

Ignacio Zapardiel Gutiérrez^a
José Schneider Fontán^b

595

¿Sabemos qué causa el cáncer de mama? Influencia actual de los diferentes factores de riesgo

Do we know the cause of breast cancer? Current influence of the different risk factors

^aServicio Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España.

^bUniversidad Rey Juan Carlos. Facultad Ciencias de la Salud. Madrid. España.

Correspondencia:

Dr. I. Zapardiel Gutiérrez.

Servicio Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina.

Maestro Vives, 2. 28009 Madrid. España.

Correo electrónico: ignaciozapardiel@hotmail.com

Fecha de recepción: 25/6/2008.

Aceptado para su publicación: 1/9/2009.

RESUMEN

El cáncer de mama es la enfermedad maligna no dermatológica más frecuente en las mujeres de todo el mundo. Su incidencia se ha ido incrementando; cada año se diagnostican en el mundo 1.151.000 casos nuevos casos. En la actualidad, puede considerarse un problema sanitario de características epidémicas, ya que se estima que 1-2 mujeres de cada 10 desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida. Además, es la primera causa de muerte entre las mujeres en el mundo. En los últimos años, se han realizado multitud de trabajos encaminados a aclarar las causas últimas de esta enfermedad. En esta revisión de la bibliografía científica, presentamos el estado actual de los factores de riesgo del cáncer de mama, así como su influencia en el desarrollo de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama. Factores de riesgo. Neoplasias de mama.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common malignancies among women. Its incidence is increasing, with 1,151,000 new cases diagnosed every year. Nowadays, it could be considered an epidemic disease because it is estimated that 1-2 women in every 10 will develop this cancer during their lives. Moreover, it is the first cause of death among women worldwide. A lot of work has been carried investigating the causes of breast cancer in the last few years. We have carried out a review of the scientific literature concerning the current situation of risk factors for breast cancer, and their influence in the development of the illness.

KEY WORDS

Breast cancer. Risk factors. Breast neoplasms.

596 INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la enfermedad maligna no dermatológica más frecuente en las mujeres de todo el mundo^{1,2}. Su incidencia se ha ido incrementando en todos los países occidentales; cada año se diagnostican en el mundo 1.151.000 casos nuevos casos^{3,4}. En la actualidad, puede considerarse un problema sanitario de características epidémicas, ya que se estima que 1-2 mujeres de cada 10 desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida, dato que no ha variado en los últimos 15 años⁵⁻⁹. Además, es la primera causa de muerte entre las mujeres en el mundo¹⁰.

En España, la incidencia asciende a 16.000 nuevos casos anuales^{2-4,11}. Esto supone casi un 10% del total de diagnósticos de cáncer en nuestro país. Con respecto a la tasa de mortalidad española por esta causa, está en torno a 15,9 muertes por 100.000 habitantes/año¹²⁻¹⁴ (fig. 1). Esta mortalidad ha ido creciendo, dato que se correlaciona con las estadísticas del ámbito mundial.

Con respecto a la supervivencia de estas pacientes, los datos indican que la supervivencia global al año del diagnóstico del cáncer de mama asciende al 95,4% y disminuye al 80,3% a los 5 años¹⁵.

En los últimos años, hemos asistido a un aumento en el volumen de estudios, ensayos clínicos y publicaciones relacionados con la etiología, biología molecular, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, lo cual implica un aumento de las expectativas de comprender mejor la historia natural y el comportamiento clínico de la enfermedad que, esperemos, acabe redundando en una caída de las tasas de mortalidad por esta afección.

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA HUMANO

El cáncer de mama ha sido objeto de infinidad de estudios acerca de los posibles factores de riesgo, tanto endógenos como exógenos, que influyen en su aparición. Actualmente, se desconoce la causa que lo desencadena, pero cada día se sabe más acerca de la multitud de factores que influyen en su formación. Son pocos los factores de riesgo que tienen una prevalencia más alta del 10-15%, aunque se ha visto que algunos de ellos, pese a tener una prevalencia baja, se asocian fuertemente a la aparición de este tipo de cáncer¹⁶. Además, hay que tener en cuenta que sólo el 30% de los cánceres pueden atribuirse a factores de riesgo conocidos¹⁷.

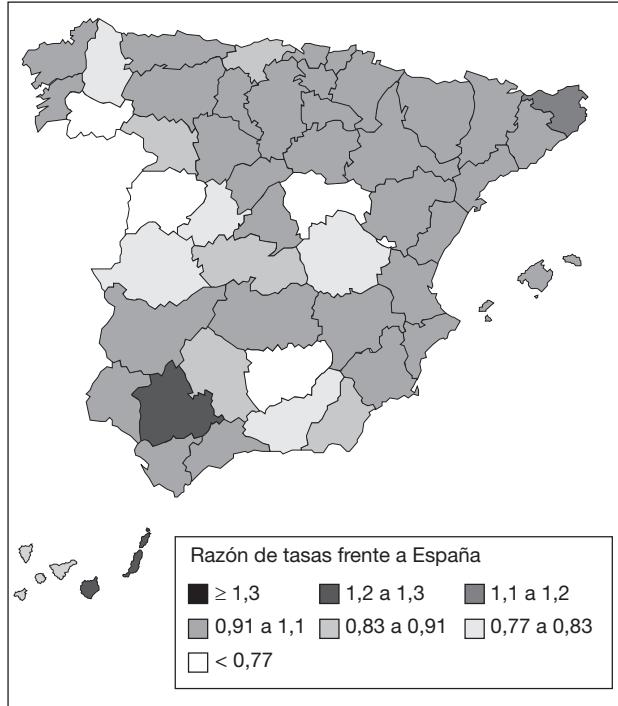


Figura 1. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de mama en España 1996-2000 (Ministerio Sanidad y Consumo, 2005).

ción de este tipo de cáncer¹⁶. Además, hay que tener en cuenta que sólo el 30% de los cánceres pueden atribuirse a factores de riesgo conocidos¹⁷.

En la práctica habitual, intentar determinar el riesgo individual de cada paciente de presentar cáncer de mama puede ser algo muy útil, de modo que se pueda planificar un control mamario adecuado¹⁸.

Los factores de riesgo más importantes se pueden dividir en: factores ambientales, factores hormonales, factores genéticos y lesiones mamarias precursoras.

Factores ambientales

Alimentación

Se han observado variaciones en la incidencia del cáncer de mama en países cuyas costumbres alimentarias son diferentes. Además, se ha comprobado que mujeres nativas de países con baja incidencia,

como China y Japón, al emigrar a países de alta incidencia, como EE. UU. y Canadá, aumentaron significativamente su incidencia, aproximándose a la del país de adopción. Esto se debe, probablemente, a que estas mujeres adoptaron el estilo de vida y alimentación del país donde se trasladaron¹⁹.

