

Epidemiología, Etiología y Prevención del Cáncer Mamario

NOTA DEL EDITOR

El Comité de Mastología de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) ha participado en las reuniones Multidisciplinarias sobre la epidemiología, etiología y prevención del cáncer mamario.

La Directiva de FECOLSOG, ha recibido del Presidente de la FIGO, Dr. José A. Pinotti, un relato de la última reunión de dicho Comité realizada en abril de 1986, con la solicitud de darle difusión. Por tal motivo, la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología ofrece gustosamente sus páginas para transmitir a sus suscriptores tan importante documento.

Relatores:

A. B. Miller y R. D. Bulbrook

El cáncer de seno es hormonalmente dependiente y los estrógenos son los principales agentes. Esta fue la conclusión principal de la Reunión de junio de 1980, del Proyecto Multidisciplinario sobre cáncer de seno de la Unión Internacional contra el Cáncer (Miller y Bulbrook, 1980).

El presente informe se refiere a la segunda reunión sobre este tema llevada a cabo 5 años más tarde. La mayoría de los hallazgos originales todavía están vigentes pero es aparente que los avances en nues-

tros conocimientos sobre la epidemiología y etiología del cáncer de seno son escasos. Incluso, una buena parte de la reunión estuvo dedicada a considerar la posibilidad de prevenir el cáncer de seno, un nuevo tópico reflejado en el título de esta comunicación y descrito a continuación.

Este informe, preparado por los relatores de la Reunión, resume las conferencias, discusiones y conclusiones de los 20 participantes, visto de tal manera por los mismos. Además, creemos que representa el consenso de la reunión y somos responsables por su precisión.

Tendencia del Cáncer de Seno

La incidencia del cáncer de seno está creciendo en todo el mundo, fluctuando de 0.2% a 8% por año. El aumento en incidencia está ocurriendo más rápidamente que en cualquier otro lugar, en un gran número de asiáticas, de Europa Central y de algunos países de América del Sur. En la Unión Soviética, las cifras son más altas en el Báltico y más bajas en las repúblicas asiáticas; en el país en total, se ve que se ha doblado en 15 años.

En algunos países de baja incidencia, tales como Japón y Singapur, el aumento

hasta ahora, se ha observado predominantemente en mujeres de menos de 50 años y viene a ser por cohortes generacionales. Estudios previos indican que tales aumentos pueden persistir toda la vida, implicando que los mayores aumentos de incidencia en cáncer de seno ocurrirán en tales países dentro de unos 20 a 30 años. Las mejores documentaciones sobre el giro de esta incidencia están confirmadas por aumentos concomitantes de mortalidad por cáncer de seno.

Algunos de los cambios observados en otros países, probablemente se deben a la eficacia en los registros de cáncer y en unos pocos países a aumentos en el número de cáncer in situ diagnosticado como resultado de los programas para detección de cáncer de seno. Como el diagnóstico de cánceres in situ pueden aumentar en el futuro con la difusión de la selección del cáncer, sería de gran utilidad si ellos se documentaran separadamente.

Estos factores, no obstante, no pueden explicar los más notorios aumentos observados en países con bajas proporciones. En Norteamérica y varios países del occidente y norte de Europa, tales como el Reino Unido, Dinamarca y Suecia, el aumento en incidencia que se ha venido observando no está acompañado de cambios correspondientes a mortalidad. Algunos, parecen estar relacionados a cambios en fertilidad de la población en el pasado, lo cual explica posiblemente un 10% de variación sobre la línea de base. Otros sin embargo, parece que se deben a hechos como mejora en el diagnóstico del cáncer de seno, relacionado a una gran proporción de mujeres (especialmente en los primeros años del período de postmenopausia) a quienes se les han hecho biopsias y un examen histológico muy cuidadoso de los especímenes reseca-

Mientras que algunas incidencias aumentadas se deben a los programas de detección (screening) muchas más pueden estar relacionadas al conocimiento del problema de cáncer en la población general.

Existen cálculos de la cifra total del cáncer de seno diagnosticado cada año. El promedio de 1975 es 541.000. Aplicando las tasas de incidencia usadas para este cálculo a la distribución de edad esperada y al tamaño de la población para el año 2000 indica que el número total de casos puede **sobrepasar los 800.000**. Sin embargo, si el aumento en la tasa de incidencia en mujeres jóvenes observada actualmente en muchos países continúa a través de toda la vida, entonces el total estimado sobrepasará el millón.

