menarquia antes de los 11 años. Menopausia a los 55 años
Obesidad en la menopausia. Vida sedentaria
Exceso de alcohol en la dieta
Toma de anticonceptivos en la adolescencia
Tratamiento hormonal sustitutorio durante más de 5 años

por cáncer de mama, ya sea por vía materna o paterna. El riesgo es mayor si los afectados lo son en primer grado. Por ejemplo, si la madre y la hermana han tenido cáncer de mama antes de la menopausia el riesgo se duplica (se tiene el doble de riesgo del que le correspondería a una mujer de su misma edad, sin antecedentes). Existen algunos tipos de cáncer relacionados con la historia familiar: uno es el descrito como cáncer de mama hereditario, con una clara predisposición genética, y otro es el que podríamos llamar «cáncer de mama familiar», en el que existiría una predisposición a presentar la enfermedad pero que podría estar modulada por factores ambientales y de estilo de vida. Se observa en algunos miembros de una misma familia pero a cualquier edad².

Los cánceres de mama hereditarios suponen tan sólo un 5% de todos las neoplasias de mama, los familiares un 10%, y el resto serían cánceres esporádicos.

El cáncer de mama hereditario

Se observa en una familia en la que numerosos miembros presentan una predisposición a sufrir la enfermedad, y ésta tiene unas características y comportamientos similares en todos los casos. Se caracteriza clínicamente por aparecer en edades tempranas de la vida, por su bilateralidad, por estar asociado a otras neoplasias y por no estar relacionado con ninguno de los llamados factores de riesgo. Actualmente, se sabe que se debe a alteraciones genéticas con herencia autosómica dominante³. También destaca su alta heterogeneidad, hecho que se manifiesta clínico, anatómopatológico e incluso genéticamente (tabla 2). La expresión del cáncer de mama hereditario es diversa y puede presentarse como tumoración exclusiva o asociado a otro tipo de tumores.

Por eso dentro del cáncer de mama hereditario, existen numerosas formas de presentación clínica⁴.

TABLA 2
Cáncer de mama hereditario

Aparece en edades tempranas (antes de los 40 años)
Aumento de la bilateralidad
Mayor número de carcinomas de tipo medular
Asociado a otras neoplasias
Elevado índice de mitosis en relación con los cánceres esporádicos
No influye la edad del primer parto

– Cáncer de mama hereditario no asociado a otro tipo de tumores: es más difícil valorar en estos casos el riesgo genético. Se hace imprescindible realizar de forma detallada y completa el árbol genealógico familiar para determinar verdaderamente el riesgo de forma individual, en función de la edad de aparición de las neoplasias. La valoración de las alteraciones genéticas es la prueba determinante.

Desde el punto de vista clínico, el cáncer de mama hereditario presenta unas características específicas: *a)* aparición de la enfermedad en edades tempranas, antes de los 40 años; *b)* aumento de la bilateralidad; *c)* mayor número de carcinomas de tipo medular; *d)* elevado número de mitosis en comparación con los cánceres esporádicos, y *e)* en estos casos no influye la edad en la que se ha tenido el primer hijo.

– Síndrome de cáncer de mama-cáncer de ovario: en el árbol genealógico familiar se observa una gran incidencia de casos de cáncer de mama, de ovario y/o de ambos conjuntamente a diversas edades. Su aparición se da en edades más tempranas.

– Síndrome de Lynch: varios miembros de una misma familia presentan neoplasias, principalmente de mama o de ovario, aunque también se han descrito de colon y endometrio.

Lynch indica que las mujeres cuyos familiares han presentado cáncer de ovario tienen mayor riesgo de presentar cáncer de mama, y a la inversa.

La existencia de una predisposición genética en este tipo de tumores se ha puesto de manifiesto por las alteraciones genéticas encontradas en estas pacientes en el gen *BRCA1*.

– Síndrome de Li-Fraumeni (S. SLBA): se caracteriza por la presencia en una misma familia de cánceres de mama, sarcomas de partes blandas y tumores suprarrenales. En un 50% de los casos se han encontrado alteraciones en el gen *p53*. Se trata de una herencia autosómica dominante con una penetrancia del 50% a los 50 años.

Estos tumores aparecen en personas jóvenes antes de los 45 años y suelen ser bilaterales.

Parece ser que las alteraciones en el gen *p53* serían las responsables de la aparición del proceso.

– Enfermedad de Cowden (enfermedad de hamartomas múltiples): es una enfermedad rara, caracterizada por la aparición de lesiones cutáneas denominadas «trichilemmomas». Las lesiones cutáneas son patognomónicas del proceso, aunque también presentan tumores gastrointestinales y enfermedades de tiroides. Se han encontrado alteraciones en el cromosoma 10q23.

Un 50% de las mujeres afectadas por la enfermedad presentan mastopatía proliferativa con o sin atipias celulares que puede derivar a cáncer de mama. Como en otros tipos de cáncer de mama hereditario, aparece en edades jóvenes y suele ser bilateral.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico e histológico.

– Síndrome de Gorlin: se manifiesta por la presencia de numerosos carcinomas basocelulares en la piel, quistes en los maxilares y lesiones eritematosas en las palmas y en las plantas de los pies, todo ello asociado a una predisposición a desarrollar cáncer de mama.

Edad

El riesgo de sufrir cáncer de mama aumenta con la edad. De forma individual, una mujer de 30 años tiene menos riesgo que una mujer de 60 años. Aunque el cáncer de mama se diagnostica a cualquier edad, la incidencia antes de los 30 años es baja. Después, la frecuencia aumenta progresivamente hasta alcanzar una meseta entre los 45 y los 55 años. A partir de esta edad, aumenta de nuevo de forma manifiesta. La incidencia de cáncer de mama a los 90 años es de 1 de cada 8 mujeres (tabla 3).

En mujeres con alteraciones genéticas tiende a aparecer en edades más tempranas que en los casos de mama esporádicos.

Sexo

La probabilidad de tener cáncer de mama es del 99% en las mujeres, frente al 1% en los varones.

Factores étnicos, raciales y sociales

Determinadas razas, entre las que destaca la judía, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, independientemente de otros factores. Las judías de la etnia ashkenazi presentan una incidencia de cáncer de mama mayor que la población general y a edades más tempranas. También parece observarse que en el mismo hábitat, las mujeres de raza blanca tienen más riesgo que las de raza negra (aunque esta diferencia es más pronunciada a partir de la menopausia, no se sabe si por factores ambientales o estilo de vida)⁵.

