

M. Morillo Conejo,
J. Adame Reyes,
J. Gimeno Gimeno,
E. Chacón Parejo,
M. Díaz Martín,
S. Carrasco Rico

Factores de riesgo del cáncer de mama femenino. Estudio de casos y controles. Parte III: antecedentes familiares y de patología mamaria benigna

**A case-control study of risk factors for female breast cancer.
Part III: family history of breast cancer and benign breast disease**

SUMMARY

To analyze the presence of family antecedents of breast cancer and personal previous benign pathology as risk factors to suffer the disease.

We present a retrospective review of 877 cases of female breast cancer with age-matched controls. The risk was calculated by odds-ratio (OR) and their interval of trust at 95%.

We find a global risk of OR = 1.9 in all the women with antecedents, being of OR = 2.4 for the first grade relatives and of OR = 2.7 for second grade ones. The third grade relatives don't present any risk at all (OR = 0.89). Women with a previous breast biopsy have an OR = 1.8, presenting the greatest risk (OR = 2.5) those who are between 40 and 49 years old, and those who also present family antecedents (OR = 3.8).

The presence of family history of breast cancer and previous breast pathology presents a high risk in order to suffer a breast cancer especially in premenopausal women. The association of nulliparity and no breast-feeding increases these risks.

Palabras clave:

Cáncer de mama. Antecedentes familiares. Patología mamaria anterior.

Key words:

Breast cancer. Family antecedents. Previous mammary pathology.

Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba.

Correspondencia:
M. Morillo Conejo.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez-Pidal, s/n.
14004 Córdoba.

INTRODUCCIÓN

Los factores familiares y genéticos son considerados desde hace tiempo como los principales responsables de una mayor incidencia del cáncer de mama¹⁻⁴. La presencia de antecedentes familiares puede duplicar el riesgo en una mujer de padecer la enfermedad. Un sólo familiar de primer grado o varios de otro grado implica un riesgo relativo (RR) de 1,1 a 2,7, si son dos o más familiares de primer grado el riesgo se eleva a 4,2-5,7⁵.

Ottman et al⁶ observaron que el RR cuando una hermana había tenido un cáncer bilateral antes de los 50 años, llegaba hasta 5, y aumentaba hasta los 10,5 cuando éste tuvo lugar antes de los 40 años. La existencia de otros factores de riesgo como son la nuliparidad, paridad tardía, etc., elevan aún más la posibilidad de padecer la enfermedad cuando se tienen antecedentes familiares.

Fue Warren en 1940⁷, de los primeros en observar que las mujeres con antecedentes de biopsia que revelaba

TABLA 1
NÚMERO DE MUJERES CON ANTECEDENTES
FAMILIARES DE CÁNCER DE MAMA, POR GRUPOS
DE EDAD, EN CASOS Y CONTROLES

Grupos de edad	Total mujeres	Cáncer		Control	
		Nº AF (+)	% AF (+)	Nº AF (+)	% AF (+)
25-29	7	1	14,29	0	0
30-34	25	5	20,00	1	4,00
35-39	42	11	26,19	4	9,52
40-44	90	18	20,00	3	3,33
45-49	97	11	11,34	9	9,28
50-54	111	19	17,12	7	6,31
55-59	107	16	14,95	6	5,61
60-64	112	15	13,39	22	19,64
65-69	112	20	17,86	13	11,61
≥ 70	174	30	17,24	20	11,49
Total	877	146	16,65	85	9,69

una enfermedad mamaria benigna corrían un riesgo aumentado de padecer un cáncer de mama. Posteriores estudios de Page y Dupont⁸ sobre más de diez mil biopsias mamarias benignas con un seguimiento medio de 17 años, pusieron de manifiesto que las lesiones proliferativas se asociaban con un riesgo de cáncer de mama aproximadamente dos veces mayor. Estos hallazgos fueron después correlacionados con los factores reproductivos y de antecedentes familiares, observándose un efecto sumatorio cuando estos eran positivos. Sin embargo, este riesgo no parece permanecer constante. Estudios de estos mismos autores⁹ demuestran que pasados 10 años desde el diagnóstico de una lesión proliferativa, si la mujer no ha tenido un cáncer, tiene ya el mismo riesgo que otra de su misma edad sin esos antecedentes.

A pesar de todo, existen controversias sobre los riesgos de los procesos mamarios benignos. En 1985 el Colegio Americano de Patólogos en una reunión de consenso emitió una declaración con los riesgos de la patología benigna¹⁰, modificada en 1989 por las aportaciones de Jensen et al¹¹ sobre la adenosis esclerosante.

En general se admite que las lesiones no proliferativas tienen un riesgo bajo o nulo (RR = 0-1,9); las lesiones proliferativas sin atipia, los macroquistes tipo I y la secreción patológica por el pezón tipo II, un riesgo moderado (RR = 2-4,9); y las lesiones proliferativas con atipia o graves un riesgo elevado (RR = 5-9,9). La presencia de un carcinoma lobulillar *in situ* confiere un RR = 10. Cuando se consideran factores adicionales como la historia familiar y la edad, pueden identificarse subgrupos con un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama.

Pero como sucede en tantos aspectos de la medicina y así lo señalan algunos autores^{12,13}, estos conceptos de patrones proliferativos no están claramente definidos, y entran o salen de los patrones histológicos de riesgo en función de hallazgos evolutivos.

MATERIAL Y MÉTODO

Los datos de este trabajo han sido obtenidos de un estudio casos-control sobre 877 carcinomas de mama y otros tantos controles apareados por grupos de edad, ya señalados en la parte I. En este apartado analizamos los factores relacionados con los antecedentes familiares de cáncer de mama, y los procesos benignos previos de la mama.

RESULTADOS

Antecedentes familiares de cáncer de mama

El hallazgo de antecedentes familiares con neoplasias de mama entre las mujeres que padecían la enfermedad resulta muy significativo ($p < 0,001$) al compararla con las del grupo control. Un total de 146 mujeres con cáncer (16,65%) presentaban este antecedente familiar frente a las 85 (9,69%) del grupo control.

