

El cáncer de mama en América Latina y el Caribe:

Informar sobre las opciones



Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud



El cáncer de mama en América Latina y El Caribe: Informar sobre las opciones

Sylvia C. Robles, M.D., MSc.

Coordinadora, Programa de Enfermedades No Transmisibles,
Organización Panamericana de la Salud

Eleni Galanis, M.D., M. P. H.

Medicina Comunitaria, Universidad de Toronto



ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Regional de la
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

© Organización Panamericana de la Salud, 2001

ISBN 92 75 32384 4

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio —electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etcétera—sin permiso previo por escrito de la Organización Panamericana de la Salud.

Este libro está especialmente destinado a los estudiantes y profesionales de Ciencias de la Salud en América Latina y se distribuye a través del Programa Ampliado de Libros de Texto y Materiales de Instrucción (PALTEX) de la Organización Panamericana de la Salud, organismo internacional constituido por los países de las Américas para la promoción de la salud de sus habitantes, y de la Fundación Panamericana para la Salud y Educación. Se deja constancia de que este programa está siendo ejecutado con la cooperación financiera del Banco Interamericano de Desarrollo.

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037

INDICE

Prólogo	v
Prefacio	vii
INTRODUCCIÓN	1
El problema	1
La solución	3
ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN	7
Carga de morbilidad	7
El mundo	7
América Latina	8
Incidencia	10
Mortalidad	12
FACTORES DE RIESGO	19
RESUMEN	19
Edad de la menarquía y edad de la menopausia	20
Parida y edad del primer parto	21
Lactancia	21
Antecedentes personales	21
Antecedentes personales y mutaciones genéticas	21
Edad, clase socioeconómica y raza	21
Anticonceptivos orales, terapia de restitución hormonal, Depo-Provera® y DES	22
Obesidad y estatura	22
Régimen alimentario y alcohol	23
Radiación y plaguicidas	23
Riesgo atribuible	23
Conclusión	24
FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS	25
Edad de la menarquía y edad de la menopausia	25
Paridad, edad del primer parto e infertilidad	25
Lactancia	27
Antecedentes personales de cáncer mamario	27
Antecedentes personales de cáncer ovárico, de endometrio y otros	29
Mutaciones genéticas	29
Enfermedad mamaria benigna	30
Densidad mamaria	30
Antecedentes familiares de cáncer mamario y ovárico	30
Anticonceptivos orales	32
Depo-medroxiprogesterona (Depo-Provera)®	33
Terapia de restitución hormonal	33
Dietilestilbestrol (DES)	34
Tamoxifeno	35
Edad	35
Raza y grupo étnico	36
Situación socioeconómica	36

Régimen alimentario	36
Estatura	38
Obesidad	39
Alcohol	39
Tabaquismo	40
Radiación	40
Plaguicidas - Organoclorados	42
Campos electromagnéticos	42
Implantes mamarios	43
FACTORES QUE SE ESTÁN INVESTIGANDO	44
LA APARICIÓN DE CÁNCER MAMARIO	45
La función del estrógeno y la progesterona	45
Crecimiento del cáncer mamario	46
Clasificación del cáncer mamario	46
Estadios del cáncer mamario	47
TAMIZAJE	48
RESUMEN	48
MAMOGRAFÍA	48
Examen clínico de las mamas	49
Autoexamen de las mamas	49
Descripción de los ensayos controlados aleatorizados	50
Resultados individuales de los ensayos controlados aleatorizados	53
Metanálisis	57
Controversia sobre el examen selectivo de mujeres de 40 a 49 años	60
Mujeres de 70 a 74 años	62
Ensayos de casos y testigos	63
Exactitud de la mamografía	65
Recomendaciones de otros	67
Conclusiones	67
EXAMEN CLÍNICO DE LAS MAMAS (ECM)	68
Efectividad	68
Exactitud	69
Recomendaciones de otros grupos	69
Conclusiones	70
AUTOEXAMEN DE LAS MAMAS (AEM)	70
Pruebas para el autoexamen de las mamas de los estudios de observación	71
Pruebas para el autoexamen de las mamas de los ensayos controlados aleatorizados	72
Costo, exactitud y aceptabilidad	75
Recomendaciones de otros	76
Conclusiones	76
REFERENCIAS	77

PRÓLOGO

El cáncer de mama está convirtiéndose en una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres en las Américas. En América Latina y el Caribe, casi 30.000 mujeres mueren anualmente por esta enfermedad y se calcula que esta cifra se habrá duplicado en el año 2020. En Estados Unidos, Canadá y Europa se sigue prestando mucha atención al cáncer de mama, donde los grupos de presión como los de las supervivientes con cáncer y otros grupos de mujeres han encontrado eco en la esfera política y donde el financiamiento para la investigación ha sido sustancial. La visibilidad de la enfermedad se ha ido también difundiendo a los países en desarrollo de la Región y los encargados de tomar las decisiones están cada vez más preocupados por la carga que representa el cáncer de mama.

La presente publicación intenta dar una descripción detallada de los factores de riesgo de esta enfermedad. Se presentan los datos de una manera concisa y se explica la consistencia de los resultados de diferentes estudios.

Pese al muy interesante corpus de investigación existente y a nuestra cada vez mayor comprensión de la enfermedad, hay que decir que la prevención primaria sigue siendo difícil. Esto se debe en gran parte a la naturaleza de los factores de riesgo, principalmente vinculados a los cambios en los patrones de reproducción y a la genética. La prevención secundaria se consideró una estrategia factible a fines de los años setenta, con el desarrollo de la mamografía y porque el sentido común indicó que otros métodos de detección como la exploración clínica de la mama y el autoexamen mamario podrían ser útiles. En varios ensayos se ha investigado la eficacia de estos métodos. Sus resultados, ya disponibles, se tratan aquí. Ahora sabemos que la detección por mamografía, especialmente con técnicas mejoradas, puede reducir la mortalidad hasta en un 23% en las mujeres de 50 y más años de edad. Por otra parte, el autoexamen mamario —o sea, el examen periódico de las mamas por las propias mujeres— ha resultado ineficaz y, en realidad, muy costoso dadas las altas tasas de referencia. Todavía no se han realizado ensayos para evaluar los beneficios de las exploraciones clínicas de la mama, aunque las pruebas indirectas indican que pueden ser eficaces.

Los países en desarrollo deben sopesar tanto los posibles beneficios como los costos de los programas de *screening*, en particular considerando las prioridades sanitarias en juego y otras intervenciones. Para que un programa de tamizaje tenga éxito deben considerarse algunos factores básicos. Estos programas pueden ser costosos, por lo que sólo deben llevarse a cabo cuando se justifique plenamente desde una perspectiva de salud pública, cuando exista una prueba eficaz y aceptable, y cuando se disponga de recursos para garantizar el acceso al diagnóstico y al tratamiento.

Confiamos en que la evidencia y el análisis que se presentan en este texto sean contundentes, si bien la intención primigenia de esta publicación no es dar recomendaciones sino abrir la puerta a la discusión de las elevadas incidencia y mortalidad por cáncer de mama. Esperamos que los resultados y el análisis que aquí se presentan contribuyan a que se tomen las decisiones apropiadas para el problema y para cada país.

George A.O. Alleyne
Director
Organización Panamericana de la Salud

PREFACIO

El programa de trabajo determinado por los Gobiernos Miembros que constituyen la Organización Panamericana de la Salud (OPS), dentro de sus actividades de desarrollo de la infraestructura y personal de salud, comprende la elaboración de nuevos tipos de materiales educacionales aplicables fundamentalmente a la formación de personal técnico, auxiliar y de la comunidad.

En cumplimiento de lo señalado por los Gobiernos, se presenta a la consideración de los interesados, dentro del marco general del Programa Ampliado de Libros de Texto y Materiales de Instrucción, la *Serie PALTEX para Ejecutores de Programas de Salud*, de la cual forma parte este manual.

El PALTEX, en general, tiene por objeto ofrecer el mejor material de instrucción posible destinado al aprendizaje de las ciencias de la salud, que resulte a la vez accesible, técnica y económicamente, a todos los niveles y categorías de personal en cualquiera de sus diferentes etapas de capacitación. De esta manera, dicho material está destinado a los estudiantes y profesores universitarios, a los técnicos y a los auxiliares de salud, así como al personal de la propia comunidad. Está orientado, tanto a las etapas de pregrado como de postgrado, a la educación continua y al adiestramiento en servicio y puede servir a todo el personal de salud involucrado en la ejecución de la estrategia de la atención primaria, como elemento de consulta permanente durante el ejercicio de sus funciones.

El PALTEX cuenta con el financiamiento de un préstamo otorgado por el Banco Interamericano de Desarrollo (BID) a la Fundación Panamericana para la Salud y Educación. La coordinación técnica del PALTEX ha sido encomendada al Programa de Desarrollo de Recursos Humanos que tiene a su cargo un programa de cooperación técnica destinado a analizar la necesidad y adecuación de los materiales de instrucción relacionados con el desarrollo de los recursos humanos en materia de salud.

La *Serie PALTEX para Ejecutores de Programas de Salud* se refiere específicamente a manuales y módulos de instrucción para el personal de los Ministerios y Servicios de Salud, siendo una selección de materiales que proporciona elementos para la formulación y desarrollo de programas de atención primaria.

INTRODUCCIÓN

El problema

Solo dos decenios atrás, el cáncer mamario no figuraba en los programas de salud pública de América Latina y el Caribe. La Región tenía otras preocupaciones más urgentes de salud, como las referentes a la salud maternoinfantil y el control de las enfermedades infecciosas. En muchos países, la carga del cáncer cervicouterino sigue afectando innecesariamente a la mujer en sus años fértiles.

Sin embargo, en los últimos años el cáncer mamario ha pasado a convertirse en una preocupación importante para la salud pública en América Latina y el Caribe, tanto en materia de vidas perdidas como de recursos empleados para combatirlo. La ola de concientización y de demanda de medidas contra el cáncer mamario, que empezó en los países occidentales, se está extendiendo lentamente a esta parte del mundo.

América Latina está pasando por una transición epidemiológica y demográfica. La malnutrición, la mortalidad infantil y las enfermedades diarreicas están siendo reemplazadas por los infartos de miocardio, los accidentes cerebrovasculares, el cáncer y las muertes por accidentes. Las pirámides de población se van invirtiendo lentamente a medida que la población envejece y las tasas de fecundidad disminuyen. La urbanización está aumentando rápidamente, de 25% en los años cincuenta a una proyección de 80% para 2010 en la Región. La educación, el alfabetismo y el crecimiento de la clase media han producido una mayor concientización en materia de salud, al igual que una mayor comprensión y demanda de servicios de salud.

Las mujeres de clase media y alta con instrucción están trabajando ahora fuera del hogar, tienen menos hijos y los tienen a una edad más avanzada. Viven más años y están expuestas a más medicamentos y contaminantes que sus madres y abuelas. Estas prácticas y exposiciones implican un mayor riesgo de contraer el cáncer mamario.

Todas estas mujeres han visto a otras padecer de cáncer mamario o sus consecuencias mutilantes. Temen el cáncer mamario más que cualquier otra enfermedad. Alentadas por las campañas contra el cáncer mamario y las coaliciones en el Occidente, estas mujeres han comenzado a exigir que se tomen medidas contra el

cáncer mamario en sus propios países: desde fondos e información por los medios de comunicación a mamografías y centros de tratamiento.

¿Son legítimas estas exigencias? ¿Se justifica este movimiento?

Carga de morbilidad

¿Es la carga del cáncer mamario en América Latina suficientemente grande como para justificar que se tomen medidas?

Análisis de la situación

A nivel mundial

Según el Informe sobre la Salud en el Mundo de 1998 (OMS, 1998), el cáncer mamario es el cáncer más común en la mujer en todo el mundo y representa el 31% de todos los cánceres en la mujer. El cáncer cervicouterino le sigue de lejos en segundo lugar y representa el 15%. El cáncer mamario es también la causa principal de *defunciones* por cáncer en la mujer en todo el mundo, seguido de los cánceres gástrico, colorrectal y de pulmón.

Años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD)

En 1990, el cáncer mamario fue la 63a causa de AVAD en el mundo en desarrollo, para ambos sexos, lo cual representa 2.280.000 AVAD ó 0,2% del total. Este valor se determinó por comparación con el cáncer cervicouterino, que es la 60a causa de AVAD en el mundo en desarrollo.

América Latina

En América Latina como Región, no existen estos datos comparativos, pero en la mayoría de los países la mortalidad por cáncer mamario ha sobrepasado, en efecto, la mortalidad por cáncer cervicouterino (PAHO, 1998).

Mortalidad

Las tasas de mortalidad por cáncer mamario están en aumento y registran niveles sin precedentes en muchos países de la Región, como Colombia, Costa Rica, México, Puerto Rico, Uruguay y Venezuela, entre otros (PAHO, 1998). Por otro lado, en Canadá, Estados Unidos y muchos países europeos, la mortalidad por cáncer mamario llegó al máximo a mediados de los años ochenta, cuando comenzó a descender. En realidad, Uruguay registra ahora la tasa de mortalidad más elevada por cáncer mamario en las Américas (46 defunciones por 100.000 mujeres de 25 a 74 años), y Argentina y Trinidad y Tobago tienen tasas de mortalidad por cáncer mamario similares a las de Canadá y EE.UU. (35 a 37 defunciones por 100.000 mujeres de 25 a 74 años).

Incidencia

La incidencia de cáncer mamario ha estado aumentando en todo el mundo en los últimos 50 años. En los países desarrollados, el aumento de la incidencia ha sido sumamente rápido en los últimos 15 años, coincidente con el aumento en el número de mujeres que se someten a la mamografía. La proporción de la mayor incidencia de cáncer mamario debida a una mayor detección se desconoce.

En las Américas, la incidencia de cáncer mamario es más elevada en Estados Unidos (93,9 casos por 100.000 mujeres), Uruguay y Canadá, seguidos de Brasil, Argentina y Puerto Rico (IARC, 1997). El riesgo para toda la vida del cáncer mamario es más elevado en EE.UU. y Canadá: 1 en 8 (Feuer et al., 1993).

Vigilancia

Para comprender y analizar la carga del cáncer mamario en nuestra Región y seguir las tendencias de la incidencia y la mortalidad, es necesario vigilar la calidad de los registros de cáncer. Es la única manera de vigilar el impacto de nuestras intervenciones dirigidas a reducir la carga del cáncer mamario en las Américas.

La solución

Opciones para la prevención y el control

¿Existen intervenciones que se hayan utilizado para reducir la mortalidad por cáncer mamario?

Prevención primaria

Factores de riesgo

Sólo 55% a 60% de los cánceres de mama se han atribuido a causas conocidas. Hasta 45% de las mujeres con cáncer mamario no presentan factores de riesgo conocidos.

Los factores de riesgo más importantes en el cáncer mamario son la edad y los factores reproductivos y familiares. Las mujeres que tienen pocos hijos, no tienen hijos o los han tenido después de los 30 años están en mayor peligro. Las mujeres cuyos familiares, madres o hermanas han tenido cáncer mamario se encuentran en mayor peligro. La alta densidad de la mama, la enfermedad mamaria benigna y ciertas mutaciones genéticas también presentan un mayor riesgo de cáncer.

Ninguno de estos factores pueden modificarse con intervenciones de salud pública; ninguno responde a la prevención primaria.

Prevención secundaria

Detección

Varios estudios han revelado que si los tumores mamarios se detectan temprano, en el estadio preclínico, y se administra tratamiento, tienen mayor probabilidad de curarse.

Se han creado tres métodos posibles para detectar temprano el cáncer mamario y reducir la mortalidad relacionada con la enfermedad, a saber: la mamografía, los exámenes clínicos de mama a cargo de un dispensador de atención calificado y el autoexamen de las mamas.

Se ha demostrado que la mamografía reduce la mortalidad por cáncer mamario en 23% de las mujeres de 50 a 69 años. El examen clínico de las mamas no se ha estudiado directamente pero hay pruebas indirectas de que puede ser tan eficiente como la mamografía, aunque ello sigue dando lugar a controversias. La mayoría de los estudios de los últimos 10 años han determinado que los autoexámenes de las mamas *no* reducen el riesgo de muerte por cáncer mamario en las mujeres que lo practican.

Educación y toma de conciencia

Un obstáculo importante en las intervenciones para controlar las enfermedades es la falta de conocimiento o percepción de enfermedad y las posibilidades de acción de parte del público. Con demasiada frecuencia, las mujeres con cáncer mamario acuden a atenderse con metástasis que sólo pueden paliarse. La educación de la mujer en materia de cáncer mamario, sus signos tempranos y la posibilidad y éxito de la intervención temprana incidirá enormemente en la mortalidad por cáncer mamario.

Prevención terciaria

Tratamiento disponible y protocolizado

No tiene sentido detectar temprano las neoplasias mamarias malignas si no se puede ofrecer ningún tratamiento, o si no se administra un tratamiento óptimo, basado en las pruebas.

¿Podemos darnos el lujo de tratar cada caso de cáncer mamario identificado mediante nuestro programa de detección? ¿Dónde se administrará el tratamiento y quién estará a cargo del mismo?

Un protocolo de tratamiento para el cáncer mamario basado en pruebas científicas recientes y ejecutado por todos los prestadores de asistencia sanitaria en el país garantizará atención óptima a los pacientes, maximizará la eficacia en función de los costos y permitirá la vigilancia del impacto de un programa contra el cáncer mamario.

Atención de apoyo

La atención de apoyo a las mujeres con cáncer mamario incurable les permite vivir y morir de manera confortable.

Costos

¿Cuáles son los costos que se contemplan en un programa de control del cáncer mamario?

¿Son mayores los beneficios que los costos?

Los costos que genera un programa de control del cáncer mamario dependen de las intervenciones elegidas, pero deben tenerse en cuenta los siguientes elementos:

- Evaluación de los conocimientos, actitudes, prácticas y creencias
- Campañas en los medios de comunicación
- Material de educación: folletos, videos, recordatorios
- Sesiones de adiestramiento para los prestadores de asistencia sanitaria: examen clínico de las mamas
- Adiestramiento para los radiólogos y los técnicos: técnica de mamografía y lectura de placas
- Equipo de mamografía, placas, repuestos, reparaciones
- Visitas de seguimiento para resultados positivos
- Biopsias de aspiración, biopsias abiertas, estudio anatomopatológico
- Operación quirúrgica, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal
- Gestión del programa
- Vigilancia y evaluación de las intervenciones y su impacto

La posibilidad de que los beneficios superen a los costos depende de la situación de cada país. Depende de la carga del cáncer mamario en el país, las prioridades nacionales de salud y los recursos disponibles.

Consecuencias de nuestras acciones e inacciones

¿A quién beneficiarán las intervenciones?

Al diseñar un programa contra el cáncer mamario, es necesario evaluar la población destinataria con cuidado y definir los resultados deseados con claridad y precisión. Así se garantiza que las intervenciones planificadas cumplan con las metas del programa.

Si se desea reducir la mortalidad causada por el cáncer mamario, no tiene sentido ofrecer una intervención de detección a mujeres que ya tienen acceso a la misma, por ejemplo, por medio del seguro privado. Puede resultar más beneficioso pre-

parar normas de tratamiento para el manejo de los casos a fin de ofrecer la mejor atención posible una vez que se diagnostique el cáncer. Por otro lado, en el caso de las mujeres que no tienen acceso a la detección, es factible que un programa de mamografía pueda reducir la mortalidad por cáncer mamario, pero su eficacia en función de los costos debe evaluarse con atención.

¿Qué sucedería si no se efectuara ninguna intervención?

La incidencia y la mortalidad por cáncer mamario están aumentando en América Latina. Las causas de esta tendencia ascendente seguirán aumentando en los próximos años a medida que las mujeres vivan más años, en forma más saludable y adopten nuevos modos de vida y prácticas reproductivas.

Si no abordamos el cáncer mamario mediante intervenciones que detengan esta epidemia, la tendencia ascendente de la incidencia y mortalidad causada por esta enfermedad probablemente continúe en forma indefinida. Sin embargo, los recursos técnicos a nuestra disposición son limitados y es necesario entender mejor la percepción de la mujer. Por otra parte, las decisiones normativas deben tener en cuenta la disponibilidad de los servicios que serían factibles.

ANÁLISIS DE LA SITUACION

Carga de morbilidad

El mundo

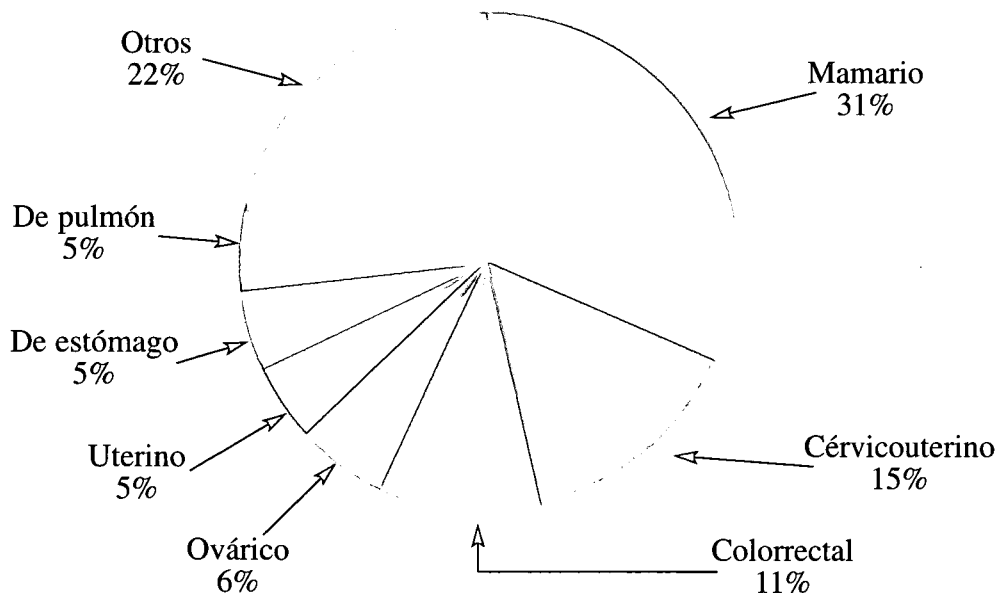
Según el Informe sobre la Salud en el Mundo de 1998 (OMS, 1998), el cáncer mamario es el cáncer más común padecido por las mujeres de todo el mundo, con un total de aproximadamente 800.000 casos en 1997. Algo más de la mitad de los casos (57%) se registran en los países desarrollados. El cáncer mamario representa el 31% de todos los cánceres de la mujer en el mundo. El cáncer cervicouterino le sigue de lejos en segundo lugar y representa el 15%.