Socialmente, las clases más acomodadas presentan una mayor incidencia de cáncer de mama.

TABLA 3
Incidencia del cáncer de mama según la edad

EDAD (AÑOS)	TASA DE INCIDENCIA
30	Una de cada 250 mujeres
40	Una de cada 77 mujeres
50	Una de cada 42 mujeres
60	Una de cada 36 mujeres
70	Una de cada 25 mujeres
80	Una de cada 15 mujeres
90	Una de cada 9 mujeres

Ciclo menstrual y reproducción

Los factores hormonales parecen ejercer un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama. Una menarquia tardía y una menopausia precoz reducen sensiblemente el riesgo de presentar cáncer de mama.

Se ha observado que las mujeres sometidas a histerectomía más ovariectomía bilateral en la premenopausia presentaban una menor incidencia de cáncer de mama de manera similar a una menopausia natural antes de los 45 años. El riesgo de presentar cáncer de mama aumenta con la menarquia precoz (antes de los 11 años) y la menopausia tardía más allá de los 55 años. Se reduce si el primer embarazo (parto) ocurre en edades tempranas. Es decir, cuando el intervalo entre la menarquia y el embarazo es lo más corto posible. Al ser este intervalo corto, el número de ciclos con la mama expuesta a la acción de los estrógenos solos es menor, y la diferenciación del tejido glandular que ocurre durante el embarazo reduce el riesgo de la carcinogénesis. Las mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años tienen entre 2 y 5 veces más riesgo que las que lo tienen a los 18 años^{6,7}. Las nulíparas tienen también mayor riesgo.

No está claro si los abortos antes del primer embarazo a término aumentan el riesgo de presentar cáncer de mama. Un estudio de casos y controles demostró una notable diferencia en el riesgo⁸. Sin embargo, un estudio danés basado en mujeres nacidas entre 1935 y 1978 no encontró una relación significativa entre el aborto inducido y el riesgo de cáncer de mama⁹.

Actualmente, se asocia la lactancia a una pequeña reducción del riesgo. Sin embargo, esta reducción puede llegar al 20% en mujeres que han amamantado a sus hijos durante largos períodos de tiempo y que han iniciado la lactancia en edades tempranas. La lactancia es la responsable de la completa diferenciación de los lóbulos y de los cambios hormonales. El efecto protector de la lactancia en el cáncer de mama no se ha observado en los estudios realizados debido a lo cortas que son las lactancias en el mundo moderno y a la cantidad de fármacos empleados para suprimirla. El posible efecto protector de la lactancia frente al cáncer de mama es lo

que ha llevado a la academia de pediatras americanos a recomendar la lactancia durante un año^{10,11}.

Antecedentes de biopsias de mama

Algunas enfermedades benignas de la mama pueden aumentar el riesgo de presentar cáncer de mama, independientemente de otros factores de riesgo. En el caso de biopsias en las que se encuentra una hiperplasia atípica el riesgo es de 2,5-5,3 veces superior a lesiones no proliferativas¹². Algunos estudios han demostrado que la asociación de hiperplasia atípica y cáncer de mama es mayor en mujeres premenopáusicas que en mujeres posmenopáusicas. Esta asociación es de un 16% en mujeres con antecedentes familiares en primer grado (madre o hermana).

Antecedentes de cáncer de mama

Las mujeres con cáncer de mama previo tienen un mayor riesgo de presentar cáncer de mama contralateral (0,5-0,7%). Aunque el riesgo subsiste durante 30 años, la mayor incidencia del cáncer contralateral ocurre a los 4 años. La edad de aparición de la primera neoplasia condiciona un riesgo mayor. Aunque el riesgo es similar tanto para los carcinomas *in situ* como para los invasores, es mayor para mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y para los carcinomas lobulillares. El carcinoma lobulillar *in situ* es un hallazgo anatomopatológico al realizar una biopsia y supone mayor riesgo de presentar posteriormente un carcinoma invasor. El riesgo es mayor para las mujeres jóvenes y con antecedentes familiares¹³. El cáncer que aparece con más frecuencia es el de predominio ductal y ocurre en igual proporción en ambas mamas, lo que sugiere que el carcinoma lobulillar *in situ* es un marcador tumoral más que una lesión precancerosa¹⁴.

Patrón glandular

Una mayor incidencia de cáncer de mama se ha observado en mujeres que tienen mayor densidad del parénquima mamario comprobado por mamografía¹⁵. El aumento del riesgo ocurre tanto en mujeres premenopáusicas como en las posmenopáusicas. Al establecer una comparación con mujeres que presentan radiológicamente un parénquima glandular poco denso, un aumento de la densidad superior o igual al 75% se asocia, aproximadamente, con un riesgo 5 veces superior.

Tratamiento hormonal

La toma de anticonceptivos puede producir un leve incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que

los toman durante largos períodos. Aunque, una vez pasados 10 años sin tomarlos, no aparecen diferencias significativas con las mujeres que nunca tomaron. Un metaanálisis realizado sobre 54 estudios y 53.297 mujeres, identificó un riesgo de 1,24 para las mujeres que los usan habitualmente. Los tramos de edad donde parece incidir más el riesgo sería en adolescentes (jóvenes menores de 18 años) y mujeres entre 35 y 44 años^{16,17}. También parece que las neoplasias desarrolladas en estas circunstancias son menos agresivas, ya sea por los controles periódicos o bien por una mayor dependencia hormonal de las mismas. Algunos estudios sostienen que la toma de anticonceptivos en mujeres con mutaciones genéticas (*BCRA1* y *BCRA2*) podría aumentar el riesgo. En contraposición, parece que la toma de anticonceptivos disminuye el riesgo de presentar cáncer de ovario en dichas mujeres.

Tratamiento hormonal sustitutorio (THS)

El tratamiento hormonal sustitutorio en mujeres posmenopáusicas (estrógenos solos o combinados con progesterona) se asocia con un discreto aumento del riesgo de presentar cáncer de mama. Un metaanálisis realizado sobre 51 estudios indica que el uso de estos tratamientos durante 5 años o más incrementa el riesgo relativo en 1,35¹⁸. Este aumento disminuye sensiblemente a los 5 años de cesar el tratamiento. Si la duración del mismo es corta no parece que la incidencia aumente. De manera similar a las neoplasias que aparecen con la ingesta de anticonceptivos, éstas también suelen tener mejor pronóstico. No existen datos firmes sobre la acción del estos tratamientos en mujeres con mutaciones genéticas *BRCA1* y *BRCA2*.