Es entre los 35 y 39 años donde se encuentra la mayor incidencia de antecedentes familiares entre los casos. En el grupo control se observa entre los 60-64 años. En la tabla 1 se muestra el número total de mujeres por grupos de edad y el número de ellas con antecedentes familiares de cáncer de mama.

En las menores de 40 años con cáncer, la presencia de estos llega al 22,97%, cuando en el grupo control esta cifra es del 6,76%. Antes de los 50 años un 17,6% de los casos poseen antecedentes familiares, frente al 6,5% de los controles ($p < 0,001$). Pasada esta edad, estas cifras son del 16,2 y 11,03%, respectivamente ($p < 0,01$).

Considerados solamente los antecedentes familiares de primer grado (madre-hermanas) (fig. 1), resulta significativo ($p < 0,001$) el mayor número de casos en todos los grupos de edad, entre las mujeres con cáncer. Antes de los 40 años, se observa en el 5,41% de los casos y en el 1,35% de los controles; y entre los 40-49 años, en el 6,95% de los casos y en el 1,07% de los controles. La máxima incidencia de este tipo de antecedente se encuentra en las mujeres de 70 o más años, con un 11,5% de casos.

Desde el punto de vista hormonal, un 17,24 % de las premenopáusicas del grupo con cáncer presentaban antecedentes familiares, frente al 6,58 % del grupo control ($p < 0,001$). En el estado menopáusico estas cifras son del 16,35 y 10,98 %, respectivamente ($p < 0,01$).

Analizado el tipo de antecedente familiar (tabla 2), se observa que los de primer grado representan el 48,63 % de todos los antecedentes del grupo con cáncer, frente al 37,65 % del grupo control. Los de segundo grado un 31,51 y 21,18 %, respectivamente, y en los de tercer grado los términos se invierten, encontrando un 41,17 % de los casos del grupo control frente al 19,86 % del grupo en estudio ($p < 0,01$).

Entre los 71 antecedentes familiares de primer grado de las mujeres con cáncer se contemplan 23 (32,39 %) maternos, 41 (57,75 %) de hermana, y 7 (9,86 %) de madre más hermana. Un total de 18 mujeres (2,05 %) tenían dos o más antecedentes familiares.

El *odds ratio* (OR) de las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama respecto a las que no los poseen es de 1,86. Cuando estos son de primer o segundo grado, el riesgo asciende a 2,40 y 2,76, respectivamente. La existencia de antecedentes familiares de tercer grado no ha resultado significativa como factor de riesgo (tabla 2).

El análisis por grupos de edad, muestra que antes de los 60 años el hallazgo de estos antecedentes implica un riesgo importante, y que pasada esta edad los resultados no son significativos. Antes de los 40 años es cuando el riesgo es más elevado (OR = 4,11; intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,99-8,51; $p < 0,025$). Entre los 40-49 años (OR = 2,67; IC 95 %: 1,64-4,36; $p < 0,01$). En la década de los 50 años (OR = 3,01; IC 95 %: 2,05-4,42; $p < 0,005$). Entre los 60-69 años (OR = 1; IC 95 %: 1,00-1,00; no significativo [NS]). Con 70 o más años (OR = 1,60; IC 95 %: 0,72-3,35; NS).

En la figura 2 se señalan gráficamente los distintos OR en cada grupo de edad con su intervalo de confianza al 95 %. En ella se observa cómo desciende el ries-

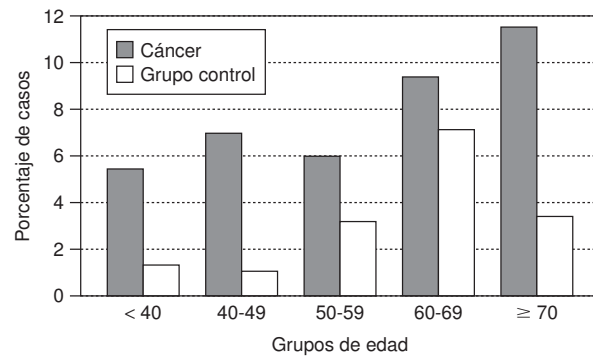


Fig. 1. Número de casos con antecedentes familiares de primer grado, por grupos de edad, en casos y controles.

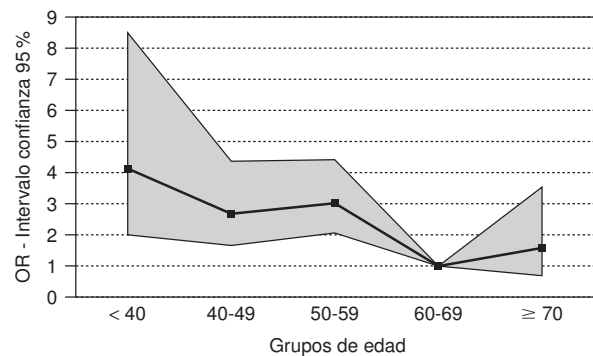


Fig. 2. Odds-ratios e intervalos de confianza al 95 % de las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, por grupos de edad.

go con la edad, siendo nulo o escaso a partir de los 60 años.

En relación al estado hormonal, existe un riesgo casi el doble en las premenopáusicas (OR = 2,95; IC 95 %: 2,20-3,97; $p < 0,001$) que en las que ya no menstrúan (OR = 1,58; IC 95 %: 1,24-2,02; $p < 0,01$).

TABLA 2
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE MAMA, ODDS-RATIOS Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO

Antecedentes familiares	Cáncer N° (%)	G. Control N° (%)	OR	IC 95%	Significado estadístico
No antecedentes	731 (83,35)	792 (90,31)	1*		
Sí antecedentes	146 (16,65)	85 (9,69)	1,86	1,63-2,12	$p < 0,001$
Primer grado	71 (48,63)	32 (37,65)	2,40	1,96-2,95	$p < 0,001$
Segundo grado	46 (31,51)	18 (21,18)	2,76	2,08-3,68	$p < 0,001$
Tercer grado	29 (19,86)	35 (41,17)	0,89	0,08-9,75	NS

*Valor de referencia.

