

Características epidemiológicas relacionadas con el cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas

María Concepción Díez Collar^a, Paloma Ortega Molina^b, Rosa Villanueva Orbaiz^b, Romana Albaladejo Vicente^b, Paloma Astasio Arbiza^b y M.^a Elisa Calle Purón^b

^aServicio de Inspección y Acreditación Sanitaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

^bDepartamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad Complutense de Madrid.

FUNDAMENTO: Caracterizar la relación entre el cáncer de mama y distintas variables, personales, familiares y sociodemográficas. Para ello se analizó a todas las mujeres en conjunto, y clasificadas en dos grupos: pre y posmenopáusicas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de casos y controles, equiparando caso y control en función de la edad, el área sanitaria y la actividad hormonal. En total se estudiaron 274 casos y 274 controles. Las variables de estudio se obtuvieron mediante un cuestionario que recogía el nivel de estudios, la historia reproductiva, los antecedentes personales y familiares y los estilos de vida. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple en los grupos de estudio.

RESULTADOS: En las mujeres consideradas en conjunto, la menarquia tardía se comportó como variable de riesgo, al igual que la primiparidad añosa y los antecedentes familiares maternos, y como factor de protección el menor nivel de estudios y el consumo de anticonceptivos orales. Este último patrón se repitió en la población posmenopáusica, con excepción del consumo de anticonceptivos, que no se mantuvo en el modelo final de regresión. En la población premenopáusica, se comportaron como factor de riesgo los antecedentes familiares maternos y los antecedentes personales de enfermedad mamaria. Así mismo, el nivel de estudios inferior apareció como factor de protección.

CONCLUSIONES: La presencia de antecedentes familiares maternos actuó como variable de riesgo en todas las poblaciones, constituyendo el primer factor en importancia en las mujeres premenopáusicas. En las dos categorías de estudio, el menor nivel de estudios apareció como factor protector.

Palabras clave: Cáncer de mama; Epidemiología; Antecedentes familiares; Premenopausia; Posmenopausia.

Epidemiological characteristics of breast cancer development in pre and postmenopausal women

BACKGROUND: To study the relation between breast cancer and different risk factors, personal, familial and demographic factors. An statistic and epidemiologic study was also carried on a whole population of women and then classified on pre and postmenopausal women.

PATIENTS AND METHODS: A matched case-control study was performed based on age, urban area and hormonal activity. Total population was composed by 274 cases and same number of controls. Studied variables were obtained by a questionnaire asking for study level, reproductive and personal history, familial considerations and lifestyles. A multiples logistic regression model was made.

RESULTS: Over total population, late menarcheal age, late first pregnancy, and familial history of breast cancer were shown as independent risk factors, but a low study level, and oral contraception were shown as protective factors. This risk model was confirmed on postmenopausal women but no over premenopausal women, so in this group, main risk factors were familial breast cancer history and a medical history of benign breast disease. Moreover, the low study level was also a protective factor.

CONCLUSIONS: Familial history of breast cancer in mothers or sisters was the main risk factor for breast cancer, mainly in premenopausal women, and low study level showed as protective factor.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 281-286

Correspondencia: Prof. P. Ortega Molina.
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid.
Correo electrónico: pomolina@eucmax.sim.ucm.es

Recibido el 28-12-1999; aceptado para su publicación el 20-6-2000

En la actualidad, el cáncer de mama constituye un problema de gran importancia sanitaria en los países desarrollados. En nuestro país es el tumor maligno más frecuente entre la población femenina: una de cada 14 mujeres será diagnosticada de esta enfermedad en algún momento de su vida, y una de cada 31 fallecerá por su causa¹. Es más, la mortalidad por cáncer de mama ha experimentado un aumento de 6,4/100.000 en 1955-1959 a 17,4/100.000 en 1990-1994, confirmándose como la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas²⁻⁴.

El riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad, presentando dos picos de máxima incidencia; el primero tendría lugar entre los 45 y los 50 años (premenopáusico), y el segundo, coincidiendo con el grupo etario de mayor riesgo, entre los 60 y los 79 años³.

Otros factores de riesgo relacionados clásicamente con este proceso incluyen el nivel socioeconómico alto y la residencia en zonas urbanas. Así mismo, también es más frecuente en mujeres solteras⁵.

