

EL CÁNCER DE MAMA, HOY

AVANCES EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA FEMENINO

MARINA POLLÁN SANTAMARÍA

El cáncer de mama es un problema de salud en la población femenina en todo el mundo. Es tan frecuente que para todos nosotros tiene el rostro de familiares, amigas o conocidas. En este artículo comentamos la situación de esta enfermedad en el mundo y en nuestro país, así como los principales factores de riesgo.

Palabras clave: cáncer de mama, incidencia, mortalidad, determinantes.

■ EL CÁNCER DE MAMA EN EL MUNDO

Según estimaciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), anualmente se diagnostican 1,44 millones de casos en el mundo, la mitad de ellos en mujeres de países en vías de desarrollo. En Europa se diagnostican al año más de 450.000 casos nuevos. Las diferencias geográficas son menos marcadas que hace unas décadas, pero existe un claro patrón geográfico, con mayor incidencia en EEUU, Europa y Australia (Ferlay *et al.*, 2010).

En el siglo XX, el cáncer de mama mostró un ascenso en todo el mundo. A comienzos del XXI se observa un descenso en EEUU y en gran parte de los países desarrollados. Esta disminución se produce principalmente en mujeres mayores de cincuenta años y está relacionado con la caída en el uso de la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas

La incidencia en España es inferior a la de países de nuestro entorno, con tasas ajustadas de 61 casos por 100.000 mujeres-año, mientras que en la Unión Europea es de 77 por 100.000. Los cambios reproductivos y sociales en las mujeres españolas explican el fuerte incremento del cáncer de mama en las últimas décadas. Los programas poblacionales de cribado en todas las comunidades autónomas en los años noventa han contribuido al aumento de casos en esa década y al descenso en nuestro país a principios del siglo XXI. Las comunidades que implantaron antes el cribado muestran cómo la incidencia cae tras el agotamiento de población susceptible, para estabilizarse o incluso volver a aumentar posteriormente.

Cada año se diagnostican 27.000 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres españolas (Sánchez *et al.*, 2010).

Gracias al diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos en la década de 1990 la mortalidad comienza a descender en el mundo desarrollado. En España, desde 1992 la mortalidad por este cáncer disminuye un 2% anual. Actualmente, las muertes por esta causa (6.280 en el año 2010) representan el 3,4% de la mortalidad general femenina en nuestro país (Pollán *et al.*, 2009).

«COMO LA MAYORÍA
DE LOS TUMORES, LA
FRECUENCIA DE ESTE
TIPO DE CÁNCER AUMENTA
EXPONENCIALMENTE CON LA
EDAD Y DESCENDE TRAS LA
MENOPAUSIA DEBIDO A LA
DISMINUCIÓN DE HORMONAS
CIRCULANTES»

■ PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO

Como la mayoría de los tumores, la frecuencia de este tipo de cáncer aumenta exponencialmente con la edad y desciende tras la menopausia debido a la disminución de hormonas circulantes, ya que se trata de un tumor con una gran dependencia hormonal (Colditz *et al.*, 2006).

Factores hormonales y reproductivos

La menarquía temprana y la menopausia tardía implican mayor exposición estrogénica e incrementan la incidencia. El no tener hijos o la edad tardía del primer embarazo suponen un retraso en la madurez glandular, lo que aumenta el riesgo. El embarazo tiene un doble efecto a corto y largo plazo: la gestación aumenta el nivel de hormonas circulantes, que en sí mismo constituye un factor de riesgo, pero la finalización del embarazo supone la maduración de la glándula mamaria. Las mujeres sin hijos tienen menor incidencia de este tumor en edades jóvenes y el exceso de riesgo en nulíparas es inferior al observado en mujeres cuyo primer parto es tardío. La



Cortesía de David Jay/The SCAR Project (www.thescarproject.org)

El embarazo tiene un doble efecto a corto y a largo plazo: la gestación aumenta el nivel de hormonas circulantes, que en sí mismo constituye un factor de riesgo, pero la finalización del embarazo representa la maduración de la glándula mamaria. Las fotografías que ilustran este artículo pertenecen al *Proyecto SCAR* del fotógrafo David Jay, que pretende mostrar el cáncer sin ornamentos artificiales.

alta paridad y la ovariectomía temprana son factores protectores

Las concentraciones en sangre de estrógenos y testosterona se correlacionan positivamente con la frecuencia del tumor. Se ha descrito una correlación positiva con las concentraciones circulantes de IGF-1 o factor de crecimiento insulinoide I o somatomedina C (Key *et al.*, 2010).