El cáncer que cobra más vidas entre las mujeres en los países en desarrollo es el cáncer mamario.

Informe sobre la Salud en el Mundo 1998

Figura 1

Distribución mundial de los cánceres de la mujer, 1997



El cáncer de mama ha aparecido en varios países donde apenas se lo conocía hace 20 ó 30 años.

Informe sobre la Salud en el Mundo 1998

AVAD

Los años de vida ajustados en función de la discapacidad son una unidad de medida del estado de salud que incorpora la muerte prematura, los resultados no letales y el tiempo. Se usa como indicador de la carga de morbilidad.

El cáncer de mama es, además, la principal causa de las *defunciones* por cáncer en la mujer en todo el mundo, seguido de los cánceres gástricos, colorrectales y de pulmón. El cáncer mamario cobró la vida de 385.000 mujeres en el mundo en 1997, ó 18% de todas las muertes por cáncer entre las mujeres.

Según el último Informe sobre la Salud en el Mundo, la incidencia de cáncer mamario está aumentando en las regiones intermedias y de bajo riesgo del mundo, incluida América Latina. Se registraron 390.000 nuevos casos de cáncer mamario en el mundo en 1997. La incidencia de cáncer mamario ocupa el cuarto lugar en las mujeres después de los cánceres de estómago, pulmón e hígado.

Años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD)

En 1990 el cáncer mamario figuraba como la 54^a causa principal de AVAD en el mundo, para ambos sexos, causando 0,3% de todos los AVAD.

En los países en desarrollo, era la 63^a causa de AVAD y representaba 2.280.000 AVAD ó 0,2% del total. Ello resulta de una comparación con el cáncer cervicouterino, que es la 60a causa de AVAD en el mundo en desarrollo.

América Latina

Años de vida ajustados en función de la discapacidad

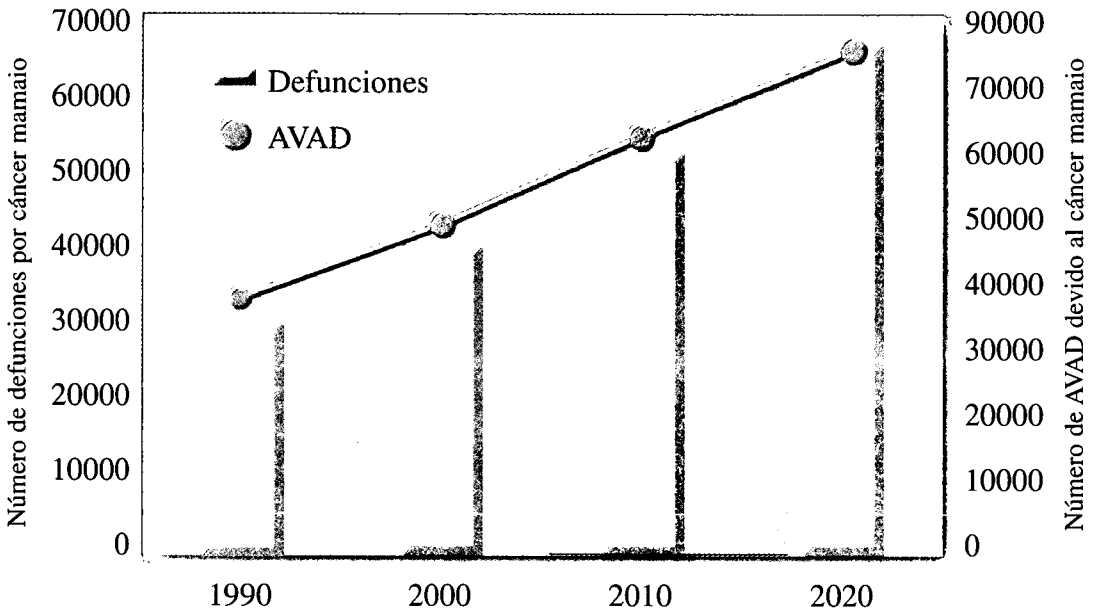
En América Latina y el Caribe, el cáncer mamario causó 30.000 defunciones y 428.000 AVAD en 1990 (Murray y Lopez, 1996).

Se espera que los AVAD por neoplasias se dupliquen entre 1990 y 2020, de 4,5 a 8,5% del total de AVAD. El estudio sobre la Carga Global de Morbilidad estima que las muertes por cáncer mamario habrán aumentado a 66.000 en 2020 en América Latina y el Caribe y que los AVAD relacionados con el cáncer mamario habrán aumentado a 831.000 ese mismo año en la Región.

Según Murray y López (1996), a medida que los países pasan por su transición epidemiológica, las tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino disminuyen y las tasas por cáncer mamario aumentan. A mediados de los años noventa, la razón entre la mortalidad por cáncer mamario y cervicouterino de América Latina y el Caribe fue de 1,2. Ver figura 2.

Figura 2

Defunciones reales y proyectadas y años de vida ajustados en función de la discapacidad para América Latina y el Caribe, 1990-2020



Fuente: Murray y López, 1996

Incidencia

La incidencia de cáncer mamario ha estado aumentando en todo el mundo en los últimos 50 años. En los países desarrollados, el aumento de la incidencia ha sido sumamente rápido en los 15 últimos años, lo cual coincidió con el aumento del número de mujeres que se someten a la mamografía. La proporción de la mayor incidencia de cáncer mamario debido a un examen selectivo en mayor escala se desconoce.

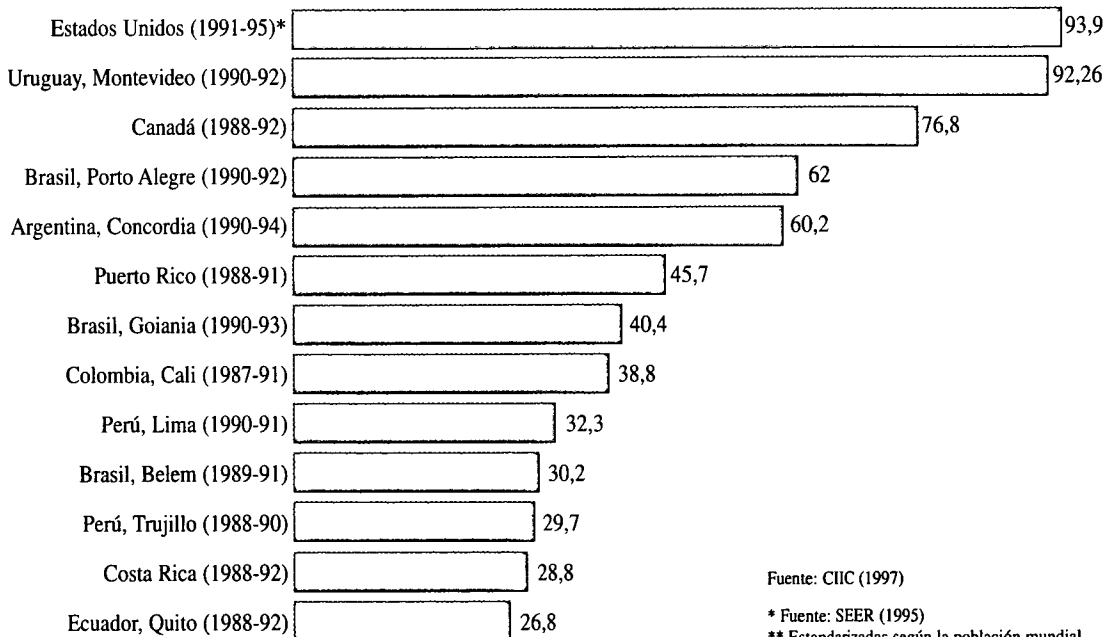
Incidencia

La incidencia de cáncer mamario es el número de casos nuevos de cáncer mamario en todas las mujeres en riesgo de contraer este cáncer a lo largo de un período determinado.

En las Américas, la mayor incidencia de cáncer mamario se registra en Estados Unidos (93,9 casos por 100.000 mujeres por año), Uruguay (92,6) y Canadá (76,8). Brasil, Argentina, Puerto Rico y Colombia forman un grupo de países de mediana incidencia. Quito, Ecuador registra la incidencia más baja, según los datos disponibles, con 26,8 casos por 100.000 mujeres por año, seguido de Costa Rica y Perú (IARC, 1997). (Figura 3).

Figura 3

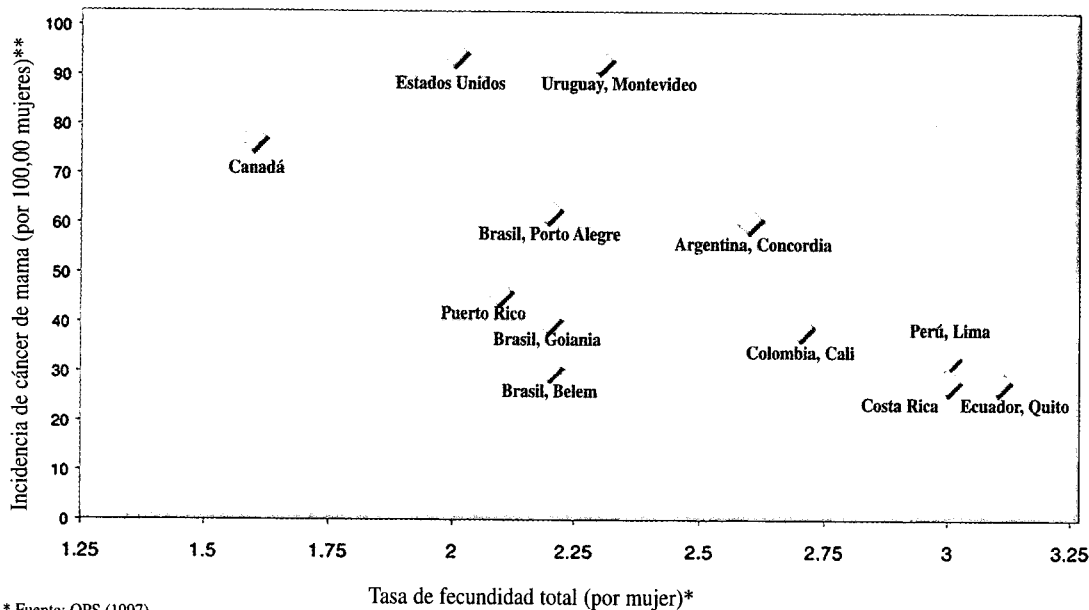
Tasas de incidencia de cáncer mamario normalizadas por edad** por 100.000 mujeres en ciudades y países seleccionados de las Américas (1987-95)



Incidencia y fecundidad

Figura 4

Tasas de incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad comparada con la tasa de fecundidad total para regiones seleccionadas de las Américas



* Fuente: OPS (1997)

** Fuente: IARC (1997)

Uno de los factores relacionados con la posibilidad de contraer cáncer mamario es la paridad, o el número de hijos que ha tenido una mujer. Aunque las pruebas no son concluyentes, cuanto mayor es el número de hijos, menor es el riesgo de contraer cáncer mamario.

En el gráfico anterior (Figura 4) se observa que, en la región de las Américas, a medida que disminuye la tasa total de fecundidad (TTF), o el número promedio de hijos que ha tenido una mujer, aumenta la incidencia de cáncer mamario. En efecto, las mujeres canadienses tienen una de las TTF más bajas (1,6) y una de las tasas de incidencia de cáncer mamario más elevadas (76,8 por 100.000 mujeres). Por otro lado, las mujeres ecuatorianas tienen un promedio de 3,1 hijos y una de las tasas de incidencia más bajas de cáncer mamario: 26,8.

Tasa total de fecundidad

La TTF es el promedio de nacimientos por mujer en edad reproductiva.

Se debe tener en cuenta que los datos de incidencia para todos los países, a excepción de Canadá, Costa Rica y Puerto Rico se refieren a las ciudades, mientras que el TTF se calcula para todo el país.

Mortalidad

Métodos

Los datos sobre mortalidad por cáncer mamario se tomaron de la base de datos de mortalidad del Sistema de Información Técnica de la Organización Panamericana de la Salud. Los datos provienen de los registros demográficos nacionales de los países miembros.

La calidad de los datos se evalúa mediante el porcentaje de subregistro de las causas de defunción y el porcentaje de defunciones definidas como *signos y síntomas mal definidos*.

Los países seleccionados para el análisis de sus tasas de mortalidad por cáncer mamario cumplieron con los siguientes requisitos:

- Subregistro de mortalidad inferior al 15%.
- Total de defunciones por cáncer mamario: mínimo de 100 en el último año en que se recogieron los datos.
- Notificación constante en el transcurso de los años con un mínimo de datos omitidos.

Los doce países seleccionados para el análisis figuran en el siguiente cuadro.

Cuadro 1

Porcentaje estimado de subregistro de defunciones y porcentaje de defunciones registradas asignadas a síntomas, signos y afecciones indefinidas (CIE-9) por país, entre 1988-1995

País	Años	Subregistro estimado %	Años	Síntomas, signos y afecciones mal definidas (%)
Argentina	1991-93	4,5	1993	2,7
Canadá	1992-94	0,7	1994	1,5
Chile	1992-94	-	1994	5,3
Colombia	1992-94	14,5	1994	6,5
Costa Rica	1992-94	-	1991	4,4
Cuba	1992-94	-	1995	0,4
México	1992-94	7,5	1994	1,7
Puerto Rico	1990-92	-	1992	0,8
Trinidad y Tobago	1990-94	-	1994	2,1
Estados Unidos	1992-94	2,8	1991	1,1
Uruguay	1988-90	2,6	1990	6,4
Venezuela	1992-94	3,7	1994	1,5

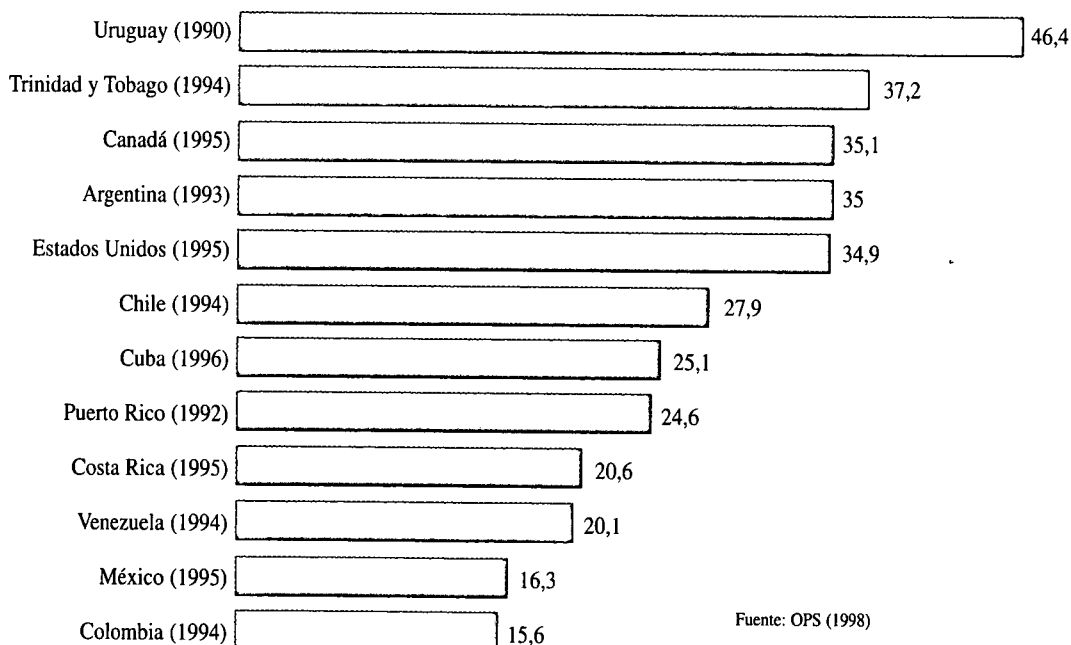
Las tasas de mortalidad truncadas se usaron para las mujeres de 25 a 74 años, ya que este grupo de edad presenta la tasa de mortalidad más elevada por cáncer mamario. En el caso de los grupos de más de 74 años, gran parte de los datos faltan o su calidad es deficiente. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer utiliza un grupo etario truncado similar (30 a 74 años) para los análisis de las tendencias del cáncer mamario (Coleman et al., 1993).

Las tendencias de mortalidad se calcularon como promedios móviles de tres años estandarizados por edad. En los casos en que faltaron datos de un país en un año en particular, se calculó un promedio de dos años. Si faltaban datos de defunciones por cáncer mamario correspondientes a dos o más años consecutivos, no se hacía el cálculo de la tasa durante ese período. Las tasas se estandarizaron según la población mundial estándar (IARC, 1997) usando tasas específicas para la edad de 10 años.

Tasas comparativas de mortalidad

Figura 5

Tasas de mortalidad por cáncer de mama estandarizadas por edad por 100,000 mujeres de 25 a 74 años en países seleccionados de las Américas (1990-95)



El gráfico anterior ofrece las tasas de mortalidad por cáncer mamario durante el año más reciente del cual existen datos de mortalidad para cada país.

Mortalidad

La mortalidad por cáncer mamario es el número de defunciones debido a este tipo de cáncer en una población de mujeres durante un período determinado.

La mortalidad por cáncer mamario en las Américas es mucho más elevada en Uruguay, donde ha alcanzado un alto nivel sin precedentes de 46,4 defunciones por 100.000 mujeres de 25 a 74 años de edad en 1990. Le siguen Trinidad y Tobago, Canadá, Argentina y Estados Unidos, países cuyas tasas varían entre 35 y 37 defunciones por cáncer mamario por cada 100.000 mujeres por año. Las mujeres chilenas, cubanas y puertorriqueñas registran tasas entre 24 y 27 por 100.000. En Costa Rica y Venezuela las tasas de mortalidad por cáncer mamario son aproximadamente 20 por 100.000 mujeres. Finalmente, México y Colombia notifican 16,3 y 15,6 defunciones por cáncer mamario por cada 100.000 mujeres por año, respectivamente.

Razón entre mortalidad e incidencia

La razón entre la mortalidad y la incidencia se puede usar como una medida aproximada de la eficacia de los mecanismos utilizados para controlar una enfermedad. Una enfermedad que ocurre con frecuencia (alta incidencia), pero para la cual existe un tratamiento eficiente tendrá una mortalidad baja y, por lo tanto, una razón reducida entre la mortalidad y la incidencia. Esta medida tiene en cuenta el diagnóstico y manejo temprano de casos, así como la disponibilidad y la eficacia del tratamiento.

El siguiente cuadro ilustra las razones entre la mortalidad y la incidencia para los países americanos en que existían datos. Nuevamente, los datos de incidencia del cáncer mamario sólo pudieron obtenerse en las ciudades en los casos de Colombia (Cali), Uruguay (Montevideo) y Argentina (Concordia), mientras que para los otros países se usaron las tasas de incidencia nacionales. En todos los casos se utilizaron las tasas nacionales de mortalidad.

Cuadro 2**Razón entre mortalidad y la incidencia de cáncer de mama para países seleccionados en las Américas, 1988-1995**

Países	Razón M/I
Estados Unidos	0,37
Colombia	0,40
Costa Rica	0,42
Canadá	0,46
Uruguay	0,50
Puerto Rico	0,54
Argentina	0,58

Fuente: CIIC (1997) para la incidencia; OPS (1998) para la mortalidad

Ello puede conducir a cierto sesgo en los resultados presentados, ya que la incidencia de cáncer mamario y la mortalidad pueden ser más elevadas en las gran-

des ciudades que en el resto del país. Sin embargo, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer usa los registros de las ciudades como representativos de todo el país.

De los siete países anteriores, Estados Unidos tiene la razón más baja entre la mortalidad y la incidencia (0,37) y Costa Rica la más elevada (0,72). Los valores para Colombia, Canadá, Uruguay, Puerto Rico y Argentina están ubicados entre los dos extremos.

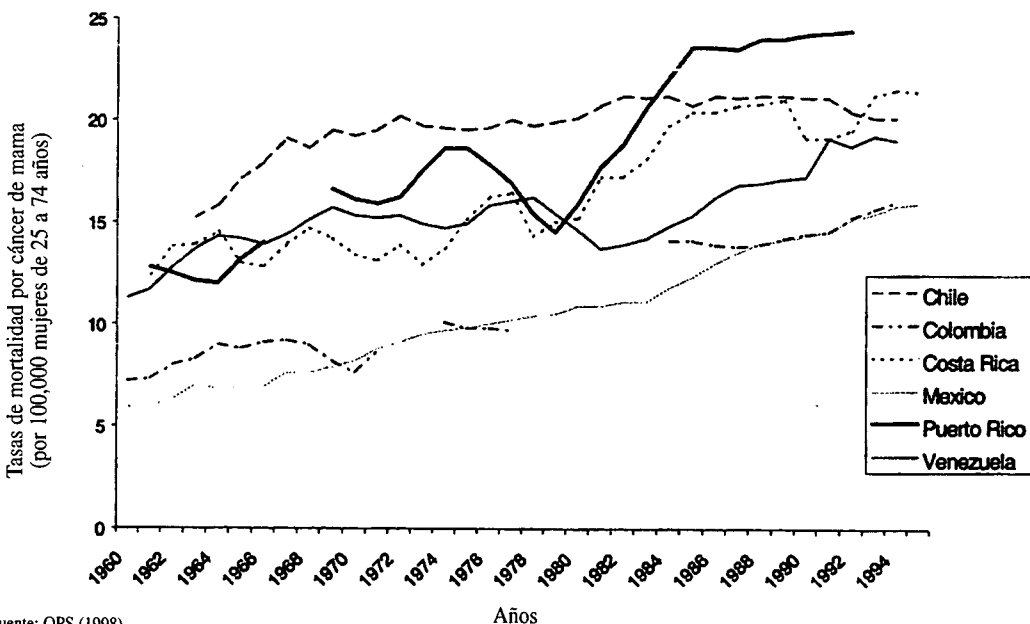
Estas cifras indican que Estados Unidos, aunque registra la tasa de incidencia más elevada y una de las tasas de mortalidad más altas de cáncer mamario, exhibe un control relativamente exitoso de la carga de cáncer mamario. Ello puede deberse al examen selectivo y la detección temprana, además de la ejecución y el acceso al tratamiento estandarizado basado en pruebas.