Uno de los factores de riesgo menos cuestionables para esta enfermedad es la presencia de antecedentes familiares en primer grado. En ocasiones, estos antecedentes reflejan un componente hereditario, estimándose que entre el 5 y el 9% de todas las neoplasias de esta localización pueden ser hereditarias, y podrían llegar a ser hasta de un 25% en el grupo de mujeres menores de 35 años. La detección temprana del proceso en este grupo de población de riesgo se relaciona con la edad, el tipo de parentesco y la asociación con otros tumores, como los cánceres de endometrio, colon y sarcomas^{6,7}.

En la actualidad, los antecedentes personales de enfermedad benigna de la mama no se consideran factores de riesgo de gran relevancia, excepto en aquellos casos en los que se confirma la existencia de hiperplasia con presencia de atipia⁸. Últimamente las publicaciones^{9,10} al respecto destacan la importancia de la

aparición de cicatrices radiales, de manera que las mujeres que presentan esta característica anatomopatológica tendrían, como mínimo, dos veces más riesgo de padecer cáncer que aquellas que no la presentan. A pesar de que histológicamente son lesiones benignas, estas cicatrices radiales se consideran un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama⁹.

También es clásica la relación del cáncer de mama con factores endocrinos y reproductivos, como la nuliparidad y la edad en el primer embarazo, que incrementan el riesgo al menos en un 50%¹¹. La lactancia materna se ha considerado históricamente un factor de protección, aunque en la actualidad sólo puede confirmarse esta asociación para el grupo de mujeres premenopáusicas¹². Así mismo, los factores hormonales endógenos también se han propuesto como variables de riesgo. La menarquia precoz, por debajo de los 11 años, y la menopausia tardía, por encima de los 55, se han implicado en la génesis de este proceso tumoral^{5,13}. Por otro lado, existen controversias acerca del papel que desempeñarían en esta afección diversos factores externos, como determinados estilos de vida, consumo de anticonceptivos orales, tabaco, obesidad y grasas¹⁴⁻¹⁶. Tampoco hay consenso sobre el efecto que produciría el aborto inducido o espontáneo en la aparición del tumor de mama¹⁷.

Recientemente, investigaciones ponen de manifiesto el papel representado por los factores prenatales en el desarrollo del cáncer de mama, constituyendo la exposición intraútero a altas concentraciones de estrógenos el principal factor de riesgo¹⁸. El objetivo del presente estudio ha sido valorar, en una población de mujeres de la Comunidad de Madrid, diversos factores de riesgo y de protección que se dan cita en el desarrollo del cáncer de mama y, posteriormente, determinar si existen diferencias en función del estado pre y posmenopáusico.

Población y métodos

Para la realización del estudio, se ha seguido un diseño de casos y controles, equiparando 1:1, tanto por grupos de edad quinquenal en el momento del diagnóstico como por área sanitaria y por actividad hormonal en el momento del mismo. Los criterios de inclusión definidos respecto a la población accesible fueron: mujer, diagnosticada de *ново* de cáncer de mama, inscrita en el Registro de Tumores del Hospital General Universitario Gregorio Marañón¹⁹ durante el período de tiempo comprendido entre enero de 1990 y diciembre de 1992 y que pertenecía al ámbito de la Comunidad de Madrid. En función de estos criterios, se seleccionaron 459 casos de los 520 incluidos en el registro mencionado. En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyó a aquellas mujeres que habían fallecido al inicio del estudio (96/459), así como las pérdidas (65/459) y los rechazos a participar en él (24/459).

Se definió como «caso» a toda mujer afectada de un tumor de mama, confirmado mediante histología,

TABLA 1

Descripción de la población total del estudio y *odds ratios* (OR) no ajustadas

Variable	Cáncer de mama		OR no ajustadas	
	Sí (n = 274)	No (n = 274)	OR	IC del 95%
Nivel de estudios				
Con estudios	248	224		
Sin estudios	26	50	0,470	0,28-0,78
Edad de menarquia				
≤ 15 años	234	255		
> 15 años	32	16	2,18	1,17-4,07
Número de hijos				
Sin hijos	57	59		
1-2 hijos	116	96	1,25	0,80-1,97
> 2 hijos	101	119	0,88	0,56-1,38
Edad al tener el primer hijo				
≤ 30 años	177	192		
> 30 años	40	23	1,89	1,09-3,28
Consumo de anticonceptivos				
No	227	205		
Sí	47	69	0,61	0,41-0,93
Antecedentes familiares				
No	210	237		
Maternos	56	29	2,18	1,34-3,54
Paternos	8	8	1,13	0,42-3,06
Antecedentes personales				
No	225	239		
Sí	49	35	1,49	0,93-2,38
Índice de Quetelet				
≤ 24	81	80		
> 24	193	194	0,87	0,60-1,27
Consumo de tabaco				
No	238	226		
Sí	36	48	0,71	0,45-1,14
Cantidad de cigarrillos/día				
No	238	226		
≤ 10	14	18	0,54	0,16-1,88
> 10	22	30	0,74	0,45-1,22

cuya fecha de primer diagnóstico correspondió a los años de estudio.

