

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**CIRUGÍA ONCOLÓGICA Y MAXILOFACIAL
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA

**Adrián Ruiz Hernández
Xàtiva, 13 de mayo de 2007**

*"No quiero estar libre de peligros,
solo quiero valor para afrontarlos."
Marcel*

Para Jorge, Herminio y Pepe.

*Agradecimientos a Antonio Ten, porque
aprender sin comunicar, no sirve de nada.*

Índice Factores de riesgo del Ca de mama

	PÁG	
1	Introducción	6
2	Tipo de patología del Cáncer de mama	7
3	Epidemiología del Ca de mama	8
4	Biología molecular del tumor.	9
5	Factores predisponentes para la proliferación neoplásica citada	10
5.1	Historia familiar y herencia	10
5.2	Genéticos:	11
5.2.1	BCRA1-BCRA2	11
5.2.2	Carcinoma in situ	13
5.2.3	Carcinoma invasivo	13
5.3	Factores hormonales y endocrinos	14
5.4	Factores ambientales y otros	15
5.5	Radioterapia	16
5.6	Otras enfermedades de la mama	16
5.7	Lactancia materna	16
5.8	Traumatismos	16
5.9	Otros factores que no parecen suponer riesgo de CM	16
5.10	Antecedentes personales de cáncer de mama	17
5.11	Cambios de la mama	17
5.12	Densidad de la mama	17
6	Referencias iconográficas	18
7	Referencias bibliográficas	20
8	Índice analítico	21

1 Introducción

Las mamas son cada una de las dos glándulas hemisféricas discoidales del tórax de las mujeres maduras, que en niños y varones se encuentran en estado rudimentario (Fig.1). El tejido glandular forma un sistema radial de lóbulos que contienen alvéolos; cada lóbulo posee un sistema de conductos para el paso de leche desde los alvéolos al pezón. La periferia está constituida principalmente por tejido adiposo.

Es cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer en todo el mundo y el tumor que mayor número de muertes produce en la mujer en nuestro país (Fig.2). El CM es una de las enfermedades más relevantes del mundo occidental y la más importante en la población femenina. Está aumentando su incidencia y supone el 18.2% de las muertes por cáncer en la mujer y la primera causa en mujeres entre 40 y 55 años. Su incidencia está en aumento sobre todo en los países desarrollados, en los que ocurren el 50% de todos los casos de cáncer de mama. A pesar de que aumenta la incidencia la tasa de mortalidad ha permanecido estable e incluso ha disminuido durante los últimos años, estos beneficios se atribuyen a los programas de detección más precoz a través de los programas de cribado y a los avances en el tratamiento sistémico.

Se estima que una de cada diez mujeres sufrirá cáncer de mama a lo largo de su vida. Un 1% de cánceres de mama se presenta en varones. La supervivencia media estandarizada según la edad en Europa es del 93% a un año y de 73% a cinco años (Díez M., 2007).

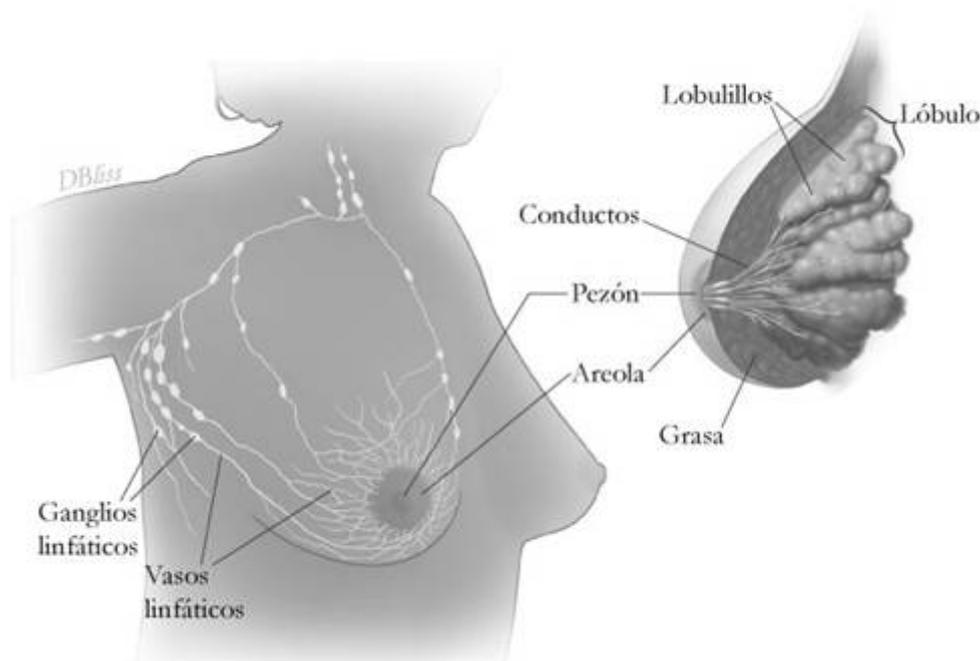


Fig.1 Anatomía de la glándula mamaria

2 Tipo de patología del Cáncer de mama

En la mama se pueden originar tumores malignos de diferentes tejidos: glandular (adenocarcinomas), conectivo (sarcomas), linfáticos (linfomas), piel (epiteliomas) etc. (3) Los tumores más frecuentes son los originados en el epitelio de los conductos del tejido glandular (casi todos en la parte terminal del sistema lobulillar, independientemente de la diferenciación neoplásica...) por lo que se trata de adenocarcinomas. Existen dos grandes tipos: el **cáncer "in situ"** (cuando las células originadas en el conducto de la mama crecen sin sobrepasar la membrana basal, que se suelen diagnosticar porque las áreas necróticas centrales se calcifican y forman microcalcificaciones visibles en la mamografía...); en la actualidad suponen del 20 al 25% del total de los hallazgos.