Los anticonceptivos orales aumentarían el riesgo, las usuarias son mujeres jóvenes y el exceso de riesgo desaparece al cesar el tratamiento, por lo que el efecto global es escaso. La terapia hormonal sustitutiva es más importante, por consumirse en un momento de la vida en el que la aparición del tumor es más frecuente. La terapia combinada, tratamientos de larga duración (cinco años o más) y el inicio durante o inmediatamente después de la menopausia supone mayor riesgo.

Antecedentes familiares y susceptibilidad genética

Un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica el riesgo, lo que muestra la contribución de los factores genéticos. La aparición de varios casos de cáncer de mama en la misma familia se debe en ocasiones a la presencia de mutaciones con alto impacto (mutaciones de alta penetrancia). Los principales genes implicados son *BRCA1* y *BRCA2*, *P53* y *PTEN*. También se han descrito genes de moderada penetrancia, como *CHEK2*, *BRIP1* y *PALB2*.

En la mayor parte de los casos, la susceptibilidad genética viene determinada por variantes más frecuentes cuyo efecto es modesto y que, conjuntamente, conforman la susceptibilidad individual. Grandes estudios colaborativos están permitiendo identificar gran número de variantes. El cáncer de mama es una enfermedad compleja, por interacción entre factores genéticos y ambientales.

Factores de riesgo prenatales

El peso del bebé en el nacimiento y la edad avanzada de la madre aumentan el riesgo de desarrollar este tumor, lo que traduce el efecto de la exposición hormonal intraútero. La estatura de la mujer adulta se considera un marcador global de factores genéticos, hormonales y nutricionales, y muestra una correlación positiva con la incidencia de la enfermedad, puesto que se considera que presenta mayor exposición a factores de crecimiento.

Constitución del tejido mamario: densidad mamográfica

La imagen mamográfica identifica el tejido glandular y fibroso de la mama como «zona clara densa», frente al color oscuro de la grasa. La presencia de alta densidad mamográfica es uno de los marcadores de riesgo más importantes. La densidad mamográfica depende de la susceptibilidad genética, pero también es modulada por factores hormonales y reproductivos. Estudios clínicos, genéticos y epidemiológicos utilizan la densidad mamográfica como fenotipo de marcador de riesgo.

Antecedentes personales

La patología mamaria benigna aumenta el riesgo de desarrollar un tumor maligno, particularmente si se trata de lesiones proliferativas con atipias. El carcinoma ductal *in situ* constituye una lesión maligna preinvasiva, mientras que el carcinoma lobulillar *in situ* sería lesión precursora.

La diabetes tipo II y el síndrome metabólico también incrementan el riesgo. Parte del exceso de riesgo es debido a la obesidad, que se asocia con estos síndromes.

Obesidad, actividad física y factores dietéticos

La obesidad y la ganancia de peso en la edad adulta aumentan el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Su tejido adiposo es la principal fuente de estrógenos. La actividad física actúa como factor protector.

La dieta incluye sustancias cancerígenas y anticancerígenas. Es difícil aislar el efecto de un único nutriente, muchos están correlacionados. Estas dificultades expli-

can la escasez de factores dietéticos asociados de forma consistente al cáncer de mama. El único nutriente claramente asociado es el consumo de alcohol. El azúcar y los carbohidratos de absorción rápida podrían aumentar el riesgo incrementando los niveles de insulina e IGF-1. Los resultados de los estudios sobre consumo de grasas también son heterogéneos, los ácidos grasos poliinsaturados y las grasas trans, presentes en alimentos procesados que contienen aceites hidrogenados (margarina, bollería industrial) aumenta el riesgo, mientras que el alto consumo de ácido omega-3 y el consumo de aceite de oliva actúan como protectores. La carne roja también aumenta el riesgo, mientras que el consumo de fibra lo disminuye.



Cortesía de David Jay/The SCAR Project

«LA APARICIÓN DE VARIOS CASOS DE CÁNCER DE MAMA EN LA MISMA FAMILIA SE DEBE EN OCASIONES A LA PRESENCIA DE MUTACIONES CON ALTO IMPACTO»

La soja y otros alimentos contienen compuestos con débil actividad estrogénica que pueden interferir con la acción y el metabolismo de los estrógenos endógenos. Los estudios experimentales y epidemiológicos ofrecen resultados a veces contradictorios. El efecto protector se observa solo en mujeres asiáticas, con consumos muy elevados de estos alimentos durante la niñez y adolescencia.