La nuliparidad conlleva un incremento del riesgo en las mujeres que tienen además antecedentes familiares de cáncer de mama. Una nulípara con antecedentes presenta un OR = 4,25 (IC 95 %: 2,03-8,87; $p < 0,025$) frente a otra nulípara sin antecedentes. En las que han tenido uno o más partos el riesgo es muy similar al ya señalado por la presencia de antecedentes familiares (OR = 1,76; IC 95 %: 1,49-2,06; $p < 0,001$).

El número de partos también condiciona el riesgo por los antecedentes familiares, así las mujeres que han tenido de uno a tres partos presentan un ligero aumento al referido a dicho antecedente familiar, pero cuando el número es superior a tres, el riesgo llega a ser nulo (OR = 1,10; IC 95 %: 0,81-15,1; NS) cuando se la compara con otra de igual paridad y sin antecedentes.

La edad al nacimiento del primer hijo, influye de manera favorable en aquellas mujeres con un primer parto en edades jóvenes, disminuyendo el riesgo que tienen por sus antecedentes familiares. Por el contrario, una primiparidad tardía incrementa dicho riesgo.

Un primer parto antes de los 25 años con antecedentes tiene un OR = 1,40 (IC 95 %: 0,66-3,03; NS) al compararla con otra de similar primiparidad y sin antecedentes. Las primíparas con más de 30 años incrementan el riesgo, OR = 2,39 (IC 95 %: 0,70-8,12; NS).

El hecho de no lactar también incrementa el riesgo que ya padecen las mujeres por sus antecedentes familiares. Las no lactantes con antecedentes tienen un OR = 2,70 (IC 95 %: 1,82-4,01; $p < 0,005$) al compararlas con las lactantes que también presentan antecedentes. Las que amamantaron a sus hijos tienen un riesgo similar al que poseen por sus antecedentes familiares

(OR = 1,72; IC 95 %: 1,41-2,10; $p < 0,005$). Una mujer no lactante y con antecedentes presenta un OR = 4,97 (IC 95 %: 4,05-6,10; $p < 0,001$) al compararla con las que han lactado y no tienen antecedentes familiares.

La edad al diagnóstico de la neoplasia de mama no ha resultado diferente según tenga o no la paciente antecedentes familiares ($56,97 \pm 13,92$ años frente a $57,47 \pm 12,83$ años). Incluso, las mujeres con antecedentes familiares de primer grado han padecido la enfermedad a una edad significativamente mayor ($60,85 \pm 14,07$ años; $p < 0,05$) que las que no los tenían. Las que presentaban un antecedente materno la edad media ha sido de $56,85 \pm 14,92$ años, las que tenían una hermana de $61,40 \pm 13,95$ años, y los siete casos de madre y hermana de $51,71 \pm 13,24$ años. Las únicas que presentan una edad al diagnóstico más baja, son las que poseen entre sus antecedentes un familiar de segundo grado ($49,11 \pm 11,63$ años; $p < 0,001$).

El cáncer de mama bilateral sincrónico se ha observado en un total de 9 pacientes, de las cuales solamente en un caso tenía antecedentes familiares (0,68 %) y en ocho no los tenían (1,09 %). Durante los años de evolución se desarrollaron 6 (4,13 %) cánceres metacrónicos entre las mujeres con antecedentes y 26 (3,59 %) en las pacientes sin ellos, sin diferencias significativas.

Patología mamaria previa

En este estudio se desconoce en la mayoría de los casos el informe histológico de las lesiones benignas previas, por lo que se ha considerado el término de patología mamaria previa, a todos aquellos casos en que, tanto en los casos como en los controles, referían algún tipo de cirugía previa de la mama por procesos benignos, incluyendo también a aquellas con historia de evacuación de quistes mamarios por punción con aguja.

El número de casos con esta patología previa es significativamente mayor ($p < 0,001$) en las mujeres con neoplasia de mama que en las del grupo control (15,85 frente a 9,46 %). Analizada por grupos de edad la existencia previa de esta patología (tabla 3), se observa que en todas las edades, a excepción de los 30-34 años, las mujeres con cáncer han tenido un mayor porcentaje de procesos mamarios benignos.

Llama la atención, tanto en los casos como en los controles, que en el grupo de más edad es donde menos mujeres han tenido procesos mamarios benignos, cuando son las que más tiempo y posibilidades han tenido para padecerlos. Buscando una explicación a este hecho, únicamente encontramos que, estas mujeres,

TABLA 3
FRECUENCIA DE LA PATOLOGÍA MAMARIA PREVIA,
POR GRUPOS DE EDAD, EN LAS MUJERES
CON CÁNCER Y EN EL GRUPO CONTROL

Grupos de edad	Total mujeres	Cáncer		Control	
		(N.º)	(%)	(N.º)	(%)
25-29	7	1	14,29	0	0
30-34	25	3	12,00	3	12,00
35-39	42	7	16,67	4	9,52
40-44	90	19	21,11	11	12,22
45-49	97	14	14,43	4	4,12
50-54	111	23	20,72	18	16,22
55-59	107	16	14,95	9	8,41
60-64	112	20	17,86	9	8,04
65-69	112	14	12,50	8	7,14
≥ 70	174	22	12,64	17	9,77
Total	877	139	15,85	83	9,46

tienen un mayor número de partos ($p < 0,001$) y una mayor lactancia materna ($p < 0,01$) que las menores de esa edad, ya sean los casos como los controles.

El riesgo para padecer cáncer de mama derivado de la patología previa benigna es $OR = 1,80$ (IC 95%: 1,56-2,02; $p < 0,001$). Este riesgo, en relación a la edad, solamente resulta significativo cuando la mujer tiene de 40 a 49 años, siendo este $OR = 2,46$ (IC 95%: 1,56-3,88; $p < 0,01$), disminuyendo progresivamente con la edad, a los 70 o más años $OR = 1,34$ (IC 95%: 0,28-6,49; NS). En la figura 3 se representa gráficamente este riesgo por grupos de edad.