La población final de estudio quedó constituida por un total de 274 casos que satisfacían todos los criterios de inclusión mencionados; de ellas, el 63,9% pertenecían al área de influencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, y el resto a otras áreas sanitarias pero recibían tratamiento en el citado centro hospitalario.

La selección de la población control se realizó equiparando en función del área sanitaria de los casos, puesto que la elección de los controles a partir de los centros de salud de cada una de las áreas resultaba más accesible. Previamente se solicitó la autorización necesaria a los responsables de cada uno de los centros mencionados. Por cada caso se seleccionó un control de forma aleatoria en las salas de espera, equiparando, como ya hemos mencionado, según la edad, el área sanitaria y la actividad hormonal. Se consideró «controles» a aquellas mujeres que no presentaban en el momento del estudio ningún tipo de neoplasia ginecológica tras examen clínico y mamográfico, que fueran de la misma edad, zona geográfica y actividad hormonal que los casos. Se seleccionaron aleatoriamente 274 controles, que hipotéticamente habrían tenido la misma probabilidad de exposición a los distintos factores de riesgo²⁰.

A efectos de satisfacer el objetivo general, se estudió la población en conjunto y dividida en dos grupos, en función de la actividad hormonal en el momento del diagnóstico del cáncer: mujeres premenopáusicas y mujeres posmenopáusicas. Se definió la existencia de menopausia como la cesación permanente de la menstruación durante un mínimo de 12 meses, no debida a otras causas como embarazo o lactancia²¹. En función de esta definición, se estableció un grupo de 93 casos premenopáusicos (33,9%) y un grupo de 181 casos posmenopáusicos (66,1%). Los datos se obtuvieron mediante un cuestionario diseñado *ad hoc* en el que se recogieron todas y cada una de las variables estudiadas. Dicho cuestionario se cumplimentó en los casos y en los controles mediante entrevista personal, previa obtención del consentimiento informado de las participantes y garantizándose en todo momento la total confidencialidad

de los datos recogidos. Así mismo, se contó con la autorización pertinente del Registro de Tumores del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

El cuestionario comprendía preguntas sobre el nivel de estudios, la historia reproductiva (edad de la menarquia, número de hijos, edad al tener el primer hijo, edad de la menopausia y tiempo de actividad hormonal), antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer y segundo grados (mujeres, tanto de la rama materna como paterna), antecedentes personales (mastopatía fibroquística, fibroadenoma y mastitis) y estilos de vida (consumo de anticonceptivos orales, tabaco e índice de Quetelet).

El nivel de estudios se agrupó en cuatro categorías: estudios superiores (nivel 1), estudios medios (nivel 2), estudios primarios (nivel 3) y sin estudios (nivel 4). Posteriormente, para el análisis de regresión logística múltiple, se transformó en una variable *dummy* con dos categorías (1: con estudios, 2: sin estudios), tomándose como referencia para el análisis la categoría «sin estudios». En la población premenopáusica, las dos categorías establecidas fueron: 1: estudios superiores y medios, y 2: estudios primarios y sin estudios, siendo esta última el grupo de referencia. Esta diferencia en la clasificación de la variable se debió a la inexistencia de mujeres pertenecientes a la categoría «sin estudios» en esta población.

Con la información obtenida de los cuestionarios, se elaboró una base de datos mediante el programa informático QUATRO²². El análisis epidemiológico descriptivo se realizó con el paquete SPSS-PC²³ y el análisis de regresión logística mediante el paquete MULTR²⁴.

Para la obtención del modelo final de riesgo, se ha publicado el algoritmo progresivo (método *forward*), con el que se pasa de modelos simples de riesgo a modelos complejos, en los que se establece como condición de entrada de una nueva variable un valor $p < 0,05$.

Se obtuvo un modelo de regresión logística múltiple para el conjunto de mujeres del estudio, para las mujeres premenopáusicas y para la población de mujeres posmenopáusicas, y se calcularon las *odds ratio* (OR) ajustadas en cada caso.