Recientemente, algunos trabajos han indicado que tendrían mayor riesgo los tratamientos con estrógenos y progesterona que aquellos con estrógenos solos¹⁹. El riesgo del tratamiento con THS puede verse influenciado por otros factores de riesgo (enfermedad benigna de la mama, obesidad, antecedentes familiares, etc.) circunstancias que deberían valorarse antes de la elección del tratamiento.

Exposición a radiaciones ionizantes

Está bien establecida la relación entre la exposición a radiaciones ionizantes y el riesgo de presentar cáncer de mama.

Las observaciones realizadas en las mujeres supervivientes de Hiroshima y Nagasaki y en mujeres expuestas a radiaciones en edades tempranas (irradiaciones en la pared costal por linfoma de Hodgkin u otro tipo de tumores) así lo confirman²⁰.

También se han realizado revisiones fluoroscópicas frecuentes para el control de la tuberculosis y tratamientos

con radioterapia para tratar algunas mastitis, el acné, las tiñas y el hipertiroidismo.

Se considera que el riesgo es máximo cuando la radioterapia se realiza entre los 10 y los 14 años, para después ir decreciendo con la edad²¹.

Aunque se ha especulado sobre el riesgo que supone el uso generalizado y repetido de mamografías en los programas de cribado, la probabilidad de que una mujer de mediana edad desarrolle un cáncer de mama por esta causa es muy baja en comparación con los beneficios que su uso supone.

Algunos estudios experimentales sugieren un aumento de sensibilidad a las radiaciones en personas con mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*.

Factores dietéticos-obesidad

Una dieta rica en grasas de origen animal se considera factor de riesgo para presentar cáncer de mama. Estudios experimentales con animales han demostrado la influencia de las grasas de origen animal en el desarrollo de la carcinogénesis²², relación que no se ha demostrado claramente en humanos y que ha suscitado gran polémica, ya que algunos trabajos sostienen que no existe una asociación firme entre la suma total de grasas en la dieta y el riesgo de cáncer de mama²³. Pero aunque obesidad y dieta rica en grasas parecen altamente relacionadas, los mecanismos que influyen en la carcinogénesis no son similares, dándose actualmente más importancia a la obesidad que a la dieta. Sí parece existir una correlación entre obesidad (sobre todo central) y cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Esta relación se supone debido a que en las mujeres obesas aumenta la tasa de estrógenos circulantes a partir de los depósitos de tejido graso. Las mujeres obesas posmenopáusicas tienen en sangre valores más altos de estrona y de estradiol que las de peso normal. Paradójicamente, mientras que la obesidad en mujeres menopáusicas es un factor de riesgo, en mujeres jóvenes se considera que tiene un efecto protector. Es más, se sostiene que el aumento de peso en adolescentes menores de 18 años va a asociado a una reducción del riesgo en mujeres premenopáusicas, probablemente a causa de la influencia de los ácidos grasos poliinsaturados que aumentan la concentración de insulina. La hiperinsulinemia puede favorecer la disfunción ovárica con ciclos anovulatorios con menor tasa de estrógenos circulantes²⁴. Por otra parte, a determinados tipos de grasas, especialmente las monoinsaturadas, se les ha atribuido un papel protector. No se ha observado que las dietas estrictamente vegetarianas supongan un efecto protector frente a las ricas en carne.

Factores relacionados con el estilo de vida

La vida sedentaria asociada a la obesidad sería otro de los parámetros que comportarían mayor riesgo. El sedentarismo y la obesidad suelen aumentar con la edad y propiciar hiperinsulinemia y el síndrome de resistencia a la insulina con un aumento de la grasa abdominal. No se sabe por qué mecanismos esta alteración metabólica influye en la carcinogénesis, pero parece que la hiperinsulinemia es capaz de activar lesiones preneoplásicas de la glándula mamaria. De forma asociada, se observa un aumento de concentraciones séricas de estradiol. Por contraposición el ejercicio físico puede disminuir la tasa de estrógenos circulantes e impedir su acción en la mama, además de ayudar a la pérdida de peso. Estos efectos se han observado tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas²⁵.

Existe una gran controversia sobre si la toma de alcohol supone un factor de riesgo. Algunos estudios indican un incremento del riesgo del 20 al 70% por la toma de dos copas al día y que este riesgo es más acusado en mujeres delgadas y en posmenopáusicas con THS.

Se desconoce el mecanismo de acción por el cual se incrementa el riesgo. Podría deberse a que el alcohol aumenta la cifra de estrógenos circulantes o que provoca la proliferación celular en el tejido mamario. Sin embargo, es difícil determinar la influencia real del alcohol en el riesgo del cáncer de mama, ya que son muchos los parámetros a analizar (gramos de alcohol, grado, edad, frecuencia, masa corporal, etc.). Aconsejar la moderación en el consumo del mismo puede ser una opción favorable como medida de salud general²⁶.

Hasta ahora no se ha encontrado una asociación evidente entre el consumo de tabaco y el riesgo de cáncer de mama. Es más, algunos estudios han llegado a indicar una disminución del riesgo en mujeres fumadoras, a causa de una disminución de los estrógenos en la fase luteal y por tener estas mujeres una menopausia precoz. Esta disminución también se ha observado en mujeres portadoras de alteraciones genéticas²⁷. Otros trabajos sugieren que en fumadoras adolescentes es donde el riesgo puede aumentar en un 70-80%²⁸.

Factores medioambientales

Los productos alimenticios, tanto animales como vegetales, pueden llegar al organismo humano adulterados, ya sea por la acción de los estrógenos (engorde de animales de granja y del ganado) o bien por pesticidas e insecticidas usados en la agricultura intensiva, con la consiguiente ingesta de estos productos por el ser humano y sus posibles consecuencias a largo plazo. Algunas de estas sustancias son liposolubles y tienden a almacenarse en el tejido graso durante largos períodos de tiempo debido a que no son biodegradables. Algunos

estudios sobre las secreciones mamarias los han encontrado en su composición. Algunos trabajos sugieren que la exposición a sus sustancias organocloradas (p. ej., los insecticidas) pueden ir asociadas a un mayor riesgo de cáncer de mama²⁹, mientras que otros no han encontrado ninguna relación³⁰. Cabe la posibilidad de que algunas de estas sustancias que hemos comentado tengan una acción estrogénica débil pero su efecto no ha sido demostrado. El uso del DDT, que permanece durante años en la grasa después de su exposición, está actualmente prohibido, en España desde 1976. Pero, desgraciadamente, el suelo sigue teniendo grandes cantidades de DDT, e incluso se ha encontrado en aguas de la Antártida.