Más de la mitad de estos casos serían diagnosticados en países en donde el cáncer de seno no es el más frecuente en la mujer.

Genética

El riesgo de cáncer de seno en parientes de primer grado de mujeres con cáncer de seno (hermanas e hijas) está bien reconocido. Mientras que parte de este riesgo es probablemente relacionado con la influencia del medio ambiente que comparten, alguna rara estirpe muestra que el riesgo es transmitido de manera mendeliana. Análisis sobre genealogía, segregación y parentesco son difíciles en cáncer de seno.

Estudios en 18 familias en Estados Unidos mostraron enlace con el gene por transaminasa glutámica pirúvica en siete muestras, pero este resultado no fue replicado en Holanda. Nueva tecnología DNA ha dejado alrededor de 200 pruebas

de posibles genes marcadores, algunos de los cuales pueden ser genes comprometidos con cáncer de seno, pero estas pruebas no son espaciadas igualmente en todos los cromosomas y su uso sería extremadamente costoso. Se pueden esperar trabajos posteriores, concentrados en los segmentos DNA.

Factores de Riesgo Menstrual y Reproductivo

Está bien reconocido que el aumento de riesgo está asociado con la menarquia a temprana edad, menopausia a edad tardía, primer parto a edad avanzada y multiparidad, indicando la abrumadora importancia de la actividad ovárica en la etiología del cáncer de seno. Está confirmado que la reducción substancial de riesgo está asociada con la menopausia artificial, especialmente si ha sido antes de cumplir los 40 años. De estos factores de riesgo hormonalmente asociados, el más crítico es la edad del primer parto, el riesgo aumenta progresivamente con el aumento de edad. Análisis recientes, sin embargo, han indicado un pequeño efecto adicional de paridad, cada parto sucesivo a cualquier edad produce un pequeño aumento en la protección. No obstante se ha reconocido por algún tiempo que el pequeño grupo de mujeres que desarrollan cáncer de seno a temprana edad se preocupan más por contraer matrimonio que lo esperado en la población general de acuerdo a datos registrados. Se hace la hipótesis de que el riesgo se aumenta teniendo un parto a término, pero después de un tiempo el riesgo aumentado es reemplazado por el reconocido efecto preventivo de paridad. Se ha expresado que es también posible que si una mujer tiene un parto tardío y la menopausia aparece antes del efecto preventivo de la paridad, el aumento de riesgo persisti-

rá por el resto de su vida. Estas hipótesis podrían ser evaluadas por estudios en que la edad de la menopausia fuera controlada y el efecto de diferentes períodos entre el último parto y la menopausia evaluados, también controlando por edad el primer parto y número de partos.

De los factores de riesgo "hormonales", la edad de la menarquia está asociada con el estado nutricional y debería tenerse en cuenta en estudios, los efectos de la dieta sobre cáncer de seno.

Estado Endocrino y Riesgo

Entre todas las publicaciones médicas mundiales, no se han identificado patrones consistentes y coherentes de anomalías endocrinas asociadas con cáncer de seno. Ahora hay duda considerable en lo que se refiere a la validez del concepto de que la acción del estrógeno sobre el seno es modulada por variaciones en la secreción de progesterona. Estudios de defectos de la fase luteal no han sido muy contribuyentes aunque esta anomalía puede aplicarse a un grupo pequeño de población con cáncer de seno en el cual puede ser de importancia etiológica. Dos amplios estudios prospectivos en curso pueden ser muy informativos en un futuro cercano.

Hay necesidad de continuar la investigación de la relevancia biológica del ligamiento de esteroides a proteínas sanguíneas. Recientes estudios han sugerido que el factor endocrino anotado asociado con cáncer de seno corresponde en buena parte al estradiol no ligado a la proteína sanguínea y los primeros resultados de un estudio prospectivo indican que un aumento en porcentaje del estradiol no ligado a la proteína sanguínea es un factor determinante de Riesgo.

El rol de la prolactina en la etiología de cáncer de seno ha sido difícil de resolver en estudios anteriores. Problemas metodológicos pueden explicar esto. Un nuevo bioensayo, que puede reemplazar el radioinmunoensayo convencional, ha revelado una familia de péptidos activos, particularmente de fracciones de menor peso molecular. En un futuro se espera desarrollar trabajos al respecto.

Por último, se han encontrado altas concentraciones de esteroides en aspiración de pezón y del tejido tumoral, pero la relevancia biológica de estos hallazgos no es clara aún.