Y el **cáncer invasor**, en el que las células sobrepasan la basal e invaden tejidos vecinos. Existen diversos tipos de cáncer "in situ", aunque el más importante es el cáncer ductal "in situ" (CDIS). También existen diversos tipos cáncer invasor; el más frecuente es el carcinoma ductal escirro (que supone el 70-80% de todos los invasores, ya sea puro o combinado con otros tipos.); luego el lobulillar (que suponen el 5 al 10% del de los CM invasores) que suelen ser en ocasiones multifocales y/o bilaterales (de forma sincrónica o metacrónica). Otros tipos son menos frecuentes.(Farreras; Rozman, 2004, 852)

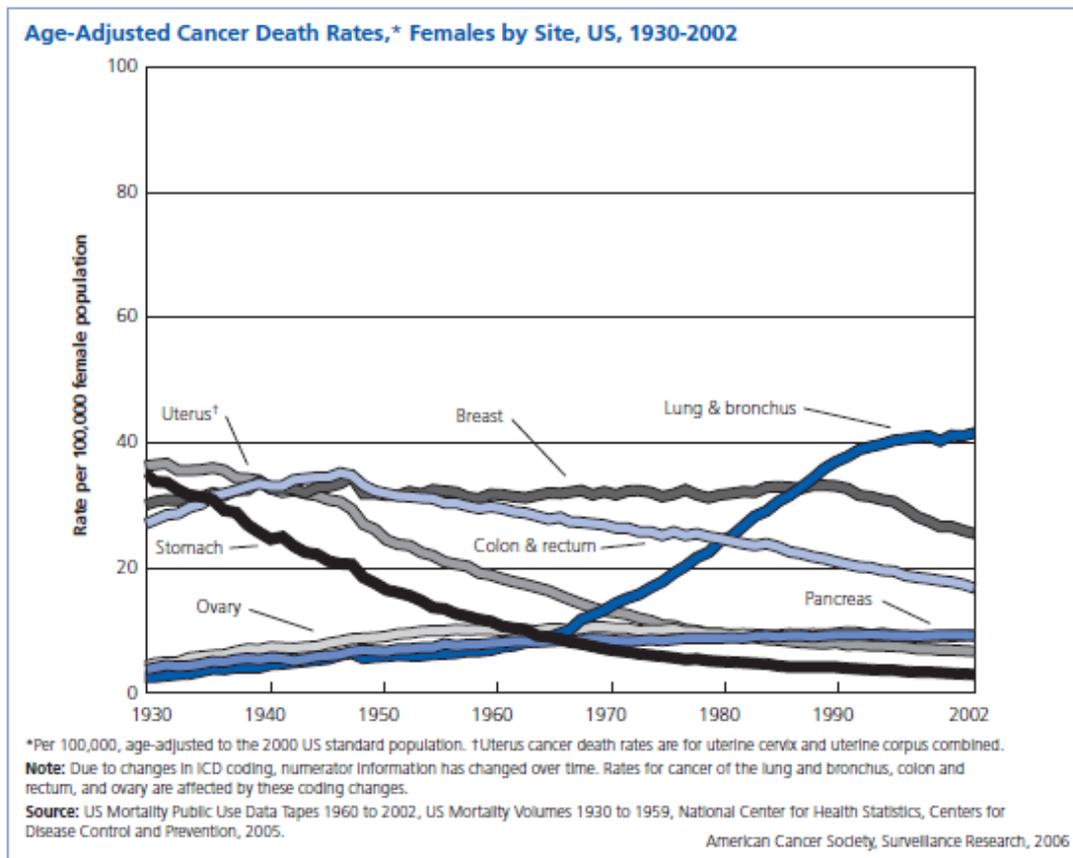


Fig.2. Muertes por cáncer ajustadas por edad y sexo en US (1930-2002)

3 Epidemiología del Ca de mama

✚ **Frecuencia e importancia.** El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente entre las mujeres europeas y norteamericanas. Es la segunda causa de muerte después del carcinoma broncogénico. Pero supone la 1ª causa en mujeres entre 35 y 55 años (**Fig.2**).

✚ **Incidencia.** Se puede estimar en unos 60 casos / 100.000 habitantes y año en los países UE y unos 35- 50 casos / 100.000 en España. Aunque los países menos industrializados presentan una incidencia menor, esta aumenta cada día.(**Tabla.1**).

	Sex	All Ages	
		(N)	(rate)
All causes	M	189714	953.3
	F	170417	822.7
Malignant neoplasm of breast	M	58	0.3
	F	5914	28.6

Tabla 1. Number of deaths (N) at ages (in years) and age-sex-specific death rates (rate) per 100 000 population (Infant death rates per 100 000 live births) in Spain 2001

Por ejemplo, datos más actualizados se ha estimado el número de casos nuevos y de defunciones a causa del cáncer de mama (en mujeres solamente) en los Estados Unidos en 2006(**Cáncer, 2007,1**)

✚ **Casos nuevos:** 212.920.

✚ **Mortalidad:** 40.970.

✚ **Riesgo de padecer CM.** Es del 12.2%, es decir lo padecerá 1 de cada 8-10. Hasta hace poco era de 1/ 11 – 13 mujeres. La probabilidad de morir por ello es mucho menor (1 de cada 28 mujeres, 3.6%). Alrededor de un 60% se curará, y un tercio morirá por las metástasis.