En cambio, los países con razones de mortalidad e incidencia más elevadas pueden presentar valores relativamente bajos de incidencia y mortalidad por cáncer mamario, pero los casos de cáncer mamario que se presentan no se manejan de manera óptima.

Tendencias de mortalidad

Figura 6

Tasas promedio móviles de mortalidad por cáncer de mama, estandarizadas por edad, para un período de tres años, en mujeres de 25 a 74 años, en países de baja mortalidad por cáncer de mama, 1960-1995



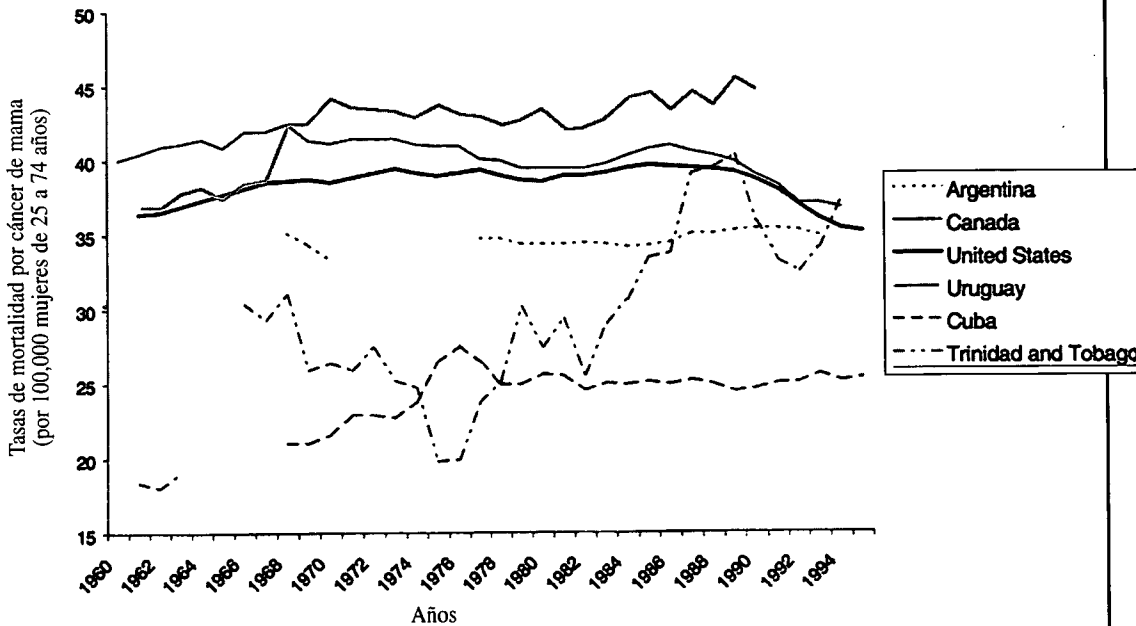
En el gráfico anterior ilustramos la mortalidad por cáncer mamario a lo largo del tiempo en los países con tasas más bajas de mortalidad por cáncer mamario.

La tendencia general de todos los países es un aumento de la mortalidad por cáncer mamario a lo largo del tiempo, desde 1960 a 1995. Ello es especialmente evidente en el caso de Colombia, Costa Rica, México, Puerto Rico y Venezuela. Sólo Chile parece haber detenido su tendencia ascendente, e incluso ha notificado una disminución leve en la mortalidad por cáncer mamario en los últimos 5-6 años. México y Colombia han experimentado un aumento gradual de sus tasas, mientras que Costa Rica, Puerto Rico y Venezuela registran una tasa más rápida de aumento de la mortalidad desde principios de los años ochenta. Ello puede deberse a una mejor notificación, mayor incidencia o menor disponibilidad de tratamiento de calidad.

El siguiente gráfico ilustra las tasas de mortalidad por cáncer mamario entre 1960 y 1995 en los países de las Américas con tasas más elevadas.

Figura 7

Tasas promedio móviles de mortalidad por cáncer de mama, estandarizadas por edad, para un período de tres años, en mujeres de 25 a 74 años, en países de elevada mortalidad por cáncer de mama, 1960-95



Fuente: OPS (1998)

El fenómeno más evidente en este caso es la obvia tendencia descendente de la mortalidad por cáncer mamario en Canadá y Estados Unidos desde mediados a fines de los años ochenta. Esta tendencia se corrobora con los datos nacionales de Canadá (Statistics Canada 1998) y EE.UU. (SEER, 1998) donde las tasas de mortalidad empezaron a descender en 1987 y 1990, respectivamente.

Tanto Cuba como Argentina han registrado tasas de mortalidad por cáncer mamario constantes desde mediados de los años setenta. En Uruguay las tasas han estado subiendo lentamente, sobrepasando las de EE.UU. a fines de los años sesenta. La curva irregular en las tasas de Trinidad y Tobago se debe probablemente al número reducido de casos experimentados en este país. No obstante, la tendencia general es al aumento de la mortalidad por cáncer mamario.

El siguiente cuadro indica tasas de mortalidad precisas por cáncer mamario, en un período de tres años, durante cuatro períodos diferentes.

Cuadro 3 Tasas promedio de mortalidad por cáncer de mama, estandarizadas por edad, para un período de tres años, en defunciones por 100,000 mujeres de 25 a 72 años para tres períodos seleccionados

	1966-68	1976-78	1986-88	1991-93
América del Norte				
CANADÁ	41,9	40,0	40,5	37,0
ESTADOS UNIDOS	38,5	39,3	39,4	36,9
Sudamérica, Cono Sur				
ARGENTINA		34,7	35,0	35,2
CHILE	19,1	20,0	21,1	20,4
URUGUAY	38,7	42,8	44,5	
Sudamérica, Países Andinos				
COLOMBIA	9,2	9,7	13,8	15,2
VENEZUELA	14,4	16,0	16,8	18,7
El Caribe				
CUBA		26,4	25,2	25,0
PUERTO RICO		16,9	23,5	24,4
TRINIDAD Y TOBAGO	29,3	23,7	39,0	32,4
Centro América y México				
COSTA RICA	13,9	16,4	20,7	19,5
MEXICO	7,6	10,2	13,5	15,1

Fuente: OPS 1998

A fin de allanar las irregularidades en las tendencias de mortalidad de los países con pocos casos de cáncer mamario, en el siguiente cuadro se ofrecen tasas promedio móviles, estandarizadas por edad, en un período de cinco años, para los países con una población de 5 millones o menos durante tres períodos.

Este cuadro revela un aumento de la mortalidad por cáncer mamario entre las mujeres de Costa Rica, Puerto Rico y Uruguay, mientras que las tasas de Trinidad y Tobago siguen registrando una disminución inicial hasta mediados y fines de los años setenta, seguida de un aumento de las tasas desde entonces.

Cuadro 4

Tasas promedio de mortalidad por cáncer de mama, estandarizadas por edad, para un período de cinco años, en defunciones por 100,000 mujeres de 25 a 72 años para países con una población de menos de 5 millones

Países	Población (en millones) (en 1997)	Tasas de mortalidad		
		1965-69	1975-79	1985-89
Costa Rica	3.575	14	15,2	20,8
Puerto Rico	3.771	14,9	16,9	23,8
Trinidad y Tobago	1.307	29,3	22,7	36,4
Uruguay	3.221	40,1	42,5	43,9

Fuente: OPS 1998

FACTORES DE RIESGO

Resumen

Aunque el cáncer mamario se ha estudiado durante varios decenios, aún no se comprende plenamente. Se han propuesto muchas causas para explicar por qué y de qué forma se presentan los tumores mamaros, pero aún no hemos podido armar todo el rompecabezas. El Cuadro 5 enumera los *factores de riesgo* que se han asociado sistemáticamente con el cáncer mamario. Algunos se han establecido como *factores causales* del cáncer mamario. Se sabe que los factores de riesgo especulativos están relacionados con riesgo mayor, pero no está claro cuál es su función en la aparición del cáncer mamario.

Algo que parece cierto, sin embargo, es que el estrógeno desempeña una función importante en la aparición de este cáncer al inducir el crecimiento de las células mamaras. Ello aumenta el potencial de errores genéticos y, por lo tanto, la aparición del cáncer.

Cualquier factor que produzca un aumento del estrógeno también ocasionará un aumento del riesgo de cáncer mamario. Ese es el caso de los **factores reproductivos**, los cuales se encuentran entre los factores de riesgo más reconocidos de cáncer mamario.

Factores de riesgo

Un factor de riesgo de cáncer mamario es cualquier factor (genético, ambiental, comportamental, etc.) que lleve a un mayor riesgo de contraer cáncer mamario en la persona con ese factor.

Causalidad

Un factor causal de cáncer mamario es un factor que aparece siempre relacionado con cáncer mamario en una serie de estudios y para el que existe un mecanismo biológico plausible que explica de qué manera produce cáncer mamario. La secuencia cronológica entre la exposición al factor y la aparición del cáncer es adecuada. Pueden existir pruebas experimentales que apoyen la relación, así como una relación entre la dosis y la respuesta. Por último, cuanto mayor es la relación, mayor es la probabilidad de que la relación sea causal. (Hill, 1965).

Cuadro 5 Factores personales y familiares

Factores	RR*	95% CI**
Edad	>4,0	
Estado Socioeconómico		
Dos primeros estratos de ingresos comparado con el estrato inferior	1,7	1,2-2,4
Antecedentes personales		
Cáncer de mama contralateral	2,0-5,0	
Cáncer Ovárico	1,4-4,0	
Cáncer del endometrio	1,2-2,0	
Mutaciones genéticas		
BRCA1 - 185delAG	27,0	8,0-89,0
- 5382insC	20,0	0,4-212,0
BRCA2	2,0	0,05-12,0
Enfermedad de mama benigna		
Enfermedad no proliferativa	0,9-1,6	
Enfermedad proliferativa sin atipia	1,6-2,2	
Hiperplasia atípica	2,5-5,3	
Fibroadenoma	0,47-1,7	
Afección quística macroscópica	1,8-4,4	
Carcinoma in situ	5,9-12,0	
Densidad de mama		
Densidad de mama del 56%	4,3	
Nivel de densidad más alto comparado con el más bajo	4,04-6,05	
Antecedentes familiares de cáncer de mama		
Un familiar de primer grado	1,8-2,6	

Edad de la menarquia y edad de la menopausia

Cuanto más años menstrúe una mujer, más tiempo estará expuesta al estrógeno y, por consiguiente, mayor será el riesgo de que contraiga cáncer mamario. Por consiguiente, la menarquia temprana (aparición de los períodos menstruales) y la menopausia tardía aumentan la probabilidad de que una mujer contraiga cáncer mamario.

Paridad y edad del primer parto

Cuanto más temprano tenga hijos una mujer y cuanto más hijos tenga, menor será el riesgo de que se formen neoplasias malignas en la mama. Se ha sugerido que un embarazo a término a edad temprana puede reducir la probabilidad de que se inicie un tumor, mientras que un embarazo a mayor edad puede actuar como promotor de las células tumorales existentes. La nuliparidad (el hecho de no haber tenido hijos) aumenta el riesgo de cáncer mamario, lo mismo que el hecho de tener hijos después de los 30 años.

Lactancia

La lactancia materna se postula como protección contra el cáncer mamario al retardar el retorno de los ciclos ovulatorios. No está claro, sin embargo, cuánto tiempo necesita amamantar la mujer para que se reduzca el riesgo de neoplasia maligna.

Antecedentes personales

Si la mujer tiene antecedentes personales de cáncer mamario, el riesgo de contraer un segundo tumor primario en la misma mama o en la contralateral (lado opuesto) aumenta de 2 a 5 veces. En total, 10% de las mujeres con cáncer mamario contraerán un segundo tumor mamario. Las mujeres con antecedentes de cáncer ovárico, del endometrio (uterino) y posiblemente otros cánceres también están en mayor riesgo de contraer cáncer mamario.

Las mujeres con enfermedad mamaria benigna, como mamas fibroquísticas y adenomas mamarios, y las mujeres con tejido mamario de alta densidad tienen mayor probabilidad de contraer neoplasia mamaria maligna.

Antecedentes personales y mutaciones genéticas

Ciertos casos de cáncer mamario se heredan en las familias aparentemente a través de un tipo autosómico dominante. Cuando hay antecedentes familiares de cáncer mamario solo, o de cáncer mamario y ovárico, en familiares de primero, segundo y tercer grado, la probabilidad de cáncer mamario en una mujer aumenta hasta 2,5 veces. Se han descubierto al menos dos mutaciones genéticas en el último decenio que pueden aumentar el riesgo de cáncer mamario hasta 27 veces. Sin embargo, sólo 5% de todos los cánceres mamarios en la población en general se deben a una mutación genética.

Edad, clase socioeconómica y raza

El riesgo de cáncer mamario aumenta rápidamente con la edad antes de la menopausia. Sigue aumentando después de la menopausia, pero a un ritmo más lento. No obstante, la incidencia de cáncer mamario es más alta en las mujeres después de los 50 años.

Las mujeres en clases socioeconómicas altas, definidas por logros académicos o ingresos familiares, están en mayor riesgo de contraer cáncer mamario. Se cree que ello puede deberse a su modalidad de reproducción (inicio de la maternidad más tarde y menor número de hijos).

Las mujeres de ciertas razas y grupos étnicos se encuentran en mayor riesgo, no se sabe si debido a factores genéticos o a las decisiones tomadas en materia de reproducción.

Anticonceptivos orales, terapia de restitución hormonal, Depo-Provera® y DES

La ingesta de hormonas con fines anticonceptivos de restitución o tratamiento para trastornos médicos parece afectar el tejido mamario de la misma forma que las hormonas endógenas, promoviendo la división y el crecimiento celular, llevando a posibles errores genéticos.

Metanálisis

El metanálisis es la combinación cuantitativa de los resultados de muchos estudios sobre el mismo tema para proporcionar una estimación más estable del efecto total de la exposición en el resultado de interés.

Un reciente *metanálisis* internacional ha confirmado que los anticonceptivos orales representan un factor de riesgo débil en la aparición del cáncer mamario en las mujeres que los usan actualmente y hasta 10 años después de interrumpir su uso.

Este mismo grupo ha concluido que el uso reciente de la terapia de restitución hormonal (TRH) durante más de 5 años también aumenta el riesgo de cáncer mamario, pero el efecto desaparece después de interrumpir la TRH por más de 5 años.

Aunque los resultados de los estudios son dispares, el uso actual y reciente (en los últimos 5 años) de Depo-Provera®, un anticonceptivo inyectable, parece aumentar levemente el riesgo de cáncer mamario. El riesgo se vuelve nulo después de interrumpirlo durante 5 años.

En estudios de evaluación de los efectos del DES o dietilestilbestrol (una hormona que se usó en los años cuarenta hasta los sesenta para prevenir abortos espontáneos) se encontró que llevaba un riesgo mayor de cáncer mamario en las mujeres que lo usaban. Sin embargo, estos estudios adolecen de limitaciones metodológicas.

Obesidad y estatura

Las mujeres obesas posmenopáusicas tienen un riesgo mayor de cáncer mamario porque producen mayor cantidad de hormonas, incluido el estrógeno, mediante la conversión de andrógenos a estrógenos en los adipocitos. Por otro lado, en las mujeres premenopáusicas la obesidad parece protegerlas del riesgo de cáncer mamario por tener niveles de estrógeno más bajos que las posmenopáusicas no obesas, ya con más ciclos anovulatorios. Además, cuanto más alta es una mujer, mayor es el riesgo de cáncer mamario.

Régimen alimentario y alcohol

Después de muchos decenios de estudios y a diferencia de lo que se creía anteriormente, la ingesta de grasas en la alimentación y la falta de fibra no parecen incidir negativamente en el riesgo de cáncer mamario. No obstante, este tema sigue dando lugar a controversias. A la inversa, una ingesta moderada a elevada de alcohol puede aumentar el riesgo de contraer un tumor mamario. El tabaquismo no parece estar relacionado con un aumento de cáncer mamario.

Radiación y plaguicidas

La radiación ionizante por exposición a la bomba atómica y la radioterapia en el tórax aumenta el riesgo de cáncer mamario al provocar daño genético de las células mamarias.

Aunque este tema es polémico, hay cada vez más indicios de que los plaguicidas, como el PCB y el DDT, no están relacionados con el cáncer mamario.

Riesgo atribuible

En los países occidentales, aproximadamente la mitad de los casos de cáncer mamario pueden atribuirse a los principales factores de riesgo mencionados anteriormente.

Según un estudio de Madigan, 41% de los casos de cáncer mamario en Estados Unidos se atribuyen a la edad en el primer parto después de los 20 años, la nuliparidad, antecedentes familiares de cáncer mamario en un familiar de primer grado e ingresos familiares elevados, en ese orden (Madigan et al., 1994). Ella estima que la edad temprana en la menarquia y la enfermedad mamaria benigna aportan otro 15% y la exposición a la radiación, alrededor de 2,4%. En otro estudio, Bruzzi estima un riesgo atribuible de 55% para la combinación de edad temprana en la menarquia, la edad en el primer parto después de los 20 años, más de 2 biopsias mamarias anteriores y antecedentes familiares de cáncer mamario (Bruzzi et al., 1985).

En el caso de los países en desarrollo, se ha trabajado mucho menos para atribuir causas al cáncer mamario. No obstante, Colditz (1997) ha indicado que hasta 50% de la variación internacional en la incidencia del cáncer mamario puede explicarse por las diferencias en las prácticas de maternidad.

Por lo menos 40% de los cánceres mamarios no se atribuyen a los principales factores de riesgo.

Riesgo atribuible

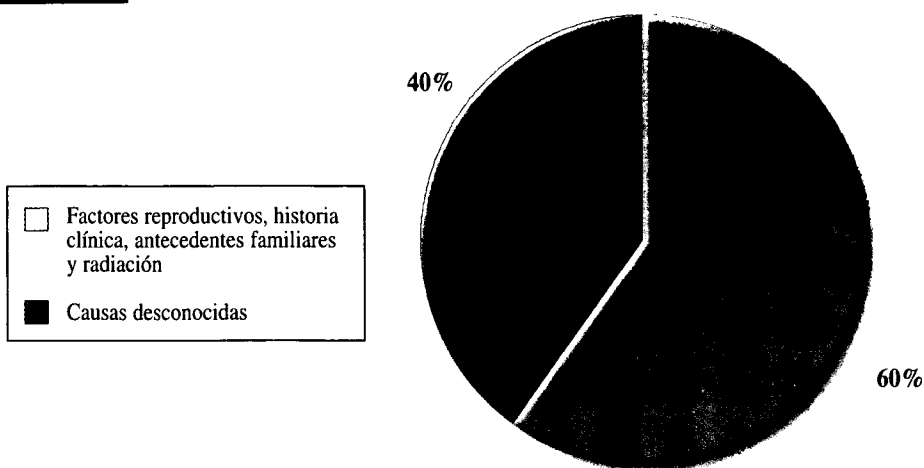
El riesgo atribuible es el riesgo excedente de cáncer mamario en una población de mujeres que se debe a un factor de riesgo.

El riesgo atribuible es una medida útil del impacto de salud pública de un factor.

Alrededor del 50% de la variación internacional en la incidencia de cáncer mamario puede explicarse por diferencias en las prácticas de maternidad.

Figura 8

Distribución de las causas del cáncer de mama



Fuente: Madigan et al, 1994; Bruzzi et al, 1985

Conclusión

Al planificar un programa de control de enfermedades, esperamos abordar los factores ambientales y los comportamientos que llevan a la aparición de las enfermedades antes de que estas se manifiesten. En otras palabras, esperamos llevar a cabo las intervenciones de prevención primaria.

El mayor aporte al cáncer mamario procede de la edad, antecedentes familiares, historia clínica y factores reproductivos. Lamentablemente es muy poco lo que puede hacerse para evitar estos factores.

Reducir la ingesta de alcohol, mantener un peso saludable después de la menopausia, evitar la ingesta prolongada de hormonas exógenas son algunas de las pocas medidas preventivas que puede tomar la mujer para disminuir el riesgo.

En los últimos meses se ha renovado la esperanza de prevenir el cáncer mamario. Se ha determinado que el tamoxifeno (un antagonista del estrógeno usado en el tratamiento del cáncer mamario) reduce el riesgo de cáncer mamario en las mujeres de alto riesgo en un 45%. Sin embargo, es improbable que este medicamento esté al alcance de todas las mujeres latinoamericanas en alto riesgo en un futuro inmediato. Es más, en su gran mayoría, las mujeres que contraen cáncer mamario no están incluidas en el grupo de alto riesgo y muchas no poseen ningún factor de riesgo identificable.

Por consiguiente, el cáncer mamario es muy poco susceptible a la prevención primaria. Debemos recurrir a otros medios para controlar esta enfermedad si esperamos frenar su creciente incidencia y las tasas de mortalidad observadas en muchos de nuestros países.

Factores de riesgo específicos

Edad de la menarquía y edad de la menopausia

El estudio de casos y testigos de Brinton confirmó en 1988 lo que ya sabíamos desde años atrás: cuanto más joven es la mujer al comenzar a menstruar, mayor es el riesgo posterior de contraer una neoplasia mamaria maligna (cuadro 7) (Brinton et al., 1988). En realidad, el riesgo disminuye alrededor de 10% por cada período de 2 años en que se retarda la menarquía, según otro estudio (Hsieh et al. 1990). A cualquier edad influye en los cánceres mamarios la edad de la menarquía.

Cuanto más tardía es la aparición de la menopausia, mayor es el riesgo de carcinoma mamario. Este efecto en general no se observa sino hasta 10 ó 20 años más tarde (Alexander y Roberts, 1987). Los datos de un estudio en gran escala de casos y testigos informan que el riesgo de cáncer mamario se duplica en las mujeres que experimentaron la menopausia después de los 54 años, en comparación con las que la experimentaron antes de los 45 años. El riesgo relativo aumenta 2,8% por año por cada año más tarde en que se produzca la menopausia (Grupo en Colaboración sobre Factores Hormonales en el Cáncer Mamario, 1997). La ooforectomía bilateral antes de los 40 años tiene un efecto similar sobre el cáncer mamario, disminuyendo el riesgo a la mitad con relación a las mujeres que tuvieron su menopausia en forma natural (Brinton, 1988 e Irwin et al., 1988).