La estatura elevada y el índice de masa corporal (IMC), ambos ligados a una buena alimentación, apoyan la hipótesis de la relación entre cáncer de mama y dieta. La primera, porque se sabe que un aporte de proteínas temprano aumenta la secreción de hormona del crecimiento, la cual induce la síntesis hepática de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), que es un factor de crecimiento para las células tumorales. Con respecto al IMC, las mujeres obesas tienen un riesgo 50% mayor de padecer cáncer de mama; esto se debe a la mayor expresión de aromatasa en el tejido adiposo que provoca la formación de altas concentraciones de estrona, estrógeno extragonadal que favorece la aparición de la afección²⁰.

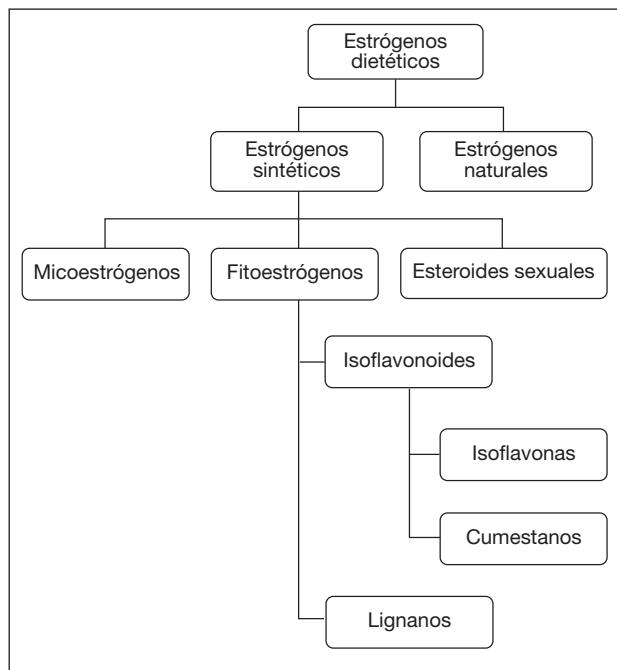
También se ha estudiado el papel protector de la dieta en la aparición del cáncer de mama, de modo que una dieta rica en productos vegetales, con fruta fresca y baja en calorías, así como el aumento en la práctica de ejercicio físico, ha llevado a una reducción de la incidencia de cáncer en estas pacientes, probablemente debido a un descenso del IMC^{21,22}.

De los datos expuestos anteriormente, se desprende que cada macronutriente ingerido tiene un papel. Con respecto a las proteínas, ya se ha expuesto su papel en el crecimiento que aboca finalmente a la formación de IGF-1. Fuera del papel en el crecimiento, se ha demostrado que el consumo de carne también influye en el riesgo, probablemente por otras vías²³. Además, hay que tener en cuenta que el consumo de carne roja, frita o asada, contiene aminas heterocíclicas que se liberan a altas temperaturas, que son potentes mutágenos y carcinógenos en animales de experimentación²⁴. Esto hace que la carne sea un probable promotor de la carcinogénesis mamaria, aumentando el riesgo de carcinoma ductal infiltrante hasta 4 veces, mientras que se observó una asociación negativa con el resto de tipos de cáncer mamario²⁵. Los lípidos son los que aportan más calorías a la dieta (9 Kcal/g), casi el doble que las proteínas y glúcidios, y contribuyen al aumento del IMC. Además, se ha observado que el consumo de ácidos grasos saturados aumenta el

riesgo hasta 3,3 veces²⁶. Sin embargo, el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, como los del aceite de oliva, se asocia a una disminución del riesgo que es hasta del 21% en las categorías de consumo más elevadas. Con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados, como los que contiene el pescado azul, se ha visto que no parecen aumentar el riesgo de cáncer mamario²⁷. De hecho, ya hay muchos estudios que sugieren el efecto protector de algunos de estos, como los ácidos omega-3^{28,29}, ya que no sólo aportan una citotoxicidad directa sobre las células tumorales, sino que además se ha comprobado que son potenciadores del efecto quimioterápico de algunas sustancias, como el paclitaxel³⁰ o el trastuzumab, en este último caso mediante la regulación de la expresión de la proteína HER2³¹. Con respecto a los glúcidios, no se ha observado una asociación clara, aunque pueden tener cierto papel potenciador del riesgo en determinadas circunstancias, como en mujeres posmenopáusicas con algún factor de riesgo añadido, como la terapia hormonal sustitutiva^{32,33}. Por otra parte, se ha llegado a la conclusión de que las dietas ricas en fibra previenen la aparición del cáncer de mama, bien por el menor aporte calórico o por la eliminación vía fecal de los estrógenos conjugados en el hígado³⁴. Los alimentos susceptibles de reducir el riesgo por su alto contenido en fibra, y los que más se han estudiado, son los cereales y las legumbres. De estas últimas, destaca la soja, legumbre un tanto especial, ya que contienen fitoestrógenos. Los fitoestrógenos presentan una analogía estructural con los estrógenos de los mamíferos (fig. 2) y, a pesar de ello, parecen estar asociados a una reducción del riesgo que se añadiría al de la fibra¹⁹.

Esto se ha demostrado con multitud de estudios en mujeres asiáticas consumidoras de productos derivados de la soja³⁵⁻³⁷. El mecanismo de acción parece estar relacionado con el receptor nuclear estrogénico beta, por el que los fitoestrógenos tienen mucha afinidad. Al unirse a él, actuarían como antagonistas estrogénicos; además, también actúan como inhibidores de la aromatasa y de la topoisomerasa, deteniendo la proliferación de las células malignas¹⁹.

Otros alimentos que se deben tener en cuenta son las frutas y verduras que, aunque tienen poca fibra, destacan por su alto contenido en vitaminas, y de estas, las que reducen más el riesgo son las an-

**Figura 2.** Clasificación de los fitoestrógenos.

tioxidantes A, C y E; producen regulación de la diferenciación y proliferación de las células epiteliales y además son potentes inductores de la apoptosis³⁸⁻⁴¹. Por último, otros alimentos que parecen reducir el riesgo de presentar cáncer de mama son la leche y derivados, aves, patatas, café y té⁴²⁻⁴⁴.

Es importante mencionar que, a la vez que la mayoría de los trabajos parecen indicar una relación entre la dieta y el riesgo de cáncer mama, algunos trabajos actuales sugieren que falta evidencia científica para realizar esta afirmación⁴⁴.

Sin embargo, la mayoría de los autores está de acuerdo en que de todos los factores de riesgo para al cáncer de mama, los relacionados con la dieta adquieren una gran relevancia debido a que se pueden modificar. Por ello es necesaria la educación al respecto durante la infancia, para llevar una dieta saludable en ese período y en la vida adulta.

Masa corporal

Se ha comprobado que el IMC se relaciona negativamente con el riesgo de cáncer de mama en la mujer premenopáusica^{45,46}. Además, también hay

evidencia de que esta relación es mucho más intensa y positiva en las mujeres posmenopáusicas, aunque hay muchos autores que abogan por un aumento del riesgo claro y significativo en ambos grupos junto con una menor supervivencia una vez realizado el diagnóstico⁴⁷. Esto se puede deber a la función endocrina de esta grasa en cada etapa de la vida. Conviene recordar la mayor expresión de aromatasa en el tejido adiposo que provoca la formación de estrona, que predispone al cáncer de mama⁴⁸.