Otros factores

Existen numerosos factores que se ha pretendido incluir entre los factores de riesgo –tintes para el pelo, desodorantes, e incluso religión, latitud, ondas electromagnéticas y algunos fármacos (diazepam, reserpina, etc.)–, pero no se ha podido encontrar una relación clara, por lo que de momento no deben valorarse.

Valoración de las mutaciones genéticas como factor de riesgo

Un capítulo aparte, entre los factores de riesgo, lo constituye el estudio de las alteraciones genéticas y la valoración de si factores individuales pueden influir en el grado de estas mutaciones y en los factores de crecimiento y acelerar los procesos de carcinogénesis.

El genoma humano o sustrato genético está ya establecido en el momento del nacimiento. Aunque los genes permanecen inalterados durante toda la vida, los factores ambientales externos o internos pueden alterar estos genes y dar lugar a mutaciones. Estas mutaciones pueden afectar sólo al individuo o ser transmisibles a sus descendientes (transmisión genética hereditaria autosómica dominante).

Los genes que por el momento se ha constatado que guardan más relación con el cáncer de mama son el *p53*, el *BRCA1*, ambos situados en el cromosoma 17, y el *BRCA2*, situado en el cromosoma 13.

El *p53* se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 17. La función normal de este gen es regular la proliferación celular «gen supresor de tumor». Mutaciones del *p53* o la delección del gen normal pueden convertirlo en oncogén y ser el responsable de la aparición de algunas neoplasias, entre ellas el cáncer de mama. Más del 50% de los cánceres de mama muestran alteraciones del *p53*.

El gen *BRCA1* también se encuentra situado en el cromosoma 17 q-21. Su alteración parece responsable de la mayor parte de tumores hereditarios y de más del

50% de los esporádicos. El riesgo de cáncer de ovario también es elevado en pacientes con el *BRCA1* mutado. En algunos grupos étnicos es más fácil encontrar alteraciones de este gen (se ha estudiado este gen en la raza judía, etnia ashkenazi, encontrándose más de un 1% de la población con alteraciones de este).

El gen produce una proteína que tiene acción anticancerígena. Si se altera (mutación genética) la proteína se produce de manera defectuosa y se facilita la aparición de tumores (se trata de un gen supresor de tumor). Las mujeres con una mutación del *BRCA1* tienen un 85% de probabilidades de presentar cáncer de mama a lo largo de la vida. Su alteración podría estar relacionada con tumores más agresivos o que aparezcan precozmente.

Pero todavía se desconoce el mecanismo de actuación del gen, pues se han observado más de 100 mutaciones y se desconocen cuáles comportan más riesgo o son más agresivas.

Su alteración en familias con cáncer de mama hereditario puede ir asociada a un mayor número de cánceres de ovario, próstata y colon.

El *BRCA2* es un gen situado en el cromosoma 13. Su alteración podría influir en el desarrollo de la tumorigenesis. Se cree asociado al cáncer de mama masculino^{31,32}.

Cómo evaluar el riesgo

¿A quién se debe evaluar el riesgo y cómo se debe evaluar?

Todas las mujeres pueden presentar cáncer de mama y, en potencia, todas presentan un cierto grado de riesgo, que debe ser analizado de forma individual para determinar prioridades y enfocar el riesgo real de cada una. No es lo mismo el riesgo estadístico que tiene una mujer de presentar cáncer de mama y la percepción del riesgo que ella tenga. Mujeres con un bajo riesgo pueden sentirse amenazadas por el cáncer de mama, mientras otras con un mayor riesgo teórico pueden olvidarse o prescindir de controles. Este papel educacional corresponde al médico que es el responsable de la selección en poblaciones sanas y no sometidas por edad o por factores sociales y personales a programas de cribado.

Para determinar el grado de riesgo (bajo, alto) hay que realizar a todas las mujeres una historia clínica completa valorando los antecedentes familiares y personales de cáncer de mama junto con otros factores (v. factores de riesgo). Puede ser difícil identificarlo tan sólo a partir de un árbol genealógico, si nos encontramos delante de una historia familiar con alto riesgo de presentar cáncer de mama. Estas dificultades aumentan si el número de mujeres es menor, si los miembros han fallecido por otras causas en edades tempranas o si se desconoce la causa del fallecimiento. Tanto los varones

como las mujeres pueden transmitir una predisposición genética, aunque no se manifieste en los propios individuos.

Una vez analizados los factores de riesgo, y siempre en relación con la edad de la paciente, para la mayoría de mujeres la práctica de la autoexploración de manera regular, y la exploración clínica anual y el control mamográfico a partir de los 35-40 años puede y debe ser suficiente, acompañado siempre de recomendaciones de estilo de vida saludable.

Las mujeres catalogadas como de alto riesgo deben ser remitidas a las unidades especializadas de patología mamaria para evaluar el grado de riesgo, las pruebas que deben realizarse y cuándo, y la determinación de tests genéticos si se considera necesario. Las candidatas serían, en principio, las mujeres con una historia familiar de cáncer de mama o mujeres que tengan por sí mismas una alta percepción del riesgo. También son candidatas las mujeres sin alteraciones genéticas pero con antecedentes de hiperplasia atípica o carcinoma *in situ*. Los centros de asesoramiento genético deben ser expertos en la etiología del cáncer, así como en programas de cribado, diagnóstico, tratamiento y estudio genético (equipos multidisciplinarios).

Modelos informáticos para evaluar el riesgo

Existen algunos modelos matemáticos para evaluar el riesgo; los más conocidos son el modelo Claus y el modelo Gail (tabla 4). Ambos tienen limitaciones y el riesgo valorado en cada modelo difiere de forma individual.

Estos modelos no fueron diseñados para calcular la probabilidad de tener alteraciones de *BRCA1* y *BRCA2*.