La vitamina D inhibe el crecimiento de las células tumorales en estudios experimentales. La concentración de vitamina D depende de la ingesta y de la exposición solar. Varios estudios sugieren un efecto protector, los resultados por el momento no son consistentes. El ácido fólico participa en el metabolismo y síntesis del ADN. Algunos estudios en población con bajo consumo de folatos han mostrado una relación inversa entre los niveles de ácido fólico y la incidencia de cáncer de mama.

El estudio de «patrones dietéticos» ofrece una alternativa para investigar la influencia de la dieta. Se cree

que el patrón dietético occidental poco saludable (alto consumo de carne, alimentos procesados con alto contenido en azúcar y grasas saturadas y trans) aumenta la frecuencia de cáncer de mama, mientras que la dieta saludable (dieta mediterránea con alto consumo de fruta, verdura, pescado y aceite de oliva) parece disminuir el riesgo.

«LA OBESIDAD Y LA GANANCIA DE PESO EN LA EDAD ADULTA AUMENTAN EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS. LA ACTIVIDAD FÍSICA ACTÚA COMO FACTOR PROTECTOR»

Otros factores de riesgo: factores ambientales y ocupacionales

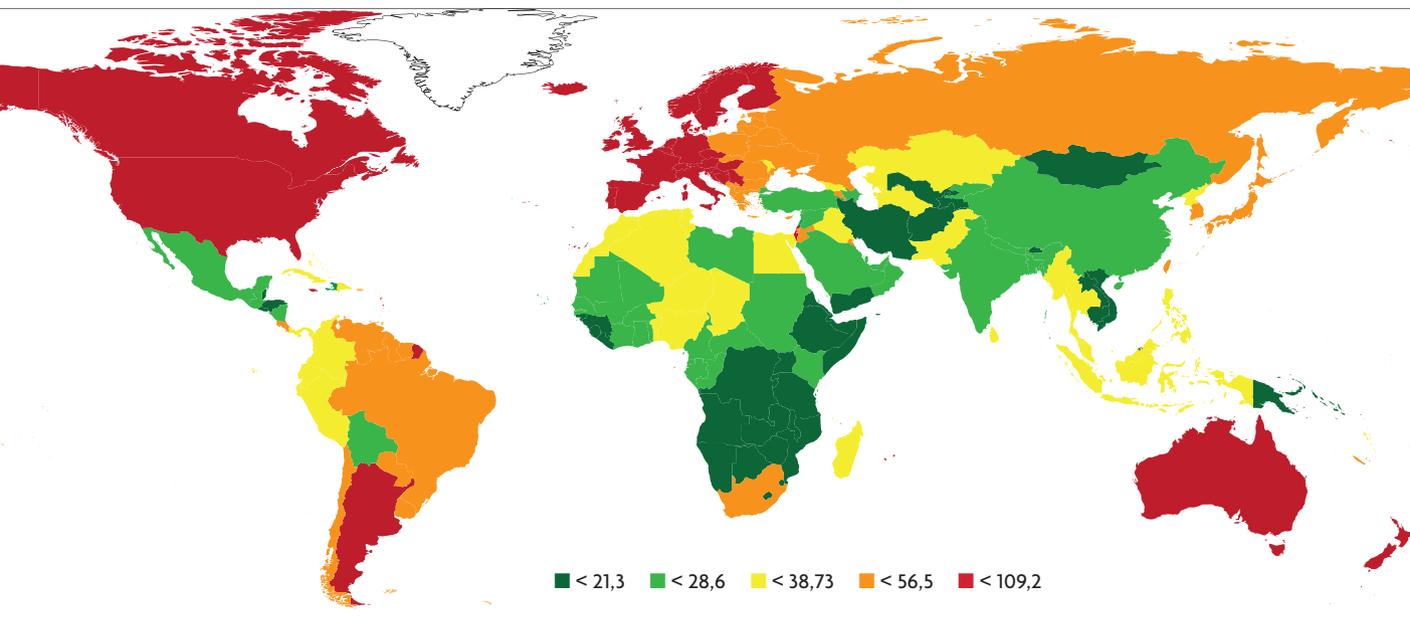
La radiación ionizante es capaz de desencadenar un cáncer de mama si la exposición ocurre en los primeros años de vida, adolescencia o embarazo, cuando la glándula mamaria está desarrollándose. Las fuentes de radiación ionizante estudiadas incluyen las radiografías y la radioterapia.