Resultados

Población total de mujeres

La edad media fue de 57,69 años para los casos y de 56,59 años para los controles. Como se ha explicado en «Población y métodos», la edad fue una de las condiciones de equiparamiento, por lo que no se pudo analizar posteriormente.

En la **tabla 1** se describe la población total, así como los riesgos estimados individualmente para cada una de las variables de estudio. Actuaron como factores de riesgo la edad de la menarquia posterior a los 15 años, la primiparidad por encima de los 30 y la existencia de antecedentes familiares maternos; y como factores de protección, el no haber cursado estudios, así como el consumo de anticonceptivos orales.

A continuación se obtuvieron las OR ajustadas, que confirmaron las relaciones descritas de manera individual (**tabla 2**).

Población de mujeres premenopáusicas

La edad media fue de 43,6 años para el grupo de casos y de 43,76 años para el de controles.

En la **tabla 3** se describen las características y los riesgos estimados individualmente para cada una de las variables de estudio, en este grupo de población. En este caso, los antecedentes familiares maternos y los antecedentes personales de enfermedad benigna de la mama se comportaron como factores de riesgo, mientras que se mostró como factor de protección el nivel inferior o igual a estudios primarios. Posteriormente las OR ajustadas confirmaron las relaciones descritas de manera individual (**tabla 4**).

Población de mujeres posmenopáusicas

La edad media para esta población fue de 64,92 y 63,19 años, para los casos y los controles, respectivamente.

La descripción de la población de mujeres posmenopáusicas, así como el análisis individual de las variables estudiadas, se expone en la **tabla 5**. En ella se observa cómo, al igual que en el modelo para la población global, los antecedentes familiares maternos, la edad de la menarquia posterior a los 15 años y tener el primer hijo con más de 30 años se comportaron como factores de riesgo, mientras que no haber cursado estudios así como el consumo de anticonceptivos orales actuaron como factor de protección.

Posteriormente, se obtuvieron las OR ajustadas, que se exponen en la **tabla 6**, confirmándose como factor de riesgo los tres ya mencionados en el análisis individual y como factores de protección la categoría «sin estudios». Sin embargo, la variable consumo de anticonceptivos

TABLA 2

Odds ratios (OR) ajustadas para la población total del estudio

Variable	OR ajustadas*	IC del 95%
Edad de menarquia > 15 años	2,08	1,08-3,99
Edad al tener el primer hijo > 30 años	2,02	1,13-3,60
Antecedentes familiares maternos	2,22	1,34-3,67
Sin estudios	0,42	0,24-0,73
Consumo de anticonceptivos orales	0,61	0,39-0,94

*Ajustadas por edad, edad de menarquia, número de hijos, edad al primer hijo, consumo de anticonceptivos orales, consumo de tabaco, índice de Quetelet.

TABLA 3

Descripción de la población de mujeres premenopáusicas y odds ratios (OR) no ajustadas

Variable	Cáncer de mama		OR no ajustadas	
	Sí (n = 93)	No (n = 93)	OR	IC del 95%
Nivel de estudios				
Estudios medios y superiores	51	36		
Sin estudios y primarios	42	57	0,52	0,29-0,93
Edad de menarquia				
≤ 15 años	87	89		
> 15 años	6	4	1,53	0,42-5,62
Número de hijos				
Sin hijos	20	22		
1-2 hijos	44	42	1,15	0,55-2,41
> 2 hijos	29	29	1,10	0,49-2,43
Edad al tener el primer hijo				
≤ 30 años	64	64		
> 30 años	9	7	1,28	0,45-3,66
Tiempo de actividad hormonal				
< 20 años	10	8		
20-25 años	10	9	0,89	0,24-3,24
26-30 años	17	24	0,56	0,18-1,73
> 30 años	56	52	0,86	0,31-2,35
Consumo de anticonceptivos				
No	58	48		
Sí	35	45	0,64	0,36-1,15
Antecedentes familiares				
No	67	82		
Maternos	22	10	2,69	1,19-6,07
Paternos	4	1	4,89	0,53-44,84
Antecedentes personales				
No	70	81		
Sí	23	12	2,21	1,03-4,78
Índice de Quetelet				
≤ 24	37	38		
> 24	51	53	0,99	0,54-1,79
Consumo de tabaco				
No	67	63		
Sí	26	30	0,81	0,43-1,52
Cantidad de cigarrillos/día				
No	67	63		
≤ 10	7	11	0,60	0,22-1,64
> 10	19	19	0,94	0,45-1,93