4 Biología molecular del tumor

Las células cancerosas poseen las biomoléculas necesarias para la supervivencia, proliferación, diferenciación y expresión de muchas funciones específicas, pero la incapacidad para regularlas produce una alteración fenotípica y la transformación maligna. Están especialmente alteradas la capacidad de proliferación celular (que ocurre incluso en ausencia de factores de crecimiento, con desarrollo aparentemente incoordinado respecto a las necesidades fisiológicas del organismo), diferenciación (anaplasia), así como organización cromosómica y genética.

Desde el concepto de Virchow (toda célula proviene de una célula), se admite que el cáncer es una enfermedad celular y también es aplicable al CM

La biología moderna está desvelando las bases moleculares de la transformación cancerosa, al descubrir alteraciones de los genes y su expresión, RNA mensajero y proteínas celulares.

Los más importantes desde una perspectiva genética en el cáncer de mama son los genes BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones de estos genes están en el origen del 2-3% casos de CM y en más de la mitad de los hereditarios; significa un riesgo del 50-85% de padecer cáncer de mama y un 10-45% de cáncer de ovario a lo largo de la vida

Biológicamente, la glándula mamaria es un modelo de gran interés e importancia, ya que ofrece no sólo toda la secuencia evolutiva tumoral (hiperplasia ductal típica, atípica, carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo y carcinoma metastático), sino también la posibilidad de estudiar y traspasar a la clínica la información suministrada por los líquidos de quistes y las secreciones mamarias

Nuevos parámetros biológicos celulares como los genes **ERBB2** y **p53**, cuyas positividades se asocian con carcinomas de mayor grado y un peor comportamiento. No obstante, en los últimos años estamos asistiendo a la descripción de otros factores, muchos de los cuales podrán ser utilizados en un futuro cercano. Algunos de ellos se relacionan con genes que se expresan sólo en los cánceres invasivos, pero no en los cánceres *in situ* (*Hs-cul4A* y *DiL2*), mientras que otros muestran un comportamiento opuesto (*T1A12*). Tiene especial interés la **maspina**, un gen tumor supresor de la familia de las serpinas, cuya expresión se pierde conforme progresa el cáncer de mama. Entre sus acciones destacan la inhibición de la motilidad celular, la invasión y la angiogénesis

5 Factores predisponentes para el Ca de mama

Para su presentación los agrupamos en factores clínicos, genéticos y hereditarios, hormonales, ambientales, otras enfermedades mamarias predisponentes, la raza, y otros cuyo papel no está esclarecido (lactancia materna, traumatismos y otras enfermedades del organismo).

Criterios de Alto Riesgo
Familias con 3 ó más miembros afectos (2 de ellos con relación de primer grado) o familias con 2 miembros afectos (relación de primer grado) y que uno de ellos cumpla alguno de los siguientes criterios:
<ul style="list-style-type: none">▪ CM bilateral▪ CM < 30 años▪ CM varón▪ Ambos < 50 años▪ 2 ó más casos de cáncer de ovario (CO)▪ 1 CM + 1 CO
Criterios de Riesgo Moderado
<ul style="list-style-type: none">▪ Familias con 3 miembros afectos por CM (1 de ellos con relación de 1º grado)▪ 2 miembros (también de 2º grado) CM < 60 años ó CO a cualquier edad▪ 1 CM varón (1º grado)▪ 1 CM < 40 años (1º grado)▪ 1 CM bilateral < 60 años (1º grado)▪ 1 CM < 40 años (2º grado línea paterna)▪ 1 familiar de 2º grado diagnosticado de CM + CO

Tabla 2. Criterios de riesgo del Ca de mama

Es importante averiguar determinados aspectos de la vida de la paciente por si suponen factor de riesgo: edad, sexo, datos de filiación, profesión-ocupación, historial ginecológico y endocrino, datos de su vida de relación sexual, uso de fármacos (anovulatorios...), estado físico y general, hábito constitucional (obesidad)...

Varios factores de riesgo que se asocian a la presentación de cáncer de mama, en primer lugar son el sexo femenino y la edad. A continuación se señalan los factores de riesgo más relevantes. Sin embargo, es importante señalar que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables. **Edad:** Las probabilidades de padecer cáncer de seno aumentan conforme la mujer envejece. Mujeres de más de 60 años tienen un riesgo mayor. Esta enfermedad es muy poco común antes de la **menopausia**.

✚ **Sexo:** la mayoría de pacientes con cáncer de mama son mujeres. Se estima que en la mujer el CM es de 100 a 400 veces más frecuente que en el hombre. La American Cancer Society estima que, en 2003, 203.000 mujeres serán diagnosticadas de cáncer de mama. Pero hay que tener presente que los varones también pueden padecer esta enfermedad, y en los EE.UU. cerca de 1.500 varones son diagnosticados cada año.

✚ **Raza:** El cáncer mamario sucede con más frecuencia en mujeres de raza blanca que en latinas, asiáticas o afroamericanas.

5.1 Historia familiar y herencia

Las mujeres que tienen familiares en primer grado diagnosticadas de cáncer de mama tienen tres veces más posibilidades de padecer el mismo cáncer, sobre todo en los casos en los que se ha diagnosticado en edad premenopáusica. La presencia de cáncer de mama en familiares de 2º grado también aumenta el riesgo pero no ha sido cuantificado, (madre, hija, hermana, tía carnal...), El riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama es mayor si su madre, hermana o hija, tuvo CM, sobre todo a una edad joven (antes de los 40 años).