En relación al estado hormonal, tanto las premenopáusicas como las menopáusicas incrementan el riesgo de padecer un cáncer de mama al poseer estos antecedentes. El mayor riesgo lo presentan las que aún tienen actividad hormonal ($OR = 1,93$; IC 95%: 1,28-2,92; $p < 0,025$). Las mujeres menopáusicas tienen un $OR = 1,74$ (IC 95%: 1,39-2,17; $p < 0,005$).

Analizado el riesgo de la patología benigna en relación a la paridad no existen variaciones importantes, aunque las nulíparas con antecedentes de un proceso mamario benigno tienen un riesgo importante ($OR = 2,51$; IC 95%: 1,45-4,33; $p < 0,025$), al compararla con una mujer que ha tenido hijos y no patología previa.

La lactancia materna en este grupo de mujeres tiene efecto protector. Aquellas que lactaron tienen menos riesgo de padecer cáncer ($OR = 1,48$; IC 95%: 0,70-3,13; NS), que las que no lo hicieron ($OR = 1,92$; IC 95%: 1,59-2,30; $p < 0,001$), pese a tener los mismos antecedentes de patología mamaria. El riesgo que tienen las mujeres por no lactar se ve incrementado cuando además tienen una patología previa de la mama. Así, las no lactantes con estos antecedentes tienen un $OR = 2,89$ (IC 95%: 2,28-3,66, $p < 0,001$) al compararlas con las lactantes sin patología.

Las mujeres que presentan antecedentes de patología benigna y familiares con cáncer de mama, tienen un elevado riesgo ($OR = 3,85$; IC 95%: 2,65-5,59; $p < 0,001$), al compararlas con aquellas que no poseen ninguno de los dos antecedentes.

No se encuentran diferencias importantes en la edad de presentarse la enfermedad en relación a la presencia o no de antecedentes previos de patología benigna ($56,16 \pm 12,52$ años frente a $57,62 \pm 13,09$ años). Sin embargo, las nulíparas con estos antecedentes tenían la enfermedad a una edad significativamente ($p < 0,001$) más joven que las que no los tenían ($48,86 \pm 12,68$ años frente a $61,45 \pm 13,37$ años). Igualmente sucede en las no lactantes frente a las lactantes ($52,61 \pm 12,68$ años frente a $57,35 \pm 13,75$ años; $p < 0,05$). Las mujeres que

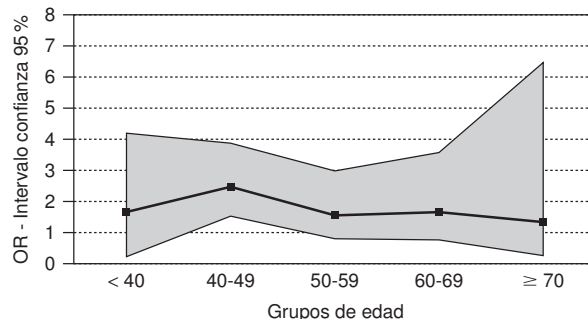


Fig. 3. Odds-ratios e intervalos de confianza al 95% de las mujeres con antecedentes de patología mamaria previa, por grupos de edad.

tuvieron hijos o lactaron, no muestran diferencias en la edad de tener la enfermedad presentarán o no antecedentes de patología benigna previa.

DISCUSIÓN

Antecedentes familiares

Es necesario distinguir, en este contexto, dos tipos de cáncer de mama: el familiar y el esporádico. El primero se define cuando un caso de cáncer aparece asociado con dos o más parientes de primero o segundo grado, que no pertenezcan a la categoría de cáncer de mama hereditario. Esta agrupación familiar podría ser debida al azar, al ambiente común o a factores genéticos primarios. La incidencia del cáncer familiar parece representar un tercio de todos los cánceres de mama. Aproximadamente un 25 % de este grupo forman un subgrupo que es el que se considera cáncer de mama hereditario, con un patrón de susceptibilidad autosómico dominante, y con las características de una edad temprana en su instalación y una incidencia excesiva de bilateralidad. El carcinoma de mama esporádico sería aquel en el que no se encuentra una historia de dicha enfermedad en familiares de primero o segundo grado durante dos generaciones completas.

Lynch et al¹⁴ distinguen cuatro variedades diferentes de cáncer hereditario, y en el estudio de series consecutivas encuentran un 68 % de cánceres esporádicos, un 23 % familiares y un 9 % hereditarios.

Las características clínicas de este cáncer de mama hereditario son la edad precoz en su inicio (antes de los 45 años), exceso de neoplasias bilaterales ya sean sincrónicas o metacrónicas, tumores de un mayor índice

mitótico y un mayor porcentaje de carcinomas medulares¹⁵. Aunque recientemente, Marcus et al¹⁶ en el estudio histológico de este tipo de tumores, una vez ajustada la edad en el análisis multivariante, el aumento de carcinomas medulares pierde su significación estadística, persistiendo solamente la significación del alto índice de proliferación celular.

El término cáncer de mama familiar suele ser utilizado por los epidemiólogos para referirse a un subgrupo de pacientes con cáncer y antecedentes familiares de la enfermedad de dos o más casos al menos en tres generaciones. Este cáncer familiar, como señala Narod¹⁷, puede ser hereditario o deberse a una coincidencia aleatoria. Para este autor, solamente un 4 % de los casos serían de tipo hereditario, menos de la mitad que refieren Lynch et al¹⁴. Kelly¹³ señala que un 15 % de los cánceres de mama son familiares de los cuales solamente un 5 % son hereditarios.

La presencia de antecedentes familiares puede multiplicar por dos o más el riesgo de una mujer de padecer la enfermedad, incluidos los antecedentes de sexo masculino¹⁸. Un solo familiar de primer grado o varios de otro grado implica un RR de 1,1 a 4, si son dos o más familiares de primer grado el riesgo se eleva a 2,5-14¹⁹⁻²³. Los familiares de segundo grado confieren un riesgo de 1,4-2^{20,21}. Las características del antecedente familiar, como son la edad temprana y la bilateralidad, y la existencia de otros factores de riesgo en la mujer (nuliparidad, paridad tardía, etc.) aumentan el riesgo considerablemente²³⁻²⁵.