El modelo Gail es el más conocido, y calcula la probabilidad de tener cáncer de mama basándose en los conocimientos de determinados factores de riesgo individuales, junto con algunos datos de la historia familiar. El estudio se basa en los factores de riesgo valorados³⁹ desde el Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) a través del cribado mediante mamografía. Este modelo se basa en la correlación de diversos factores: edad, número de familiares en primer grado con cáncer de mama (valores 0, 1 o más de 2), edad de la menarquia (< 12, 12-13, ≥ 14 años), edad del primer parto (< 20, 20-24, 25-29, nulípara o > 30 años) y número de biopsias mamarias (0,1 o > 2) y si se ha encontrado hiperplasia atípica en algunas de ellas. Calcula el riesgo de tener cáncer de mama a los 5 años de realizar la prueba y a los 90 años. El programa sólo es aplicable a mujeres de raza blanca. El riesgo es fácilmente determinado mediante el programa informático disponible a través del National Cancer Institute. Este modelo es adecuado para mujeres que realizan controles mamográficos periódicos pero, sin duda, sobrevalora el riesgo

TABLA 4
Modelo informático para valorar el riesgo individual
de cáncer de mama

MODELO GAIL
Parámetros analizados Edad Antecedentes familiares de cáncer de mama en primer grado Edad de la menarquia Edad del primer parto-nulípara Número de biopsias de mama (valora la hiperplasia atípica) http://cancernet.nci.nih.gov/detec.html .

en mujeres jóvenes que no realizan mamografías de forma regular. Como defectos, cabe atribuirle que no valora la edad de aparición de las neoplasias en los familiares de primer grado y no valora la incidencia de cáncer de mama en pacientes de segundo y tercer grado y su edad de aparición.

En el método Gail hay que tener en cuenta que los cálculos pertenecen a las poblaciones y no a los individuos. En el estudio inicial sobre 5.969 mujeres se calculó que 159 mujeres desarrollarían cáncer de mama. Se diagnosticaron 155, aunque *a priori* no se pudo determinar qué mujeres iban a presentarlo³³.

El otro modelo usado es el desarrollado por Claus et al, cuyos cálculos están extraídos de un estudio de población basado en casos y controles sobre el cáncer de mama: el Cancer And Steroid Hormone Study (CSHS). Este modelo está basado en la aceptación de la prevalencia de genes con alta penetrancia susceptibles al cáncer de mama. En comparación con el modelo Gail, suministra mayor información sobre la historia familiar del cáncer de mama pero excluye otros factores de riesgo. Dicho modelo valora los antecedentes familiares en primer y segundo grado y la edad de aparición del cáncer de mama³⁴.

Tests para valorar la susceptibilidad genética

Las mujeres que presentan mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* tienen a lo largo de la vida un 60-85% de riesgo de presentar cáncer de mama y un 15-40% de tener cáncer de ovario³⁵.

La sospecha de presentar alteraciones genéticas se debe valorar en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario en edades tempranas de la vida, la presencia de alta bilateralidad en estos casos, la presencia de antecedentes familiares por vía paterna y la pertenencia a la raza judía (ashkenazi). En diversos estudios multicéntricos sobre estas familias se han encontrado alteraciones genéticas que varía entre el 7 y el 50% de los miembros según el número de neoplasias observadas en la familia (cáncer de ovario, cáncer de

ovario y mama y cáncer de ovario y mama bilateral). Existen también modelos estadísticos para conocer el riesgo personal de presentar mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*. Uno de ellos es de fácil acceso a través de Internet: modelo Berry (BRCAPro) (www.isds.duke.edu). Valora los miembros familiares afectados e incluye datos sobre los cánceres de mama de ovario, la bilateralidad y los casos masculinos. Todos los modelos están basados en la prevalencia, la penetrancia y la mutación derivadas de los estudios realizados en personas que participaron en estudios de *BRCA1* y *BRCA2*.

¿Se puede reducir el riesgo?

Algunos estudios han empezado a valorar la posibilidad de reducir el riesgo de sufrir cáncer de mama mediante tres vías de actuación: quimioprevención, cirugía y cambios en el estilo de vida³⁶ (tabla 5).

Quimioprevención. Tratamientos farmacológicos

Tamoxifeno

El uso sistemático del tamoxifeno en mujeres operadas de cáncer de mama con receptores estrógenos positivos reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral en un 47%. De manera similar, se ha observado una disminución de la recidiva a los 5 años en un 47%. A la vista de estos resultados, algunos estudios han demostrado que la toma de 20 mg diarios de tamoxifeno durante 5 años en mujeres de alto riesgo reduce un 50% del riesgo en cáncer de mama invasivo o *in situ*. Este efecto del tamoxifeno es efectivo sólo en mujeres con receptores de estrógenos positivos. La reducción ocurre a cualquier edad en mujeres con antecedentes de carcinoma lobular *in situ* (56%) y en mujeres con hiperplasia atípica (86%)^{37,38}. Estudios realizados en Europa no han encontrado este efecto protector del tamoxifeno. Estas diferencias entre los estudios podrían deberse al control de poblaciones desiguales en cuanto a características y grupos de edad. La influencia del tamoxifeno en pacientes con mutaciones genéticas es aún incierta.

No hay constancia de controles a estas pacientes para

TABLA 5
Tratamientos para reducir el riesgo

Quimioprevención
Tamoxifeno: 20mg/día
Raloxifeno: 60mg/día
Retinoides: 200mg/día
Selenio?
Tratamientos quirúrgicos
Mastectomía bilateral
Ovariectomía profiláctica
Cambios en el estilo de vida
Dieta adecuada
Ejercicio físico

obtener información sobre la mortalidad. Sin embargo, no parece que con más de 5 años de tratamiento se obtengan mayores beneficios.

En estos momentos no hay evidencia suficiente para determinar si el tamoxifeno es útil en la salud o en la supervivencia.

El tamoxifeno como fármaco tiene una buena tolerancia. Sus principales complicaciones son la enfermedad vascular y el riesgo de cáncer de endometrio, sobre todo en mujeres posmenopáusicas. Es necesario un control ginecológico anual para valorar el flujo y las pérdidas hemáticas. El tamoxifeno mantiene la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas y disminuye las cifras de colesterol. El papel del tamoxifeno en las enfermedades cardíacas es controvertido aunque parece que no influye al respecto. Se han descrito casos excepcionales, como la presencia de cataratas. No incrementa la depresión ni disminuye las funciones mentales.

Raloxifeno

El raloxifeno es un modular selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) que actúa como agonista y como antagonista de los estrógenos. Ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) como tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres menopáusicas. En estudios preclínicos, el raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama e inhibe el crecimiento de los tumores de mama ya existentes. Sin embargo, todavía hay pocos estudios para establecer el uso del raloxifeno en el tratamiento del cáncer de mama. En el estudio MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) han participado 7.705 mujeres posmenopáusicas y con osteoporosis que recibían de 60 a 120 mg/día de raloxifeno o placebo. Después de 40 meses de seguimiento, se observó que el raloxifeno reducía la incidencia de cáncer de mama un 65% cada año y el cáncer invasivo en un 76%³⁹.