En un 20-25% de los casos tienen cierta asociación familiar (algún caso de CM en la 1ª o 2ª generación familiar), y un 5-10% tiene un componente hereditario (subgrupo de CM familiar, que además tiene mayor penetrancia de afectación familiar, afectación muy temprana con focos múltiples y asociación a otros tipos de cáncer como colon o endometrio u otras lesiones que forman parte del síndrome de Lynch III).

Un amplio abanico de situaciones de herencia se acompaña de un riesgo elevado de aparición de CM. Los más importantes son los BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones de estos genes están en el origen del 2-3% casos de CM y en más de la mitad de los hereditarios; significa un riesgo del 50-85% de padecer cáncer de mama y un 10-45% de padecer cáncer de ovario a lo largo de la vida. Otros casos de CM familiar se asocian en los síndromes de Li-Fraumeni, Muir-Torre, Cowden y Peutz-Jeghers.

5.2 Genéticos

Como ya se ha comentado anteriormente, los cambios en ciertos genes (*BRCA1*, *BRCA2* y otros que a continuación se citarán) aumentan el riesgo de cáncer de mama. En las familias en las que muchas mujeres han tenido la enfermedad, la prueba genética puede mostrar algunas veces la presencia de cambios genéticos específicos. Los proveedores de cuidados para la salud pueden sugerir formas para tratar de reducir el riesgo de cáncer de seno o mejorar la detección de esta enfermedad en mujeres que tienen estos cambios en sus genes.

5.2.1 BRCA1 y BRCA2

Las primeras evidencias de que existía un gen dominante de la susceptibilidad al cáncer de mama surgieron en 1984 mediante un modelo estadístico utilizado por Williams y Anderson a partir del estudio de 200 familias. Este primer estudio, junto a otros posteriores, pusieron en evidencia que las mutaciones en el gen BRCA1 daban lugar a la aparición de síndrome de cáncer de mama y ovario en el 90% de los casos (el 45% sólo de mama).

Posteriormente, se localizó otro gen relacionado con esta susceptibilidad que se identificó como BRCA2. Los estudios del gen BRCA2 han puesto en evidencia que es el responsable del 35% de los cánceres de mama hereditarios en mujeres y de un 14% del cáncer de mama en varones. Los primeros estudios epidemiológicos llegaron a atribuir el 90% de los casos de cáncer de mama hereditario a los genes BRCA, mientras que estudios recientes cifran esta prevalencia entre el 45 y el 68%.

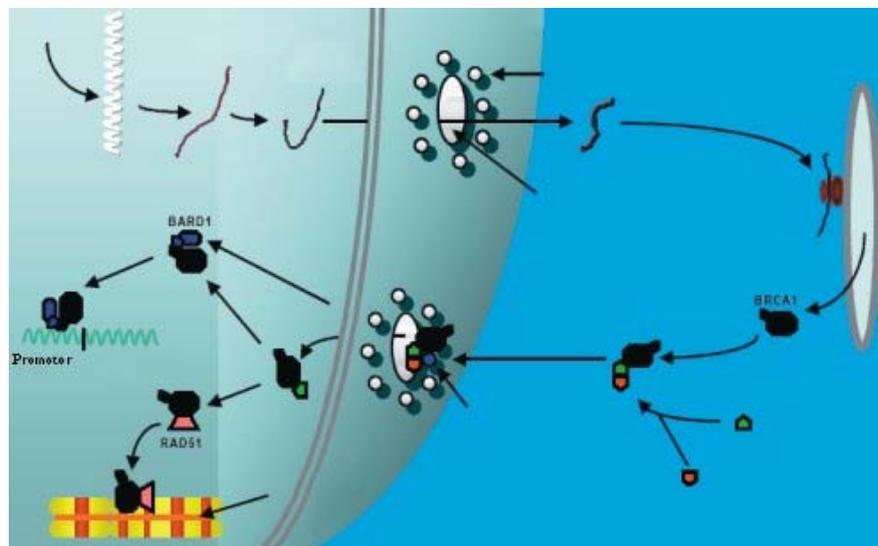


Fig.3 . Funciones del gen BRCA-1. La proteína BRCA-1 es sintetizada en el retículo endoplásmico y pasa al núcleo uniéndose a dos importinas

Se han descrito alrededor de 600 mutaciones distintas en el gen BRCA1 y más del 75% dan origen a una proteína trunca, incrementando el riesgo del desarrollo del cáncer de mama entre los 40 y 50 años, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata y el cáncer de colon. Este gen se halla ubicado

en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) y codifica para una proteína encargada de regular el proceso de reparación del ADN.

La proteína BRCA1 interviene en las fases S y G2 del ciclo celular. Cuando se produce un daño en el ADN, la proteína BRCA1 se hiperfosforila y se relocaliza en los sitios de síntesis de ADN, formando un complejo con otras proteínas como la BRCA2 y la Rad51, encargadas de reparar el daño al ADN asociado a la replicación.

El gen BRCA1 parece que regula los genes para encontrar y reconocer el daño del ADN y se cree que induce la expresión de genes reparadores que trabajan para reducir el daño y ayudar a la replicación del ADN. Por otro lado, este gen se expresa en las células de los distintos epitelios del organismo durante el desarrollo. Su expresión se ve aumentada durante el embarazo y disminuye tras el parto. Se ha observado que BRCA1 es inducido por estrógenos. La inhibición de este gen, causa un aumento de la proliferación de células del epitelio mamario.