Además, la distinta distribución de grasa corporal que se observa en cada rango de edad también influye, de modo que se ha observado relación positiva entre el peso a los 30 años de edad y el riesgo de cáncer de mama, así como la ganancia ponderal desde los 18 años hasta la menopausia^{49,50}. En cambio, la pérdida de peso antes de la menopausia se relaciona con un descenso del riesgo^{51,52}.

Actividad física

Los estudios realizados hasta hace varios años mostraban información contradictoria, pero ya en las primeras publicaciones de este siglo se ha observado una reducción del riesgo relacionada con la realización de actividad física de ocio, iniciada en la adolescencia. De ahí en adelante, es decir en los últimos 5 años, se ha afianzado la idea de que la realización de actividad física reduce significativamente el riesgo de cáncer de mama⁵³. Además, también hay autores que defienden que la realización de ejercicio moderado, andando de 3 a 5 h a la semana, aumenta la supervivencia considerablemente en pacientes ya diagnosticadas de cáncer de mama⁵⁴.

Los mecanismos de acción por los que este beneficio se produce son varios. En primer lugar, tenemos el gasto de energía que el ejercicio supone, evitando el sobrepeso y la obesidad que, como ya hemos afirmado, aumentan el riesgo. Además, el ejercicio tiene un papel específico sobre la resistencia a la insulina, facilitando el transporte de glucosa al músculo y su utilización^{19,55}. El mecanismo íntimo sería mediante el uso del IGF-1 circulante a través de su unión a las proteínas transportadoras, las IGFBP⁵⁶ (proteínas de unión de factores de crecimiento tipo insulina). Por ello, el biomarcador más relacionado con el cáncer de mama a este respecto

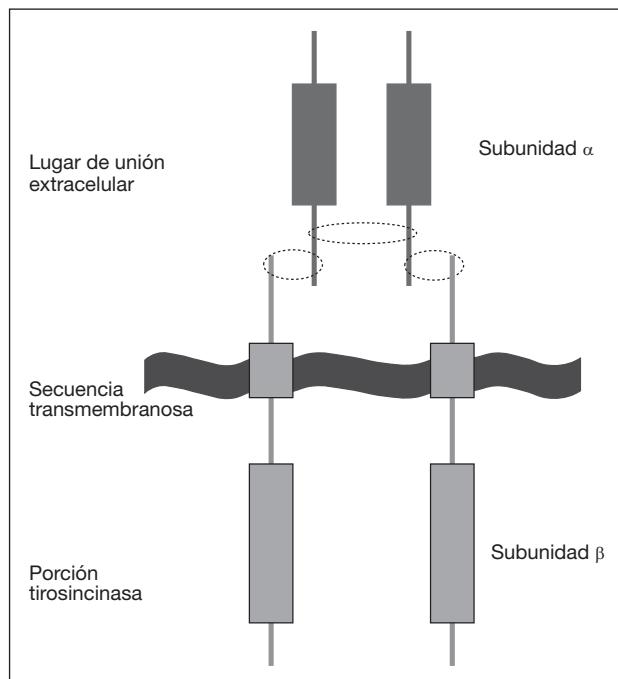


Figura 3. Estructura polipeptídica del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

es el IGF-1 circulante, que está significativamente aumentado en pacientes con cáncer de mama y se asocia a un incremento del riesgo de presentarlo en pacientes no diagnosticadas, ya que este polipéptido se comporta como un potente inductor del crecimiento y la diferenciación celular (fig. 3).

Sin embargo, la IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, la leptina y el péptido C no parecen tener esta relación tan clara, ya que los datos de los distintos estudios son muy discordantes, si bien es cierto que, para algunos autores, el aumento de IGFBP-3 podría reducir el riesgo, esta sería la principal de las proteínas transportadoras antes citadas⁵⁷⁻⁶⁰.

Estrés

No se dispone de una evidencia clara que relacione el estrés con la aparición de cáncer de mama. Disponemos de diversos trabajos que abogan por un incremento del riesgo en aquellas pacientes sometidas a estrés psicológico, bien por acontecimientos desagradables ocurridos en su vida, o bien por estrés en el trabajo diario⁶¹⁻⁶³. Son menos los trabajos

que defienden la no influencia del estrés en el riesgo^{64,65}; algunos de estos autores, se retractan en estudios posteriores, reconociendo la influencia del estrés en el incremento del riesgo⁶⁶. Además, hay algún trabajo reciente que concluye que una historia de estrés crónico disminuye significativamente la incidencia de cáncer de mama, sobre todo en las mujeres posmenopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo. El mecanismo de actuación sería mediante la disminución de la actividad ovárica a causa del estrés que conllevaría una reducción de los estrógenos circulantes^{67,68}. Sin embargo, bibliografía científica más reciente alude al hecho de que una vez instaurada la afección, su progresión sí se ve favorecida por hechos traumáticos o estresantes en la vida de la paciente debido a una afectación de los ejes hipotálamo-hipofisario y corticosuprarrenal^{69,70}.

Tabaco

La relación del tabaquismo con el cáncer de mama parece tener es una base fisiopatológica en los polimorfismos genéticos individuales, que hacen que cada persona tenga una susceptibilidad diferente del efecto del tabaco en su organismo. En lo referente al carcinoma mamario, la base parece estar en las modificaciones genéticas que afectan a la actividad de las enzimas de fase I y II, encargadas de la eliminación de carcinógenos, y de modo menos importante, en alteraciones hormonales secundarias¹⁹. Hay diferentes estudios, tanto a favor⁷¹⁻⁷⁵ como en contra, de este incremento del riesgo⁷⁶⁻⁷⁸. Aunque sí parecen más numerosos y más convincentes los que encuentran una relación significativa entre el consumo de larga duración y grandes cantidades de tabaco, el comienzo del hábito en edad temprana y antes del primer embarazo a término, y las fumadoras pasivas, con el incremento del riesgo de presentar carcinoma mamario. En cualquier caso, se requieren más estudios que afiancen estos conocimientos y arrojen más luz sobre el efecto del tabaco en relación con el cáncer de mama.

Alcohol

La asociación entre el consumo de alcohol y el incremento del riesgo de presentar cáncer de mama