Se estima que el porcentaje de la población general con antecedentes familiares oscila entre un 5 y un 20 %^{26,27}. Las cifras de mujeres con cáncer de mama que poseen antecedentes familiares de esta enfermedad son muy dispares. En nuestro país, el mínimo señalado es del 5,5 % en Asturias²⁸, y el máximo del 24 % en La Coruña²⁹; aunque los datos más frecuentemente aportados oscilan del 10,3 al 17,4 %³⁰⁻³³. En Nueva York, de 1.337 pacientes, el 26,8 % presentaban dicho antecedente³⁴. En un estudio multicéntrico de 4.694 registros de cáncer³⁵, presentaban antecedentes el 30 % de las mujeres, de los cuales un 12 % eran de primer grado, siendo al antecedente materno el doble respecto al de hermana.

En nuestro estudio, el 16,6 % de las mujeres con cáncer tenían uno o más antecedentes familiares, frente al 9,7 % de las del grupo control. Antes de los 40 años las mujeres con cáncer tienen el 22,9 % de antecedentes frente al 6,8 % de los controles, pasada esta edad las cifras son del 16,1 y 9,9 %, respectivamente. Díez-Caballero et al³⁶, en su serie de 1.083 cánceres de mama, an-

tes de los 40 años presentan antecedentes el 23,1 %, y después de esta edad el 18,5 %.

Dentro de los ascendientes de primer grado, el de una hermana con el 57,7 % de los casos, es el que ha resultado más frecuente, siendo el materno (32,4 %) en menor cuantía, y con ambos antecedentes (madre y hermana) el 9,9 % de los casos. En el estudio de la SEGO³⁰, refieren un 10,3 % de antecedentes familiares, de los cuales el 39,4 % son maternos, el 26,6 % de una hermana y un 10 % de dos o más familiares. Otros autores^{37,38} refieren un 6,5 % de ascendientes de primer grado y un 3,6 % de segundo grado³⁸.

En todos los grupos de edad, existe un mayor número de mujeres con antecedente de primer grado entre las que padecen cáncer que en el grupo control, siendo la mayor diferencia a partir de los 70 años, lo que nos hace suponer que un gran número de estos cánceres no son de tipo hereditario, ya que si lo fueran lógicamente estas mujeres lo habrían padecido a edades más tempranas.

El riesgo que determina el antecedente familiar, de manera global, nos resulta moderado (OR = 1,8), siendo el referido por los autores españoles consultados de 1,6³⁹, 2,2²⁹ y 2,7⁴⁰. Este riesgo se incrementa de manera significativa en los antecedentes de primero (OR = 2,4) y segundo grado (OR = 2,7), no existiendo cuando el ascendiente familiar es de tercer grado (OR = 0,89). El máximo riesgo se produce en las menores de 40 años (OR = 4,1), disminuyendo con la edad hasta hacerse no significativo a partir de los 60 años, hecho señalado por Chen et al⁴¹ cuando analizan el riesgo del cáncer no hereditario en menopáusicas.

En relación al estado hormonal, las premenopáusicas con antecedentes familiares presentan un riesgo elevado (OR = 2,9) en contraposición a las menopáusicas cuyo riesgo es débil (OR = 1,6).

Las nulíparas presentan un riesgo importante (OR = 4,2), las que han tenido hijos tienen un riesgo moderado (OR = 1,8), similar al del antecedente familiar global, disminuyendo este a medida que aumenta el número de partos, siendo el riesgo indiferente (OR = 1,1) para las que han tenido tres o más hijos. Las nulíparas con antecedentes familiares en relación a las mujeres que han tenido hijos y no tienen antecedentes elevan considerablemente su riesgo (OR = 6,6), cifra muy superior a la suma de los riesgos de la nuliparidad (OR = 1,6) y de la presencia de antecedentes (OR = 1,8).

Un primer parto temprano (antes de los 25 años), disminuye el riesgo que confieren los antecedentes familiares (OR = 1,4), y por el contrario, cuando sucede pasados los 30 años lo incrementa (OR = 2,4).

La lactancia, y aún más, si es prolongada, también hace disminuir el riesgo que produce el antecedente familiar. Por el contrario, las mujeres que no amamantan y poseen antecedentes familiares presentan un riesgo elevado ($OR = 2,7$) al compararlas con las que tampoco lactan pero no tienen antecedentes. Estas mujeres con antecedentes que han lactado más de 3 años disminuyen su OR a 1,3, es decir que tienen una disminución del 71 % del riesgo que presentan las que no lactan y también poseen antecedentes.

Una de las características principales del cáncer de mama hereditario es su aparición a una edad temprana y la excesiva bilateralidad, sin embargo, en nuestra casuística no puede hablarse de cáncer hereditario, ya que la edad media de las mujeres con y sin antecedentes familiares nos ha resultado similar (56,9 años frente a 57,5 años). Solamente las que presentaban antecedentes de segundo grado (49,1 años) y las que tenían madre y hermana (51,7 años) han presentado diferencias importantes en la edad al diagnóstico de la enfermedad.

El cáncer bilateral sincrónico no muestra diferencia alguna entre mujeres con y sin antecedentes familiares, ni tampoco el cáncer metacrónico acontecido durante la evolución de la enfermedad.

Patología mamaria previa

Desde 1985, tras el extenso estudio de Page y Dupont⁸ sobre el riesgo que presentan las lesiones proliferativas para padecer un cáncer de mama, han sido múltiples los trabajos^{9,10,11,42} que han tratado de encontrar una relación entre los procesos mamarios benignos, proliferativos o no, y la neoplasia de mama.