Gen/Región	Modificación	Frecuencia
Factores de crecimiento y receptores		
EGFR	Sobreexpresión	20-40%
HER-2/ne	Sobreexpresión	20-40%
FGF1/FGF4	Sobreexpresión	20-40%
TGF- α	Sobreexpresión	Desconocida
Moléculas señal intracelular		
Ha-ras	Mutación	5-10%
c-src	Sobreexpresión	5-70%
Reguladores del ciclo celular		
TP53	Mutación/inactivación	30-40%
RB1	Inactivación	20-40%
Ciclina D	Sobreexpresión	35-45%
TGF- β	Desregulación	Desconocida
Moléculas de adhesión y proteasis		
E-caderina	Reducida/expresión ausente	60-47%
P-caderina	Reducida/expresión ausente	30-35%
Catepsina-D	Sobreexpresión	20-24%
MMps	Expresión aumentada	20-80%
Otros genes		
bcl-2	Sobreexpresión	30-45%
c-myc	Amplificación	5-10%
nm23	Expresión disminuida	Desconocida

Tabla 3. Alteraciones genéticas asociadas al cáncer de mama esporádico o somático.

La expresión normal del gen BRCA1 se ha demostrado en ratas de experimentación que puede inhibir el crecimiento de células tumorales de mama y ovario, mientras que una delección de los 10 últimos aminoácidos de BRCA1 es suficiente para abolir esta capacidad inhibidora tumoral.

Un gran número de tumores de mama y ovario de las pacientes portadoras de mutaciones presentan la pérdida de la copia normal del BRCA1, quedando sólo la forma que contiene la mutación heredada. Esto es lo que se denomina pérdida de la heterocigosidad (LHO).

Respecto al gen BRCA2, se han descrito unas 450 mutaciones y, al igual que las mutaciones del BRCA1, muchas son de significado incierto. Las mutaciones de BRCA2 se hallan asociadas a un riesgo incrementado para el desarrollo de diversos cánceres, como el de mama femenino y masculino, el de ovario, de próstata, de páncreas y de laringe. BRCA2 se halla ubicado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q 12-13). Al igual que BRCA1, el producto génico de BRCA2 está involucrado en el proceso de reparación del ADN, formando un complejo multiproteico con otras proteínas como la Rad. 51, BARD1 y BRCA1.

Por otro lado, parece que existe una relación sinérgica de BRCA2 con el gen p53. El gen p53, al igual que BRCA1 y BRCA2, es un gen supresor de tumores, pero, a diferencia de los dos primeros, se encuentra mutado en la mitad de los casos de cáncer en general.

Los criterios para realizar el análisis de los genes BRCA son los siguientes:

- ✚ Pacientes con cáncer de mama y ovario que tengan dos o más familiares de primer grado afectados por esta enfermedad.
- ✚ Pacientes con cáncer de mama y ovario diagnosticados antes de los 45 años y que tengan un familiar de primer grado afectado.
- ✚ Pacientes con cáncer de mama y ovario diagnosticados antes de los 35 años
- ✚ Pacientes de sexo masculino con cáncer de mama.
- ✚ Aquellas pacientes que no cumplan los requisitos deben ser informadas de que el riesgo de desarrollo de la enfermedad es muy bajo respecto a los genes conocidos hasta ahora.

Por lo tanto, el carácter hereditario de un cáncer de mama no puede ser excluido definitivamente, aunque el test de los BRCA no dé positivo, ya que podrían existir otras mutaciones en estos mismos genes que no se han identificado, o mutaciones en otros genes de susceptibilidad que son, todavía hoy, desconocidos.

5.2.2 Carcinoma *in situ*

En el **Carcinoma *in situ*** a parte de la proliferación celular, que ha demostrado su eficacia como parámetro pronóstico, numerosos grupos están centrando su atención en el estudio de ciertas moléculas de la matriz extracelular relacionadas con la adhesión, ya que pueden aportar esa información que desea el médico. Así, la expresión **tenascina** estromal se correlaciona significativamente con el grado nuclear, histológico y mitosis, y su localización periductal se asocia con una mayor probabilidad de invasión, y es un factor pronóstico independiente; la de **la conexina 43** falta frecuente en los carcinomas *in situ*, y es un marcador precoz de transformación y la de la **gelsolina**, proteína fijadora de la actina, está disminuida en el 70% de los carcinomas esporádicos. Otras sustancias (*actina específica muscular* [MSA]) pueden usarse en el diagnóstico diferencial entre carcinoma *in situ* e hiperplasia ductal atípica, reflejar la invasión estromal (*colágenos I y III*) o el paso de carcinoma *in situ* a invasivo (*factor cripto*).

5.2.3 Carcinoma *invasivo*

Por otro lado, se ha demostrado que en el **carcinoma *invasivo*** además de ciertos genes empleados de forma rutinaria (**p53** o **ErbB2**) está prevaleciendo, como ya hemos citado anteriormente, el estudio y uso de sustancias relacionadas con la adhesión y matriz extracelular que son el exponente de las primeras fases invasivas del tumor (anclaje celular y degradación de la matriz extracelular). Así, la positividad de la **tenascina** en los bordes invasivos de los tumores sin adenopatías y tratados con cirugía conservadora y radioterapia, es un factor pronóstico de recidivas