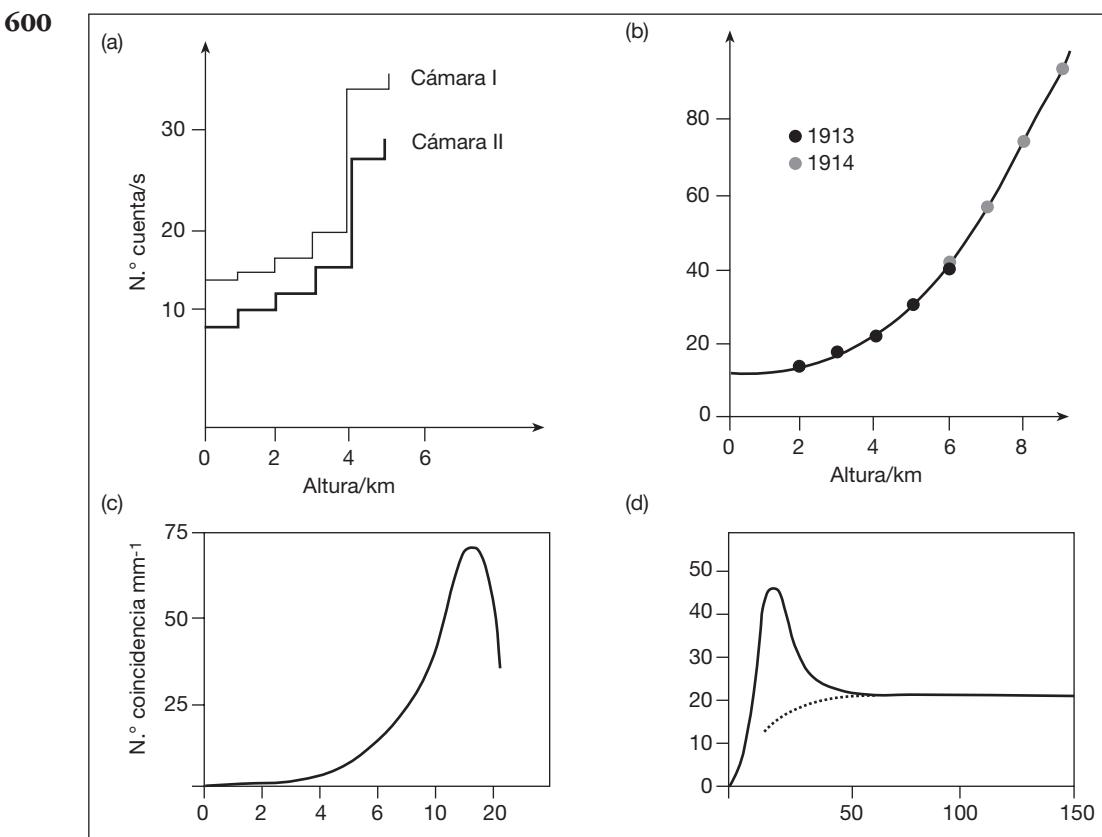


Figura 4. Variación de la intensidad de la radiación cósmica con la altura. Mediciones realizadas por Hess, 1912 (a); Kölboster, 1913 y 1914 (b); Pfotzer, 1936 (c y d).

es clara y firme⁷⁹⁻⁸³. Esta relación se asocia a un incremento de los estrógenos circulantes⁸⁴. Aproximadamente, un consumo > 20 g de alcohol al día incrementa el riesgo en un 30%, a un ritmo del 7% cada 10 g de alcohol consumido al día⁸⁵, cosa que no ocurre cuando estas pacientes consumen una cantidad cercana a 400 µg de vitamina B₆ al día, que puede atenuar el riesgo causado por el consumo de alcohol⁸⁶. Esta vitamina se encuentra en las verduras, la levadura de cerveza y el hígado¹⁹.

La asociación encontrada parece aumentar cuando el consumo de alcohol comienza en edad temprana⁸⁷, cuando el consumo se realiza de modo moderado durante largos períodos⁸⁸, en mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico^{89,90} y en pacientes con genotipo de metabolizador rápido para la enzima alcohol deshidrogenasa 3⁹¹. Además, se ha encontrado una estrecha relación con la aparición de cánceres de mama que expresan receptores de estrógenos y progesterona positivos^{92,93}.

También se ha observado que los tumores que aparecen en mujeres alcohólicas lo hacen en estadios más avanzados⁹⁴.

Radiaciones y campos electromagnéticos

Se conoce que la exposición a radiaciones ionizantes aumenta, de modo moderado, el riesgo de cáncer de mama y más aún en pacientes con susceptibilidad genética^{95,96}. Estas radiaciones pueden provenir de múltiples fuentes, como son las armas nucleares, campañas de cribado de enfermedades que requieran el uso de técnicas radiológicas, radiaciones usadas en el tratamiento de otras enfermedades oncológicas⁹⁷, etc.

También tiene interés el efecto de las radiaciones cósmicas (fig. 4), de modo que hay una docena de estudios y algún metaanálisis que avalan la afirmación de que en mujeres sobreexpuestas a radiación

solar ultravioleta aumenta el riesgo de presentar cáncer de mama^{98,99}, como ocurre con profesionales de la aviación o población que habita en determinadas latitudes.

Existe evidencia de que tanto los campos electromagnéticos, como las radiaciones no ionizantes, incrementan el riesgo de tener cáncer de mama. El mecanismo más probable por el que se produce es la alteración de la glándula pineal, que acarrea un desajuste de la secreción de melatonina, que tiene un importante papel en la regulación inmunológica antitumoral, aumentando el riesgo cuando esta se mantiene suprimida¹⁰⁰. La exposición doméstica no es suficiente para provocar estos efectos, pero en determinados ambientes, como en centrales eléctricas, estaciones de radio o cercanía a torres de alta tensión eléctrica, el riesgo de presentar cáncer de mama está aumentado^{101,102}.

Otros factores

Además de los factores ya expuestos, existen otros que se han intentado asociar al incremento del riesgo como son, entre otros: el exceso de hierro libre que, con su acción oxidativa, potenciaría el efecto carcinogénico de otros agentes¹⁰³ y la falta de sueño podría también incrementar ligeramente el riesgo, sobre todo en mujeres con una media diaria de sueño < 6 h¹⁰⁴.

Factores hormonales

Las hormonas, especialmente los estrógenos, se han relacionado con el desarrollo del carcinoma de mama en multitud de publicaciones científicas en los últimos 25 años¹⁰⁵. Su papel se ha atribuido a su capacidad de estimular la proliferación celular, favoreciendo la estimulación de células G0 y reduciendo la duración de la fase G1 y del ciclo celular (fig. 5) en su conjunto^{106,107}.

El aumento en la proliferación celular puede favorecer la acumulación de errores genéticos producidos al azar que, finalmente, podrían dar como resultado el desarrollo de una neoplasia¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Además, gracias al desarrollo de la biología molecular en los últimos años, se ha correlacionado más firmemente el aumento del riesgo de presentar cáncer de mama

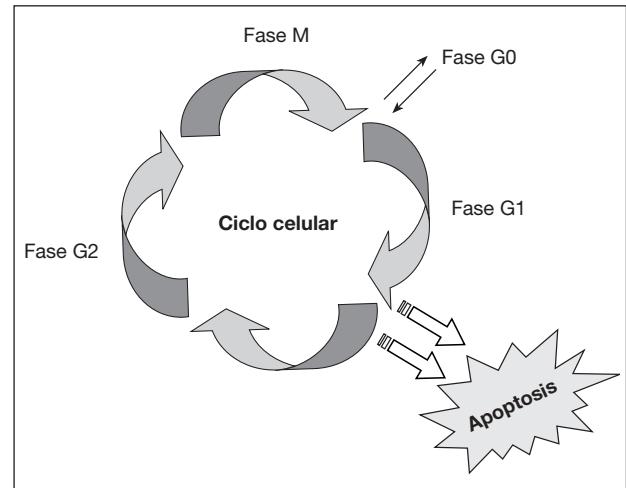


Figura 5. Esquema del ciclo celular.

con el polimorfismo genético de varias enzimas implicadas en el metabolismo estrogénico¹¹¹.