TABLA 4

Odds ratios (OR) ajustadas para la población premenopáusica

Variable	OR ajustadas*	IC del 95%
Antecedentes familiares maternos	2,65	1,15-6,08
Antecedentes personales	2,36	1,07-5,20
Estudios primarios y sin estudios	0,52	0,28-0,95

*Ajustadas por edad, edad de menarquia, tiempo de actividad hormonal, número de hijos, edad al primer hijo, consumo de anticonceptivos orales, consumo de tabaco, índice de Quetelet.

orales, que en el análisis individual fue significativa, no se confirmó como factor de protección en el análisis ajustado.

Discusión

Es bien conocido que los antecedentes familiares constituyen uno de los princi-

pales factores de riesgo para el cáncer de mama. Esto se corrobora claramente en nuestro trabajo, especialmente en la población premenopáusica, en la que los antecedentes familiares maternos se comportaron ya en el análisis individual como un claro factor de riesgo, resultado que se mantuvo en el análisis ajustado

TABLA 5

Descripción de la población de mujeres posmenopáusicas y odds ratios (OR) no ajustadas

Variable	Cáncer de mama		OR no ajustadas	
	Sí (n = 181)	No (n = 181)	OR	IC del 95%
Nivel de estudios				
Con estudios	155	136		
Sin estudios	26	45	0,50	0,29-0,86
Edad de menarquia				
≤ 15 años	147	166		
> 15 años	26	12	2,44	1,19-5,02
Número de hijos				
Sin hijos	37	37		
1-2 hijos	72	54	1,33	0,75-2,37
> 2 hijos	72	90	0,80	0,46-1,38
Edad al tener el primer hijo				
≤ 30 años	113	128		
> 30 años	31	16	2,19	1,14-4,22
Edad de menopausia				
< 40 años	11	12		
40-50 años	72	81	1,01	0,43-2,39
> 50 años	98	88	1,25	0,51-3,04
Causa de menopausia				
Espontánea	154	151		
Quirúrgica	27	30	0,88	0,55-1,55
Tiempo de actividad hormonal				
≤ 40 años	146	148		
> 40 años	24	30	0,81	0,45-1,45
Consumo de anticonceptivos				
No	169	157		
Sí	12	24	0,46	0,22-0,96
Antecedentes familiares				
No	143	155		
Maternos	34	19	1,94	1,05-3,55
Paternos	4	7	0,61	0,17-2,16
Antecedentes personales				
No	155	158		
Sí	26	13	1,15	0,63-2,10
Índice de Quetelet				
≤ 24	44	42		
> 24	108	127	0,81	0,49-1,33
Consumo de tabaco				
No	171	163		
Sí	10	18	0,53	0,23-1,18
Cantidad de cigarrillos/día				
No	171	163		
≤ 10	7	7	0,95	0,32-2,77
> 10	3	11	0,26	0,07-0,94

TABLA 6

Odds ratios (OR) ajustadas para la población posmenopáusica

Variable	OR ajustadas*	IC del 95%
Edad de menarquia > 15 años	2,36	1,12-4,97
Edad al tener el primer hijo > 30 años	2,23	1,12-4,45
Antecedentes familiares maternos	1,96	1,04-3,69
Sin estudios	0,49	0,27-0,88
Consumo de anticonceptivos orales	0,52	0,24-1,12

*Ajustadas por edad, edad de menopausia, causa de la menopausia, tiempo de actividad hormonal, número de hijos, antecedentes personales, consumo de tabaco e índice de Quetelet.

(OR = 2,65, intervalo de confianza [IC], 1,15-608).

Como recogen diferentes estudios sobre el tema, hasta un 10% de estos tumores se atribuyen a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2²⁵, y especialmente el riesgo asociado a la presencia familiar del gen BRCA1 explicaría un 59% de los cánceres ocurridos antes de los 50 años, de lo que podemos deducir que el mayor riesgo en estas familias sería para el cáncer de mama premenopáusico²⁶.

Si tenemos en cuenta el tipo de parentesco familiar, los antecedentes de primer grado se relacionan con un mayor riesgo de aparición del tumor²⁷, mientras que los antecedentes familiares de segundo grado no influyen de manera importante. En cualquier caso, los antecedentes maternos implican un mayor riesgo que los paternos²⁸.