Cuanto más joven es la mujer al tener su primer hijo y cuantos más hijos tiene, menor es la probabilidad de contraer la enfermedad.

Paridad, edad del primer parto e infertilidad

La maternidad protege a las mujeres del cáncer mamario. Cuanto más joven es la mujer al tener su primer hijo y cuantos más hijos tiene, menor es la probabilidad de contraer la enfermedad. En efecto, la nuliparidad aumenta en 20%-70% el riesgo de cáncer mamario después de los 40 años, según Kelsey y colegas (Kelsey et al., 1993). Sin embargo, hay un pequeño aumento transitorio del riesgo de cáncer mamario durante los años de posparto, apareciendo sólo después de un retraso leve el efecto protector del embarazo, cuya duración exacta se desconoce. Quizá sea por eso que el embarazo después de los 30-35 años no ofrece ninguna ventaja respecto de la nuliparidad en cuanto al riesgo de cáncer mamario; las primíparas de mayor edad aumentan transitoriamente el riesgo de cáncer mamario después del parto, lo cual se superpone con el grupo etario que se encuentra comúnmente en mayor riesgo. En realidad, no sólo la edad mayor en el primer nacimiento aumenta en un 40% el riesgo de cáncer mamario en relación con la menor edad en el primer nacimiento (Ewertz, 1990), sino que también aumenta en un 19% el riesgo en relación con las mujeres nulíparas (MacMahon, 1970).

Cuadro 6 Factores reproductivos

Factores	RR*	5% IC*	Medida	Tipo de estudio	Tamaño estudio			Referencia
					No. en cohorte	No. control	No. casos	
Edad de la menarquia								
<12 años	1		Estudio único	Casos y testigos		3.167	2.887	Brinton et al. (1988)
12 años	0,91							en: Kelsey et al. (1993)
13 años	0,82							
14 años	0,85							
>14 years	0,77							
Edad de la menopausia								
<45 años	1		Estudio único			804	1.172	Pike et al. (1981) con datos de
45-49 años	1,3							Trichopoulos et al. (1979)
50-54 años	1,5							In: Kelsey et al. (1993)
>54 años	2							
ooforectomía bilateral								
<40 años	0,5		Combinado	2 estudios				Brinton et al. (1988)
								Irwin et al. (1988)
								en: Kelsey et al. (1993)
Paridad								
Nuliparidad comparada con paridad	1,2-1,7		Intervalo	12 estudios				Kelsey et al. (1993)
Nuliparidad comparada con multiparidad	2		Combinado	4 estudios				Kelsey et al. (1993)
Edad tardía en el primer nacimiento								
>35 años comparado con <20 años	1,4		Metanálisis	8 estudios nórdicos				Ewertz et al. (1990)
>=35 años comparado con nuliparas	1,19		Estudio único	casos y testigos		12.699	4.323	Mac Mahon et al (1970)

* RR: riesgos relativos

** IC: intervalos de confianza

El efecto de la nuliparidad en el riesgo de contraer cáncer mamario no se debe a la incapacidad de tener hijos. Hasta ahora no existen pruebas sólidas de que la infertilidad y los ciclos anovulatorios tengan algo que ver con la aparición del cáncer mamario. Es más, ahora se sabe que el número de nacimientos es un factor de riesgo independiente de la edad del primer parto para los cánceres mamaros que se presentan después de los 40 años, y que cuanto mayor es la paridad, menor es el riesgo (Brinton y Devesa, 1996). El papel de los embarazos que no llegan a término, como en el caso de los abortos espontáneos o terapéuticos, no se comprende plenamente. Los resultados de los estudios no coinciden, registrándose relaciones tanto positivas como negativas con el riesgo de cáncer mamario.

Lactancia

Los estudios tempranos de casos y testigos han indicado en general que no existe ninguna relación directa entre la lactancia y el menor riesgo de contraer cáncer mamario, atribuyéndose los resultados ocasionales de riesgo reducido al efecto de la temprana edad de la mujer al tener su primer hijo (MacMahon, 1970). Recientemente, sin embargo, muchos estudios de casos y testigos han notificado un efecto protector independiente de la lactancia, en especial en el caso de las mujeres premenopáusicas. Se han notificado relaciones negativas significativas en el orden de 0,21 a 0,78, o una disminución de 22% a 79% en el riesgo de cáncer mamario (Kelsey et al., 1993). Muchos estudios también han encontrado una tendencia significativa entre la duración de la lactancia materna y el menor riesgo de cáncer mamario, aunque se desconoce la duración mínima y el tipo de modelo de lactancia materna necesario para obtener la protección. Se han propuesto varios mecanismos para intentar explicar un posible efecto protector: la lactancia materna retarda el estrógeno, induce cambios celulares en el tejido mamario y quizá contribuya a la expulsión mecánica de posibles carcinógenos, como los organoclorados (Kelsey et al., 1993).

Lamentablemente se han efectuado pocos estudios de cohortes, y en dos de ellos no se ha observado ninguna relación significativa (London, 1990, Kvale y Heuch, 1987). Ello, junto con discrepancias en los resultados, como gran diferencia en la magnitud del efecto, disparidad en el efecto posmenopáusico y controversia sobre el efecto de la lactancia materna a corto plazo, han quitado algo de firmeza a la creencia de que la lactancia brinda protección contra el cáncer mamario. Se necesitan más datos prospectivos, y un metanálisis ayudaría a resolver la cuestión.

Antecedentes personales de cáncer mamario

El cuadro 7 describe los riesgos relativos relacionados con diversos antecedentes familiares, factores personales y genéticos asociados con el cáncer mamario. Los antecedentes personales de cáncer mamario confieren un riesgo entre 2 y 5 veces mayor de contraer un segundo tumor primario en la mama contralateral. En total,

Muchos estudios han notificado un efecto protector de la lactancia, en especial en el caso de las mujeres premenopáusicas.

Cuadro 7 Factores personales y familiares

Factores	RR*	95% CI**	Medida	Tipo de estudio	Tamaño del estudio			Referencia
					No. en cohorte	No. control	No. de casos	
Edad	>4.0							Kelsey (1979, 1993)
Estado socioeconómico								
Dos primeros estratos de ingresos comparado con el estrato inferior	1.7	1.2-2.4	Estudio único	Restrospectivo de cohortes	7508			Madigan et al. (1994)
Antecedentes personales								
Cáncer de mama contralateral	2.0-5.0		intervalo					En:Hom-Ross (1993)
Cáncer ovárico	1.4-4.0		intervalo					
Cáncer del endometrio	1.2-2.0		intervalo					
Mutaciones genéticas								
BRCA1 - 185delAG	27	8.0-89.0	Estudio único	?				112 Krainer et al. (1997)
- 5382insC	20	0.4-212.0	Estudio único					
BRCA2	2	0.05-12.0	Estudio único					
Enfermedad de mama benigna								
Enfermedad no proliferativa	0.9-1.6		intervalo	Estudio de cohortes y casos y testigos	19.093	248	417	Bodian (1993)
Enfermedad proliferativa sin atipia	1.6-2.2		intervalo	Estudio de cohortes y casos y testigos	19.093	736	538	Bodian (1993)
Hiperplasia atípica	2.5-5.3		intervalo	Estudio de cohortes y casos y testigos	19.093	736	538	Bodian (1993)
Fibroadenoma	0.47-1.7		intervalo	Estudio de cohortes y casos y testigos				Bodian (1993)
Afección quística macroscópica	1.8-4.4		intervalo	5 Estudios				Bodian (1993)
Carcinoma in situ	5.9-12.0		intervalo	5 Estudios	410		88	Bodian (1993)
Densidad de mama			intervalo					
Densidad de mama del 65%	4.3		Est	Estudio de casos y testigos		301	266	Saftas et al. (1991)
Nivel de densidad más alto comparado con el más bajo	4.04-6.05		Estudio único	Estudio anidado de casos y testigos		354	354	Boyd et al. (1995)
Antecedentes familiares de cáncer de mama								
Un familiar de primer grado	1.8-2.6		intervalo	Estudio de cohortes y casos y testigos	1.3 mill PY	4083	4083	Colditz et al. (1993)
					y 7508 mujeres			Slattery y Kerber (1993)
								Madigan et al. (1995)
Dos familiares de primer grado	2.5	1.5-4.2	Estudio único	Restrospectivo de cohortes	1.3 mill PY			Colditz (1993)
Familiar de segundo grado	1.82	1.39-2.24	Estudio único	Estudio de casos y testigos		4083	4083	Slattery y Kerber (1993)
Familiar de tercer grado	1.35	1.07-1.64	Estudio único	Estudio de casos y testigos		4083	4083	Slattery y Kerber (1993)

* RR: riesgos relativos

** IC: intervalos de confianza

5% de las mujeres con cáncer mamario contraerán una neoplasia maligna en la mama contralateral. Las mujeres en riesgo más alto son las que tienen antecedentes familiares de cáncer mamario, cáncer mamario inicial antes de los 40 años e histología lobular del primer tumor (Horn-Ross, 1993).

Antecedentes personales de cáncer ovárico, de endometrio y otros

El riesgo relativo estimado de cáncer mamario relacionado con antecedentes personales de cáncer ovárico y del endometrio es de 1,4 a 4,0 y de 1,2 a 2,0, respectivamente (Curtis et al., 1985). Existen pruebas de que las mujeres con antecedentes previos de cáncer de colon, de las glándulas salivales, de la tiroides y linfoma de Hodgkin presentan mayor riesgo de contraer cáncer mamario, aunque el riesgo es menos del doble y las pruebas no son concluyentes.

Mutaciones genéticas

A principios de los años noventa se produjo una conquista importante en la investigación del cáncer mamario cuando se determinó que las mutaciones de dos genes (BRCA1 y BRCA2) estaban sumamente relacionados con el cáncer mamario, especialmente en las familias de alto riesgo. Cincuenta por ciento de las familias en las que 4 ó más familiares cercanos han tenido cáncer mamario portan mutaciones del BRCA1, y 80% de las familias con alto riesgo de cáncer ovárico y mamario portan esta mutación genética. Se calcula que aproximadamente 35% de las familias con alto riesgo de cáncer mamario transmiten mutaciones del BRCA2 (Wooster, 1994). Las restantes, o sea, 15%, no se han explicado y puede deberse a una mutación genética aún no descubierta. Las mutaciones del BRCA1 se encuentran en 6,2%-12% de las mujeres con cáncer mamario de aparición temprana (Malone 1998, Langston 1996) mientras que las mutaciones del BRCA2 parecen ser menos frecuentes (2,7%) entre mujeres con cáncer mamario de aparición temprana (Kraimer et al., 1997).

Se desconoce la frecuencia de estas mutaciones en la población general, pero se ha estimado en 1/400 a 1/800 de los modelos epidemiológicos. Sin embargo, en la población más reducida y mejor estudiada de judíos ashkenazis, se determinó la prevalencia de tres mutaciones genéticas que permitieron el cálculo de los riesgos relativos de cáncer mamario en los portadores: estos varían entre 2,0 para BRCA2 y 20,0-27,0 para BRCA1 (Kraimer et al., 1997). Sólo puede postularse que estos riesgos relativos serían válidos para mujeres de diferentes orígenes étnicos. Se estima que aproximadamente 5% de todos los cánceres de mama en la población en general se deben a una mutación genética (Newman et al., 1998. Claus et al., 1991).

Alrededor del 5% de las mujeres con cáncer mamario contraerán un tumor en la mama contralateral.

Aproximadamente 85% de las familias con altas tasas de cáncer mamario portan una mutación genética.

Sólo 5% de los cánceres mamaros en la población se deben a mutaciones genéticas.

Enfermedad mamaria benigna

Bodian (1993) ofrece un buen cuadro general del riesgo relacionado asociado con la enfermedad mamaria benigna. Las mamas fibroquísticas y otros trastornos benignos de la mama se han relacionado desde hace mucho tiempo con el riesgo de contraer cáncer mamario. Aún se desconoce, sin embargo, si son precursores de la neoplasia maligna o si su presencia se relaciona con un factor que produce cambios malignos. La enfermedad mamaria benigna sin cambios proliferativos no se relaciona sistemáticamente con un mayor riesgo de cáncer mamario. El riesgo relativo de cuatro estudios varía entre 0,9 y 1,6 (Dupont y Page, 1985; Carter 1988; McDivitt, 1992; Bodian, 1993). Los resultados de dos estudios retrospectivos, un estudio prospectivo, un estudio de casos y testigos anidado y un estudio de casos y testigos basado en la población indican que las enfermedades mamaras con cambios proliferativos aumentan el riesgo de cáncer mamario en 1,6 a 2,2 veces (Dupont y Page, 1985; Carter, 1988; London, 1992; McDivitt, 1992; Bodian, 1993). Estos mismos estudios confieren un riesgo aún mayor de cáncer mamario en presencia de hiperplasia atípica (RR = 2,5-5,3).

La aparición de un fibroadenoma en presencia de hiperplasia aumenta aún más el riesgo de tumor mamario, pero las pruebas para los fibroadenomas como factores de riesgo por sí solos es débil. Los quistes mamaros mayores de 3 mm de diámetro siguen siendo factores de riesgo polémicos de cáncer mamario. Aunque las pruebas actuales parecen apuntar a un riesgo moderadamente mayor, este factor probablemente sufre de un sesgo de publicación. Los pocos estudios que han observado la progresión de los carcinomas in situ después de la biopsia han notificado riesgos relativos de 5,9 a 12,0 de aparición del carcinoma invasor. Ello se basa en 410 casos de carcinoma in situ.

Densidad mamaria

La medición mamográfica objetiva de la densidad mamaria llevó a que se encontrara que el riesgo de cáncer mamario aumenta con la densidad mamaria: una densidad mamaria de 65% o más está relacionada con un riesgo cuatro veces mayor de neoplasia maligna (Saftlas et al., 1991). Otro estudio de Boyd et al. confirmó estos resultados: el riesgo relativo de cáncer mamario en las mujeres con el nivel más alto de densidad mamaria comparado con el de las mujeres con el nivel más bajo es de 4,04 con la densidad determinada por el radiólogo y 6,05 con los métodos asistidos por computadora (Boyd et al., 1995).

Antecedentes familiares de cáncer mamario y ovárico

Es bien sabido que el hecho de tener antecedentes familiares de cáncer mamario es uno de los factores de riesgo más significativos para la aparición de cáncer mamario. Cuanto más joven haya sido el familiar cuando contrajo el cáncer, mayor es el riesgo. Cuanto más joven sea la mujer con antecedentes familiares de

Cuadro 8

Hormonas y otros medicamentos

Factores	RR*	95%CI**	Tipo de medida	Tipo y No. de estudios	Tamaño del estudio			Referencias
					No. en cohorte	No. control	No. de casos	
Anticonceptivos orales								
Usuarios actuales comparado con quienes nunca usaron	1,24	1,15-1,33	Metanálisis	54 estudios		100.239	53.297	Grupo en colaboración
>10 años después de dejar de tomarlos	1,01	0,96-1,05						sobre los Factores Hormonales en
comenzaron a usar >20 años comparado con inicio tardío	1,22	1,18-1,26						el cáncer de mama (1996)
Depoprovera								
Usó alguna vez comparado con nunca	1,1	0,97-2,2	Acumulada	2 estudios de control y testigos		13,905	1,768	Skegg et al. (1995)
Uso actual	1,5	1,0-2,2						
Primer uso <5 años	2	1,5-2,8						
Terapia de restitución hormonal								
Uso previo (>5 años)	1,07	0,72-1,12	Metanálisis	51 estudios		35,916	17,949	Grupo en colaboración
Uso a corto plazo (<5 años)	1,05-1,09							sobre los Factores Hormonales an
Uso a largo plazo (>5 años) en uso actual/reciente	1,35	1,21-1,49						en el cáncer de mama (1997)
Uso actual/reciente, por año de uso	1.023	1.011-1.036						
Dietilestilbestrol (DES)	1,5		Acumulada	3 estudios de cohorte				Malone (1993)
Tamoxifeno	0,55		Estudio único	Ensayo controlado aleatorizado (encurso)	13,388			www.cancertrials.nci.nih.gov (1996)

* RR: riesgos relativos

** IC: intervalos de confianza

cáncer mamario, mayor será la probabilidad de contraer la enfermedad. A medida que tenga más edad, disminuirá el riesgo relativo. El estudio prospectivo de Salud

El hecho de tener antecedentes familiares de cáncer mamario es uno de los factores de riesgo más significativo para la aparición de cáncer mamario.

de las Enfermeras informa que si se tiene una madre con cáncer mamario, el riesgo de cáncer mamario aumenta en un 80%, si se tiene una hermana con cáncer mamario el riesgo aumenta 2,3 veces y si se tiene una madre y una hermana afectadas el riesgo aumenta 2,5 veces (Colditz et al., 1993). Un estudio de casos y testigos en Utah basado en una base de datos enlazada reveló un riesgo descendente pero significativo con cada grado de relación familiar hasta los familiares de tercer grado con cáncer mamario (Slattery et al., 1993).

Los antecedentes familiares de cáncer ovárico relacionados con el cáncer mamario entrañan un mayor riesgo de contraer cáncer mamario, probablemente debido a la susceptibilidad genética.

Anticonceptivos orales

El Grupo en Colaboración sobre los Factores Hormonales en el Cáncer Mamario analizó las pruebas epidemiológicas mundiales en la relación entre los anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer mamario (Grupo en Colaboración sobre los Factores Hormonales en el Cáncer Mamario, 1996). Se recogieron pruebas en 53.297 casos de cáncer mamario de 54 estudios, que equivale a 90% de la información disponible sobre el tema. Llegaron a la conclusión, en 1996, de que los anticonceptivos orales aportan de hecho un aumento pequeño pero significativo de riesgo de cáncer mamario de 24% en las usuarias actuales (cuadro 8). Este riesgo disminuye gradualmente después de abandonar el uso, sin riesgo en exceso después de 10 años de la interrupción.

Los anticonceptivos orales llevan a que el riesgo de cáncer mamario aumente un 24%. El riesgo disminuye gradualmente después de la cesación de su uso, sin riesgo en exceso después de 10 años.

La duración del uso, la dosis y el tipo de anticonceptivo oral no afectan esta relación. Las mujeres que empezaron a usar la píldora anticonceptiva antes de los 20 años de edad tenían un riesgo relativo algo mayor de cáncer mamario durante el uso actual del anticonceptivo y durante 5 años después de su cesación que las mujeres que empezaron a usarla a mayor edad. Los cánceres diagnosticados en las mujeres que habían tomado anticonceptivos orales estaban, en general, menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las mujeres que nunca los habían tomado. Es imposible determinar si ello se debe al diagnóstico temprano o a un efecto biológico de las hormonas.

Ya que la incidencia de cáncer mamario es baja en los grupos de edad más jóvenes, el número excedente de casos diagnosticados en usuarias actuales y recientes es muy pequeño y prácticamente todos se localizan en la mama.

Depo-medroxiprogesterona (Depo-Provera®)

Son comparativamente pocos los estudios que evalúan la función del Depo-Provera® en el riesgo de cáncer mamario, y en muchos casos la calidad metodológica es deficiente. Dos estudios en pequeña escala de cohortes no observaron ningún riesgo mayor para las que usaron alguna vez dicho anticonceptivo inyectable (Liang, 1983; Danielson, 1982). Un estudio hospitalario de casos y testigos en Costa Rica (Lee, 1987) revela un aumento significativo de 2,6 veces del riesgo de cáncer mamario en personas que usaron Depo-Provera® alguna vez, pero sin efecto dosis-respuesta. Un memorando de una reunión de la OMS en 1993 llegó a la conclusión de que no había pruebas para un aumento del riesgo de cáncer mamario en las usuarias de DMPA (OMS, 1993).

Sin embargo, un análisis combinado reciente de dos estudios en gran escala de casos y testigos produce confusión. Skegg y asociados (Skegg et al., 1995) reunieron los resultados de un estudio de la OMS en Tailandia, Kenya y México (OMS, 1991) y de un estudio de Nueva Zelandia (Paul et al., 1989). Estos resultados indicaban que el uso alguna vez de Depo-Provera® no aumentaba el riesgo de contraer cáncer mamario (RR = 1,1; IC 95%, 0,97-1,4), pero que el uso actual y el uso reciente (en los últimos 5 años), lo aumentaba de 50% a 100%. El riesgo disminuía con el tiempo desde el último uso, tornándose nulo después de aproximadamente 5 años.

Puesto que la función de la progesterona en el cáncer mamario no es muy clara, las pruebas epidemiológicas son difíciles de interpretar y por lo tanto, el Depo-Provera® sigue siendo un riesgo discutible.

Terapia de restitución hormonal

El Grupo en Colaboración sobre los Factores Hormonales en el Cáncer Mamario volvió a analizar la mayoría de las pruebas científicas en la relación entre el cáncer mamario y la terapia de restitución hormonal (TRH) y publicó los resultados en 1997. Los análisis principales se realizaron en 17.949 casos y 35.926 testigos de 21 países. Se llegó a la conclusión de que el riesgo de cáncer mamario es mayor en las mujeres que usan la TRH y aumenta al incrementar la duración de su uso. No obstante, el riesgo en exceso desaparece 5 años después de la cesación del uso.

El uso alguna vez de la TRH está relacionado con un aumento significativo del riesgo del 14% en comparación con quienes nunca la usaron. Las usuarias actuales de la TRH y las mujeres que usaron TRH en los últimos 1 a 4 años por más de 5 años tienen un riesgo 35% mayor de contraer neoplasia mamaria maligna. El riesgo aumenta 2,3% por cada año de uso. Estos resultados fueron más importantes en las mujeres de bajo peso: cuanto menor el peso, o el índice de masa corporal, mayor el riesgo relativo de cáncer

Las mujeres que usan la terapia de restitución hormonal durante más de 5 años aumentan su riesgo de cáncer mamario en 35%.

El riesgo en exceso relacionado con la terapia de restitución hormonal desaparece 5 años después de la cesación de su uso.

mamario, dado un régimen particular de TRH. Los tumores en las mujeres que habían usado TRH alguna vez presentaban menos probabilidad de haberse propagado más allá de la mama, pero el riesgo relativo de la propagación aumentaba al aumentar la duración del uso de la TRH. Por lo tanto, los casos en exceso en las mujeres que habían usado TRH parecían deberse a la enfermedad localizada. Si ello se debe al diagnóstico temprano, al sesgo de selección en individuos sanos o a los efectos biológicos es difícil de determinar.