Existen una serie de evidencias epidemiológicas que apoyan el papel de los estrógenos endógenos y exógenos en el desarrollo del cáncer de mama. Así, una aproximación convincente al papel que parecen desempeñar los estrógenos en el cáncer de mama está basada en el hecho que la incidencia de esta neoplasia es, al menos, 100 veces más elevada en las mujeres que en los varones, y que la proporción de esta diferencia desciende sustancialmente tras la edad de la menopausia^{112,113}.

Hormonas endógenas

La exposición a estrógenos endógenos aumenta el riesgo de presentar cáncer de mama; en este sentido, se puede afirmar que el número total de ciclos ovulatorios y, por tanto, la exposición que ello conlleva a elevados niveles estrogénicos, es un factor reconocido que contribuye al aumento de riesgo^{51,105,108}. Ello explicaría el mayor riesgo de cáncer mamario asociado a una menarquia temprana, a una menopausia tardía, nuliparidad y obesidad^{111,114}.

Además, también se ha argumentado que la continua división y proliferación celular resultante de los múltiples ciclos ovulatorios, principalmente entre la menarquia y el primer embarazo, incrementaría la susceptibilidad del tejido mamario a determinados

602 factores carcinogénicos del medio ambiente. De modo que, en mujeres que tienen su primer embarazo después de los 30 años de edad, el riesgo de cáncer de mama es casi el doble que las que lo tienen a los 20 años¹¹⁵. Aunque, como norma general, se puede afirmar que a mayor vida menstrual, mayor incidencia de cáncer de mama¹¹⁶.

Se ha publicado recientemente un metaanálisis en relación con la exposición intrauterina fetal a las hormonas circulantes y su posterior riesgo de presentar cáncer de mama y parece que existe un riesgo ligeramente incrementado en mujeres que tenían un alto peso y tamaño neonatal al nacer. Se ha observado un descenso del cáncer en hijas de mujeres con gestaciones gemelares y con preeclampsia o eclampsia. No se ha visto relación con la edad gestacional o la exposición a dietilestilbestrol¹¹⁷.

Por otra parte, cabe señalar la existencia de una asociación positiva entre los estrógenos endógenos y el riesgo de cáncer mamario en mujeres posmenopáusicas, y esta asociación se ha visto también con la testosterona circulante y no con la progesterona^{118,119}. En mujeres premenopáusicas, los datos son más dispares, y aunque la relación positiva parece demostrada para los estrógenos y sus metabolitos, los datos son más dudosos para los andrógenos y la progesterona^{51,120}. Otras hormonas con posible relación son las hormonas de crecimiento¹¹⁷, la prolactina¹²¹, el IGF-1 y melatonina¹²⁰.

Por último, cabe señalar el papel protector de la lactancia materna, probablemente relacionado con el ambiente hormonal en este período. Se calcula un descenso del riesgo relativo de presentar cáncer de mama del 12% por cada 12 meses de lactancia materna; además, a esto habría que sumarle el descenso del riesgo añadido por la paridad¹²².

Hormonas exógenas

Se han publicado numerosos estudios sobre la posible relación entre la administración de estrógenos y progestágenos exógenos, bien como anticonceptivos orales o como terapia sustitutoria en la menopausia, y el riesgo de cáncer mamario. Sin embargo, los resultados de esas investigaciones son conflictivos y deben interpretarse cautelosamente debido a los cambios en las dosis de hormonas en el tiempo y en los métodos de administración

empleados^{123,124}; normalmente son mayores los beneficios que el riesgo potencial¹²⁵.

Existen más de 50 estudios importantes, incluidos metaanálisis, revisiones y ensayos clínicos, que relacionan anticoncepción hormonal y cáncer de mama, y de los que se desprende que, en caso de que existiese un aumento del riesgo, este sería mínimo, incluso en mujeres que llevan más de 10 años con el consumo de anticonceptivos orales. Estas pacientes con un mínimo aumento del riesgo, y con un muy bajo riesgo global, suelen estar por debajo de los 45 años de edad; además, existen ligeras variaciones según el tipo histológico^{120,126,127}.

Antes del estudio americano Women's Health Initiative (WHI), el uso de terapia hormonal sustitutiva parecía claramente beneficioso, aunque ya desde antes de su publicación algunos autores apuntaban varios de los resultados que se observarían algunos años después en el WHI. Tras este, el uso combinado de estrógenos y progesterona en la menopausia parecía provocar 1,26 veces más cáncer de mama en las mujeres que lo tomaban respecto a las que no lo tomaban, con un seguimiento a 5,2 años, tras los cuales el estudio se tuvo que parar porque se consideró que los riesgos (cáncer de mama entre otros) superaban a los beneficios¹²⁸. Los estudios más recientes confirman que la administración de estrógenos y progestágenos juntos, por vía oral, como terapia sustitutoria en la perimenopausia aumentan este riesgo, cosa que no parece ocurrir cuando la vía es transdérmica, con el uso de estrógenos solos o usando tibolona, aunque estos datos ofrecen menor solidez¹²⁹.

Por último, se ha relacionado la administración de inductores de la ovulación con un ligero aumento en el riesgo de cáncer de mama de alrededor del 1,42, y un aumento del riesgo relativo de presentar cáncer en cualquier localización del 1,36¹³⁰.

Factores genéticos

La agregación familiar del cáncer de mama es bien conocida, de modo que una mujer con antecedentes familiares de cáncer de mama eleva mucho el riesgo de presentarlo; este riesgo es mayor cuanto más cercano es el familiar (tabla 1), más numerosos los casos en la familia y más temprana la edad de aparición^{131,132}.

Tabla 1. Riesgo de cáncer de mama en pacientes con familiares directos afectados

Familiar	Riesgo relativo
Tía o abuela	1,5
Madre	1,8
Hermana	2,3
Madre y hermana	14,0

La mayoría de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, y que lo padecen, no tienen la enfermedad transmitida familiarmente; lo más frecuente es la presencia de alteraciones genéticas que predisponen al cáncer. La mayoría de los casos son esporádicos y sólo un 5-10% son atribuibles a un gen de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Los dos genes que más se relacionan con la herencia familiar del cáncer mamario son el *BRCA1* y el *BRCA2*, aunque cada vez se van descubriendo más genes que predisponen a esta patología oncológica, como la reciente incorporación del gen *HMMR*¹³³.

El gen *BRCA1* se encuentra en el cromosoma 17q21, con un patrón de herencia autosómica dominante y está asociado al 50% de los cánceres de mama hereditarios. Una mujer con una mutación en este gen tiene un riesgo de presentar cáncer mamario que oscila entre el 50 y el 87%, y además se asocia a un riesgo de presentar cáncer de ovario del 25-60%. Además, también incrementa el riesgo de cáncer de colon y próstata en varones^{134,135}.

El gen *BRCA2* se localiza en el cromosoma 13q12-13, es el causante del otro 40% de los cánceres mamarios hereditarios y se asocia a cáncer de ovario en

alrededor de un 20% de ocasiones^{136,137}; también tiene herencia de patrón autosómico dominante.