Donde existe mayor discrepancia en la literatura es en la posible relación existente entre la mastopatía fibroquística y el carcinoma de mama. Para algunos autores⁴³⁻⁴⁷, las mujeres afectas de este proceso presentan el doble de riesgo para padecer una neoplasia, hecho que no es confirmado por otros^{8,10}. Estas diferencias pueden deberse a la gran variabilidad histológica de la mastopatía fibroquística, que como indica Vorherr⁴⁴ son producidas en la evolución del mismo proceso, donde la hiperplasia y proliferación epitelial entran dentro del mismo fenómeno. No obstante, y como señalan Martínez et al⁴⁸, es necesario que los patólogos determinen las lesiones específicas que aparecen en cada momento de esta heterogénea enfermedad, para poder establecer el riesgo determinado de cada paciente. En este sentido, Mitchell⁴⁹ sugiere, que ciertas lesiones benignas (macroquistes, adenosis esclerosante, papilomato-

sis ductal y la ectasia ductal) generalmente se encuentran asociadas a carcinomas, y que de existir una conexión entre ellas esta residiría en las células epiteliales.

En el estudio de Devitt et al⁴⁵ donde realizan un seguimiento de más de 15 años en 742 pacientes diagnosticadas por punción y/o biopsia de quistes mamarios, encuentran un $RR = 3$ para desarrollar un cáncer de mama. Vizoso⁵⁰ en una serie de 117 mujeres diagnosticadas de macroquistes de mama, en un seguimiento de 5 años, encuentra dos carcinomas en las de quistes tipo I (59,7 % de los quistes) y un carcinoma en los de tipo II (40,3 % de los quistes).

Dupont y Page⁸ en su publicación de 1985 señalaban para la patología benigna no proliferativa un $RR = 0,89$, para los quistes un $RR = 1,3$, la enfermedad proliferativa sin atipia tiene para ellos un $RR = 1,6$, y cuando presentan una hiperplasia atípica el RR llega a 4,4.

Nuevos estudios de Dupont et al⁵¹, entre las participantes del Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) del National Cancer Institute, han señalado para la hiperplasia atípica un riesgo similar ($RR = 4,3$), siendo el de la hiperplasia proliferativa sin atipia de 1,3. Añadiendo estos autores, que el riesgo asociado a la hiperplasia atípica es mayor en las mujeres premenopáusicas, y que la presencia de quistes mamarios incrementa el riesgo de la enfermedad proliferativa sin atipia. El antecedente de familiares con cáncer de mama en una mujer con hiperplasia atípica multiplica por cinco el riesgo de padecer un carcinoma de mama, al compararla con otra mujer con hiperplasia atípica pero sin dichos antecedentes familiares.

Krieger et al⁵² en el seguimiento durante 16 años de 2.731 mujeres con biopsias de patología benigna, encuentran un riesgo global de 1,8; siendo para el papiloma intraductal el $RR = 3,9$, en la adenosis el $RR = 2,5$, y para los cambios fibroquísticos el $RR = 1,5$. Indicando que existe un incremento del riesgo al aumentar la edad en que se realiza la biopsia. Otros autores⁵³, encuentran un $RR = 1,3$ en la enfermedad proliferativa sin atipias al compararla con la enfermedad no proliferativa, llegando el RR a 13 si en la enfermedad proliferativa se observan atipias. En otro estudio prospectivo sobre más de 120.000 mujeres, London et al⁵⁴ encuentran un $RR = 1,6$ para los procesos no proliferativos y un $RR = 3,7$ para la hiperplasia atípica. En un metaanálisis realizado por Ma y Boyd⁵⁵ sobre 18 estudios, que engloba a más de 180.000 mujeres, el riesgo relativo resultante para la hiperplasia atípica es de 3,67 (IC 95 %: 3,16-4,26).

El antecedente de procesos mamarios benignos en pacientes con cáncer de mama varía de unos autores

españoles a otros^{32,38,56-58}, oscilando del 7 al 41 %, aunque los valores medios se encuentran entre el 11 y el 17 %. Haagensen⁵⁹ señala que el 7,1 % de todas sus pacientes con cáncer han padecido previamente una enfermedad quística de la mama.

En este estudio, la presencia de estos antecedentes lo tienen el 15,8 % de los casos y el 9,5 % de los controles. El mayor número de mujeres con patología mamaria previa se observa a los 50-54 años.

El hecho de que las mujeres de mayor edad sean las que refieren menos patología mamaria previa, cuando son las que más posibilidades y tiempo han tenido para padecerla, puede ser debido a que estas mujeres son las que significativamente más partos han tenido y más tiempo han lactado, coincidiendo con Marchant⁶⁰ quien señala que la paridad se encuentra en relación inversa a la mastopatía benigna.

El riesgo global encontrado para la patología benigna previa, sin tipificar el tipo de lesión, ha sido de 1,8, similar al señalado por Krieger et al⁵². Entre los autores españoles los riesgos señalados para este proceso varían de un RR = 1,3³⁹ a un RR = 2,1⁴⁰.

En relación a la edad, el mayor riesgo (OR = 2,5) se encuentra en la década de los 40 años, disminuyendo a medida que se incrementa la edad. En relación al estado hormonal, se observan escasas diferencias en el riesgo, OR = 1,9 en las premenopáusicas y OR = 1,7 en las menopáusicas.

Las mujeres sin hijos incrementan el riesgo que tienen por la nuliparidad (OR = 1,6) cuando además ha tenido una patología mamaria anterior (OR = 2,5). Dupont et al⁵¹, señalan unos riesgos para las nulíparas con enfermedades previas de la mama, que van de RR = 2,1 para la enfermedad no proliferativa, RR = 3,3 para las lesiones proliferativas, llegando a un RR = 11 para las que han tenido una hiperplasia atípica.

La lactancia materna disminuye el riesgo en las mujeres con antecedentes de patología benigna de la mama, llegando esta disminución al 41 % en la lactancia prolongada. El riesgo que conlleva el no lactar (OR = 1,9), se ve incrementado por haber padecido una patología benigna de la mama previamente (OR = 2,9).

Las mujeres que poseen a la vez antecedentes familiares de cáncer de mama y de patología benigna, incrementan el riesgo considerablemente (OR = 3,8). En el ensayo internacional para la quimioprevención⁶¹, se señalan riesgos muy elevados para las mujeres que presentan antecedentes familiares de primer grado y un proceso proliferativo anterior: para las mayores de 45 años el RR estaría entre 2 y 10, y para las menores de esa edad entre 4 y 10. Dupont et al⁵¹ han encontrado

resultados similares cuando se tiene una historia familiar; con un RR = 1,4 para la enfermedad no proliferativa, RR = 2,7 en los casos de enfermedad proliferativa, RR = 11 en la hiperplasia atípica y RR = 2,7 en los quistes mamarios.