No se registró ninguna variación significativa de los resultados según el tipo o la dosis de estrógeno empleada, ni entre la terapia hormonal con estrógeno sola a diferencia de la combinada. Sin embargo, pocas mujeres han estado tomando una combinación de estrógeno y progesterona hasta hace poco y todavía no se conocen los efectos a largo plazo de la TRH combinada en el riesgo de cáncer mamario. Como la progesterona parece potenciar los efectos del estrógeno en la proliferación mamaria, puede postularse que la terapia combinada aumentará aún más el riesgo de cáncer mamario.

Es interesante notar que dos estudios prospectivos en gran escala de cohortes han determinado que sólo las mujeres que consumen alcohol manifiestan un mayor riesgo de cáncer mamario en la TRH (Colditz, 1991, Gapstur et al., 1992). Sería importante desde una perspectiva de salud pública ver si esta interacción es válida para todos los subgrupos de mujeres que usan la TRH. Lamentablemente, el estudio de este aspecto no se ha profundizado más y no se ha propuesto una explicación biológica.

El único ensayo clínico aleatorizado que evalúa los efectos de la TRH, la administración de suplementos de calcio y vitamina D y un régimen alimentario pobre en grasas sobre el riesgo de cáncer mamario y otros resultados en las mujeres posmenopáusicas, la Iniciativa de Salud de la Mujer, se espera completar en 2007.

Dietilestilbestrol (DES)

Las mujeres en alto riesgo que tomaron tamoxifeno presentaron 45% menos casos de cáncer mamario que las mujeres a quienes se administró un placebo.

Desde los años cuarenta hasta principios de los sesenta, millones de mujeres usaron etilestilbestrol (DES), un estrógeno no esteroide, para reducir el riesgo de aborto espontáneo. Se emprendieron cuatro estudios de cohortes, dos prospectivos (Vessey et al., 1983; Beral et al., 1980) y dos retrospectivos (Greenberg et al., 1984; Hadjimichael et al., 1986), a principios de los años ochenta para evaluar el riesgo relacionado de contraer cáncer mamario. Tres de los estudios informaron una relación positiva en el orden de un aumento del riesgo del 50% (Malone, 1993). Los estudios adolecen, empero, de fallas metodológicas, y se emprendieron cuando la mayoría de las mujeres estudiadas todavía no habían llegado a la edad en que la incidencia de cáncer mamario es más elevada.

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un antagonista del estrógeno que también puede actuar como un agonista parcial del estrógeno en las mujeres posmenopáusicas. Se ha usado en el tratamiento del cáncer mamario durante más de 20 años. El tamoxifeno reduce significativamente la mortalidad por cáncer mamario, prolonga el tiempo de supervivencia y reduce las recurrencias contralaterales. Es especialmente eficaz en las mujeres posmenopáusicas y las mujeres con afección de ganglio positivo (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1992). Teniendo en cuenta estos buenos resultados y el hecho de que la mayoría de los factores de riesgo de cáncer mamario no son modificables, el Proyecto Nacional de Tratamiento Quirúrgico Coadyuvante del Cáncer Mamario y de Colon y el Instituto Nacional del Cáncer en Canadá y Estados Unidos emprendieron un ensayo clínico aleatorizado. El objetivo era estudiar el efecto profiláctico del tamoxifeno sobre el cáncer mamario, el infarto del miocardio y las fracturas óseas.

El Ensayo de Prevención del Cáncer mamario se inició en 1992, con la participación de 13.388 mujeres de 35 años o más con mayor riesgo de cáncer mamario debido a la edad, la historia familiar, la paridad, la edad del primer parto, la edad de la menarquia y la presencia de la enfermedad mamaria benigna. Se asignaron al azar las mujeres que recibirían 20 mg diarios de tamoxifeno o placebo. A principios de 1998, los resultados preliminares indicaban que las mujeres que tomaban tamoxifeno presentaban 45% menos casos de cáncer mamario que las mujeres a quienes se administraba placebo (85 casos en comparación con 154 casos). También tenían significativamente menos fracturas, aunque el número de ataques cardíacos fue similar. Las mujeres que tomaban tamoxifeno presentaban más de dos veces el riesgo de cáncer del endometrio y embolia pulmonar y un mayor número de trombosis de venas profundas, pero ningún aumento en el número de retinopatías. A esta altura, las participantes del estudio no estaban "a ciegas", pero se las alentó a seguir tomando tamoxifeno y se las seguirá durante 5 años, según lo planificado (www.cancertrials.nci.nih.gov 1998).

Es alentador ver que el tamoxifeno tiene el potencial de convertirse en una herramienta de prevención primaria para las mujeres en alto riesgo de cáncer mamario. Queda por determinarse si estos resultados se aplican sólo a ciertos grupos de edad, si se aplican a la población en general de las mujeres que no están en mayor riesgo y si se pueden evitar los efectos colaterales.

Edad

Los exámenes de Kelsey (1979, 1993) establecen que la edad mayor significa un riesgo cuatro veces mayor de contraer cáncer mamario. Aunque no está claro de

El tamoxifeno tiene el potencial de convertirse en una herramienta de prevención primaria para las mujeres en alto riesgo.

El riesgo relativo de cáncer mamario aumenta rápidamente con la edad, en especial antes de la menopausia, registrándose la más alta incidencia de cáncer mamario en las mujeres posmenopáusicas.

dónde se toma esta información, cuando uno estudia diversos gráficos de la tasa de incidencia logarítmica de cáncer mamario, está muy claro que el riesgo relativo aumenta drásticamente con la edad, especialmente antes de la menopausia. Después de ésta, las tasas de incidencia siguen aumentando en Canadá y EE.UU. y Europa, zonas en que la incidencia de cáncer mamario es elevada. En América Latina y otras regiones del mundo con tasas intermedias de cáncer mamario, las tasas de incidencia tienden a nivelarse después de la menopausia.

Raza y grupo étnico

En Canadá y EE.UU., las mujeres blancas registran las tasas de incidencia más altas de cáncer mamario, seguidas de las mujeres negras, hispanas y asiáticas. Las tasas de supervivencia son más bajas entre las mujeres negras cuyos cánceres de mama tienden a tener una distribución por etapas menos favorable y menor incidencia de tumores con receptores estrogénicos (66% a los 5 años). Otras explicaciones ofrecidas es que las mujeres negras se someten al tratamiento en un estadio posterior, reciben tratamientos menos agresivos y tienen un estado de nutrición más deficiente. Las hispanas tienen tasas de supervivencia similares a las mujeres blancas (82% a los 5 años) (Ries et al., 1994, 1996). Las mujeres judías (Salber et al., 1969, 1993) y las mujeres que viven en zonas urbanas (Nasca et al., 1992, 1993) tienen tasas de incidencia más elevadas de cáncer mamario que otras mujeres, probablemente debido a la diferencia en los factores reproductivos.

Situación socioeconómica

Si se pertenece a una clase socioeconómica más alta, definida por la ocupación, el nivel de ingresos o el nivel académico, se adquiere mayor riesgo de contraer cáncer mamario. El análisis de los datos tomados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES I) y su Estudio de Seguimiento Epidemiológico (NHEFS) indican un riesgo relativo de cáncer mamario de 1,7 (1.2-2.4) para los dos tercios superiores de la categoría de ingresos en Estados Unidos (Madigan, 1995). Un estudio de Rimpela y Pukkala en Finlandia (1987) determinó que las mujeres de los grupos socioeconómicos más altos (12 ó más años de educación o trabajo en un cargo gerencial o administrativo) tenían hasta 137%-172% del número de casos de cáncer mamario previstos. Lamentablemente, no efectuaron ajustes para los factores reproductivos relacionados tanto con el cáncer mamario como con el estado socioeconómico, lo cual podría explicar la relación en forma parcial o total.

Régimen alimentario

Anteriormente, las tendencias a largo plazo y las variaciones internacionales de las tasas de cáncer mamario se explicaron tentativamente aludiendo a factores ambientales como el régimen alimentario. En efecto, la mortalidad nacional por

Factores	RR*	95%CI**	Medida	Tipo de estudio	Tamaño del estudio		Referencias	
					No. en cohorte	No. Control No. de casos		
Régimen alimentario elevado en grasas								
Aumento del 100% en la grasa alimentaria	1,35		Metanálisis	12 estudios de casos y testigos		5978	4312	Howe et al. (1990)
Categoría mas alta comparada con la mas baja de ingesta de grasa	1,03		Acumulada	0 estudios prospectivos de cohorte	294.321			Hunter and Willett (1993)
Régimen alimentario con poca fibra								
Aumento de 20g/día en la fibra alimenticia	0,85		Metanálisis	10 estudios de casos y testigos				Howe et al. (1990)
Quintil más alto comparado con el más bajo de ingesta de fibra	1,02	0,85-1,23	único	Prospectivo de cohortes	89.484			1.439 Willett et al. (1992)
Obesidad								
Índice más alto comparado con el más bajo de QV/BMI								
Premenopáusica	0,6-1,3		intervalo	estudios de cohortes y casos y testigos				Pujol et al. (1997)
Posmenopáusica	1,0-2,7		intervalo	estudios de cohortes y casos y testigos				
Altura								
(>170cm vs. <180-150cm)	0,9-2,1		intervalo	6 casos-control y				26.131 Hunter and Willett (1993)
Alcohol								
10g/d(1 bebida) comparado con no bebedoras	1,09	1,04-1,13	Metanálisis	6 estudios prospectivos	322.624			4.335 Smith-Warner et al. (1998)
24g/d(2 bebidas) comparado con no bebedoras	1,4	1,0-1,8	Metanálisis	12 estudios de casos y testigos		19.055		9.526 Longnecker et al. (1988)
	1,7	1,4-2,2	Metanálisis	estudios prospectivos de cohorte	192.890			1.852
40g/d(3 bebidas)	1,69		Metanálisis	12 estudios de casos y testigos				Howe et al. (1991)
Cigarrillo								
(>=20 cig/d)	0,57-2,9		intervalo	14 casos de control 5 estudios de cohortes		21.902	22.657	Palmer y Rosenber (1993)
					297.368		3.839	

* RR: riesgos relativos

** IC: intervalos de confianza

cáncer mamario está muy correlacionada con el consumo de grasa per cápita. Además, las tasas de incidencia han venido aumentando en la mayoría de los países paralelamente al consumo de grasa. Sin embargo, estas asociaciones son

El consumo elevado de grasa sigue siendo un factor de riesgo discutible del cáncer mamario, aunque se están acumulando pruebas en contra de su importancia.

imperfectas porque el consumo de grasa per cápita se basa en los cálculos de desaparición de los alimentos y no en la ingesta real de grasa. En realidad, la ingesta de grasa en Canadá y EE.UU. ha venido disminuyendo en los últimos decenios, mientras que la incidencia de cáncer mamario ha seguido aumentando (Stephen y Wald, 1984).

Las observaciones de que la grasa en la alimentación es un factor de riesgo de cáncer mamario siguen siendo objeto de controversia. La mayoría de los estudios prospectivos no han determinado ninguna relación significativa, mientras que algunos estudios de casos y testigos han encontrado relaciones positivas, aunque pequeñas. Howe et al. (1990) emprendió un metanálisis de 12 estudios de casos y testigos, 6 de los cuales, individualmente, no registraron ninguna relación significativa. El riesgo relativo compartido fue de 1.35 para un aumento de 100 g de grasa en la alimentación (cuadro 9) que, cuando se comparó con la ingesta de grasa diaria promedio de una mujer en EE.UU. (73 g), es sustancial. En 10 estudios prospectivos realizados entre 1987 y 1993, ninguno indicó una asociación significativa (Hunter y Willett, 1993). La estimación del riesgo relativo compartido fue de 1,03. La ingesta de grasa durante la niñez y la adolescencia sigue siendo un factor de riesgo posible, pero será difícil de evaluar.

Aunque no se ha estudiado tan a fondo, la ingesta de fibra alimentaria ha sufrido el mismo destino que la ingesta de grasa por no presentar resultados concluyentes. Mientras que el metanálisis de Howe de 10 estudios de casos y testigos indicó una reducción significativa del 15% del riesgo de cáncer mamario (1990), el estudio prospectivo de cohortes más grande, el Estudio de Salud de las Enfermeras, no determinó ningún efecto protector de la ingesta de fibra (Willett y Hunter, 1992).

Aunque sería interesante tener una respuesta definitiva sobre la función del régimen alimentario en el cáncer mamario, es probable que el efecto sea pequeño, si es que existe. Además, los beneficios de un régimen alimentario saludable en el caso de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de colon son lo suficientemente significativos para promover un régimen alimentario reducido en grasa y con alto contenido de fibra, independientemente de su efecto sobre el cáncer mamario.

Estatura

La mayoría de los estudios que han evaluado la estatura como un factor de riesgo potencial del cáncer mamario han encontrado una relación positiva. La hipótesis de que la privación de energía en la niñez, que puede encontrarse en los países en desarrollo, protege contra la aparición de cáncer mamario y por lo tanto explica

algunas de las variaciones internacionales en las tasas, quedó desacreditada cuando se encontró que la corta estatura está relacionada con un riesgo reducido de cáncer mamario en todo el mundo (Hunter y Willett, 1993). No está claro si esta relación es real o está confundida por la obesidad, la densidad mamaria u otras variables antropométricas.

Obesidad

El efecto del peso en el riesgo de cáncer mamario cambia según el estado menopáusico. La obesidad aumenta el riesgo de la enfermedad en las mujeres posmenopáusicas en un factor de 1,0 a 2,7, y hay indicios de que reduce el riesgo en las mujeres premenopáusicas (Pujol et al., 1997). Este fenómeno puede explicarse por el hecho de que las mujeres obesas premenopáusicas son más propensas a la anovulación, lo cual disminuye la exposición de las mamas a la progesterona y quizás el estrógeno, disminuyendo de esa forma la proliferación tisular de la mama. Las mujeres obesas posmenopáusicas, por otro lado, convierten más andrógenos en estrógeno y presentan una menor concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales que las posmenopáusicas no obesas, aumentando de esa forma la proliferación de la mama y el riesgo de cáncer.

Alcohol

Los resultados de la mayoría de los estudios indican una relación nula o positiva entre el consumo de alcohol y el cáncer mamario. Sin embargo, los resultados han sido bastante heterogéneos. La cantidad exacta de alcohol necesaria para aumentar el riesgo se desconoce, y tampoco está claro si existe un efecto de umbral o de dosis-respuesta. Hasta el presente, los métodos biológicos propuestos han carecido de credibilidad.

Un metanálisis de Longnecker et al en 1988 evaluó 21 artículos y determinó un aumento de 40% a 70% en el riesgo de cáncer mamario en las mujeres que consumen aproximadamente dos bebidas por día. Había pruebas del efecto dosis-respuesta. El metanálisis de Howe no determinó ningún riesgo elevado hasta que las mujeres consumieron tres o más bebidas por día (Howe et al., 1991). Un análisis combinado de seis estudios prospectivos de cohortes da a conocer un mayor riesgo de cáncer mamario con solo una bebida por día (RR = 1,09; IC 95%, 1,04-1,13) (Smith-Warner et al., 1998). El mismo estudio determina un riesgo 41% más alto en relación con el consumo de dos a cinco bebidas alcohólicas por día.

Dos estudios prospectivos de cohortes encontraron que el alcohol modificó la relación entre la TRH y el cáncer mamario. En el Estudio de Salud de las Enfermeras, los autores observaron que entre las mujeres que bebían alcohol, las

La obesidad incrementa el riesgo de cáncer mamario en las mujeres posmenopáusicas, pero lo reduce en las mujeres premenopáusicas.

El consumo de 2 a 5 bebidas alcohólicas por día aumenta en 41% el riesgo de cáncer mamario.

usuarias de la TRH se encontraban en mayor riesgo de cáncer mamario (RR = 1,56; IC 95%, 1,2-2,0). Entre las mujeres que no bebían alcohol, las usuarias de la TRH tenían tanta probabilidad como las no usuarias de contraer cáncer mamario (RR = 0,99; IC 95%, 0,62-1,60) (Colditz et al., 1990).

Tabaquismo

El tabaquismo activo no parece ser un factor de riesgo importante de cáncer mamario. Los riesgos relativos notificados han sido todos prácticamente nulos, y 17 de cada 19 estudios no observaron resultados estadísticamente significativos. Ha habido pocas pruebas de un efecto dosis-respuesta. Ambrosone et al. (1996) han reabierto recientemente el debate, al descubrir que las fumadoras posmenopáusicas que presentan acetilación lenta corren mayor riesgo de cáncer mamario (RR = 3,9-4,4), pero no las de acetilación rápida. Curiosamente, los pocos estudios que han evaluado el tabaquismo pasivo han indicado relaciones significativas entre el cáncer mamario y las mujeres no fumadoras que viven con esposos fumadores (RR = 1,3-2,7) (Laden y Hunter, 1998). Sin embargo, estos estudios son de pequeña escala y son necesarias más investigaciones.

El tabaquismo no está relacionado con un mayor riesgo de cáncer mamario.

Radiación

La radiación ionizante es una de las pocas exposiciones ambientales sobre las que se han reunido datos suficientes. Puede concluirse con certeza que aumenta significativamente el riesgo de cáncer mamario. La mayoría de los datos provienen del seguimiento de las consecuencias de la bomba atómica en Japón y las exposiciones a grandes cantidades de radiación terapéutica para afecciones como la tuberculosis, la mastitis, el linfoma de Hodgkin, el cáncer cervicouterino y otras. Es cierto que se trata de cantidades más grandes de radiación que la cantidad a la que se hallan expuestas la mayoría de las personas. Permitieron, sin embargo observar una dosis-respuesta lineal con riesgos relativos de 1,4 a 2,2 para las exposiciones antedichas (cuadro 10) (John y Kelsey, 1993) y hasta 6,4 para exposición a 4 Gy o más (Laden y Hunter, 1998). Se calcula que la exposición a 1 Gy de radiación causa un exceso de 3,5-18 casos de cáncer mamario por 10.000 mujeres-año (Boice, 1996, 1998).

El mayor riesgo se atribuye a las mujeres que estuvieron expuestas a la radiación ionizante antes de la edad de 20 años, mientras que se observa poco riesgo en el caso de exposiciones después de los 40 años de edad.

El efecto de la radiación en el cáncer mamario depende de la edad en el momento de la exposición. El riesgo mayor se atribuye a las mujeres que estuvieron expuestas a la radiación ionizante antes de los 20 años, mientras que se observa poco riesgo en el caso de exposiciones después de los 40 años de edad. No existen hasta ahora indicios de que la radiación ambiental de dosis baja, como en el caso de las instalaciones nucleares, aumente el riesgo de cáncer mamario. Procedimientos como la mamografía y la radiografía del tórax exponen el tejido mamario a 0.0015-0.0002 Gy, respectivamente

Cuadro 10 Exposición ambiental

					No. de cohortes	No. de controles	No. de casos	
Radiación								
Bomba atómica, uso terapéutico	1.4-2.2		intervalo	6 estudios				John y Kalsey (1993)
Plaguicidas-Organoclorados								
PCE's	0.66-1.70		intervalo	3 estudios anidados de control de casos y testigos		551	438	Krieger et al. (1994), Wolff et al. (1998),
DDE	0.72-4.08		intervalo	3 estudios anidados de control de casos y testigos		557	444	Hunter et al. (1997)
PPB	3.3	0.9-11.4	estudio único	control anidados de casos y testigos		290	20	Henderson et al. (1995)
Campos electromagnéticos								
Exposición ocupacional	1.0-1.4		intervalo	4 casos de control de casos y testigos			35.322	Loomis et al. (1994), Cantor et al. (1996)
								Cantor et al. (1995), Coogan et al. (1996)
								en Laden y Hunter (1996)

* RR: riesgo relativo, (CR) Razón de posibilidades

** IC: intervalo de confianza

(Miller et al., 1989, 1993). Evans et al. estimaron que estos procedimientos podrían ser responsables de menos del 1% de las neoplasias malignas mamarias (Evans et al., 1986, 1993).

Plaguicidas - Organoclorados

Existe una hipótesis desde hace tiempo de que los organoclorados como el DDT (2,2-bis(p-clorofenilo)-1,1,1-triclorometano), el DDE (1,1-dicloro-2,2-bis (p-diclorofenilo) etileno, el principal metabolito del DDT), los PCB (bifenilos policlorados), los PBB (bifenilos polibromados) y las dioxinas están vinculados a la aparición de cáncer mamario: son débilmente estrogénicos, se excretan en la leche materna y persisten por muchos años en el tejido humano. Sin embargo, los indicios de su función han sido deficientes en el mejor de los casos. En realidad, las dioxinas y algunos congéneres del PCB en realidad manifiestan actividad antiestrogénica y podrían proteger contra el cáncer mamario.

Existen cada vez más pruebas que indican que los organoclorados juegan un papel mínimo o insignificante en la aparición del cáncer mamario.

Los resultados de los estudios de casos y testigos y de los estudios de cohortes no han sido concluyentes, informándose en ambos casos relaciones positivas y negativas. En tres estudios anidados de casos y testigos en cohortes prospectivas se empleó sangre almacenada premuestreada, por lo cual están menos sujetos al sesgo, pero son, no obstante, irregulares (Krieger 1994; Wolff, 1996; Hunter, 1997). Dan a conocer sobre los riesgos relativos o la razón de posibilidades (*odds ratio*) de 0,66-1,70 para el efecto de PCB sobre el cáncer mamario y de 0,72-4,08 para el DDE (cuadro 10). Un estudio mexicano observó una relación nula para el DDE (López-Carillo, 1997). Este resultado es especialmente pertinente, ya que el plaguicida todavía se utiliza en ese país. Las pruebas para el PBB tampoco son definitivas (Henderson, 1995). En conclusión, parece que cada vez son más las pruebas que indican que los organoclorados juegan un papel mínimo o insignificante en la aparición del cáncer mamario.