Se han identificados unas 1.000 mutaciones distintas de estos dos genes, de modo que se estima que 1 persona de cada 420 en la población general podría ser portadora de una alteración en un gen *BRCA*¹⁸. Además, recientes estudios demuestran una relación significativa entre la edad temprana al diagnóstico y la frecuencia de mutaciones en los genes *BRCA*, lo que además se asocia también a receptores hormonales y HER2/neu negativos¹³⁸.

Otros genes implicados en el restante 10% son el *p53*, *ATM*, *PTEN/MMAC*, *MSH2*, *STK11* y otros¹³⁹⁻¹⁴¹.

Lesiones precursoras

Existen varias clasificaciones que indican el riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres que tienen diversas lesiones que, en principio, son benignas o no invasivas¹⁴², y aunque pueden variar entre los distintos autores, la mayoría coincide en las patologías inocuas y las de mayor riesgo^{143,144}; la clasificación presentada en la tabla 2 puede ser válida.

Además, conviene reseñar que la probabilidad de que una hiperplasia atípica se convierta en carcinoma invasivo también varía en función de la edad del primer embarazo, de modo que en una mujer cuyo primer embarazo sucede antes de los 20 años el riesgo relativo de transformación es de 1,6, mientras que si la paciente tiene más de 20 años de edad al embarazo, o es nulípara, varía entre 4,5 y 4,9, como reflejaba el cuadro anterior¹⁴⁵.

Otra característica reseñable es que, a pesar de los riesgos relativos de cada lesión, es fundamental el diagnóstico correcto y el seguimiento exhaustivo,

Tabla 2. Riesgo de cáncer de mama según el tipo de lesión precursora

Riesgo relativo	Lesiones
1	Adenosis no esclerosante, ectasia ductal, fibroadenoma simple, fibrosis, mastitis, macromastia gestacional, quistes, hiperplasia leve sin atipias, metaplasia apocrina simple, metaplasia escamosa
1-2	Fibroadenoma complejo, hiperplasia moderada o grave sin atipia, adenosis esclerosante, papiloma solitario sin atipia
4-5	Hiperplasia ductal atípica
	Hiperplasia lobulillar atípica
8-10	Carcinoma ductal in situ
	Carcinoma lobulillar in situ

604 ya que la edad de aparición de este tipo de lesiones en la población general es, tan sólo, de 5 años antes que la de los cánceres infiltrantes, y se desconoce de modo específico cuáles son los mecanismos de progresión de una a otra¹⁴⁶.

CONCLUSIONES

Se han encontrado numerosísimos factores que influyen, en mayor o menor medida, en la forma-

ción del cáncer de mama, lo que hace pensar, evidentemente, en una etiología plurifactorial; sin embargo, queda por determinar si existe algún punto de confluencia de estos factores sobre el que podemos incidir para evitar tanto su formación como su progresión, y que en un futuro pueda darnos la clave de cómo tratar o evitar de modo definitivo esta afección. Por esto, son necesarios más estudios, y con una evidencia científica sólida, que ahonden en esta área, para progresar en el estudio de la etiología del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomaka M, Sedlakova O. Mutation screening of the BRCA1 gene in Slovak patients. *Neoplasma*. 2001;48:451-5.
2. Xercavins J, Salicru S, Sabadell MD. Cáncer de mama I. Epidemiología y factores de riesgo. En: Cabero L, editor. Tratado de obsetricia y ginecología y medicina de la reproducción. 1.^a ed. Barcelona: Editorial Panamericana; 2004. p. 1692-702.
3. Rodríguez-Escudero FJ. Manuscrito sobre proyecto de estudio preventivo en cáncer de mama. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002.
4. Herruzo A, Moreno J, Lujan S. Aspectos controvertidos sobre el cancer de mama. *Folia Clinica Obstetricia y Ginecologia*. 2006;58:10-33.
5. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. CA. 1993;43:7-26.
6. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: Magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1993;15:7-16.
7. Gairard B, Mathelin C, Schaffer P, Bretters JP. Breast cancer: epidemiology, risk factors, screening. *Rev Prat*. 1998;48:21-7.
8. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. Review Article. *N Engl J Med*. 2000;342:564-71.
9. Draper L. Breast cancer: trends, risks, treatments, and effects. *AAOHN J*. 2006;54:445-51.
10. Cabero L. Tratado de obsetricia y ginecología y medicina de la reproducción. 1.^a ed. Barcelona: Editorial Panamericana; 2004. p. 1692.
11. MSC (Ministerio de Sanidad y Consumo). La situación del cáncer en España. Centro Nacional de Epidemiología. Área de epidemiología ambiental y cáncer. Instituto de salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p. 23-59.
12. Morales MM, Llopis A, Soto E, Jimenez MC. The evolution of breast cancer mortality and morbidity in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1996;12:351-8.
13. López-Abente G, Pollan M, Aragonés N, Perez-Gomez B, Hernandez-Barrera V, Lope V, et al. [State of cancer in Spain: incidente]. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27:165-73.
14. LaFuente P. Estudio de parámetros de proliferación celular en cáncer de mama y su correlación con otros indicadores clínicos y biológicos de agresividad tumoral [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; 2004.
15. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCARE Working Group. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45:931-91.
16. Gonzalez-Merlo J, González J. Oncología ginecológica. 2.^a ed. Madrid: Masson; 2000.
17. Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pogsiri MJ, Sherman J, Obograms GL. Breast cancers and pesticides in Hawaii: the need for further study. *Environ Health Prospective*. 1997;105 Suppl 3: 79-683.
18. This P. Determinación práctica del riesgo de cancer de mama. *Ginecología y Obstetricia Práctica*. 2007;37:1-2.
19. Gerber M. Cáncer de mama y estilo de vida. *Ginecología y Obstetricia Práctica*. 2007;38:6-8.
20. Riboli E, Deloître F. Alimentation et cancer. CNERNA, París: Tec-doc Lavoisier; 1996.
21. Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin*. 1999;49:138-44.
22. Zaridze DG. Epidemiology, mechanisms of cancerogenesis and prevention of neoplasms. *Arkh Patol*. 2002;64:53-61.
23. Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternak BS. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast

- cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology*. 1994;5:391-7.
24. Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, Cerhan JR, Moore D, Hong CP, et al. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1724-9.
 25. Zaridze D, Lifanova Y, Maximovitch D. Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer*. 1991;48:493-501.
 26. Richardson S, Gerber M, Cenes S. The role of fat, animal protein and same vitamin consumption in breast cancer: A case-control study in Southern France. *Int J Cancer*. 1991;48:1-9.
 27. Gerber M. Santé et alimentation méditerranéenne au quotidien. Aix-en Provence: EDISUD; 2004.
 28. Martín-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Fernández-Rodríguez JC, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 1994;58:774-80.
 29. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 1995;6:545-50.
 30. Wang Z, Butt K, Wang L, Liu H. The effect of seal oil on paclitaxel induced cytotoxicity and apoptosis in breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines. *Nutr Cancer*. 2007;58:230-8.
 31. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Colomer R, Brunet J, Carrasco-Pancorbo A, Garcia-Villalba R, et al. Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC Cancer*. 2007;7:80.
 32. Nielsen TG, Olsen A, Christensen J, Overvad K, Tjønneland A. Dietary carbohydrate intake is not associated with the breast cancer incidence rate ratio in postmenopausal Danish women. *J Nutr*. 2005;135:124-8.
 33. Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Dietary carbohydrates and breast cancer risk: a prospective study of the roles of overall glycemic index and glycemic load. *Int J Cancer*. 2005;114:653-8.
 34. Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, Saji S, Adlercreutz H, Wolk A. Dietary fiber intake and risk of postmenopausal breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study among Swedish women. *Int J Cancer*. 2008;122:403-12.
 35. Dai Q, Franke AA, Yu H, Shu XO, Jin F, Hebert JR, et al. Urinary phytoestrogen excretion and breast cancer risk: evaluating potential effect modifiers endogenous estrogens and anthropometrics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:497-502.
 36. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Twaddle NC, Doerge DR. Plasma isoflavone levels versus self-reported soy isoflavone levels in Asian-American women in Los Angeles County. *Carcinogenesis*. 2004;25:77-81.
 37. Dos Santos-Silva I, Mangtani P, McCormack V, Bhakta D, McMichael AJ, Sevak L. Phyto-estrogen intake and breast cancer risk in South Asian women in England findings from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 2004;15:805-18.
 38. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, et al. A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1993;329:234-40.
 39. Sankaranarayanan R, Mathew B. Retinoids as cancer preventive agents. *IARC Sci Publ*. 1996;139:47-59.
 40. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Willett WC. Intake of carrots, spinach, and supplements containing vitamin A in relation to risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:887-92.
 41. Boyle P, Maisonneuve P, Autier P. Towards cancer control in women. *J Epidemiol Biostat*. 1998;3:137-68.
 42. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Del Maso L, Salvini S, et al. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer*. 1995;63:785-9.
 43. Keneket P, Jarvinen R, Seppanen R, Pukkala E, Aromaa A. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;73:687-91.
 44. Michels KB, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A. Coffee, tea, and caffeine consumption and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women. *Ann Epidemiol*. 2002;12:21-6.
 45. Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology*. 1995;6:137-41.
 46. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;216:28-43.
 47. Cleveland RJ, Eng SM, Abrahamson PE, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;19:1803-11.
 48. Ann J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 2007;167:2091-102.
 49. Kumar NB, Lyman GH, Allen K, Cox CE, Shapira DV. Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer*. 1995;76:243-9.
 50. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA*. 1997;278:1407-11.
 51. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006;293:193-201.
 52. Linos E, Holmes MD, Willett WC. Diet and breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2007;9:31-41.

53. Brown WJ, Burton NW, Rowan PJ. Updating the evidence on physical activity and health in women. *Am J Prev Med.* 2007;33:404-11.
54. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005;293:2479-86.
55. Fair AM, Dai Q, Shu XO, Matthews CE, Yu H, Jin F, et al. Energy balance, insulin resistance biomarkers, and breast cancer risk. *Cancer Detect Prev.* 2007;31:214-9.
56. Speroff L, Fritz MA. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 2.^a ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2006.
57. Krajcik RA, Borofsky ND, Massardo S, Orentreich N. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1566-73.
58. Keinan-Boker L, Bueno de Mesquita HB, Kaaks R, Van Gils CH, Van Noord PA, Rinaldi S, et al. Circulating levels of IGF-I, IGFBP 1, 2, 3, C-peptide and risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer.* 2003;106:90-5.
59. Johansson H, Baglietto L, Guerrieri-Gonzaga A, Bonanni B, Mariette F, Macis D, et al. Factors associated with circulating levels of insulin-like growth factor I and insulin growth biding protein 3 in 740 women at risk for breast cancer.
60. Falk RT, Brinton LA, Madigan MP, Potischman N, Sturgeon SR, Malone KE, et al. Interrelationships between serum leptin, IGF-1, IGFBP-2, C-peptide and prolactin and breast cancer risk in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98:157-65.
61. Geyer S. Life events prior to manifestation of breast cancer: a limited prospective study covering eight years before diagnosis. *J Psychosom Res.* 1991;35:355-63.
62. Ginsberg A, Price S, Ingram D, Nottage E. Life events and the risk of breast cancer: a case-control study. *Eur J Cancer.* 1996;32A:2049-52.
63. Kurk J, Aboul-Enein HY. Psychological stress and the risk of breast cancer: a case control study. *Cancer Detect Prev.* 2004;28:399-408.
64. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio Y, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. *Int J Cancer.* 2001;91:888-93.
65. Price MA, Tennant CC, Smith RC, Butow PN, Kennedy SJ, Kossoff MB, et al. The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma. Part II. *Cancer.* 2001;91:686-97.
66. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio Y, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2003;157:415-23.
67. Nielsen NR, Zhang ZF, Kristensen TS, Netterstrom B, Schnohr P, Grombaek M. Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. *BMJ.* 2005;331:548.
68. Nielsen NR, Grombaek M. Stress and breast cancer: a systematic update on the current knowledge. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:612-20.
69. Palesh O, Butler LD, Koopman C, Giese-Davis J, Carlson R, Spiegel D. Stress history and breast cancer recurrence. *J Psychosom Res.* 2007;63:233-9.
70. Gorins A. Relación entre el estrés y el cáncer de mama: ¡es posible! *Ginecología y Obstetricia Práctica.* 2007;39:1-2.
71. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet.* 2002;360:1033-4.
72. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: a long latency period? *Int J Cancer.* 2002;100:723-8.
73. Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund E, et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:61-6.
74. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100:293-9.
75. Olson JE, Vachon CM, Vierkant RA, Sweeney C, Limburg PJ, Cerhan JR, et al. Prepregnancy exposure to cigarette smoking and subsequent risk of postmenopausal breast cancer. *Mayo Clin Proc.* 2007;80:1423-8.
76. Baron JA, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Storer BE, Clapp RW, et al. Cigarette smoking and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:399-403.
77. Braga C, Negri E, LaVecchia C, Filiberti R, Franceschi S. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1996;5:159-64.
78. Magnusson C, Wedren S, Rosenberg LU. Cigarette smoking and breast cancer risk: a population based study in Sweden. *Br J Cancer.* 2007;97:1287-90.
79. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA.* 2001;286:2143-51.
80. Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol.* 2005;35:213-25.
81. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 2006;7:149-56.
82. Roisman I, Lifshitz I. Alcohol: a risk factor for breast cancer. *Harefuah.* 2006;145:39-41.
83. Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thonsen BL, Overvad K, et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control.* 2007;18:361-73.
84. Stoll BA. Alcohol intake and late-stage promotion of breast cancer. *Eur J Cancer.* 1999;35:1653-8.
85. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer. Collaborati-