locales; la pérdida de **laminina 5** es un episodio precoz de malignidad e invasión y la ausencia de **caderina 11** indica diseminación, y además, junto con el tumor supresor **nm23** y la angiogénesis, demostró ser un factor pronóstico en los casos sin ganglios axilares (**García V. et al, 2001, 145**), superando al grado histológico y al tamaño. Conviene recordar que ciertas moléculas de adhesión (**N-caderina, mesenquimal, integrinas alfa-1, alfa-2 y alfa-3**) se asocian con una mayor capacidad invasiva, al promover la motilidad, la invasión y las metástasis, y al potenciar, así mismo, la producción de ciertas proteasas (**MMP9, estromalisina 1 [MMP9]**), lo que resulta de gran importancia fisiopatológica. Recientemente, se ha destacado el interés de la **osteopontina** y la **sialoproteína ósea**. Aquélla es una glucoproteína secretada con una región RGD, lo que le permite interrelacionarse con la matriz extracelular. Se expresa en el 77% de los carcinomas mamarios *in situ* e invasivos, lo que conlleva una mayor capacidad infiltrativa y la expresión del activador del **plasminógeno** tipo **urocinasa, proteasa** asociada con peor comportamiento. La presencia de **osteopontina** o **sialoproteína ósea** en la célula tumoral le confiere una mayor capacidad de supervivencia, gracias a su unión a la **integrina v3** (ambas) o CD44 (osteopontina) en la membrana celular, seguida del secuestro del factor H y de la inhibición de la lisis celular mediada por el complemento (**Workman L., 2003, 23**). La expresión tisular de sialoproteína ósea también es un factor predictor muy importante de la capacidad metastásica ósea y lo mismo ocurre cuando se incrementa en el suero, donde empieza a ser dosificada.

Se han estudiado en los tumores de mama numerosas *enzimas degradantes de la matriz extracelular*, ya sea de forma aislada o con sus receptores e inhibidores. De todas las descritas, sólo el sistema del activador del plasminógeno, especialmente el tipo urocinasa y sus inhibidores, no ha sido cuestionado y sigue conservando su valor pronóstico desde las primeras descripciones, por lo que su uso puede estar justificado. Sin embargo, conviene recordar que el efecto biológico final de una proteasa, cuyo origen puede ser el tumor o la estroma vecina, depende de su concentración, de la de su/sus inhibidores y de sus receptores, y que no siempre mayor concentración de proteasa es sinónimo de mal pronóstico (**Ruibal A., 2001, 433-435**)

Mención especial con respecto al **c-erb B2** determinado mediante inmunohistoquímica no es un factor independiente de pronóstico en carcinomas ductales infiltrantes de mama T2N1. Los receptores estrogénicos presentan una relación inversa con c-erb B2 con significación estadística. ($p = 0,0403$).



Fig.4. Mujer adulta tras una mastectomía.

5.3 Factores hormonales y endocrinos.

Es reseñable el hecho de que Desde hace muchos años sabemos que el contexto hormonal de la feminidad favorece la formación del CM. El mecanismo íntimo no se conoce a ciencia cierta, aunque el estímulo favorecedor de la proliferación y división celular que ejercen las hormonas femeninas sobre el tejido funcional mamario está involucrado; en concreto los estrógenos cuando se encuentran en situación o concentración descompensada sobre los progestágenos, producen un contexto favorable para la proliferación celular.

Todas las situaciones que suponen mayor exposición a picos de estrógenos, son factores de riesgo reconocidos:

- ✚ **Menarquia y menopausia:** mayor riesgo con la menarquia precoz y la menopausia tardía), Las mujeres que empezaron su *menstruación* (tuvieron su primer período menstrual) a una edad temprana (antes de los 12 años), que pasaron por la menopausia ya tarde (después de 55 años de edad) ya que al maximizarse el número de ciclos ovulatorios aumenta el afecto acumulativo de las dosis de estrógenos en el epitelio mamario.

- ✚ **Nuliparidad:** las situaciones de alteraciones de la paridad e infertilidad (mayor riesgo en las nulíparas)
- ✚ **Gestación >30 años:** La edad avanzada del primer hijo (mayor riesgo cuando el primer hijo ocurre por encima de los 30 años)
- ✚ **THS:** la terapia hormonal sustitutiva, las anticonceptivos (por las dosis de estrógenos, actuales que tienen menores dosis aportan mucho menor riesgo...), Las mujeres que reciben terapia hormonal para la menopausia (ya sea estrógeno solo o estrógeno más progesterona) durante 5 años o más después de la menopausia parecen tener también mayores probabilidades de desarrollar cáncer de seno.
La explicación es la siguiente: los estrógenos y supuestamente la progesterona actúan de forma sinérgica e intervienen en el proceso de la división celular, dando lugar a una proliferación de las células epiteliales de la mama. Esta proliferación celular vuelve a las células mamarias más susceptibles a errores genéticos, puesto que aumentan el número de divisiones celulares y, con ello, aumenta el riesgo de que se produzcan errores genéticos durante la replicación del ADN, lo que puede llevar al desarrollo de un fenotipo maligno. (Workman L., 2003, 22-27)
- ✚ **Tumor ginecológico asociado:** tumores ováricos secretores son situaciones que elevan el riesgo.... En ese sentido la ooforectomía bilateral precoz practicada por algún motivo justificado, indirectamente protege del CM.
- ✚ **Aborto e IVE** (interrupción voluntaria del embarazo): Se ha investigado mucho para saber si el hecho de haber tenido un aborto o interrupción del embarazo afecta la probabilidad de la mujer de desarrollar cáncer de mama más tarde. Estudios de gran envergadura, bien diseñados, han mostrado consistentemente que no hay una relación entre el aborto o la interrupción del embarazo y el desarrollo de cáncer de seno.
- ✚ **Gestación:** El cáncer de mama asociado a la gestación se define como el cáncer de mama diagnosticado durante la gestación o en los 12 meses tras el parto. La incidencia del cáncer de mama asociado a la gestación está entre el 0,9 y el 3,9%.
El pronóstico no es significativamente diferente del cáncer de mama no asociado a la gestación, excepto en los casos en que el retraso en el diagnóstico se asocia con estadios más avanzados. Cierta mención merece el haber tomado dietilestilbestrol (DES): El dietilestilbestrol es una forma sintética de estrógeno que se dio a algunas mujeres embarazadas en Estados Unidos entre 1940 y 1971 más o menos. (El DES ya no se da a mujeres embarazadas). Las mujeres que tomaron DES durante el embarazo tienen un riesgo ligeramente mayor de CM. No parece todavía que este sea el caso en cuanto a sus hijas que estuvieron expuestas al dietilestilbestrol antes de nacer.
- ✚ **La obesidad:** Antes de los 40 años, parece que la obesidad "protege" (entre otras razones porque las obesas tienen mayor cantidad de ciclos anovulatorios y contexto de predominio progesterónico"...). Sin embargo, después de la menopausia parece que el riesgo se duplica en las obesas, quizá porque en el tejido graso se siguen sintetizando mayor cantidad de estrógenos a partir de corticoides y hormonas masculinas que en las pacientes delgadas. También, algunos estudios muestran que, al subir de peso después de la menopausia, aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- ✚ **Inactividad física:** Las mujeres que son inactivas físicamente en su vida diaria parecen tener un riesgo mayor de cáncer de mama. La actividad física puede ayudar a reducir el riesgo al prevenir el subir de peso y la obesidad.