Campos electromagnéticos

Los datos de los estudios ocupacionales masculinos han apuntado hacia una posible relación entre ciertos trabajos de electricidad (electricistas, reparadores de líneas eléctricas, etc.) y el cáncer mamario en los hombres (Laden y Hunter, 1998). Aunque los estudios han sido reducidos y los intervalos de confianza grandes, han llevado recientemente a la investigación sobre la exposición ocupacional a los campos electromagnéticos de las mujeres. Cuatro estudios de casos y testigos, tres de los cuales usaron el mismo banco de casos, observaron riesgos algo elevados de cáncer mamario en el orden de 10%-40% (Loomis, 1994; Cantor, 1995; Cantor, 1995, Coogan, 1996). Sólo uno de los resultados de los estudios fue estadísticamente significativo. Los estudios de la exposición a los campos electromagnéticos ambientales de la población en general han producido resultados polémicos (Laden y Hunter, 1998). En ninguno de estos estudios se hicieron

mediciones directas y por lo tanto la evaluación de las exposiciones está repleta de errores potenciales y clasificación errónea. Actualmente se están realizando estudios adicionales.

Cuadro 11 Otros factores

Factores	SIR*	Valor p	Medida	Tipo de estudio	Tamaño del estudio	Referencias
Implantes de mama						
Implantes de siliconas	47.60%	<0.01	estudio único	basado en población con vinculación de cohortes	11,670	Berkel et al. (1992)
	57%		estudio único	basado en población con vinculación de cohortes	3,111	Deapen et al. (1992)

* TIE: Tasa de incidencia estandarizada

Implantes mamarios

El cuadro 11 describe el conocimiento actual sobre el riesgo de cáncer mamario relacionado con implantes de silicona. Se efectuaron dos estudios amplios de vinculación de cohortes en EE.UU. y Canadá (Berkel, 1992; Deapen, 1986). Ninguno de los dos encontró mayor riesgo de cáncer mamario. En realidad, las razones estandarizadas de incidencia fueron significativamente inferiores a lo esperado: sólo 47,6% y 57% del número esperado de mujeres contrajeron cáncer mamario. Ello podría deberse a un mayor seguimiento más estricto o a un menor riesgo a priori, como menor tamaño de las mamas de quienes recibieron los implantes.

Preocupa también la posibilidad de que el poliuretano que cubre los implantes mamarios sea canceroso. El Panel Experto sobre la Seguridad de los Implantes Mamarios Cubiertos con Poliuretano, en Canadá, llegó a la conclusión de que el riesgo para toda la vida de cáncer mamario era de 5 por 10 millones de mujeres con estos implantes (1991). Poco se sabe de los implantes salinos que se están usando actualmente. En Canadá se ha iniciado una vinculación de cohortes numerosa que estudia el cáncer mamario y otros resultados posiblemente vinculados a diversos tipos de implantes mamarios, incluidos los implantes de siliconas, los salinos y los cubiertos con poliuretano (www.hc-sc.gc.ca/main/lcdc/web/bc/implant). Se espera concluir el estudio este año.

Factores que se están investigando

El reconocimiento de que al menos 40% de los cánceres mamarios no han sido atribuidos a los principales factores de riesgo ha llevado a investigar otras posibilidades para explicar esta enfermedad. Actualmente se están estudiando varias exposiciones ambientales, factores prenatales y exposiciones en la niñez como factores de riesgo potencial del cáncer mamario (cuadro 12). Las pruebas por ahora son insuficientes para determinar qué papel jugarían, en tal caso, en la etiología del cáncer mamario.

Cuadro 12

Factores que se están investigando

Factores prenatales que causan elevada exposición al estrógeno
 Aborto e infertilidad
 Actividad física (falta de, y excesiva)
 Implantes mamarios
 Tabaquismo (activo y pasivo)
 Exposición a la radiación UV y la vitamina D
 Falta de micronutrientes y antioxidantes (vitaminas A,C,E,selenio)
 Campos electromagnéticos
 Organoclorados
 Otros contaminantes ambientales

Recientemente la atención se ha dirigido a la importancia de la exposición en útero a niveles elevados de estrógeno. Existen algunos indicios de una correlación entre la edad materna tardía y un mayor riesgo de cáncer mamario en la hija. Otros estudios han indicado mayores riesgos de cáncer mamario en las hijas primogénitas y riesgos mayores en las mujeres con alto peso al nacer. Se ha determinado que la preeclampsia en la madre está correlacionada tanto positiva como inversamente correlacionada con el riesgo de cáncer mamario. Obviamente, se necesitan otras investigaciones en este terreno antes de arribar a conclusiones.

Se ha determinado que la actividad física es tanto un factor protector como un factor de riesgo en la aparición de la neoplasia mamaria maligna. De los estudios experimentales sabemos que el ejercicio puede influir en el ciclo menstrual, al retardar la aparición de la menarquia y reducir el número de ciclos ovulatorios. Sería de esperar entonces que la actividad física redujera el riesgo de cáncer mamario, que es lo que aduce un examen reciente (Friendreich y Rohan, 1995), pero varios estudios, incluido el Estudio Framingham del Corazón, de cohortes prospectivas numerosas (Dorgan et al., 1994), han encontrado lo contrario.

Como mencionáramos, los implantes mamarios de silicona no han estado implicados en la aparición del cáncer mamario hasta ahora. Existen estudios en curso. Son pocas las pruebas relativas a la función de los implantes recubiertos con poliuretano o los implantes salinos.

En la mayoría de los estudios, el hábito de fumar cigarrillos no aumenta materialmente el riesgo de contraer cáncer mamario. Es interesante notar que los estudios sobre el tabaquismo pasivo han revelado una relación positiva reducida. Esta discrepancia aparente, junto con la falta de un mecanismo biológico verosímil que explique la función del tabaco en la aparición del cáncer mamario, han contribuido a que el factor se siga investigando en forma continua.

Aparte de la función de la radiación, poco se sabe de los efectos de otras exposiciones ambientales sobre el riesgo de cáncer mamario. Puesto que existe una incidencia de cáncer mamario mucho mayor en los países del norte, se ha formulado una hipótesis según la cual la exposición a la luz ultravioleta o la vitamina D ejerce un efecto protector. Esta relación se ha observado sólo en estudios ecológicos y aún no se ha estudiado analíticamente. La función de ciertos micronutrientes como antioxidantes es bien conocida y su potencial anticarcinógeno ha dado gran esperanza a los científicos y la población en general. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios epidemiológicos no han sido concluyentes en cuanto a la función de los antioxidantes en la prevención del cáncer mamario. Es de esperar que las investigaciones futuras ayuden a aclarar su función.

Debido a su actividad estrogénica, los organoclorados han sido objeto de un número relativamente grande de estudios sobre el cáncer mamario en años recientes. No obstante, la función del DDT, DDE y PCB sigue siendo objeto de controversias, en parte debido a que algunos de sus congéneres presentan actividad antiestrogénica y en parte debido a los resultados divergentes de los estudios. Últimamente, el interés se está volcando a otros contaminantes ambientales como los desechos tóxicos y los contaminantes en el agua y el aire en un esfuerzo por identificar nuevas piezas en el complejo rompecabezas de la etiopatología del cáncer mamario.

La aparición del cáncer mamario

La función del estrógeno y la progesterona

Se sabe que el estrógeno induce la división celular en muchos tejidos como el endometrio y la mama. Un examen de los estudios prospectivos revela de hecho una elevación estadísticamente significativa del riesgo de cáncer mamario en las mujeres con niveles más altos de estradiol sérico (Thomas, 1997, 1998). El tejido mamario prolifera *in vitro*, y también *in vivo*, durante la fase folicular del ciclo menstrual, cuando está presente solo (sin progesterona) y en mucho menor grado después de la menopausia. Sin embargo, la proliferación de las células mamarias es mayor durante la fase luteínica, cuando están presentes tanto el estrógeno como la progesterona. Los estudios *in vitro* y en animales han apoyado en general la teoría de la proliferación del estrógeno aumentada por la progesterona, aunque el debate continúa sobre la función exacta de la progesterona.

Mecanismo del cáncer

Ahora existen muchos datos que convalidan la hipótesis de que el cáncer se produce por factores genéticos, o daño del ADN, que ocurren durante la mayor proliferación celular.

Los agentes que causan el cáncer pueden ser directamente genotóxicos (iniciadores) o producir daño genético mediante un aumento de la mitogénesis (promotor).

Parece ser que el estrógeno ejerce su efecto por medio de este último mecanismo.

Varios sucesos reproductivos nos ayudan a comprender parte de la compleja fisiopatología del cáncer mamario: Por un lado, la menarquia tardía, la menopausia precoz y el embarazo temprano reducen el riesgo de cáncer mamario. Cuanto mayor es el número de años que menstrúa la mujer, mayor es el riesgo de cáncer mamario. Se cree que esto se debe al número de ciclos ovulatorios a los que está expuesta, o al medio hormonal en que se baña el tejido mamario. El embarazo produce la diferenciación terminal de los hemocitoblastos de la mama y por lo tanto una disminución numérica, al igual que la prolongación del ciclo celular, posiblemente permitiendo más tiempo para la reparación del ADN.

Por otro parte, la obesidad posmenopáusica y las hormonas exógenas (estrógeno y progesterona) aumentan el riesgo de cáncer mamario. Las mujeres obesas producen una mayor cantidad de hormonas no esteroideas, incluido el estrógeno, mediante la conversión de andrógenos a estrógenos en los adipocitos. Ello produce un aumento de la proliferación tisular mamaria. En las mujeres premenopáusicas obesas, los niveles de estrógeno son menores que los de las premenopáusicas no obesas debido a la mayor probabilidad de ser anovulatorias. Se ha demostrado que la ingesta de estrógeno exógeno, en forma de anticonceptivos orales o terapia de reposición, aumenta moderadamente el riesgo de cáncer mamario. Sin embargo, varios años después de interrumpir estos medicamentos, el riesgo en exceso de cáncer desaparece. Ello convalida la teoría de que las hormonas ováricas probablemente no actúan como iniciadoras de los tumores mamaros, sino que promueven la proliferación celular, produciendo de ese modo daño genético y cancerogénesis.

Crecimiento del cáncer mamario

El crecimiento de los tumores mamaros varía enormemente y depende de los factores de resistencia del huésped al igual que del tipo histológico y el estadio del cáncer. El tiempo de duplicación de las células del cáncer mamario varía de unas pocas semanas a casi un año. Los cánceres que crecen lentamente pueden tomar hasta 8 años para ser palpables clínicamente (1 cm) (Giuliano, 1996). Por otro lado, los tumores agresivos pueden haber hecho una metástasis antes de que pueda detectarse una masa.

Clasificación del cáncer mamario

La mayoría de los tumores mamaros (70%-80%) surgen del recubrimiento epitelial de los conductos de tamaño intermedio y grande (ductal). Alrededor de 6%-8% de los tumores surgen del epitelio de los conductos terminales de los lobulillos (lobulares). Los tumores se clasifican además como invasores o in situ. La gran mayoría de los cánceres de mama son **carcinomas invasores de los conductos**. La forma más maligna de cáncer mamario, el carcinoma inflamatorio, se da en 3% de los casos. Las metástasis se dan temprano en este tipo de cáncer y rara vez son curables.

Salvo los cánceres in situ, la clasificación histológica del cáncer mamario tiene poca relación con su pronóstico. Los cánceres in situ o no invasores no se difunden, por definición. Sin embargo, se vinculan con la aparición del cáncer invasor en al menos 20% de los casos (Giuliano, 1996). El carcinoma lobular in situ suele considerarse por tanto un indicador de alto riesgo para la aparición de cáncer mamario.

Estadios del cáncer mamario

El estadio del cáncer es el determinante más importante del pronóstico. El sistema de clasificación de TGM (tumor, ganglios linfáticos regionales, metástasis distante) para el cáncer mamario fue creado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (ver cuadro 13) y se está utilizando ampliamente en muchos países.

Cuadro 13 Estudios del cáncer de mama según TGM

Estudio	Tumor	Ganglios	Metástasis distante
Estudio I	Menos de 2 cm de diámetro	No se detecta presencia o no se palpa metástasis	ninguna
Estudio II	Menos de 5 cm	Si se palpan, no están fijos	ninguna
Estudio III	Más de 5 cm Cualquier tamaño con invasión de piel o adosado a la pared torácica	Ganglios en la región supraclavicular	ninguna
Estudio III	Cualquier tamaño con invasión c	Cualquier tipo de ganglios	con metástasis distante

Fuente: Comisión Conjunta Estadounidense sobre el Cáncer, *Manual for Staging of Cancer*, 4a Ed. Lippincott, 1992

La mayoría de los cánceres de mama detectados en el estadio I o II son curables, mientras que los detectados en la clasificación III o IV pueden curarse con terapia multimodal, pero son en general sólo susceptibles de paliación. El cuadro 14 presenta tasas de supervivencia para los cánceres de mama en diferentes estadios a los 5 y los 10 años.

Cuadro 14 Supervivencia de las mujeres con cáncer de mama por estudio TGM

Estudio TGM	A los 5 años	A los 10 años
I	85%	70%
II	60-70%	40-50%
III	30-55%	20-30%
IV	5-10%	2%

Fuente: *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 6a Ed. Appleton & Lange, 1966.

La presencia de receptores hormonales es otro factor importante para el pronóstico del cáncer mamario. Las mujeres que poseen tumores con receptores estrogénicos tienen un curso más favorable que aquellas cuyos receptores estrogénicos son negativos. La presencia de receptores estrogénicos se usa además en el manejo clínico de mujeres con cáncer mamario; ya sea para usar terapia hormonal o quimioterapia como terapia coadyuvante para la enfermedad metastásica y localizada.

TAMIZAJE

Definición de tamizaje

La aplicación de una prueba a personas asintomáticas con el fin de clasificarlas según su riesgo de tener una enfermedad específica.

Meta del tamizaje

Detección de la enfermedad antes del inicio de los síntomas que llevan al tratamiento temprano y a una menor morbilidad y mortalidad.

Condiciones para el tamizaje

- La enfermedad es grave y prevalente en la población.
- Existe tratamiento y es más beneficioso si se administra temprano.
- La prueba del examen de tamizaje es exacta, barata, fácil de administrar y aceptable para la población.

Resumen

El tamizaje para el cáncer mamario se hace con el fin de identificar a las mujeres que tienen cáncer mamario en estadio inicial, antes de la aparición de los signos y síntomas del cáncer mamario. La identificación precoz de estas mujeres hace posible el tratamiento en los primeros estadios del cáncer, que como es sabido cura, prolonga la supervivencia y reduce la mortalidad con más eficacia.

Hay tres intervenciones posibles de tamizaje para el cáncer mamario:

1. Mamografía
2. Examen clínico de las mamas
3. Autoexamen de las mamas

Las pruebas científicas para cada una de estas intervenciones se describen brevemente a continuación.

Mamografía

La mamografía es un examen radiográfico de la mama. El propósito es identificar cambios malignos en la mama antes de que se palpe una masa mamaria.

Desde los años sesenta se han utilizado nueve ensayos controlados aleatorizados para evaluar la eficacia de la mamografía en la reducción de la mortalidad por cáncer mamario. Actualmente se está efectuando el seguimiento de casi 500.000 mujeres que participaron en esos ensayos.

Mujeres de 50 a 69 años

Para las mujeres de 50 a 69 años de edad, el examen selectivo con mamografía reduce en un 23% la mortalidad por cáncer mamario. Este beneficio aparece ya a los 5 años después de comenzar el examen selectivo. Parece ser que el intervalo del examen (1 a 2 años) no altera este efecto protector. En la mayoría de los paí-

ses occidentales, incluido Canadá y Estados Unidos, se recomienda para este grupo de edad la mamografía anual o cada 2 años.

Mujeres de 40 a 49 años

El tamizaje para la detección de cáncer mamario en las mujeres entre 40 y 49 años es muy discutido. La mayoría de los estudios no revelaron ningún respecto de la mortalidad en las mujeres sometidas al examen hasta 12 años de seguimiento. Después de 10 a 18 años de seguimiento, surgió un 18% significativo de mortalidad reducida por cáncer mamario en este grupo etario. Sin embargo, no se sabe si el beneficio se debe al examen antes o después de los 50 años de edad.

Mujeres de más de 70 años

No hay suficiente información para determinar si el examen selectivo puede reducir la mortalidad por cáncer mamario en este grupo de edades.

Examen clínico de las mamas

De los estudios o experiencias comunitarias no ha surgido ninguna prueba directa de la eficacia del examen clínico de las mamas (ECM) en la reducción de la mortalidad por cáncer mamario, en comparación con la falta de tamizaje.

Un estudio informa que el ECM puede ser tan eficiente como la mamografía para reducir la mortalidad, mientras que otro señala que si se agrega el ECM al examen selectivo con mamografía el resultado no cambia. Parece ser que el ECM detecta una menor cantidad de tumores mamaros que la mamografía, pero detecta algunos que la mamografía no reconoce.

Existe la posibilidad de que el tamizaje se aplique en forma generalizada, pero será necesario recurrir a la vigilancia y la evaluación para ver si el examen clínico de las mamas hace diferencia.

Autoexamen de las mamas

La promoción del autoexamen de las mamas reconoce el conocimiento intuitivo, ya que la mayoría de las mujeres parecen descubrir sus propios tumores mamaros. Por otra parte, es una intervención relativamente sencilla y de bajo costo.

Sin embargo, aunque el autoexamen de las mamas se ha incorporado en las políticas sanitarias desde los años cincuenta, no hay ninguna prueba de que en realidad reduzca el riesgo de muerte por cáncer mamario. Los estudios más recientes, incluidos dos ensayos controlados aleatorizados, no han revelado hasta la fecha ningún beneficio en materia de mortalidad.

En las siguientes secciones discutiremos algunos estudios que aportan pruebas de la eficacia, la efectividad y la exactitud de cada una de estas opciones de examen selectivo.

Mamografía

Ensayos controlados aleatorizados de intervenciones del examen de tamizaje

Se trata de estudios diseñados para evaluar si una intervención de tamizaje reduce la mortalidad por una enfermedad, cuando la intervención de tamizaje es asignada aleatoriamente entre los participantes del estudio.

Descripción de los ensayos controlados aleatorizados

Se han efectuado nueve ensayos controlados aleatorizados (ECA) para evaluar el impacto de la mamografía realizada en los últimos 3 decenios. Los ensayos se describen en los cuadros 15 y 16.

Los ensayos han intentado abordar las siguientes cuestiones: la eficacia de la mamografía en la reducción de la mortalidad por cáncer mamario por sí sola o en combinación con el examen clínico, su eficacia en comparación con ninguna otra intervención de examen de tamizaje o por comparación con los exámenes clínicos de las mamas, el intervalo ideal de examen de tamizaje, el número apropiado de proyecciones mamográficas y la escala de edades en que la mamografía es eficaz.

Cuadro 15 Resumen de los ensayos controlados aleatorizados de la mamografía

Estudio	Fecha de inicio	Edad al ingresar	Intervalos de tamizaje (meses)	Asistencia en la 1ra rueda	ECM*	Seguimiento (años)
HIP	1963	40-64	12	65-67%	Sí	18
PSM -Plan de Seguro Médic	1976	40-69	18-24	74%	no	15.5
PSM -Plan de Seguro Médic	1978	45-48	18-24		no	10
Sueco -dos países						
Kopparberg	1977	40-74	24-33	89%	no	13
Ostergotland	1978	40-74	24-34	89%	no	13
Edinburgo	1979	45-64	24	61%	Sí	10 a 14
Canadiense ENTM 1	1980	40-49	12	100%	Sí	10.5
Canadiense ENTM 2	1980	50-59	12	100%	Sí	7
Estocolmo	1981	40-64	28	82%	no	11
Gotenburgo	1982	39-59	18	83%	no	12

*Exámenes clínicos de las mamas

Las edades de las participantes en los ensayos clínicos abarcaron cuatro decenios, de 39 a 74 años. Los intervalos de examen selectivo en los ECA variaron de 12 a 33 meses, y el número de ruedas de dos a seis. El seguimiento de las participantes está en curso y su duración ha sido desde 7 años en el Estudio Nacional Canadiense de Examen de Tamizaje Mamográfico 2 (ENTM 2) hasta 18 años en el estudio del Plan de Seguro Médico (PSM) de Nueva York.

Los cinco estudios suecos (ensayos de Malmo, Dos condados, Estocolmo y Gothenburg) no evaluaron el examen clínico de las mamas. Por otro lado, el PSM combinó la mamografía de dos proyecciones con el examen clínico de las mamas

Cuadro 16**Resumen de los ensayos controlados aleatorizados de la mamografía**

Referencia	Fecha de inicio	Edad al ingresar	No. Intervención	No. control	Intervalo de Tamizaje	No. proyecciones	No. ruedas	Asistencia en la primera rueda	ECM*	Seguimiento (años)
Shapiro et al. 1988	1963	40-64	30.131	30.565	12	2	4	65-67%	si	18
Nystrom et al. 1993	1976	40-69	21.088	21.195	18-24	1-2	9	74%	no	15,5(media)
Anderson I et al. 1997	1978	45-48	9.574	8.212	18-24	1-2	media de 5		no	10(media)
Nystrom et al. 1993,	1977	40-74	38.562	18.478	24-33	1	4-6	89%	no	13
Tabar L et al 1995	1978	40-74	38.405	37.145	24-34	1	4-6	89%	no	13
Alexander FE et al. 1994	1979	45-64	23.226	21.904	24	1-2	4	61%	SI	10-14
Miller AB et al. 1992 (a)	1980	40-49	25.214	25.216	12	2	5	100%	SI	10,5
Miller AB et al. 1992 (b)	1980	50-59	19.711	19.694	12	2	5	100%	SI	7
Frissell J et al 1997	1981	40-64	40.318	20.000	28	1	2	82%	no	11
Nystrom L et al. 1993,	1982	39-59	20.724	28.809	18	1-2	3-5	83%	no	12
Bjurstam et al. 1997	1983	39-49	11.724	14.217	18	?	9?	?	no	11

Eficacia es la medida de la capacidad de la intervención del examen de tamizaje de disminuir la morbilidad o la mortalidad en condiciones ideales.

Efectividad es la medida de la capacidad de la intervención de disminuir la morbilidad y la mortalidad en un entorno comunitario, teniendo en cuenta factores como la observancia y la accesibilidad.

una vez por año. El estudio de Edimburgo incluyó una mamografía inicial y el examen de las mamas de dos proyecciones, seguido de una mamografía de una sola proyección en la segunda, cuarta y sexta rueda y exámenes de la mama en la tercera, quinta y séptima rueda. El ENTM 1 evaluó un enfoque multifacético (mamografía anual, examen clínico y una demostración del autoexamen de las mamas) entre mujeres de 40 a 49 años en el momento de ingresar al estudio. El estudio ENTM 2 comparó la eficacia de la mamografía anual y el examen clínico de las mamas con el examen anual de la mama sólo en las mujeres de 50 a 59 años.