El raloxifeno es, en general, bien tolerado a la dosis de 60 mg día, que es la dosis recomendada como control de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. El raloxifeno aumenta la frecuencia de patología vascular incluyendo embolias pulmonares y trombosis venosas. No actúa en el endometrio. El raloxifeno disminuye las cifras de colesterol total en un 6%. No está aún determinada la relación del raloxifeno con las enfermedades cardíacas.

Retinoides

Durante algún tiempo se ha observado que los retinoides pueden inhibir el desarrollo del cáncer de mama en animales de experimentación sometidos a carcinógenos y también que inhiben las células cancerosas *in vitro*; sin embargo, la vitamina, a grandes dosis se acumula en el hígado y es tóxica.

Por ello, ha sido sintetizado un análogo de la misma no tóxico, la fenretinida, que ha demostrado reducir la carcinogénesis en estudios preclínicos y, probablemente, la incidencia del cáncer contralateral en mujeres premenopáusicas. Se ha empleado en mujeres sin metástasis axilares pero con cáncer de mama. El estudio se ha realizado en Milán con dosis de 200 mg/día. El tratamiento ha sido bien tolerado y con pocos efectos secundarios; sin embargo, se requieren aún más estudios para recomendar su uso sistemático⁴⁰.

Hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH)

Inhibe la ovulación y elimina la producción de estrógenos y progesterona del ovario, propiciando una castración médica. Se ha usado en cáncer de mama avanzado con resultados desiguales.

En un estudio realizado en mujeres de alto riesgo, pero sin cáncer de mama, se observó una disminución importante de la densidad del parénquima mamario⁴¹ pero, por las connotaciones físicas y psíquicas que supone el tratamiento, no se considera efectivo.

Está también en vías de investigación el uso del selenio. Algunos trabajos indican que las cifras bajas de selenio estarían relacionadas con el aumento de cáncer de mama; sin embargo, en poblaciones con baja tasa de selenio en la alimentación no se han apreciado diferencias en la incidencia, una vez aumentado el consumo⁴².

Cirugía profiláctica

Mastectomía bilateral

Un estudio retrospectivo ha valorado la eficacia de la mastectomía bilateral en mujeres con alto riesgo de presentar cáncer de mama. El riesgo fue evaluado mediante el modelo Gail y, principalmente, el tratamiento se ha centrado en mujeres con antecedentes familiares muy claros de cáncer de mama hereditario. El 90% de estas mujeres se sometieron a una mastectomía subcutánea y no a una mastectomía radical, a pesar de ser ésta más eficaz al erradicar más tejido glandular. El seguimiento de estas pacientes fue de 14 años. La reducción del riesgo para mujeres con riesgo moderado fue del 89% y para las de alto riesgo del 90-94%. La reducción del riesgo de morir por cáncer de mama fue prácticamente del 100% para las mujeres de riesgo medio, y del 81% para las de riesgo elevado. La mastectomía bilateral ha sido considerada la mejor arma preventiva para reducir la incidencia del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo. No se hicieron estudios sobre las alteraciones genéticas del *BRCA1* y el *BRCA2*⁴³.

Algunas mujeres solicitaron la mastectomía por la gran cancerofobia y ansiedad que presentaban. Sin duda, algunas de estas mujeres no hubieran desarrollado nunca cáncer de mama pero, en general, las mujeres se sentían

satisfechas de la decisión tomada. En cualquier caso, se trata de una solución extrema que debe ser cuidadosamente meditada por el riesgo de las graves secuelas psicológicas posteriores que conlleva.

Ovariectomía profiláctica

La ablación ovárica se ha asociado en la población general a una reducción del riesgo de cáncer de mama en un 75%, siempre en función del número de hijos y la edad de la menopausia artificial. Sin embargo, la ovariectomía se asocia a efectos indeseables, como sofocos, dispareunias, insomnio y aumento de las enfermedades cardíacas y osteoporosis, que hacen difícil su aceptación como medida preventiva.

En una cohorte de mujeres con mutaciones genéticas *BRCA1*, la ovariectomía profiláctica logró una reducción importante de la incidencia del cáncer de mama (50%) incluso en aquellas mujeres que usaron tratamiento hormonal sustitutorio posteriormente⁴⁴. Aunque la ovariectomía no se contempla como una medida de primera opción, tal vez debería ser tenida en cuenta en mujeres con alteraciones genéticas y con historia familiar de cáncer de mama y de ovario.

Cambios en el estilo de vida

Algunas formas de vida se han relacionado con el riesgo de presentar cáncer de mama. Estos factores influirían más en mujeres posmenopáusicas: aumento de peso, dietas ricas en grasas, falta de ejercicio físico, vida sedentaria, aumento del consumo de alcohol. No parece que estos factores influyan en la aparición del cáncer en mujeres con antecedentes familiares (cáncer de mama hereditario) o con mutaciones genéticas.

Dieta

Se basaría principalmente en comer menos grasas y aumentar la ingesta de frutas y verduras. El consumo de grasas en la población americana supone un 39% de la dieta, mientras que en Japón y en China apenas alcanza el 10-20%. Una dieta con mayor consumo de grasas o de calorías aumenta la grasa corporal y los valores de ciertas hormonas, entre ellas los estrógenos circulantes en sangre, los cuales incidirían en mayor medida sobre el parénquima mamario. A pesar de la controversia que han suscitado algunos de estos trabajos, el mantenimiento durante años de una dieta pobre en grasas reduce los valores de estrógenos en mujeres posmenopáusicas y disminuye la densidad de las mamografías⁴⁵.

Las últimas investigaciones refieren que influye más el exceso de calorías, con el consiguiente aumento de peso que comporta, que el consumo de grasas propiamente dicho. En relación con las grasas, las saturadas y los ácidos grasos, tan presentes en margarinas y alimentos parcialmente hidrogenados, son las más lesi-

vas, mientras que los ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva) incluso podrían tener un efecto protector de manera similar a la acción de los ácidos grasos omega 3 (aceites de pescado, semillas de lino). También cobran gran actualidad los «nutrientes» considerados como antioxidantes (su efecto preventivo vendría determinado porque minimizan el daño celular producido por los agentes conocidos como «radicales libres»). Entre ellos, cabe citar la vitamina E –que se encuentra en los aceites, los huevos, las nueces–, y la vitamina A, presente en verduras y frutas –particularmente en las zanahorias–, el licopeno –presente en los tomates–, y otros.