5.4 Factores ambientales.

Es posible que una parte importante de las observaciones de diferencia de incidencia entre diversas regiones del mundo se explique por factores ambientales.

El CM es más frecuente en pacientes de clase social alta, más frecuente en zonas urbanas que rurales y en cuanto a aspectos geográficos, algunos se involucran con el contexto del ritmo de vida del mundo occidental.

Las radiaciones ionizantes se acompañan con riesgo elevado a partir de 20-30 años después de la exposición. La exposición a determinados carcinógenos ambientales limitados en zonas geográficas como algunos pesticidas (especialmente los organoclorados) se comportan con efecto estrogénico (disruptores endocrinos).

Se ha discutido si las dietas ricas en grasas aumentan el riesgo de CM pero no sabemos la causa última (¿en parte por lo que supone de carencia de vitaminas A, C y E?). Otros aspectos estudiados como la cafeína, el tabaco y otros diversos no se conoce a ciencia cierta si influyen...Al parecer, según recientes estudios, un consumo abusivo de alcohol (3-4 vasos por día) parece que aumenta las concentraciones plasmáticas de estrógenos, pudiendo conferir un pequeño aumento del riesgo de presentar este tipo de cáncer.

5.5 Radioterapia

Las mujeres que han recibido radioterapia en el área torácica (incluyendo las mamas) antes de los 30 años tienen un riesgo mayor de cáncer de mama. Esto incluye a mujeres que han recibido tratamiento para [linfoma de Hodgkin](#). Los estudios muestran que cuanto más joven era la mujer cuando recibió el tratamiento de radiación, mayor es el riesgo de que desarrolle CM más tarde en su vida.

5.6 Otras enfermedades de la mama

Después de varios estudios de seguimiento, se sabe que una serie de enfermedades mamarias incrementan el riesgo de CM. Unas tienen riesgo muy elevado (riesgo alto RR 10 o más veces...): haber tenido antecedente personal de CM o de Ca de endometrio. Otras riesgo moderado (RR 4-5 veces...), como la Hiperplasia epitelial atípica. Presentan riesgo leve (RR 1.5-2 veces, adenosis esclerosante, hiperplasia epitelial moderada y los papilomas). En otras enfermedades de la mama, se supone que no hay riesgo aumentado de desarrollar CM: adenosis simple, alteraciones quísticas, metaplasia apocrina, hiperplasia epitelial leve, fibroadenoma pequeño...

5.7 Lactancia materna

Anteriormente se pensaba que la lactancia materna por un periodo superior a 36 meses durante los años fértiles protegía frente al CM. Parece que esto no está claro, y que el efecto protector está más en relación al embarazo... El papel del supuesto factor vírico de Bittner^I estudiado en los roedores, hoy no está claramente establecido en el hombre...

5.8 Traumatismos

Aunque se suponía un papel etiológico, no se ha demostrado... Lo que ocurre es que los traumas producen áreas de necrosis grasa, y estas distorsionan la arquitectura glandular, sobre todo en la mamografía.

5.9 Otros factores que no parecen suponer riesgo de CM

Se ha expuesto que una serie de factores tenían un papel etiológico, que hasta ahora no se ha demostrado. Son medicamentos como el diacepam, reserpina, enfermedad tiroidea, colecistecomía, tintes del pelo, tensión emocional, tabaco...

I: En 1936 cuando J. Bittner tuvo la idea de permitir que ratones recién nacidos descendientes de una cepa caracterizada por una baja incidencia de tumores mamarios fueran amamantados por ratonas adultas pertenecientes a una cepa con alta incidencia de carcinomas mamarios. Las observaciones de Bittner lo llevaron a proponer la existencia de un factor presente en la leche materna capaz de influir la inducción del cáncer mamario. El agente transmitido en la leche de las ratonas adultas no era expresado inmediatamente y los ratones afectados permanecían libres de enfermedad hasta que llegaban a una edad media, a partir de la cual empezaban a desarrollar tumores mamarios. Los resultados de Bittner obligaron a replantear ciertas suposiciones iniciales referentes al origen del cáncer. (Torrades S., 2003, 34)

5.10 Antecedentes personales de cáncer de mama

La mujer que ha tenido cáncer de mama tiene un riesgo mayor de padecer esta enfermedad ya sea ipsilateral si el tratamiento es conservador o contralateral

5.11 Cambios de la mama

Algunas mujeres tienen células en la mama que se ven anormales histopatológicamente. El tener ciertos tipos de células anormales (*hiperplasia atípica* o *carcinoma lobulillar in situ (CLIS)*) aumenta el riesgo de cáncer de mama.