Al analizar a las mujeres globalmente, al igual que cuando se consideró el grupo de las mujeres posmenopáusicas, los antecedentes familiares maternos determi-

naron una OR de 2,22 (IC, 1,34-3,6) y una OR de 1,96 (IC, 1,04-3,69), respectivamente, en el análisis ajustado. En cuanto a los antecedentes familiares paternos (considerando como tales los casos de cáncer de mama en mujeres emparentadas por vía paterna), no constituyeron un factor de riesgo en ninguno de los grupos.

Respecto a los antecedentes personales, en nuestro estudio se comportaron como factor de riesgo para la población premenopáusica, con una OR de 2,36 (IC, 1,07-5,20). Al preguntar sobre el tipo de antecedente, en ningún caso se había confirmado el diagnóstico de hiperplasia, que constituye la principal enfermedad de riesgo, siendo la mayoría de ellas etiquetadas como mastopatías fibroquísticas (57,1%). La enfermedad benigna podría considerarse un paso intermedio en la progresión hacia el cáncer invasivo o hacia lesiones tanto benignas como malignas que pueden compartir factores de riesgo comunes²⁹.

Se ha postulado la existencia de una asociación entre el cáncer de mama y el nivel socioeconómico alto, probablemente por la relación de esta variable con el nivel cultural y educacional y con unos hábitos y estilos de vida diferentes³⁰. En nuestro trabajo, no se ha medido el nivel socioeconómico como tal, al ser una variable compleja y difícil de cuantificar. En su lugar, se ha utilizado el nivel de estudios, más sencillo de valorar y que, como se recoge en el Informe de un Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología³¹, es un indicador aproximado del nivel socioeconómico, por su fuerte asociación con los ingresos y el nivel de vida. En todos los casos, el mayor nivel de estudios se comportó como factor de riesgo para el cáncer de mama en cada categoría (tablas 2, 4 y 6).

Existe una gran controversia a la hora de explicar el papel etiológico del factor socioeconómico, por su complejidad. El aumento de la incidencia en las mujeres de clases más favorecidas, la mayoría profesionales cualificadas, podría en parte relacionarse con las bajas tasas de natalidad y otras características reproductivas especiales de este grupo^{2,32}. Otro hecho que debe considerarse sería su mayor participación en los programas de cribado del cáncer de mama³³, que se acompañaría de un mayor número de diagnósticos en estadios tempranos y una mejor supervivencia.

En relación con la edad de la menarquia, su inicio precoz constituye uno de los principales factores endógenos de riesgo para el tumor estudiado³⁴. Curiosamente, en nuestro trabajo se comportó como factor de riesgo la edad tardía de la menarquia (> 15 años), incluyéndose esta variable en la población general y posme-

nopáusica, en el modelo final de riesgo. Sin embargo, no se confirmó la asociación en las mujeres premenopáusicas (OR: 1,53; IC, 0,41-5,62).

Otros estudios demuestran que el mayor riesgo asociado a una menarquia tardía se relacionaría quizás con otros factores, como la obesidad y la alimentación en la infancia y adolescencia. Así, la obesidad y la dieta en estas etapas de la vida pueden provocar una hiperinsulinemia acompañada de una insulinoresistencia en los receptores celulares; si bien inicialmente este hecho actuaría como protector (anovulación, esteroidogénesis anormal), al mantenerse produciría una mayor concentración del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1), causando una mayor actividad proliferativa del tejido mamario³⁵.

Azzena et al³⁶ consideran que otro importante factor de riesgo es el tiempo de actividad hormonal, estableciendo el límite a partir de los 30 años de actividad ovárica. Así, una menarquia temprana con rápida instauración de ciclos regulares, unida a una menopausia tardía, aumentaría el doble el riesgo de desarrollar cáncer de mama, en comparación con una vida media de actividad hormonal menor o igual a 30 años³⁶. En nuestra población premenopáusica, el tiempo de actividad calculado a los 20, 25 y 30 años se comportó *a priori* como un factor de protección (OR: 0,88, 0,56 y 0,86, respectivamente), pero los intervalos de confianza no fueron significativos. Para la población de mujeres general y posmenopáusicas, esta variable no aportó nada de interés a la asociación.