No se observan diferencias significativas en la edad de padecer la enfermedad entre las mujeres con y sin patología benigna previa. Solamente en las nulíparas con antecedentes de dicha patología tienen una menor edad al compararlas con las otras nulíparas sin estos antecedentes (48,8 años frente a 61,4 años). De igual forma, las no lactantes con procesos benignos previos presentan la enfermedad antes que las que tampoco lactaron pero no poseían patología anterior (52,6 años frente a 57,3 años). Todos estos datos sugieren que la paridad y la lactancia han protegido durante las edades jóvenes a las mujeres que ya presentaban una patología mamaria.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo ha sido analizar la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y de los procesos de patología benigna previa, como factores de riesgo para padecer la enfermedad.

Se realiza un estudio de casos-control, en 877 mujeres diagnosticadas histológicamente de cáncer de mama y 877 controles apareados por edad. Se calcula el riesgo mediante los OR y su intervalo de confianza al 95 %.

Encontramos un riesgo global en todas las mujeres con antecedentes de OR = 1,9, siendo para los familiares de primer grado de OR = 2,4 y los de segundo grado OR = 2,7. Los de tercer grado no presentan riesgo alguno (OR = 0,89). Las mujeres con una biopsia previa de mama tienen un OR = 1,8, presentando el mayor riesgo (OR = 2,5) las que se hallan en la década de los 40 años, y aquellas mujeres que además presentan antecedentes familiares (OR = 3,8).

La presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y de una patología mamaria anterior presentan un riesgo elevado para padecer un cáncer de mama especialmente en mujeres premenopáusicas. La asociación de la nuliparidad y la no lactancia materna incrementan aún más estos riesgos.

REFERENCIAS

1. Anderson DE. Familiar breast cancer. *Cancer Bull* 1982; 34: 167-8.

2. Anderson DE. Predisposición genética y familiar del cáncer de mama. En: Stoll BA, ed. Nuevos aspectos del cáncer de mama. Clínica Ginecológica. Barcelona: Salvat, 1978; 14-32.
3. Lynch HT, Albano WA, Layton MA. Genetic predisposition to breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 612-22.
4. Anderson DE. Genética y cáncer de mama. En: Díaz-Faes J et al, eds. Cáncer de mama. Avances en diagnóstico y tratamiento. León: Díaz-Faes, 1990: 39-51.
5. Dalrymple JCH, Coppleson M. Factores de riesgo del cáncer de mama. En: Tumores benignos de la mama. Comité para el estudio de la mama. Valencia: FIGO, 1995: 63-73.
6. Ottman R, Pike MC, King MC, Casagrande JT, Henderson BE. Familial breast cancer in population-based series. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 15-21.
7. Warren S. The relation of "chronic mastitis" to carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1940; 71: 257-73.
8. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-51.
9. Dupont WD, Page DL. Factores de riesgo para el carcinoma mamario en pacientes con enfermedad mamaria proliferativa. En: Bland KI, Copeland EM, eds. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Buenos Aires: Panamericana, 1993; 378-85.
10. Hutter RVP. Consensus Meeting: Is fibrocystic disease of the breast pre-cancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 171-73.
11. Jensen RA, Page DL, Dupont WD. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989; 64: 1977-83.
12. Bernardello ET, Margossian J, Bustos JA, Müller G, Otero-Vázquez D et al. Lesiones premalignas de la mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1995; 8: 55-8.
13. Kelly PT. Breast cancer risk assessment and counseling: a clinician's guide. *Breast J* 1997; 3: 311-16.
14. Lynch HT, Marcus JN, Watson P, Lynch J. Cáncer de mama familiar, síndromes familiares de cáncer y predisposición al cáncer de mama. En: Bland KI, Copeland EM, eds. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Buenos Aires: Panamericana, 1993; 342-77.
15. Claus EB, Risch N, Thompson WD, Carter D. Relationship between breast histopathology and family history of breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 147-53.
16. Marcus JN, Watson P, Page DL, Lynch HT. Pathology and heredity of breast cancer in younger women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 23-34.
17. Narod SA. Genetics of breast and ovarian cancer. *Br Med Bull* 1994; 50: 656-76.
18. Anderson DE, Badzioch M. Riesgo de cáncer de mama en familiares de pacientes de sexo masculino con cáncer de mama. *Breast Cancer Digest* (ed. esp.) 1993; 2: 20-1.
19. Gomes AL, Guimaraes MD, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, Camargos AF. A case-control study of risk factors for breast cancer in Brazil, 1978-1987. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 292-9.
20. Tusquets I, Llobera M. Síndromes neoplásicos hereditarios en oncología ginecológica. *Prog Obst Gin* 1997; 40: 231-38.
21. Tulinius H, Sigvaldason H, Olafsdottir G, Tryggvadottir L. Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. *J Med Genet* 1992; 29: 158-64.
22. Schwartz AG, Kaufmann R, Moll PP. Heterogeneity of breast cancer risk in families of young breast cancer patients and controls. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1325-34.
23. Byrne C, Brinton LA, Haile RW, Schairer C. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. *Epidemiology* 1991; 2: 276-84.
24. Calle EE, Martin LM, Thun MJ, Miracle HL, Heath CW Jr. Family history, age, and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 675-81.
25. Murata M, Takayama K, Nagashima Y. Family history of cancer in a female cohort population in Japan. *Cancer Detect Prev* 1991; 15: 69-75.
26. Garfinkel L, Boring CC, Heath CW Jr. Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994; 11: 222-7.
27. Cuzick J, Wang DY, Bulbrook RD. The prevention of breast cancer. *Lancet* 1986; 1: 83-6.
28. Junceda E, Alfaro L, Lequerica J, Rodríguez JM, Fernández JC. Epidemiología y análisis casuístico del cáncer de mama en Asturias. Estudio de 508 casos. *Progr Obstet Ginecol* 1981; 24: 145-53.
29. Fraguera Mariña JA, Sogo Manzano C, Acea Nebril B, Blanco Freire N, Parajó Calvo A et al. Valoración de los factores de riesgo en el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1993; 6: 186-90.
30. Herruzo AJ, Menjón S, Calero F, Fernández-Cid A, Guerra JM, Inocente JM et al. Cáncer de mama. Epidemiología y tratamiento. Estudio de la Sección de Patología Mamaria de la Asociación Ginecológica Española. *Prog Obst Gin* 1992; 35: 372-82.
31. García-Valdecasas R, Pérez Mellado A, Marín Herlinger R, Valenzuela M, Casaus A et al. Estudio epidemiológico en el cáncer de mama. *Toko-Gin Pract* 1987; 46: 397-403.
32. Martínez de la Ossa R, Barrera Gordón J. El cáncer de mama en Andalucía Occidental. Estudio clínico-epidemiológico. *Toko-Gin Pract* 1996; 55: 298-310.
33. Herrera Espiñeira C, Esquivias López-Cuevo J, Marcos Muñoz C, Rodríguez Rico L. Carcinoma de mama: variables en relación a su incidencia (grupo sanguíneo, edad, localización y antecedentes familiares). *Toko-Gin Pract* 1993; 52: 87-91.
34. Israeli D, Tartter PL, Brower ST, Mizrachy B, Bratton J. La importancia de los antecedentes familiares para las pacientes con cáncer de mama. *Year Book de Obstetricia y Ginecología* 1996. Madrid: Harcourt Brace de España, 1997; 592-93.
35. Wingo PA, Ory HW, Layde PM, Lee NC. Cancer steroid hormone group. The evaluation of the data collection process for a multi-center, population-based, case-control study design. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 206-17.
36. Díez-Caballero A, Espí A, Balxauli J, Zornoza A, Zornoza G. Cáncer de mama en la mujer joven. *Rev Senología y Patol Mam* 1997; 10: 157-60.
37. Martín JC, Cruz JJ, Gómez A, Sánchez P, Fonseca E, De Portugal J. Epidemiología descriptiva del cáncer de mama en la provincia de Salamanca. *Neoplasia* 1988; 5: 92-96.