Últimamente se especula sobre las bondades de los fitoestrógenos por suponer que su consumo puede evitar el riesgo de presentar cáncer de mama (países con gran consumo de los mismos, como China y Japón, tienen una baja incidencia de cáncer de mama). Los fitoestrógenos presentes en algunas plantas (tofu, leche de soja, soja, legumbres) basan su mecanismo de acción en sus efectos agonistas y antagonistas de los estrógenos. Mención especial merecen una clase de fitoestrógenos, las llamadas isoflavonas. De ellas, la más conocida es la genisteína (con una acción estrogénica débil); tienden a ocupar los mismos receptores que los estrógenos y bloquean la acción de estos. El consumo de 30-50 mg/día sería suficiente para disminuir el riesgo. No está claro si estos productos pueden ser beneficiosos o perjudiciales para las mujeres con cáncer de mama, por lo que sería mejor evitar su consumo excesivo.

Otras sustancias bajo investigación por su posible efecto protector son la allicina (presente en los ajos), los indoles y los ditiotidas (presentes en vegetales del grupo de las crucíferas: brécol, coliflor, col, zanahorias, etc.) y otras muchas sustancias que se encuentran en frutas y verduras, principalmente. También se alaban las bondades de la fibra porque parece que la toma de media taza de cereales al día disminuye los valores de estrógenos en sangre.

Ejercicio físico

Actualmente se considera uno de los parámetros modificables en el estilo de vida que más puede influir en la reducción del riesgo. Bernstein et al⁴⁶ han sugerido el ejercicio físico como la manera de frenar la función ovárica y lograr ciclos anovulatorios. El ejercicio intenso en adolescentes puede retrasar la menarquia.

Esta reducción parece ser tan efectiva en mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas (entre el 12 y el 60%). Un estudio realizado en Noruega sobre 25.000 mujeres entre 20 y 50 años, durante los años 1970 y 1980 y con un seguimiento de 14 años, evidenció que el realizar ejercicio al menos durante 4 h a la semana se reducía el riesgo un 37%. El descenso fue mayor en mujeres premenopáusicas que en posmeno-

páusicas y mayor en mujeres menores de 45 años. Cuanto más ejercicio, más disminuía el riesgo⁴⁷. Otros estudios no han encontrado esta relación tan directa, y sugieren que una vez la mujer realiza un determinado ejercicio, la máxima reducción del riesgo es alcanzado y el riesgo de cáncer de mama ya no disminuye.

¿Cómo influye el ejercicio físico en el desarrollo del cáncer de mama? Algunos autores sostienen que el riesgo de tener cáncer de mama se debe a la exposición a lo largo de la vida de la acción de los estrógenos y de la progesterona. La actividad física puede actuar sobre las mismas influyendo en las características del ciclo menstrual. Lo más estudiado es la influencia del ejercicio en la aparición de la menstruación y en la presencia de ciclos anovulatorios. Además, como la obesidad influye en la circulación de estrógenos, el ejercicio, al influir en la pérdida de peso o en su control, mantendría estable, o con cifras inferiores, la tasa de estrógenos circulantes. Este factor es más importante en mujeres posmenopáusicas. Además, el ejercicio físico potencia el sistema inmunitario con los consiguientes beneficios⁴⁸.

La intensidad del ejercicio y la duración del mismo y la frecuencia adecuada para disminuir el riesgo no están establecidas, aunque depende de la edad y de las características individuales; sin embargo, para la gente mayor andar media hora al día a paso rápido y subir algunas escaleras sería suficiente.

Como consecuencia de determinados tipos de trabajo o por la forma de vida, el estrés condiciona alteraciones del sistema inmunológico, que indirectamente pueden afectar al organismo y producir lesiones celulares. Pero hasta el momento, los estudios realizados sobre el tema no han encontrado una relación clara entre estrés y cáncer de mama⁴⁹.

Conclusiones

La mayoría de mujeres que presentan o tendrán cáncer de mama no tienen factores de riesgo o no se corresponden con los que nosotros conocemos. Intentar en lo posible disminuir la incidencia del cáncer de mama con los medios que tenemos a nuestro alcance, como los cambios en el estilo de vida, puede resultar una medida útil y eficaz, aparte de lograr otros objetivos, como disminuir la incidencia de otras neoplasias y actuar sobre las enfermedades cardiovasculares.

Se debe prestar gran atención a la infancia y sobre todo a la adolescencia, etapas de la vida que se consideran fundamentales tanto para sentar las bases de prevención de muchas enfermedades que se desarrollarán en la edad adulta, como en la incidencia y el desarrollo del cáncer de mama. El ejercicio físico para retrasar la edad de la menarquia, y una alimentación sana y equilibrada para evitar la obesidad pueden reducir las cifras de es-

trógenos en estos años. Establecer una dieta sana, evitando la «comida basura», no consumir contaminantes como el tabaco, limitar el consumo de alcohol y de radiaciones, supone reducir en lo posible todo lo que puede lesionar un tejido mamario en desarrollo y susceptible de ser alterado genéticamente.

Actualmente, las mujeres no suelen tener hijos en edades tempranas, por lo que el período entre la menarquia y el primer parto se alarga y el tejido mamario sin completar su desarrollo se encuentra sometido a la acción estrogénica durante mucho tiempo («ventanas de estrógenos»)⁵⁰. El ejercicio físico puede ayudar a reducir esta tasa de hormonas circulantes. También se puede asesorar sobre los beneficios de una lactancia larga tanto para las madres como para el niño.

Se deben mantener en la edad adulta los hábitos de vida saludables, evitando la vida sedentaria, haciendo ejercicio físico y controlando el peso mediante una dieta baja en calorías y rica en vitaminas, fibras y productos no elaborados.

Mezzeti llega a afirmar que más del 30% de los cánceres de mama se producen por una alimentación inadecuada, gran consumo de alcohol y falta de ejercicio físico⁵¹ (tabla 6).

Pero además de estos hábitos saludables, extensibles a toda la población, hay que hacer hincapié en la prevención secundaria del riesgo. Una mamografía anual a partir de los 50 años reduce el riesgo de morir por esta enfermedad en un 30%⁵². Aunque se discute la eficacia de la mamografía a partir de los 40 años, cada vez se acrecienta su importancia y muchos estudios recomiendan realizarla anualmente de manera similar a las mujeres mayores de 74 años. La autoexploración mamaria y la exploración clínica son otros de los métodos empleados para el diagnóstico precoz del cáncer de mama que, por su asequibilidad y fácil manejo, son aplicables a toda la población.