5.12 Densidad de la mama

Las mujeres de más edad que tienen más bien tejido denso (no grasa) en una *mamografía* tienen un riesgo mayor de cáncer de mama, pero no se ha demostrado que un mayor volumen mamario aumente el riesgo de CM

Muchos factores de riesgo pueden evitarse. Otros, como los antecedentes familiares, no se pueden evitar. Ayuda estar al tanto de los factores de riesgo. Pero es también importante tener en cuenta que la mayoría de las mujeres que tienen estos factores de riesgo no padecen cáncer de seno.

También, la mayoría de las mujeres que desarrollan cáncer de seno no tienen antecedentes de esta enfermedad en su familia. De hecho, con excepción del envejecimiento, la mayoría de las mujeres que tienen cáncer de seno no tienen factores de riesgo acentuados.

Sin embargo, la mujer que piensa que pueda tener el riesgo de cáncer de seno deberá discutir su preocupación con su proveedor de servicios para la salud. El proveedor de servicios para la salud puede sugerir formas de reducir el riesgo y puede planear un programa adecuado de exámenes.



Fig 5. Lesión sospechosa de carcinoma de mama.

6 Referencias iconográficas

Figura portada:

Cáncer s/f

Cáncer de mama (en línea)

[Roche Argentina]

Disponible en: <http://www.roche.com.ar/salud/oncologia/c.mama/mama.html>

Visitado el 10/05/07

Figura 1:

Cáncer (17/06/04)

Introducción al cáncer de seno (en línea)

[PDQ of US]

Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/sabersobre/seno/page2>

Visitado el 10/05/07

Figura 2:

Cáncer [2006]

Cancer Facts & Figures (en línea)

[PDQ of US]

Disponible en: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PWSecured.pdf>

Visitado el 10/05/07

Figura 3:

Reconstrucción [2007]

Reconstrucción de seno (en línea)

[Adam]

Disponible en: <http://www.lifespan.org/adam/spanishsurgeryandprocedures/34/100156.html>

Visitado el 10/05/07

Figura 4:

Reconstrucción [2007]

Reconstrucción de seno (en línea)

[Adam]

Disponible en: <http://www.lifespan.org/adam/spanishsurgeryandprocedures/34/100156.html>

Visitado el 10/05/07

Figura 5:

San Miguel A. et al [2006]

Los genes brca1 y brca2. Estudio molecular (en línea)

Servicio de Análisis Clínicos y *Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Rio Hortega. Valladolid.

Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2006/n3/sanmiguel.html>

Visitado el 10/05/07

Tabla 1:

Spanish [2001]

Spanish mortality statistics (en línea)

[WHO]

Disponible en: http://www3.who.int/whosis/mort/table1_process.cfm

Visitado el 10/05/07

Tabla 2:

Albaina L.; Viana C. [2003]

Cáncer de mama (en línea)

Complejo Hospitalario Universitario "Juan Canalejo"

Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/mama.asp#Intro>

Visitado el 10/05/07

Tabla 3:

Torrades S., 2003, El origen genético del cáncer de mama. OFFARM, Volumen 22, p. 32-38

7 Referencias bibliográficas

Cáncer (04/04/07)

Cáncer del seno (mama): Tratamiento (en línea)

[PDQ of US]

Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/healthprofessional/#Section_6

Visitado el 10/05/07

Diez M., 2007, Patología Quirúrgica Endocrinológica, Oncológica y Maxilofacial. Alicante: Clase docente

Farreras; Rozman, 2004, Medicina interna (Volumen I). Madrid: Elsevier. 15^o edición

García V. et al, 2001, Valoración inmunohistoquímica de la expresión de c-erb B2 como variable independiente en el carcinoma mamario T2N1 patológico. Cirugía Española, Volumen 70, p. 142 – 146

Ruibal A., 2001, Biological study of breast cancer. Time to thinking. Cirugía Española, Volumen 69, p. 433 - 435

Torrades S., 2003, El origen genético del cáncer de mama. OFFARM, Volumen 22, p. 32-38

Workman L., 2003, Cáncer de mama. Nuevas estrategias para combatir un viejo enemigo. Nursing, Volumen 21, p. 22-27

8 Índice analítico

Aborto, 15
BRCA1, 9, 11, 12, 13
BRCA2, 9, 11, 12, 13
cáncer de mama, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 19, 20
cáncer invasor, 7
Carcinoma in situ, 5, 13
carcinoma invasivo, 9, 13
ERBB2, 9
Factores ambientales, 15
Frecuencia e importancia, 8
Gestación, 15
Incidencia, 8
mamas, 6, 16
Menarquía, 14
menopausia, 10, 14, 15
Nuliparidad, 15
obesidad, 15
p53, 9
Radioterapia, 16
THS, 15
Traumatismos, 16
Tumor ginecológico asociado, 15
Virchow, 9

Este trabajo puede visualizarse online en la siguiente dirección:

<http://mural.uv.es/aruizher>