Sin embargo, sí se definió como factor de riesgo la edad superior a los 30 años al tener el primer hijo, tal y como ha sido descrito por numerosos autores^{37,38}. La disminución del riesgo, relacionada con la maternidad precoz, podría deberse a una maduración temprana del tejido mamario por los cambios hormonales asociados a un embarazo a término, que sería protectora al disminuir la susceptibilidad del epitelio ante futuros procesos displásicos³⁷. A este respecto hay que precisar que la primiparidad añosa se comportó como factor de riesgo en las mujeres posmenopáusicas y en la población general, relación que no se confirmó en la población de mujeres premenopáusicas.

En relación con el consumo de anticonceptivos orales, también existen importantes controversias. Es bien conocido que los anticonceptivos orales producen una estimulación de la actividad proliferativa de las células madre del epitelio lobular, mientras que la progesterona, a su vez, incrementa el crecimiento de las células alveolares³⁹. En nuestra población premenopáusica no se confirmó la asociación entre el consumo de anticoncep-

tivos orales y cáncer de mama. Sin embargo, en el resto de los grupos este factor se comportó individualmente como protector, manteniéndose como tal en el análisis ajustado sólo cuando consideramos el conjunto total de población (tablas 2 y 4).

Profundizando en el tema y a tenor de los últimos datos aportados, entre otros, por el Grupo Colaborativo en Factores Hormonales y Cáncer de Mama³⁹, podríamos plantearnos tres importantes cuestiones. En primer lugar, ¿el cáncer de mama se relaciona con el tipo de hormona anticonceptiva, la vía de administración o la dosis? Con los datos disponibles se demuestra que ninguna de estas características se relaciona con el cáncer^{39,40}. La segunda cuestión hace referencia a si existen determinados grupos de usuarias en las que pueda demostrarse un incremento del riesgo; de nuevo debemos contestar negativamente, dados los datos aportados por el grupo de trabajo referido. Finalmente, podemos preguntarnos si los contraceptivos se relacionan con alguna característica específica del tumor de mama y, curiosamente, estos autores encuentran que los casos detectados entre las usuarias están más localizados, lo que induce a pensar que el aumento aparente de la incidencia se debería, probablemente, a un diagnóstico mejor y más temprano en estas mujeres al estar más vigiladas por los servicios sanitarios⁴⁰. Teniendo en cuenta estos hechos y las conclusiones planteadas por estudios recientes sobre el patrón de mortalidad desfavorable en España por este proceso⁴¹, sería conveniente replantearse el estudio en grupos con mayor tamaño muestral, y con diseño de base poblacional, que permitan profundizar en el análisis de las cuestiones más controvertidas, a fin de contribuir a disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moreno V, Sánchez V, Galcerán J, Borrás JM, Borrás J, Bosch FX. Riesgo de enfermar y morir por cáncer en Cataluña. Med Clin (Barc) 1998; 110: 86-93.
- Vioque J, Ferrer PJ, Bolúmer 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: 41-44.
- Izquierdo A, Viladiu P, Borrás J, Galcerán J, Borrás JM, Dorca J et al. El riesgo del cáncer de mama en Cataluña. Med Clin (Barc) 1996; 107: 410-413.
- Navarro JF, Vioque J, Cuchí C, Crespo B, De las Heras EM, Ros JM et al. Supervivencia del cáncer de mama en Zaragoza (1960-1990) en relación con la edad, estadio clínico y período de tiempo de diagnóstico. Med Clin (Barc) 1995; 105: 721-727.
- Higgison J, Muir CS, Muñoz N. Human cancer epidemiology and environmental causes. Monographs on Cancer Research. Londres: Cambridge, 1992.
- Brunet J, Alonso MC, Ojeda B. Cáncer de mama hereditario: bases genéticas y características clínicas. Med Clin (Barc) 1994; 103: 623-627.
- Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espie M, Janiaud P et al. [INSERM-FNCLCC collective expert's report]. Recommendations for management of women having a genetic risk of developing breast and/or ovarian cancer. National Federation of Centers of the Fight Against Cancer. Ann Endocrinol Paris 1998; 59: 470-484.
- McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. Histologic types of benign breast disease and the risk factors for breast cancer. Cancer 1992; 69: 1408-1414.
- Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. N Engl Med J 1999; 340: 430-436.
- Liberman L, Sama M, Susnik B, Rosen PP, La Trenta LR, Morris EA et al. Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. Am J Roentgenol 1999; 173: 291-299.
- Leon DA. A prospective study of the independent effects of parity and age at first birth on breast cancer incidence in England and Wales. Int J Cancer 1989; 43: 986-991.
- Furberg H, Newman B, Moorman P, Millikan R. Lactation and breast cancer risk. Int J Epidemiol 1999; 28: 396-402.
- Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Boccione L. Menstrual and reproductive factors and breast cancer women with family history of the disease. Int J Cancer 1992; 57: 667-681.
- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Amadori D, Filiberti R et al. Oral contraceptives and breast cancer: a cooperative Italian Study. Int J Cancer 1995; 60: 163-167.
- Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun J, Heath CW. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. Am J Epidemiol 1994; 139: 1001-1007.
- Gaard M, Tretli S, Loke EB. Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. Int J Cancer 1995; 63: 13-17.
- Bartholomew LL, Grimes DA. The alleged association between induced abortion and risk of breast cancer: biology or bias? Obstet Gynecol Surv 1998; 53: 708-714.
- Weiss HA, Putschman NA, Brinton LA, Brogan D, Coates RJ, Gammon MD et al. Prenatal and perinatal risk factor for breast cancer in young women. Epidemiology 1997; 8: 181-187.
- Sistema de intercambio de datos de cáncer. Manual de procedimiento. Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Madrid: Comunidad de Madrid. 1994.
- Schlesselman JJ, Stolley PD. Planning and conducting a study. En: Schlesselman JJ, editor. Case-control study. Nueva York: Oxford University Press, 1982.
- Sower MR, La Pietra MT. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. Epidemiol Rev 1995; 17: 287-302.
- Quatro Por. Borland. Scotts Valley CA, USA 1990.
- Norusis MJ. SPSS. Base System para Windows. Ver. 6.0.1. Licencia n.º 30856/58171/23051/08465/6139.
- Campos-Filho NBS, Franco EI. A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. Am J Epidemiol 1989; 129: 439-444.
- Pineda del Villar L. Familiar predisposition to breast cancer [revisión]. Invest Clin 1998; 39: 53-65.
- Díez O, Del Río E, Domènech M, Hernández EM, Sanz J, Brunet J et al. Mutaciones en el gen BRCA1 en mujeres españolas jóvenes con cáncer de mama. Med Clin (Barc) 1999; 112: 51-54.
- De Sanjosé S, Viladiu P, Cordon 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.
- Byrne C, Brinton LA, Haile RW, Schairer C. Heterogeneity of the effect of family on breast cancer risk. Epidemiology 1991; 2: 276-284.