Todos los ensayos informan como resultado de interés la muerte por cáncer mamario según se notifica en los certificados de defunción.



Reproducida con permiso de Susan G. Komen de la Breast Cancer Foundation

Cuadro 17 Nombre y lugar de los estudios

Sigla	Nombre del estudio	Lugar
PSM	Estudio del Plan de Seguro Médico	Nueva York
EMTM	Ensayo Malmo de Tamizaje Mamográfico	Suecia
	Kopparburg	Suecia
	Ostergotland	Suecia
	Edinburgo	Escocia, Reino Unido
ENTM 1	Estudio Nacional 1 de Tamizaje Mamográfico	Canadá
ENTM 2	Estudio Nacional 2 de Tamizaje Mamográfico	Canadá
	Estocolmo	Suecia
	Gotenburgo	Suecia

Resultados individuales de los ensayos controlados aleatorizados

El cuadro 18 presenta los resultados más completos disponibles para cada estudio. Sin embargo, algunos grupos de los ensayos han publicado resultados más recientes desde entonces, especialmente los concernientes a las mujeres más jóvenes (cuadro 19).

Todas las mujeres

Todos los ensayos informan que el tamizaje con mamografía reduce la mortalidad por cáncer mamario en mujeres de toda edad como grupo (39-74 años). Los efectos protectores varían de 14% a 26% (RR = 0,74-0,86) a pesar de que sólo el estudio del PSM detectó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad (RR = 0,77; IC95%, 0,61-0,97).

Mujeres de 50 a 74 años

Para las mujeres de 50 a 74 años de edad cuando ingresaron a los ensayos, el examen de tamizaje común con mamografía significó una reducción del 3% a 42% en la mortalidad por cáncer mamario. No obstante, sólo tres estudios lograron resultados estadísticamente significativos: el PSM y los estudios de Koppaburg y Ostergotland.

Mujeres de 40 a 49 años

Después del seguimiento de 7 años (los datos no se incluyen aquí), sólo el ensayo del PSM indicó un riesgo relativo de mortalidad por cáncer mamario de menos de 0,9 para las mujeres de 40 a 49 años sometidas a la mamografía. El cuadro 19 presenta los resultados de 7 a 18 años de seguimiento para las mujeres más jóvenes. Ninguno de los estudios revela una disminución significativa en las tasas de mortalidad por cáncer mamario. Los riesgos relativos varían de 0,73 (Gothenburg) a 1,36 (ENTM 1); cinco estudios notificaron riesgos reducidos, y tres mayores riesgos de mortalidad.

La extensión del seguimiento hasta 10 y 14 años para algunos estudios, reduce invariablemente el riesgo relativo de muerte por cáncer mamario si la mujer se somete al examen selectivo entre los 39 y 49 años de edad.

El cuadro 19 ilustra los resultados publicados en el momento de la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud sobre el examen de tamizaje de Cáncer Mamario para las Mujeres de 40 a 49 años celebrada en 1997.

El agregado los datos del Ensayo Malmo II de Examen de Tamizaje Mamográfico a un seguimiento prolongado del EMTM I significó una disminución estadística-

Todos los ensayos informan que el examen selectivo con mamografía reduce la mortalidad por cáncer mamario, con efectos protectores que varían entre 14% y 26%

Cuadro 18 Riesgos relativos e intervalos de confianza de 95% del tamizaje mamográfico en los ensayos controlados aleatorizados

Estudio	Referencia	Seguimiento (años)	Todas las mujeres	Mujeres de 50-74 al ingresar	Mujeres de 40-49 al ingresar
PSM	Shapiro et al. 1988	18	0,77 (0,61-0,97)	0,68 (0,49-0,96)	0,77 (0,53-1,11)
Malmö (EMTMI)	Nystrom et al. 1993	12	0,81 (0,62-1,07)	0,86 (0,64-1,16)	0,51 (0,22-1,17)
	Fletcher et al. 1993				
Sueco, dos condados					
Kopparberg	Tabar et al. 1995	13	0,60 (0,46-0,79)	0,58 (0,43-0,78)	0,73 (0,37-1,41)
Ostergotland	Tabar et al. 1995	13	0,78 (0,60-1,01)	0,73 (0,56-0,97)	1,02 (0,52-1,99)
Edinburgh	Alexander et al. 1994	10	0,82 (0,61-1,11)	0,85 (0,62-1,15)	0,77 (0,37-1,31)**
ENTM 1 de Canadá	Miller et al. 1992	7			1,36 (0,84-2,21)
ENTM 2 de Canadá	Miller et al. 1992	7		0,97 (0,62-1,52)	
Estocolmo	Frisell et al. 1997	11	0,74 (0,5-1,1)	0,62 (0,38-1,0)	1,08 (0,54-2,17)
Gothenburg	Nystrom et al. 1993	7	0,86 (0,54-1,37)	0,91 (0,53-1,55)	0,73 (0,27-1,97)

* Resultados a los 10 años de seguimiento

** Contiene mujeres de 45-49 años solamente

*** Contiene mujeres de 39-49 años

Cuadro 19**Últimos riesgos relativos e intervalos de confianza de 95% para tamizaje mamográfico en mujeres de 40 a 49 años de ensayos controlados aleatorizados**

Estudio	Referencia	Años	Mujeres 40-49 años al ingresar
Malmö (EMTM II & II)	Andersson et al, 1997	12,7	0,64 (0,45-0,89)
Edinburgo	Alexander et al, 1997	10-14	0,84 (0,48-1,49) to 0,88 (0,55-1,41) ¹
Canadian NBSS 1	Miller et al. 1997	10,5	1,14 (0,83-1,56)
Gothenburgh	Bjurstam et al. 1997	12	0,59 (0,33-1,95) to 0,56 (0,32-0,98) ^{**2}

* Contiene mujeres de 45 a 59 años solamente

¹ El primer RH corresponde a mujeres que ingresaron entre 1978-81, el segundo a mujeres que ingresaron entre 1978-85

** Contiene mujeres de 39 a 49 años solamente

² RR=0,59 es una estimulación prudente basada en la eliminación de cánceres detectados entre los controles en el primer tamizaje.

**Conferencia de
Consenso del NIH
sobre el Examen de
Tamizaje para la
detección de Cáncer
Mamario para
Mujeres de 40 a 49
años, enero de 1997**

Se convocó a un grupo de especialistas en cáncer mamario y a representantes de pacientes que escucharon el testimonio de los peritos y discutieron los datos científicos existentes. Por último se formularon recomendaciones relativas al examen de tamizaje de mujeres de 40 a 49 años.

Después de 12 años de seguimiento, comienzan a aparecer diferencias significativas entre las mujeres de 40 a 49 años de edad.

mente significativa del 36% de la mortalidad para las mujeres (RR = 0,64; IC 95%, 0,45-0,89). Los resultados actualizados de las mujeres de 45 a 49 años en el ensayo de Edimburgo revela que la mortalidad por cáncer mamario ha disminuido en forma no significativa entre el 12% y el 18% en las mujeres sometidas al examen de tamizaje mamográfico y exámenes clínicos de las mamas. La cohorte canadiense de mujeres cuyo seguimiento se extendió, en promedio, 3,5 años más también presenta una disminución relativa del riesgo, aunque todavía sigue siendo más de 1,0. Doce años de seguimiento en el ensayo de Gothenburg lleva a observar una disminución significativa del 44% en las tasas de mortalidad por cáncer mamario en las mujeres de 39 a 49 años que se sometieron a la mamografía. Los autores también citan una disminución más prudente del 41% calculada en base a la eliminación de los cánceres detectados en el grupo testigo durante el primer examen de tamizaje.

En resumen, después de siete años de seguimiento en el primer caso (estudio del PSM), comienzan a aparecer diferencias en las tasas de mortalidad entre las mujeres de 40 a 49 años sometidas al examen selectivo y las que no se sometieron; aparecen diferencias significativas después de 12 años en algunos estudios (Malmo y Gothenburg) y no han aparecido hasta ahora en 3 de los 8 estudios después de 10 a 13 años de seguimiento. Sin embargo, de estos nueve estudios, sólo el ENTM 1 estaba diseñado para probar la hipótesis de la eficacia de la mamografía en las mujeres de 40 a 49 años.



Metanálisis

En los últimos años, se han realizado varios metanálisis en los que se unieron los resultados de los 9 ensayos controlados aleatorizados en un intento por combinar los datos y lograr resultados estadísticamente significativos. Ha habido un interés especial en resolver la controversia sobre el examen de tamizaje mamográfico en las mujeres de 40 a 49 años. Los metanálisis incluidos en el cuadro 20 no pretenden ser una lista exhaustiva.

Todas las mujeres

La unión de los datos disponibles sobre todas las mujeres que participaron en uno de los ocho ensayos, independientemente de su edad, proporciona una descripción de RR estadísticamente significativa de 0,79 con un intervalo de confianza de 95% de 0,71 a 0,87 (Kerlikowski et al., 1995). Ello corresponde a un riesgo reducido del 21% de morir de cáncer mamario, al someterse al examen selectivo mamográfico regular.

Nystrom hizo un resumen independiente de los cinco estudios suecos en 1993 y concluyó que cuando se las agrupaba, las mujeres que se sometían al examen de tamizaje con mamografía tenían un 23% (IC 95%, 0,67-0,88) menos de probabilidades de morir por cáncer mamario (Nystrom et al., 1993).

Kerlikowski y sus colegas analizaron los datos según diversas variables (Kerlikowski et al., 1995). Las estimaciones sumarias de riesgo relativo fueron similares para los ensayos que realizaron una mamografía de una proyección y de dos proyecciones (0,80, en comparación con 0,76), en el examen selectivo realizado cada 12 meses y a intervalos más largos (0,77 en comparación con 0,79) y para la mamografía realizada conjuntamente con el examen de las mamas y la mamografía clínica sola (0,79 en comparación con 0,78).

Mujeres de 50 a 74 años

Después de 7 a 12 años de seguimiento, el examen de tamizaje mamográfico de las mujeres entre 50 y 74 años da como resultado disminuciones significativas de la mortalidad por cáncer mamario (RR = 0,77; IC 95%, 0,69-0,87) (Kerlikowski et al., 1995). Una vez más, el intervalo del examen de tamizaje, la duración del seguimiento, el número de proyecciones mamográficas y la realización o no realización de exámenes clínicos de las mamas no afectaron estos resultados.

La combinación de datos revela que las mujeres que se someten a la mamografía tienen un riesgo del 21% al 23% menor de morir de cáncer mamario.

El efecto protector de la mamografía es similar independientemente del número de proyecciones, el intervalo de tamizaje y si se realizó el ECM.

Cuadro 20 Descripción de riesgos relativos y 95% de confianza del tamizaje mamográfico a partir del metanálisis de los ensayos controlados aleatorizados

Año	Referencia	Años de Seguimiento	Detalles	Todas las mujeres	Mujeres de 50-74 años	Mujeres 40-49 años
1993	Nystrom et al.		Revisión Sueca	0,77 (0,67-0,88)		0,90 (0,65-1,24)
1993	Elwood et al.		Incluido ENTM 1 Excluido ENTM 1			1,08 (0,85-1,39) 0,99 (0,74-1,32)
1995	Kerlikowski et al.	7-12		0,79 (0,71-0,87)	0,77 (0,69-0,87)	0,92 (0,75-1,13)
1995	Smart et al.	7-18	Incluido ENTM 1 Excluido ENTM 1			0,84 (0,69-1,02) 0,76 (0,62-0,95)
1997	Larsson et al.	10-17	Actualización de la revisión Sueca			0,77 (0,59-1,01)
1997	Hendrick et al.	10.5-18	8 ensayos controlados aleatorizados 5 estudios suecos (sin ECM)			0,82 (0,71-0,95) 0,71 (0,57-0,89)

Mujeres de 40 a 49 años

Siete a doce años de seguimiento

Los metanálisis han sido útiles para evaluar el efecto del examen mamográfico en las mujeres de 40 a 49 años, ya que en cada ensayo controlado aleatorizado se habían incluido pocas mujeres en este grupo etario. La primera generación de metanálisis efectuados a principios de los años noventa, después de 7 a 12 años de seguimiento, no revelaron ningún efecto protector de la mamografía en la mortalidad por cáncer mamario para este grupo de edades (Nystrom et al., 1993; Elwood et al., 1993; Kerlikowski et al., 1995). Los riesgos relativos de los datos combinados variaron entre 0,90 y 1,08.

Siete a dieciocho años de seguimiento

Smart y sus colegas utilizaron períodos de seguimiento levemente más largos (hasta 18 años) y datos inéditos para calcular un riesgo relativo de mortalidad no significativo de 0,84 para las mujeres examinadas (Smart et al., 1995). También calcularon una estimación combinada que excluía los datos del ENTM 1, que eran más bajos y estadísticamente significativos (RR = 0,76; IC 95%, 0,62-0,95).

Exclusión del ENTM 1

La razón por la cual Smart y otros autores ocasionalmente excluyeron los resultados del estudio canadiense obedece a tres factores: en primer lugar, las participantes del ENTM 1 participaron como voluntarias en lugar de provenir de una población predefinida, lo cual aumenta la posibilidad de sesgo en la selección. Segundo, las voluntarias recibieron un examen clínico inicial de las mamas antes de la aleatorización, lo cual difería del diseño de otros estudios. Y en tercer lugar, se encontró que las mujeres del grupo de intervención tenían un número significativamente mayor de cánceres mamarios avanzados que el grupo testigo, despertando sospechas sobre la validez del proceso de aleatorización. La validez del proceso de aleatorización fue confirmado mediante más investigaciones de los autores (Baines, 1994) y otros (Cohen et al., 1996).

Estudios suecos: 10 a 18 años de seguimiento

Larsson et al., (1997) actualizaron los resultados independientes del resumen sueco (Nystrom et al., 1993) para la conferencia de NIH en 1997. La compilación del total de las defunciones por cáncer mamario de los cinco estudios suecos en 10 a 17 años de seguimiento dio como resultado una descripción de riesgo relativo no significativo de 0,77 o una disminución de 23% en el riesgo de cáncer mamario después de haberse sometido al examen mamográfico. En 1993 los mismos autores habían estimado un riesgo relativo de 0,90.

Después de 7 a 12 años de seguimiento, el examen mamográfico no brindó ningún efecto protector en las mujeres de 40 a 49 años de edad.

Después de 10 a 18 años, el efecto acumulado de la mamografía en las mujeres más jóvenes es una reducción de la mortalidad del 18%.

Resultados adicionales

Las mujeres de 40 a 49 años pueden necesitar un examen más a menudo que cada 2 años para lograr un beneficio en términos de mortalidad.

Los últimos resultados después de un período de seguimiento de 10 a 18 años de *todos* los estudios revelan disminuciones definitivas en la mortalidad por cáncer mamario de las mujeres de 40 a 49 años. Un metanálisis también publicado en 1997 para la conferencia de NIH (Hendrick et al., 1997), utiliza datos adicionales del ensayo Malmö (datos de cohorte del EMTM II) y datos del ensayo de Gothenburg actualizados (Andersson et al., 1997). En él se estima una reducción de la mortalidad del 18% entre las mujeres de 40 a 49 años que se han sometido al examen mamográfico (IC 95%, 5% a 29%). El uso de datos solamente de los cinco estudios suecos solamente dio lugar a una reducción de la mortalidad de 29% por la mamografía (IC 95%, 11% a 43%). El último da una estimación inalterada por el posible efecto de los exámenes clínicos de las mamas. Una prueba de homogeneidad determina que los resultados del estudio son similares, lo que apoya el uso de estimaciones sumarias.

Controversia sobre el tamizaje en las mujeres de 40 a 49 años

Razones de un beneficio retardado de mortalidad entre las mujeres de 40 a 49 años

- Menor incidencia de cáncer mamario y mortalidad entre las mujeres más jóvenes.
- Tumores más heterogéneos: algunos más agresivos y más carcinomas in situ de crecimiento lento.
- Menor sensibilidad al mamograma debido a una mayor densidad mamaria.
- Período más breve de enfermedad latente (duración de la fase preclínica): 1,7 años a diferencia de 2,6-3,8 años en mujeres de más de 50 años.
- Los tumores pueden de hecho detectarse cuando estas mujeres tienen más de 50 años.

Finalmente, después de 10 a 18 años de seguimiento y la combinación de ocho estudios de cuatro países, parece ser que las mujeres de 40 a 49 años *podrían* beneficiarse del examen mamográfico.

Mejoramiento de las técnicas de mamografía

Aunque las técnicas de mamografía han mejorado en los últimos 35 años, desde que empezaran los primeros ensayos, esta no parece ser la única razón de la detección de un beneficio retrasado en materia de mortalidad. En realidad, los ensayos anteriores detectaron un riesgo relativo sumario más bajo, lo que avala que la calidad radiológica es adecuada (Kerlikowski et al., 1995).

Intervalo de los exámenes de tamizaje

El grupo de Tabar (Tabar et al., 1995) indica que un intervalo menor de 2 años entre uno y otro examen puede ser necesario para obtener un beneficio temprano en materia de mortalidad en las mujeres de 40 a 49 años, similar al de las mujeres mayores, debido al aumento rápido de la incidencia de cáncer mamario, el desarrollo más agresivo de los tumores y el período de enfermedad latente más corto en este grupo de edades.

Migración de la edad

Después de 10 a 18 años de seguimiento, las mujeres que ingresaron a los ensayos entre los 40 y 49 años tienen entre 50 y 67 años. *¿Cómo sabemos que el beneficio observado de la mamografía no se debe al examen de tamizaje después de los 50 años?* En un sentido práctico no lo podemos determinar. Este fenómeno se conoce como migración de

la edad. Teóricamente, podríamos determinar y comparar la edad en el momento del diagnóstico del cáncer mamario. Sin embargo, la edad en el momento del diagnóstico se determina mediante la intervención del estudio (examen) y es susceptible de distorsión debido al período de preparación y de duración, lo que afecta la comparación de la intervención y los grupos testigos.

Beneficios antes y después de los 50 años

No obstante, ha habido al menos dos intentos de diferenciar entre los beneficios del examen antes y después de los 50 años en las mujeres jóvenes. En 1995, de Koning y sus colegas usaron simulación computarizada para determinar la proporción de muertes por cáncer mamario en las mujeres de 40 a 49 años al ingresar a los cinco ensayos suecos atribuibles al hecho de someterse al examen después de los 50 años (de Koning et al., 1995). Se concluyó que 70% de la reducción del 10% de la mortalidad observada en las mujeres examinadas de 40 a 49 años (Nystrom et al., 1993) se debió a que las mujeres se examinaron en ruedas posteriores, cuando tenían más de 50 años. Por otro lado, Tabar y sus asociados (Tabar et al., 1996, 1997), usando datos de diagnóstico de cáncer del ensayo de los Dos condados, determinaron que para las mujeres diagnosticadas antes de los 50 años, el riesgo relativo de mortalidad por cáncer mamario ajustado para la edad en el momento de la aleatorización era de 0,85 (IC 95%, 0,49-1,45) mientras que era de 0,95 (IC 95%, 0,44-2,03) para las mujeres diagnosticadas después de los 50 años. Estos dos estudios son obviamente incompatibles y dificultan aún más la interpretación de los resultados.

Beneficio absoluto

Según Kerlikowski (Kerlikowski et al. 1997), 2.500 mujeres de 40 a 49 años necesitarían examinarse cada 18 meses durante 10 años para evitar la muerte por cáncer mamario (una diferencia de riesgo de 0,0004), mientras que sólo 270 mujeres de cincuenta años necesitarían examinarse cada 2 años durante 20 años para evitar una muerte (una diferencia de riesgo de 0,004). Esta diferencia de 10 veces se debe a la menor incidencia de cáncer mamario, el beneficio retrasado del examen y la menor reducción del riesgo en las mujeres jóvenes.

Conclusiones

En conclusión, la posibilidad de que el examen de detección de cáncer mamario con mamografía sea beneficiosa para las mujeres de 40 a 49 años sigue siendo polémica.

Recomendaciones de otros grupos

El Grupo de Trabajo Canadiense sobre el Examen Periódico de Salud (1994) llega a la conclusión de que existen datos válidos para excluir la mamografía en las mujeres de este grupo etario, y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. (1996) concluye que hay *insuficiente información* para recomendar a favor o en contra de tal maniobra.

Sesgo debido al período de ventaja: aumento aparente en la supervivencia debido al diagnóstico temprano por medio del examen selectivo, que prolonga el tiempo entre el diagnóstico y el resultado sin prolongar verdaderamente la vida.

Sesgo de duración: sobreestimación de la supervivencia por medio de la detección preferencial de casos que avanzan lentamente y tienen una fase preclínica más prolongada.

La posibilidad de que el tamizaje del cáncer mamario con mamografía sea beneficioso para las mujeres de menos de 50 años sigue siendo polémica.

La Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos sobre el Examen de Detección de Cáncer Mamario para las mujeres de 40 a 49 años se celebró en Maryland en enero de 1997. La meta era evaluar los datos científicos sobre la eficacia del examen mamográfico en las mujeres más jóvenes para resolver la controversia y efectuar recomendaciones apropiadas para este grupo de edades.

El proceso incluyó la reunión de un panel de 12 miembros que representaban a diversas especialidades médicas y representantes de pacientes. Se pasó revista a la literatura científica y se escucharon las exposiciones de los expertos en cáncer mamario. El panel intentó luego llegar a un consenso. Dos miembros del panel, empero, no estuvieron de acuerdo con ciertos temas y redactaron un informe de la minoría.

Consenso: El panel llega a la conclusión de que los datos existentes no justifican una recomendación universal para la mamografía para todas las mujeres de 40 a 49 años. Cada mujer debe decidir por sí misma si desea someterse a una mamografía.

Informe de la minoría: Los datos apoyan una recomendación para el examen mamográfico de todas las mujeres de este grupo de edades.

Estudios futuros

Se halla en curso un ensayo controlado aleatorizado de gran escala del examen de cáncer mamario que comienza a la edad de 40 años en el Reino Unido, que podría ayudar a aclarar la situación (Fletcher et al., 1993).