38. López Delgado ME, Candela Bombín MT, Del Bosque Lesmes M, Martínez Nieto RM et al. Estudio descriptivo del cáncer de mama en Cantabria. *Toko-Gin Pract* 1994; 53: 12-20.
39. Gadea L, Coll M, Ferriol A, García T, Hernández A et al. Estudio de factores de riesgo asociados al cáncer de mama en la comunidad valenciana. Libro de Comunicaciones del XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Pamplona, 1995.
40. Cruz Landa AM, Tres Sánchez A. Factores de riesgo y cáncer de mama (I): estudio de casos-control. *Neoplasia* 1989; 6: 20-24.
41. Chen PL, Sellers TA, Rich SS, Potter JD, Folsom AR. Examination of the effect of nongenetic risk factors on the familial risk of breast cancer among relatives of postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 549-55.
42. Levi F, Randimbison L, Te VC. Incidence of breast cancer in women with fibroadenoma. *Int J Cancer* 1994; 57: 681-83.
43. Myhre E. Is fibrocystic breast disease a pre-malignant state? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 123: 189-91.
44. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161-79.
45. Devit JE, To T, Miller AB. Riesgo de cáncer en mujeres con quistes de mama. *Year Book de Obstetricia y Ginecología* 1994. Madrid: Mosby-Doyma, 1995; 545-46.
46. Dosset JA. Potencial maligno de las lesiones mamarias. En: Stoll BA, ed. *Nuevos aspectos del cáncer de mama de Clínica Ginecológica*. Barcelona: Salvat, 1978; 59-70.
47. Ciatto S, Biggeri A, Rosselli del Turco M, Bartoli D et al. Risk of breast cancer subsequent to proven gross cystic disease. *Eur J Cancer* 1990; 26: 555-57.
48. Martínez L, Esquivias J, Marcos C, Herruzo A. Mastopatía fibroquística: concepto, histología y relación con el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1994; 7: 73-9.
49. Mitchell SW. Benign breast disease and cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29: 705-14.
50. Vizoso F. Comportamiento evolutivo de los tipos de quiste en mujeres afectas de enfermedad macroquística de la mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1993; 6: 69-76.
51. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC et al. Riesgo de cáncer de mama relacionado con la enfermedad proliferativa de la mama y con la hiperplasia atípica. *Year Book de Obstetricia y Ginecología* 1994. Madrid: Mosby-Doyma 1995; 566-67.
52. Krieger N, Hiatt RA. Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy, and length of follow-up. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 619-31.
53. Palli D, Rosselli del Turco M, Simoncini R, Bianchi S. Benign breast disease and breast cancer: a case-control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991; 47: 703-6.
54. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Golditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267: 941-44.
55. Ma L, Boyd NF. Atypical hyperplasia and breast cancer risk: a critique. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 517-25.
56. Saiz Sánchez C, Cortés Vizcaino F, Jiménez Fernández, Beneyto Castelló F. Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama. Estudio descriptivo de 385 casos. *Toko-Gin Pract* 1989; 48: 387-93.
57. González JV, Ramón y Cajal JM, Cruz E, Nogues J, Aragón MA, Conte MP. Cáncer de mama en el alto Aragón. Aspectos epidemiológicos. *Rev Senología y Patol Mam* 1993; 6: 87-90.
58. Blanes A, Ramírez JV, Aviño J. Importancia epidemiológica de los antecedentes patológicos mamarios en el cáncer de mama. *Rev Esp Obst Gin* 1985; 44: 275-82.
59. Haagensen CD. *Enfermedades de la mama*. Buenos Aires: Beta SL, 1979: 381-515.
60. Marchant DJ. Breast cancer: Risk factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 561-586.
61. Baum M, Beral V, Blamey R, Cuzick J et al. A multicentre trial of tamoxifen to prevent breast cancer. *International Breast Cancer Intervention Study*. Londres, 1994.