29. Palli D, Rosselli del Turco M, Simoncini R, Bianchi S. Benign breast disease and breast cancer: a case control study a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991; 47: 703-706.
30. Barbone F, Filiberti R, Franceschi S, Talamini R, Conti E, Montella M et al. Socioeconomic status, migration and the risk of breast cancer in Italy. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 479-487.
31. Dardet CA, Alonso J, Domingo A, Regidor E. La medición de la clase social en ciencias de la salud. Informe de un grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: S.G. Editores, S.A., 1995.
32. Pollan M, Gustavsson P. High risk occupations of breast cancer in the Swedish female working population. *Am J Public Health* 1999; 89: 875-881.
33. Deshaw DD, Loring L, True SJ, Momrow DC, Liberman L, Morris EA. A comparison of screening mammography results from programs for women of different socioeconomic status. *Cancer* 1998; 82: 1692-1697.
34. Peeters PHM, Verbeek ALM, Krol A, Matthyssen MMM, Waard F. Age at menarche and breast cancer risk in nulliparous women. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 33: 55-61.
35. Stoll BA. Teenage obesity in relation to breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1035-1040.
36. Azzena A, Zen T, Ferrar A, Brunetti V, Vasile C, Marchetti M. Risk factors for breast cancer. Case-Control Study results. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 5: 386-392.
37. Pathak DR, Whittemore AS. Combined effects of body size, parity, and menstrual events on breast cancer incidence in seven countries. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 153-168.
38. Sellers TA, Potter JD, Severson RK, Bostick RM, Nelson CL, Kushi LH et al. Difficulty becoming pregnant and family as interactive risk factors for postmenopausal breast cancer: the Iowa low Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 21-28.
39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 1996; 54 (Supl 3): 1-106.
40. Westhoff CL. Oral contraceptives and breast cancer. Resolution emerges [editorial]. *Contraception* 1996; 54: i-ii.
41. Fernández E, Borrás JM, Levi F, Schiaffino A, García M, La Vecchia C. Mortalidad por cáncer en España, 1955-1995. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 449-451.