Dieta y Riesgo

En muchos países la tendencia en la incidencia del cáncer de seno indica claramente que cambios ocurridos en el estilo de vida o factores ambientales conducen a mayores. Estudios de correlación de la población, tanto transversal como de tendencia temporal, sugieren que los factores de mayor importancia pueden ser dietarios, tal vez relacionados a la grasa animal o al consumo de carne. Sin embargo, estudios de individuos, han producido sólo débiles evidencias confirmatorias. Esto puede deberse a la falta de precisión de metodología dietaria o al hecho de que casi todos los estudios han sido relacionados a una dieta corriente. Estudios de grupos religiosos, tales como monjas y adventistas de Siete Días, sugieren que si la dieta es importante, ésta tiene que actuar en la infancia o la adolescencia.

Los niveles de colesterol sérico en los lípidos plasmáticos han demostrado también que no hay relación de riesgos subsecuentes de cáncer de seno a pesar de la asociación de estos factores con riesgo de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, una serie de estudios en Japón han demostrado una relación entre el consumo de carne (posiblemente un reflejo de consumo de grasa) y el riesgo de cáncer de seno. Algunos estudios están en curso.

A pesar de dificultades obvias, parecería muy oportuno intentar evaluar el efecto de la dieta en la infancia o adolescencia y el subsecuente riesgo de cáncer de seno.

Algunos investigadores han demostrado alto riesgo en mujeres obesas con postmenopausia, en el orden de 1.5 a 2.0 para las más obesas comparado con las delgadas. La obesidad ha estado también asociada con pronósticos perjudiciales en mujeres con cáncer de seno y más claramente demostrado en casos de postmenopausia.

Enfermedades Previas del Seno

Resultados anteriores han indicado que mujeres con biopsias previas por enfermedad benigna de seno tiene de 2 a 3 veces más riesgo de cáncer de seno.

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que el aumento de riesgo de cáncer de seno en mujeres con enfermedad benigna de seno es restringido a una pequeña proporción de mujeres de cuyas biopsias muestran hiperplasia atípica, quienes tienen 4 veces mayor riesgo. Este riesgo puede ser aún más alto en mujeres con otros factores de riesgo de cáncer de seno, tales como la historia de una familia de cáncer de seno en parientes de primer grado, y en aquellos con calcificaciones en el espécimen de la biopsia.

En contraste, mujeres con desórdenes proliferativos sin atipia tienen solamente un 50% más de riesgo, mientras

que mujeres sin proliferación significativa o atipia no tienen tanto riesgo de cáncer de seno. Es importante que patólogos que están involucrados en el diagnóstico de cáncer de seno aprendan a reconocer las lesiones con hiperplasia atípica y así se puede asegurar en el futuro un mayor acercamiento a su clasificación. Es muy importante definir la hiperplasia atípica epitelial, su estructura y su apariencia citológica. Las lesiones atípicas tienen algunas características del carcinoma in situ. Es también importante que la distribución de factores de riesgo de cáncer de seno sean cuidadosamente determinados en grupos definidos de tales casos. Será entonces posible decidir si estas lesiones estarían relacionadas simplemente como indicadores de alto riesgo para cáncer de seno o como verdaderos portadores.

Anteriormente los carcinomas ductales in situ, generalmente se han tratado con mastectomía, con un excelente pronóstico. Sin embargo, en una serie de casos identificados por repaso retrospectivo de láminas de biopsias previamente consideradas benignas, se ha obtenido alguna indicación de éxito sin haber tenido mastectomía.

Para el carcinoma lobular in situ, menos común, donde la mastectomía ha sido rara vez practicada, ahora parece evidente que se puede diagnosticar el cáncer invasivo en cerca de 1/3 de tales mujeres en un período de 20 y 30 años, y que por lo menos 1/3 de estos cánceres ocurrirán en el seno contralateral.

Irradiación

Estudios previos demuestran que el efecto de la irradiación en el aumento de riesgo de cáncer de seno es mucho mayor en la adolescencia y en adultos jóvenes

pero disminuye al aumentar la edad. Datos posteriores han confirmado la reducción de riesgo cuando la primera irradiación ha sido a la edad de 30 - 39 años, con poco o sin riesgo demostrable después de los 40.

Investigaciones recientes han demostrado que tanto las mujeres irradiadas en la infancia como aquellas irradiadas en la adolescencia o siendo jóvenes adultas tienen gran susceptibilidad a los efectos de irradiación.