Los estudios en animales de laboratorio han identificado más de 200 carcinógenos mamarios, la evidencia en humanos es más escasa y el exceso de riesgo atribuido a determinados plaguicidas, solventes y disruptores endocrinos no está suficientemente establecido.

FUENTE: Ferlay et al., 2010



Cortesía de David Jay/The SCAR Project (www.thescarproject.org)



Distribución de la incidencia de cáncer de mama en el mundo. Tasas estandarizadas por edad: casos por 100.000 mujeres-año.

En cuanto a factores profesionales, se asocia mayor incidencia de cáncer de mama en las secretarías, profesoras, trabajadoras sanitarias, de la industria química y farmacéutica, telefonistas-telegrafistas y peluqueras. Las personas que trabajan de noche sufren una alteración del ritmo circadiano, que implica la disminución o supresión en la secreción de la hormona melatonina. Estudios en animales de experimentación apoyan una relación entre la disrupción del ritmo circadiano y el aumento de cáncer de mama, la evidencia en humanos es aún limitada (Pollán, 2001).

■ ¿QUÉ PODEMOS HACER PARA DISMINUIR EL RIESGO?

Actuar sobre los factores reproductivos no es fácil. La fertilidad en España ha disminuido y la edad en el primer parto ha aumentado. A pesar de que determinadas ayudas sociales pueden fomentar la natalidad, no es realista plantear un cambio drástico en el patrón reproductivo, sujeto a condicionantes sociales y profesionales. En España, como en otros países desarrollados, la edad de la menarquía se ha adelantado.

En el adulto, evitar la obesidad, hacer ejercicio físico de manera regular y reducir o evitar el consumo de alcohol contribuye a prevenir el cáncer de mama y otras enfermedades. Respecto a recomendaciones dietéticas concretas, a pesar de que la evidencia no sea suficiente, parece sensato proponer la reducción del consumo de carne roja, grasas animales, alimentos procesados

y aquellos con alto contenido en azúcar, y fomentar el consumo de fibra, pescado y aceite de oliva virgen. Este mensaje es pertinente ante el empeoramiento del patrón dietético que se observa en las mujeres más jóvenes. La obesidad es un problema en aumento en todo el mundo. En España, el 28% de las mujeres que acuden a los centros de cribado de cáncer de mama son obesas.

Todas las comunidades autónomas disponen de programas poblacionales de diagnóstico precoz de cáncer de mama, siguiendo las recomendaciones de las guías europeas de cribado. El objetivo es detectar los tumores en estadios más precoces, mejorando así las posibilidades terapéuticas y el pronóstico a largo plazo. ⊕

BIBLIOGRAFÍA

- COLDITZ, G. A. *et al.*, 2006. «Breast Cancer». In *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3 ed. SCHOTTENFELD, D. y J. F. FRAUMENI (eds.). Oxford University Press. Nueva York.
- FERLAY, J. *et al.*, 2010. *Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- KEY, T. J. *et al.*, 2010. «Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1), IGF Binding Protein 3 (IGFBP3), and Breast Cancer Risk: Pooled Individual Data Analysis of 17 Prospective sStudies». *The Lancet Oncology*, 11(6): 530-542. DOI: <10.1016/S1470-2045(10)70095-4>.
- POLLÁN, M., 2001. «Breast Cancer in Women and Occupation. A Review of the Evidence». *Gaceta Sanitaria*, 15(4): 3-22.
- POLLÁN, M. *et al.*, 2009. «Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980-2004». *Journal of the National Cancer Institute*, 101(22): 1584-1591. DOI: <10.1093/jnci/djp358>.
- SÁNCHEZ, M. J. *et al.*, 2010. «Cancer Incidence and Mortality in Spain: Estimates and Projections for the Period 1981-2012». *Annals of Oncology*, 21(3): 30-36. DOI: <10.1093/annonc/mdq090>.

Marina Pollán Santamaría. Epidemióloga, jefa de servicio de Epidemiología del Cáncer en el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), Madrid.