Las mujeres con alto riesgo, por antecedentes familiares de cáncer de mama hereditario o con tests genéticos positivos, deben realizar⁵³ una autoexploración mensual a partir de los 20 años, un examen clínico cada 6 meses entre los 25 y los 35 años, y mamografías anuales entre los 25 y los 35 años. La mastectomía profiláctica puede

TABLA 6
Normas de estilo de vida

Realizar ejercicio físico de forma regular
Consumir gran cantidad de frutas y verduras
Tomar grasas monoinsaturadas
Aumentar el consumo de legumbres y todo tipo de granos o semillas
Limitar el consumo de alcohol
Comer variedad de alimentos
Control de la obesidad preferentemente en la menopausia

plantearse pero sólo para las mujeres con muy alto riesgo. La quimioprevención con raloxifeno todavía no ha llegado a resultados concluyentes, y sí parece que el tamoxifeno reduce la incidencia de cáncer de mama en este grupo.

La estrategia social para prevenir el cáncer de mama debería incluir: *a)* programas de educación física y de salud en las escuelas; *b)* luchar contra el consumo de alimentos «basura»; *c)* ayuda a las personas que desean cambiar hábitos y les cuesta modificar comportamientos (dejar de beber, hacer ejercicio), y *d)* los médicos deben asesorar a las mujeres sobre las pautas de actuación según factores personales, familiares y del entorno. También se debe informar e inculcar medidas y formas de vida que influyan positivamente sobre la salud en general y sobre la mama en particular⁵⁴.

Se trata de medidas que en ningún caso deben crear inquietud en las mujeres, pues éstas no deben sentirse amenazadas por el peso, ni por la falta de ejercicio o el consumo de alcohol de forma moderada. El no cumplimiento de estas recomendaciones no lleva implícito el desarrollo de un cáncer de mama, aunque pueda conllevar un mayor riesgo.

En la formación de equipos multidisciplinarios para el control y la prevención del cáncer de mama, los médicos de atención primaria desempeñan un papel fundamental al tratar con poblaciones sanas y poder determinar las mujeres con más riesgo. Sobre ellos recae la educación sanitaria y el correcto asesoramiento de estas pacientes, una parte esencial en la lucha contra el cáncer de mama, que en el horizonte empieza a ser más una realidad que una utopía.

Bibliografía

- Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J Natl Cancer Inst* 1973; 51: 1479-1483.
- Anderson DE, Baddzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 383-387.
- Hill A, Doyle JM, Mcdermott EW, O' Higgins NJ. Hereditary breast cancer. *Brit J Surg* 1997; 84: 1334-1339.
- Lynch HT, Lynch J, Conway T, Watson P, Feunteun J, Lenoir G et al. Hereditary breast cancer and family cancer syndromes. *World J Surg* 1994; 18: 21-31.
- Mant D, Vessey MP. Epidemiología e historia natural del cáncer de mama. La mama. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 1995.
- Macmahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravinhar B et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970; 43: 209-212.
- Korenman SG. Oestrogen window hypothesis of the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1980; 1: 700-701.
- Rookus MA, Van Leeuwen FE. Induced abortion and risk for breast cancer: reporting bias in a Dutch case-control study. *J Nat Cancer Inst* 1996; 88: 1759-1764.
- Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 81-85.
- Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clap RW et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 81-87.
- Michels KB, Willet WC, Rosner BA, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA et al. Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89. 887 women. *Lancet* 1996; 347: 431-436.
- Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.
- Vahtinen P, Hemminki K. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *Int J Cancer* 2000; 88: 998-1002.
- Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia: long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78: 1024-1034.
- Boyd NF, Byng JW, Jong RA et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 670-675.
- Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB, Mabre KE, Stanford JL et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 827-835.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53. 297 women with breast cancer and 100. 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52. 705 women with breast cancer and 108. 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
- Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gattewood O et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-269.
- Bathia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin disease. *N Engl J med* 1996; 334: 745-751.
- Kaste SC, Hudson MM, Jones DJ, Fregeur R, Greenwald CA, Fleming ID et al. Breast masses in women treated for childhood cancer: incidence and screening guidelines. *Cancer* 1998; 82: 784-792.
- Escriche E, Segura R. Mecanismos de acción de los lípidos de la dieta sobre el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamaria* 1991; 4: 262-273.
- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer - a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 356-361.
- Stoll BA. Affluence, obesity and breast cancer. *Breast J* 2000; 6: 146-149.
- Stoll BA. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 83-88.
- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Bradt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279: 535-540.
- Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, Lerman C, Garber JE, Tonin PN et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant *BRCA1* or *BCRA2* genes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 761-766.
- Palmer JR, Rosenberg L, Clarke EA, Stolley PD, Warshaver ME, Zauberman AG et al. Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1-13.
- Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 352: 1816-1820.
- Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willet WC et al. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1253-1258.
- Ford D, Easton D. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995; 72: 805-812.

32. Lynch H, Watson P. Cáncer de mama hereditario: aspectos clínicos. *Rev Senol Patol Mamaria* 2001; 14: 25-28.
33. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-1886.
34. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-651.
35. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* y *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-1408.
36. Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 191-198.
37. Early breast cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
38. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanagh M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project-I Study. *National Cancer Institute* 1998; 90: 1371-1388.
39. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Canley JA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
40. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, Costa A, Fornelli F, Mariani L et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1847-1856.
41. Pike MC, Ross RK, Lobo RA, Key TJ, Potts M, Henderson BE. LHRH agonists and the prevention of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 60: 142-148.
42. Pousa L, Cortizo ME, Camaselle JM, Millos J, Bosco JJ, Serna A. Selenio y carcinogénesis mamaria. *Rev Senol Patol Mamaria* 2000; 13: 93-98.
43. 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.
44. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in *BCRA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-1479.
45. London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of relative weight, height and risk of breast cancer. *JAMA* 1989; 262: 2853-2858.
46. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1403-1408.
47. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1269-1275.
48. Gammon MD, Johnson EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1909.
49. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Kosken M et al. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. *Int J Cancer* 2001; 15: 888-893.
50. Korenman SG. Oestrogen window hypothesis of the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1980; 1: 1700-1701.
51. Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, Boyle P, Talamini R, Franceschi S. Population attributable risk of breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 389-394.
52. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography: a metaanalysis. *JAMA* 1995; 273: 149-154.
53. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: (II). *BRCA1* and *BRCA2*. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
54. Vogel VG. Management of patients at high risk for breast cancer. *Pensilvania: Blackwell Science ed.*, 2001.