La sospecha de que la disminución de riesgo por la primera irradiación en edades avanzadas podría deberse a la reducción de la actividad ovárica, se ha disminuido considerablemente por la evidencia de que hay menor riesgo en mujeres de edad avanzada que han recibido irradiación en el seno en la forma de fluoroscopia para el manejo de neumotórax artificial en tuberculosis en los años 1930 y 1940. Además, hasta ahora no ha habido evidencia de que las mujeres que han recibido irradiación terapéutica seguida de tratamiento conservador tengan aumento de riesgo de cáncer de seno en el mismo o en el seno opuesto.

Un amplio estudio de fluoroscopia ha indicado también que la curva de dosis de exposición para irradiación inducida para cáncer de seno es cuadrática lineal, estimando que el efecto de la irradiación en inducción de cáncer del seno es más bajo a dosis bajas y más alto en altas dosis, que lo que se creía anteriormente.

Datos posteriores sobre esta posibilidad vendrán de los estudios de la bomba atómica cuando la revisión de dosimetría que actualmente se está haciendo se termine. Estos hallazgos son muy importantes con respecto al uso de la mamografía para cáncer de seno. Con bajas dosis en

mamografía moderna usando combinaciones de pantallas, se puede asumir que el riesgo en mujeres a los 40 años o más, aún tomándose una mamografía anual, es insignificante.

Anticonceptivos Orales

Numerosos estudios demuestran que los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo de cáncer de seno.

Ha habido preocupación de que ciertos grupos pueden ser de alto riesgo. Estos incluyen a mujeres que continúan tomando anticonceptivos orales alrededor de la época de la menopausia, mientras que dos estudios recientes indican un aumento de riesgo para mujeres que usaron anticonceptivos orales para demorar su primer embarazo o los han usado por un tiempo prolongado antes de la edad de 25 años. Estos dos informes no se han confirmado por medio de otros estudios, a pesar de que han sido bastante amplios en suministrar confirmación. La discrepancia continúa sin explicación. Nuevas investigaciones se están llevando a cabo pero mientras tanto, la posibilidad del aumento de riesgo de cáncer de seno por el uso prolongado de anticonceptivos orales antes del primer parto o de los 25 años no se puede descartar.

Un amplio estudio internacional ha evaluado los efectos de la progesterona inyectada (medroxyprogesterona acetato). Resultados preliminares sugieren que no hay efecto para riesgo de cáncer de seno ni hay evidencia de un efecto preventivo.

Los anticonceptivos orales afectan la función endocrina y el grado varía con el tipo y dosis del estrógeno y la progesterona usada.

Los anticonceptivos orales combinados tienen un efecto protector contra el

cáncer de endometrio y ovario. Sin embargo, la actividad proliferativa en los tejidos del seno de la mujer que usa esta preparación es normal, la cual puede explicar por qué estos compuestos ni aumentan sustancialmente la incidencia ni protegen a la mujer contra cáncer de seno.

Hormonas no anticonceptivas

Ha habido dificultades similares para determinar si estrógenos no anticonceptivos usados en la época de la menopausia aumentan el riesgo de cáncer de seno. Apartándose de algunos estudios que indican que el uso corriente de tales preparaciones aumentan el riesgo en mujeres a la edad de 45 - 54, la mayoría de estudios en donde se ha encontrado aumento de riesgo han indicado que esto ocurre solamente después de uso prolongado (10 años) y después de 15 años o más, posteriores a la iniciación de su uso. De los más amplios estudios para evaluar esto adecuadamente, tres han sido positivos, dos han sido equivocados, más que todo a causa de discrepancias en la relación entre dosis/resultados, y dos fueron enteramente negativos. Los resultados negativos usaron controles hospitalarios.

El consenso actual es que el uso prolongado de estrógenos no anticonceptivos en la época de la menopausia puede aumentar el riesgo de cáncer de seno en cerca de 50%, después de un intervalo de 10 a 15 años. El aumento de riesgo tan importante en el sentido de la salud pública, tiene que ser evaluado contra el riesgo reducido de osteoporosis y, probablemente, de enfermedad cardiovascular. Los efectos de altas dosis de dietilestilboestrol dados, durante los años de 1950, en el tratamiento de la amenaza de aborto se están evaluando. El grupo de mujeres afectadas

tadas están entrando ahora al período de riesgo de cáncer de seno después de la menopausia, así que el posible efecto de riesgo sólo puede estar siendo evaluado en mujeres premenopáusicas. Esta evidencia indica un pequeño aumento de riesgo en el cáncer de seno en estas mujeres. Se debe continuar con la observación de las pacientes y sus hijas también deberían ser monitoreadas por posibles cambios en la incidencia de cáncer de seno. Ha habido reciente tendencia a formular estrógenos no anticonceptivos junto con una secuencia de 12 días de progesterona. El efecto de esta combinación para riesgo de cáncer es desconocido, pero parece aumentar el riesgo de la enfermedad cardiovascular.