- ve reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 97,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002;87:1234-45.
86. Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen SB, Overvad K, et al. Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:280-6.
 87. Berstad P, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Alcohol intake and breast cancer risk among young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;108:113-20.
 88. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2006;16:230-40.
 89. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Wilett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007;165:667-76.
 90. Nielsen NR, Gronbaek M. Interactions between intakes of alcohol and postmenopausal hormones on risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2008;122:1109-13.
 91. Terry MB, Gammon MD, Zhang FF, Knight JA, Wang Q, Britton JA, et al. ADH3 genotype, alcohol intake and breast cancer risk. *Carcinogenesis.* 2006;27:840-7.
 92. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and the postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1601-8.
 93. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Sjöström S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: A meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2008;122:1832-41.
 94. Vaeth PA, Satariano WA. Alcohol consumption and breast cancer stage at diagnosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998;22:928-34.
 95. Sigurdson AJ, Bhatti P, Doody MM, Hauptmann M, Bowen L, Simon SL, et al. Polymorphisms in apoptosis and proliferation related genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer among U.S. Radiologic technologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2000-7.
 96. Bhatti P, Struemper JP, Alexander BH, Hauptmann M, Bowen L, Mateus-Pereira LH, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. Radiologic technologists. *Int J Cancer.* 2008;122:177-82.
 97. Pukkala E, Kesminiene A, Polyakov S, Ryzhov A, Dzodovitch V, Kovgan LN, et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer.* 2006;119:651-8.
 98. Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer among Finnish airline cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med.* 2005;62:488-93.
 99. Tokumaru O, Haruki K, Bacal K, Katagiri T, Yamamoto T, Sakurai Y. Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel Med.* 2006;13:127-32.
 100. Stevens RG. Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2006;17:501-7.
 101. Fedrowitz M, Löscher W. Exposure of Fischer 344 rats to a weak power-frequency magnetic field facilitates mammary tumorigenesis in the DMBA model of breast cancer. *Carcinogenesis.* 2008;29:186-93.
 102. McElroy JA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Anderson HA, Trenttham-Dietz A, Hampton JM, et al. Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med.* 2007;49:266-74.
 103. Kabat GC, Rohan TE. Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. *Cancer Causes Control.* 2007;18:1047-53.
 104. Versakalo PK, Lillberg K, Stevens RG, Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, et al. Sleep duration and breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Res.* 2005;65:9595-600.
 105. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res.* 1982;42:3232-9.
 106. Schuchard M, Landers JP, Sandhu NP, Spelsberg TC. Steroid hormone regulation of nuclear proto-oncogenes. *Endocr Rev.* 1993;14:659-69.
 107. Bolton JL, Thatcher GR. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. *Chem Res Toxicol.* 2008;21:93-101.
 108. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science.* 1993;259:633-8.
 109. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:814-23.
 110. Vergote I, Neven P, Van Dam P, Serreyn R, De Prins F, De Sutter P, et al. The oestrogen receptor and its selective modulators in gynecological and breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36:1-9.
 111. Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, Egawa C, Noguchi S. Breast cancer risk associated with polymorphism in CYP19 in Japanese women. *Int J Cancer.* 2000;89:325-8.
 112. Nahleh Z, Girnus S. Male breast cancer: a gender issue. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:428-37.
 113. Leinung S, Horn LC, Backe J. Male breast cancer: history, epidemiology, genetic and histopathology. *Zentralbl Chir.* 2007;132:379-85.
 114. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: Magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev.* 1993;15:7-16.
 115. DeWaard F. Preventive intervention in breast cancer, but when? *Eur J Cancer Prev.* 1992;1:395-9.

608

116. Verheul HA, Coeling-Bennink HJ, Kenemans P, Atsma WJ, Burger CW, Eden JA, et al. Effects of oestrogens and hormone replacement therapy on breast cancer risk and on efficacy of breast cancer therapies. *Maturitas*. 2000;36:1-17.
117. Xue F, Michels KB. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Lancet Oncol*. 2007;8:1047-8.
118. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*. 1993;15:48-65.
119. Hankinson SE, Eliassen AH. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;106:24-30.
120. Willett W, Rockhill B, Hankinson SE, Hunter D, Colditz GA. Non genetic factors in the causation of breast cancer. En: Harrys J, Lippman M, Morrow M, Osborne C, editores. Diseases of the breast. 3rd. ed. Philadelphia: LWW; 2004. p. 223-76.
121. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev*. 2003;24:1-27.
122. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360:187-95.
123. Helzlsouer BE, Couzi R. Hormones and breast cancer. *Cancer*. 1995;76:2059-63.
124. Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
125. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: Hormones and other risk factors. *Maturitas*. 2001;38:103-13.
126. Sweeney C, Giuliano AR, Baumgartner KB, Byers T, Herrick JS, Edwards SL. Oral, injected and implanted contraceptives and breast cancer risk among U.S. Hispanic and non-Hispanic white women. *Int J Cancer*. 2007;121:2517-23.
127. Nyante SJ, Gammon MD, Malone KE, Daling JR, Brinton LA. The association between oral contraceptive use and lobular and ductal breast cancer in young women. *Int J Cancer*. 2008;122:936-41.
128. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
129. Opatrný L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG*. 2008;115:169-75.
130. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol*. 2009;169:365-75.
131. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod D, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62:676-89.
132. Lose F, Lovelock P, Chenevix-Trench G, Mann GJ, Puppo GM, Spurdle AB. Variation in the RAD51 gene and familial breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2006;8:R26.
133. Pujana MA, Han JD, Starita LM, Stevens KN, Tewari M, Ahn JS, et al. Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction. *Nat Genet*. 2007;39:1338-49.
134. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*. 1996;77:697-709.
135. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:937-48.
136. Couch FJ, Weber BL. Breast cancer. En: Vogelstein B, Kinzler KW, editores. The Genetic Basis of Human Cancer. New York: McGraw Hill; 1998. p. 537-63.
137. Hughes DJ. Use of association studies to define genetic modifiers of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Fam Cancer*. 2008;7:233-44.
138. Musolino A, Bella MA, Bortesi B, Michiara M, Naldi N, Zanelli P, Capelletti M, et al. BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: A population-based study. *Breast*. 2007;16:280-92.
139. Marsh A, Spurdle AB, Turner BC, Fereday S, Thorne H, Pupo GM, et al. The intronic G13964C variant in p53 is not a high risk mutation in familiar breast cancer in Australia. *Breast Cancer Res*. 2001;3:334-49.
140. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J*. 2008;14:3-13.
141. Kumar S, Waila V, Ray M, Elble MC. p53 in breast cancer: mutation and countermeasures. *Front Biosci*. 2007;12:4168-78.
142. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Cancer Committee of the College of American Pathologists*. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:1053-5.
143. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast diseases and the risk of breast cancer. *NEJM*. 2005;353:229-37.
144. Zapardiel I, De la Fuente J, Ortega V, Gomez B. Macromastia gestacional bilateral: controversias del tratamiento médico. *Toko-Gin Pract*. 2006;65:317-21.
145. Zanon G. Conducta a seguir en las lesiones premalignas de la mama y en los carcinomas in situ. En: Cabero L, Iglesias X, Balagueró L, Xercavins J. Ginecología oncológica. 1.^a ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2002.
146. Lizarraga S. Lesiones premalignas de cáncer de mama. Casuística de la sección de ginecología oncológica de la SEGO. Madrid: SEGO; 2001.