PREVENCION

La prevención de cáncer de seno fue considerada con relación a agentes específicos usados como profilácticos en grupos de riesgo y en relación a cambios de estilo de vida, que pueden ayudar a prevenirlo en la población general. El anti-estrógeno tamoxifen es un ejemplo de un agente valioso en el tratamiento de cáncer de seno.

Otros agentes que pueden ser considerados incluyen progestógenos y retinoides activos en cáncer mamario experimental.

En lo que se refiere a la población general, se recomiendan dos medidas relacionadas con el estilo de vida: la reducción de la obesidad y el uso de una dieta baja en grasa.

Importancia crítica a pruebas, y por lo consiguiente a costos serían los enfoques usados para definir alto riesgo en mujeres. Hay claramente un grupo de alto riesgo, identificable por una historia fa-

miliar de cáncer de seno en parientes de primer grado. Esto no necesariamente quiere decir que los resultados obtenidos por estudios de tales individuos podrían ser extrapolados a la población general. Los actuales conocimientos sugieren un acercamiento secuencial usado epidemiológicamente; factores de riesgo definidos combinados con patrones de mamografías parenquimales y medidas endocrinas serían preferibles. Determinantes de riesgo combinados definirían un pequeño sector de la población potencial de cáncer de seno y muchas mujeres de bajo riesgo desarrollarían cáncer de seno. Tal aproximación, mientras es apropiada para una prueba, no se esperaría que tuviera un mayor impacto en la incidencia de cáncer de seno en la población, aún si fuera exitosa.

Problemas de toxicidad son muy críticos para la aceptación de agentes profilácticos, aún en mujeres de alto riesgo. Por ejemplo, a pesar de que el tamoxifen está relativamente libre de efectos adyacentes cuando se usa para tratamiento de cáncer de seno no está claro qué tan aceptable algunos de estos efectos, no alejado de su actividad antiestrógena, sería especialmente en mujeres saludables que no han llegado a la menopausia. Sin embargo, una reducción de riesgo en el orden de 30% se puede obtener justificando las pruebas de este agente en un estudio de intervención cuidadosamente diseñado. Aunque el aumento de tal medicamento para la población general parece muy distinto en el futuro venidero, la importancia de tales pruebas que ayudan a dilucidar mecanismos de inducción de cáncer de seno no serían dominados.

En lo que se refiere a la población en general, dos acercamientos a la alteración del estilo de vida parece factible y está siendo incorporado a factores de atención

general en salud. Estos comprenden reducción en obesidad, especialmente en mujeres que han tenido menopausia, e inducción a una "dieta moderada", especialmente alguien con una dieta baja en grasa. Aunque sería prematuro recomendar tales factores meramente para la prevención del cáncer de seno, parece posible que un impacto eventual en la incidencia de cáncer de seno sería anticipado, aunque esto sería muy demorado. Por lo tanto, cualquier efecto de alteración en los hábitos dietarios sobre la incidencia de cáncer de seno en el año 2000 es probablemente muy pequeña.

Los cambios de dieta de una nueva generación de mujeres, seguida a través

de la vida, deben ser observados para determinar un mayor impacto de incidencia. Mientras que, la reducción de grasas en la dieta, en países desarrollados a no más de 30% de calorías disponibles y prevención de posibles aumentos de ingestión de grasas de alrededor de 25% de calorías disponibles en países desarrollados se podrían incitar en la salud general de la población, particularmente en relación a la prevención de enfermedades cardiovasculares y algunos otros cánceres.

En lo que se refiere a la población general, se recomiendan dos medidas relacionadas con el estilo de vida: la reducción de la obesidad y el uso de una dieta baja en grasa.

SI EL SERVICIO CERTIFICADO DE ADPOSTAL, LE SIRVE A LAS ENTIDADES FINANCIERAS, CON MAYOR RAZON LE SIRVE A USTED!

Señor
Jorge Medina
Calle 93 No 2-80
Bogotá

CERTIFICACION N° 131

Ponga su correspondencia en manos de expertos. En Adpostal su correo tradicional y de "Servicio Certificado" le llega seguro y rápido! Nosotros se lo garantizamos!

CORREO DE COLOMBIA
llega seguro y a tiempo!