Mujeres de 70 a 74 años

El examen de tamizaje de las mujeres mayores de 65 a 74 años puede reducir en 32% la mortalidad por cáncer mamario

Sólo dos ensayos controlados aleatorizados evaluaron el efecto del examen mamográfico en las mujeres de 70 a 74 años: Koppberg y Ostergotland, o el estudio de Dos condados. Las mujeres mayores constituyeron sólo una pequeña proporción (13%) de las mujeres estudiadas (Tabar et al., 1992) en estos ensayos. Además, registraron tasas de asistencia deficientes (77%) a las sesiones de examen de tamizaje y sólo pasaron por dos ciclos de mamografía. El riesgo relativo de mortalidad por cáncer mamario de estas mujeres fue de 0,78 (IC 95%, 0,53-1,20) (Chen et al., 1995). Aunque hay una indicación del efecto protector, las cifras son insuficientes para sacar una conclusión.

Chen y sus colegas (Chen et al., 1995) calcularon el efecto del examen en las mujeres de 65 a 74 años y comunicaron una reducción significativa del 32% en la mortalidad (IC 95%, 11%-49%).

Se cree que las mujeres mayores tienden menos a asistir al examen debido a la falta de información, de acceso y de apoyo de los médicos. Sin embargo, tienen la incidencia y la mortalidad más altas por cáncer mamario y la mamografía es muy sensible para detectar tumores en este grupo de edades. Además, la mayoría de las masas mamarias encontradas en las mujeres mayores son malignas (Lickley, 1997).

Recomendaciones de otros grupos

En Canadá y EEUU, ningún grupo profesional recomienda actualmente el examen mamográfico habitual para las mujeres mayores de 69 años. El Foro del Instituto Nacional del Cáncer sobre el Examen del Cáncer Mamario en las Mujeres Mayores recomendó que la decisión de someterse al examen de detección de cáncer mamario quede a cargo de la mujer con la asistencia del médico, basándose en la salud general de la mujer y otras consideraciones personales (Costanza, 1992).

Ensayos de casos y testigos

El cuadro 21 describe el diseño del estudio y los resultados de cinco estudios de casos y testigos que evalúan el efecto de la mamografía. La finalidad de mostrar estos resultados es abordar la diferencia entre la efectividad y la eficacia de la mamografía.

Resultados

En general, para las mujeres entre 35 y 70 años, y más específicamente, para las mujeres de 50 a 70 años, los riesgos relativos son mucho menores que los informados en los ensayos controlados aleatorizados. Aquellos varían entre 0,26 y 0,53, todos apuntando a disminuciones significativas de la mortalidad por cáncer mamario.

Las estimaciones de riesgo más bajo en los estudios de casos y testigos pueden deberse parcialmente al sesgo de autoselección, cuando las mujeres que deciden someterse al examen están en mayor peligro de cáncer mamario, y por lo tanto éste las beneficia más. Además, las estimaciones de riesgo mayor en los ensayos controlados aleatorizados pueden deberse en parte al incumplimiento y la contaminación: sólo 50% a 80% de las mujeres asignadas al azar para la mamografía participaron regularmente en la intervención del examen de tamizaje y 20% a 30% de las mujeres del grupo testigo se hicieron mamografías fuera del protocolo del estudio (Demissie et al., 1997; Fletcher et al., 1993). Ello contribuye a atenuar el impacto de la intervención y a reducir las diferencias del resultado de los dos grupos, llevando a un efecto protector más pequeño.

Los ensayos controlados aleatorizados miden la efectividad de la mamografía en el ambiente comunitario, pero subestiman el verdadero efecto protector.

Cuadro 21

Razones e intervalos de confianza de 95% para el tamizaje mamográfico de estudios de caso y testigos.

Referencia	Fecha de Inicio	Edad	No. casos	No. control	Intervalo de tamizaje (meses)	No. proyecciones	ECM	Seguimiento (años)	Todas las mujeres (35-70 años)	Mujeres de (50-70 años)
Palli et al. 1986	1970	40-70	57	285	30	2	no	7	0,53 (0,29-0,95)	
Palli et al. 1989	1977	40-70	103	515	30	2	no	10		0,49 (0,25-0,95)
Iletteet a. 1992	1974	50-64	162	486	25,5	2	sí	12		0,52 (0,32-0,83)
Verbeek et al. 1985	1975	435-65	108	540	24	1	no	8	0,51 (0,26-0,99)	0,26 (0,10-0,67)
Moss et al. 1992	1979	45-64	51	255	24	1	sí	7	0,51 (0,27-0,98)	

Eficacia y efectividad

Los ensayos controlados aleatorizados diseñados para un análisis de la intención de tratarse subestiman el verdadero efecto protector de la mamografía. Miden la eficacia de las mujeres *invitadas* al examen, muchas de las cuales no asisten. Estos ensayos sirven como una medida de la eficacia de la mamografía en la comunidad, que sería la medida apropiada para usar al planificar un programa de exámenes en gran escala. Los estudios de casos y testigos, por otro lado, pueden calcular la verdadera eficacia de la mamografía en la medida que evalúan el efecto del examen en las mujeres que de hecho se someten al mismo. Los resultados podrían usarse para aconsejar a las pacientes sobre el efecto protector potencial de la mamografía en la reducción de la mortalidad por cáncer mamario (Demissie et al., 1997).

Exactitud de la mamografía

En Estados Unidos, 11% de las mamografías se interpretan como anormales (Brown et al. 1995). Ello en contraposición a otros países, como Suecia, donde sólo 2% a 5% se consideran anormales.

Sensibilidad y especificidad

De los ensayos controlados aleatorizados descritos anteriormente, Fletcher (Fletcher et al., 1993) determinó que la *sensibilidad* de la mamografía varía entre 63% y 88%, con valores inferiores para las mujeres más jóvenes y mayor sensibilidad para las mujeres mayores (cuadro 22). La sensibilidad de la mamografía de una proyección en las mujeres (86%-95%) de más de 49 años es similar a la sensibilidad de la mamografía de dos proyecciones (88%) y las tasas de rememoración son similares en ensayos que usan mamografía de una proyección (5%) y de dos proyecciones (3,4%-6%) (Kerlikowski et al. 1995). La *especificidad* de la mamografía varía de 82% a 98,5%.

Los estudios más recientes han examinado la exactitud de la mamografía moderna en entornos comunitarios. De 100 mujeres de 50 a 59 años con cáncer mamario invasor, 8 recibirán resultados negativos falsos que no serán detectados. En las mujeres de 40 a 49 años, el número asciende a 25 de cada 100 (Kerlikowski et al., 1996).

Un estudio de cohortes retrospectivo encontró que 7 de cada 100 mamografías produjeron resultados seudopositivos que llevaron a investigaciones innecesarias (Elmore et al., 1998). Entre 2.400 mujeres que se sometieron a una mamografía, 23,8% habían recibido un resultado seudopositivo en algún momento. En las mujeres que se sometían al examen regular, el riesgo acumulativo de recibir un resultado seudopositivo en la mamografía después de 10 años era 49,1%.

Sensibilidad:

Proporción de mujeres con cáncer mamario cuyo examen es positivo.

Especificidad:

Proporción de mujeres sin cáncer mamario cuyo examen es normal o negativo.

Valor predictivo positivo:

Proporción de mujeres con exámenes anormales que tienen cáncer mamario.

En las mujeres de 50 a 59 años, 8 de cada 100 cánceres mamarios no serán detectados. En el grupo de 40 a 49 años, el número asciende a 25.

El riesgo acumulativo de resultado seudopositivo se la mamografía después de 10 años de exámenes es del 49%.

Cuadro 22 Exactitud de la mamografía, examen clínico de las mamas y autoexamen de las mujeres

Medida de exactitud	Referencia	Mamografía				Examen clínico de las mamas			
		Todas las mujeres				Todas las mujeres			
Sensibilidad (%)									
Ensayos controlados aleatorizados	Fletcher et al. 1993 Baines et al. 1989	63-88%	53-81%	73-88%		71%	57-83%		
Estudios modernos	Kerlikowske et al. 1996 O'Malley y Fletcher 1989	71%	75%	92%	93%	45%			
Especificidad (%)									
Ensayos controlados aleatorizados	Fletcher et al. 1993 Baines et al. 1989	82-98.5%					84%	88-96%	
Estudios modernos	Elmore et al. 1998 Thomas et al. 1997	93.5%	92.2%	92.6%	94.7%	96.3%	94%	96.5%	97.5%
Valor predictivo positivo(%)									
Ensayos controlados aleatorizados	Fletcher et al. 1993 Baines et al. 1989	2-22%				1-5%	3-4%		
Estudios modernos	Brown et al. 1995 Kerlikowski y Barclay 1997		2%	4-7%					
			4.6%	9.0%	14.9%				

Valor predictivo positivo

El valor predictivo positivo de la mamografía varió del 2% a 22% en los ensayos controlados aleatorizados.

En los entornos comunitarios, de 100 mujeres de 40 a 49 años con mamogramas anormales, sólo 2 a 5 tienen cáncer mamario. En las mujeres mayores, de 100 con mamogramas anormales, 5 a 15 tienen cáncer mamario (Brown et al., 1995. Kerlikowski y Barclay, 1997).

Recomendaciones de otros

Tanto el Grupo de Trabajo Canadiense sobre el Examen Periódico de Salud y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos recomiendan el examen mamográfico anual (Canadá) o anual o bienal (Estados Unidos) para las mujeres de 50 a 69 años.

Conclusiones

El examen mamográfico reduce en 21% a 23% la mortalidad por cáncer mamario en las mujeres de 50 a 69 años, comenzando 5 años después del inicio del examen.

En las mujeres de 40 a 49 años, la mamografía disminuye la mortalidad en 18% 10 a 18 años después del primer examen. No se sabe si el beneficio se debe a que el examen se realizó antes o después de los 50 años.

Puesto que el período de latencia de la enfermedad es de aproximadamente 3,5 años en las mujeres de 50 a 69 años, no se justificaría examinarlas con más frecuencia que cada dos años (Tabar et al., 1995).

Según un metanálisis, las mamografías de una y dos proyecciones dieron lugar a reducciones similares de la mortalidad (Kerlikowski et al., 1995). Sin embargo, la práctica clínica en Canadá y EE.UU. requiere mamografías de dos proyecciones.

La Guía Canadiense para la Atención de Salud Preventiva Clínica y la Guía de EE.UU. a los Servicios Clínicos Preventivos son guías orientadas a los clínicos y los planificadores de salud.

Las guías evalúan la calidad de las pruebas relativas a diversas intervenciones preventivas y hacen recomendaciones sobre cuáles deben incluirse en la práctica clínica y de salud pública.

Examen clínico de las mamas (ECM)

No hay pruebas directas que evalúen el efecto de los exámenes clínicos de las mamas en comparación con la ausencia del examen para el cáncer mamario.

Efectividad

Cuatro de los 9 ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el efecto del examen mamográfico incluían el ECM en su intervención del examen de tamizaje. Sólo el ENTM canadiense 2, sin embargo, estaba diseñado para comparar las dos manio-
bras, al evaluar el beneficio progresivo de la mamografía anual además del examen físico anual de las mamas en las mujeres de 50 a 59 años (Miller et al., 1992).

Los exámenes clínicos de las mamas pueden ser tan eficaces como la mamografía para reducir la mortalidad por cáncer mamario.

Se registraron reducciones similares de la mortalidad en los ensayos en los que se usó mamografía con y sin exámenes clínicos de las mamas.

Después de 7 años de seguimiento, no había ninguna diferencia en la mortalidad por cáncer mamario entre los dos grupos (RR = 0,97, IC 95% 0,62-1,52), lo cual sugiere que el ECM puede ser tan eficaz como la mamografía para reducir la mortalidad por cáncer mamario en este grupo de edad (disminución de 21% a 23% en comparación con el metanálisis). En el ENTM 2, los dos grupos de intervención presentaron tasas de supervivencia similares, aunque el grupo sometido a la mamografía tuvo tasas mayores de detección de cáncer y tasas acumulativas mayores de cáncer mamario.

Un estudio de casos y testigos en Japón (Kanemura et al 1999) evaluó la historia del examen de tamizaje de 93 casos y 375 testigos, sin encontrar ningún efecto de diferencias (defunciones) en quienes se sometieron al examen por lo menos una vez durante los cinco años anteriores al diagnóstico (OR = 0,3, IC 95%, 0,48-1,79).

Un metanálisis que examinó los nueve ensayos controlados aleatorizados y cuatro estudios de casos y testigos en el examen de cáncer mamario informó sobre reducciones similares de la mortalidad en los ensayos incluido el ECM en su intervención de examen de tamizaje y los que excluyeron al ECM (RR = 0,8 y 0,79, respectivamente), en todos los grupos de edad (Kerlikowski et al., 1995). Ello plantea el interrogante de si el ECM ofrece alguna ventaja además de la mamografía. Otros metanálisis más recientes incluyeron -informaron sobre la dificultad de determinar la precisión del ECM debido a la falta de uniformidad y normalización de las técnicas de examen (Barton et al., 1999). La sensibilidad se calculó en 54% y la especificidad en 94%. Los autores llegaron a la conclusión de que las pruebas indirectas apoyan la eficacia de *detección* del ECM.

Exactitud

Sensibilidad y especificidad

Usando los datos del ENTM 2 para las mujeres de 50 a 59 años, los exámenes clínicos de las mamas junto con la mamografía detectaron 88% de los cánceres mamarios en comparación con 57%-83% para el ECM solamente (Fletcher et al., 1993; Baines et al., et al. 1989). En el examen inicial en el ENTM 1, el ECM detectó 71% de los tumores mamarios en las mujeres de 40 a 49 años (Baines et al., 1989) (ver el cuadro 22).

En el ENTM 2, se registró un número equivalente de seudopositivos con la mamografía además del examen clínico de las mamas, como ocurrió con el examen de detección mediante el ECM solamente (4% a 17%) (Fletcher et al., 1993).

Un estudio de cohortes retrospectivo de 2.400 mujeres en EE.UU. confirmó que 4 de cada 100 exámenes positivos de las mamas eran seudopositivos y el riesgo acumulativo de recibir al menos un resultado seudopositivo en el examen de las mamas después de 10 ECM fue del 22% (IC 95%, 19%-28%) (Elmore et al., 1998).

Valor predictivo positivo

En el ENTM 2, la proporción de cánceres de mama verdaderos entre las masas mamarias que requerían examen adicional fue similar en los dos grupos: el grupo de tamizaje combinado (mamografía y ECM) y el de ECM solamente (4%). Sin embargo, una mayor proporción de los casos que requerían biopsia fueron cánceres verdaderos en el grupo de ECM solamente (28%) en comparación con el grupo de mamografía más el ECM (20%) (Fletcher et al., 1993).

El número de exámenes de tamizaje que requerían biopsias era 3 a 4 veces mayor en el grupo con examen combinado que en el grupo con ECM solamente: 12-42 en comparación con 4-12 por 1.000 exámenes, respectivamente (Fletcher et al., 1993).

Recomendaciones de otros grupos

En 1994 El Grupo de Trabajo Canadiense sobre el Examen Periódico de Salud llegó a la conclusión de que hay pruebas convincentes para someter a examinar a las mujeres de 50 a 69 años anualmente mediante examinar el examen clínico y la mamografía.

El Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de EE.UU. recomendó en 1996 que el examen de detección del cáncer mamario se administre a las mujeres de 50 a 69 años cada 1 a 2 años con la mamografía solamente o con la mamografía y el examen clínico de las mamas.

El riesgo acumulativo de un resultado seudopositivo en el examen de las mamas después de 10 años de exámenes es del 22%.

No existen pruebas directas de que el examen clínico de las mamas reduzca efectivamente la mortalidad por cáncer mamario en comparación con ningún examen.

Conclusiones

Aunque existen algunas pruebas de que el ECM puede ser tan eficaz como la mamografía para reducir la mortalidad y es intuitivamente mucho menos costoso, lamentablemente no ha sido evaluado mediante un ensayo aleatorizado.

Las pruebas para el ECM deberán generarse en países que aún no han instaurado programas de exámenes de tamizaje.

No tenemos pruebas directas de que el ECM reduzca eficazmente la mortalidad por cáncer mamario en comparación con ningún examen, y según nuestros conocimientos, no hay ninguna evaluación adecuada de programas de ECM solamente a nivel comunitario. Este tipo de investigación tiene poca probabilidad de realizarse en países donde se han instaurado programas de mamografía que han sido aceptados por las mujeres y sus prestadores como la regla de oro en materia de exámenes de tamizaje, tal como sucede en Canadá y EE.UU. y Europa.

Autoexamen de las mamas (AEM)

Introducción

El concepto de autoexamen de las mamas surgió de la noción de que hasta 90% de todos los casos de cáncer mamario son detectados por las mujeres mismas (Giuliano 1996). Dicha autodetección, sin embargo, ocurre en un estadio relativamente tardío. Por ese motivo se ha propuesto el autoexamen regular y sistemático de las mamas como una manera sencilla de que la mujer detecte los tumores mamarios en un estadio inicial y de esa forma disminuya la morbilidad y la mortalidad relacionada con esta enfermedad. El autoexamen de las mamas no sólo es una maniobra sencilla, no invasora y de costo reducido en términos relativos, sino que promueve además la responsabilidad por la propia salud.

En los últimos años, la mayoría de los estudios han informado que los programas de autoexamen de las mamas no han producido ninguna reducción en la mortalidad por cáncer mamario.

En los años cincuenta, la Asociación Americana del Cáncer empezó a promover el autoexamen de las mamas junto con otras organizaciones de todo el mundo (Hill et al., 1988). Sin embargo, la recomendación no estaba basada en las pruebas científicas de que el autoexamen de las mamas produce cualquier tipo de beneficio en materia de supervivencia. Desde entonces se han emprendido varios estudios que evalúan justamente esta cuestión. La mayoría de los primeros estudios revelaron que las mujeres que notificaban prácticas regulares de autoexamen presentaban tumores más pequeños y más localizados (Foster et al., 1978; Greenwald et al., 1978). Los documentos y exámenes posteriores criticaron el sesgo debido al período de ventaja y el sesgo de duración inherentes en estos estudios y su falta de impacto en el pronóstico de cáncer mamario (Hill et al., 1988; O'Malley y Fletcher, 1987).

En los últimos años se han realizado varios estudios de casos y testigos, un estudio de vinculación de cohortes, un ensayo basado en la población no aleatorizado y dos ensayos controlados aleatorizados, descritos a continuación, que en su mayoría han revelado que los programas de autoexamen de las mamas no han producido ninguna reducción en la mortalidad por cáncer mamario.

Pruebas para el autoexamen de las mamas de los estudios de observación

Estudios de casos y testigos

En 1989, Locker et al. estudiaron el efecto del autoexamen de las mamas en un grupo anidado del Ensayo del Reino Unido de Detección Temprana del Cáncer Mamario. Determinaron que la asistencia al adiestramiento sobre el AEM protegía contra la muerte por cáncer mamario (OR = 0,70, IC 95%, 0,50-0,97) (Locker et al., 1989).

Por otro lado, en 1991 Muscat y Huncharek no encontraron una diferencia significativa en la mortalidad entre las mujeres que practicaron el AEM con frecuencia y las que no lo hicieron (OR = 1,27, IC 95%, 0,77-2,07) (Muscat y Huncharek, 1991).

Ese mismo año, Newcomb y sus colegas determinaron que el riesgo de cáncer mamario avanzado en las usuarias del AEM era de 1,15 (IC 95%, 0,73-1,81), independientemente de la edad de las mujeres o la frecuencia del AEM (Newcomb et al., 1991). Sin embargo, un número reducido de mujeres que declararon haber empleado la técnica de examen de las mamas más minuciosa presentaba probabilidades significativamente menores de desarrollar cáncer mamario avanzado que las mujeres que nunca practicaron el autoexamen o tenían poca habilidad (OR = 0,65; IC 95%, 0,30-0,98).

Harvey y sus colegas estudiaron a un grupo de pacientes anidados con cáncer en el Estudio Nacional de Examen Mamográfico en Canadá (Harvey et al. 1997). Encontraron que la *frecuencia* de AEM autonotificada no estaba relacionada con el resultado. Los examinadores evaluaron ocho componentes de la técnica de AEM. Si se comparan con las mujeres que efectuaron el examen visual, usaron almohadillas en los dedos y además los dedos índice, medio y anular, las mujeres que omitieron los tres componentes registraron una razón de posibilidades de 2,95 (IC 95%, 1,19-7,30). Este efecto fue evidente sólo cuando el autoexamen de las mamas se hizo dos años antes del diagnóstico de cáncer mamario.

Ensayo del Reino Unido de Detección Temprana del Cáncer Mamario (1993)

Se trata de un ensayo controlado comunitario no aleatorizado de examen de detección del cáncer mamario, en general por medio de la mamografía. Dos centros, sin embargo, evaluaron además el efecto del autoexamen de las mamas durante un período de seguimiento de 10 años (Ellman et al., 1993).

Se invitó a las mujeres de 45 a 64 años a que asistieran a clases de AEM (no incluían demostraciones o práctica), se les entregó calendarios anuales para registrar su autoexamen de las mamas y se les ofreció acceso a los exámenes clínicos de las mamas.

La asistencia a las clases varió entre el 31% y el 53% en el primer año hasta el 2% al 5% en los últimos 2 a 7 años. La tasa de mortalidad por cáncer mamario de ambos centros combinada fue la misma que se registró en la comunidad de comparación (RR = 1,01), aunque hubo una diferencia pronunciada entre los dos centros que recibían AEM. Las mujeres de Huddersfield presentaron una reducción del 20% en el riesgo de muerte por cáncer mamario (IC 95%, 0,64-0,99), mientras que las mujeres de Nottingham registraron un aumento del 14% en el riesgo (IC 95%, 0,95-1,35) en comparación con la comunidad que no recibió el adiestramiento de AEM. Los autores no pudieron explicar esta discrepancia.

Programa Mama de Finlandia para el Examen Mamográfico (1994)

Gastrin y sus colegas examinaron una cohorte de mujeres matriculadas en el Programa Mama de Finlandia de Tamizaje con AEM desde 1973 a 1975 (Gastrin et al., 1994). El programa Mama consistió en recibir información sobre el AEM de profesionales médicos en grupos o individualmente, recibir constante aliento de los voluntarios y tener acceso a la mamografía para el diagnóstico.

Más de 29.000 mujeres entregaron los calendarios donde habían registrado sus prácticas de AEM durante un período de dos años. La incidencia de cáncer mamario en estas mujeres fue mayor de lo esperado en la población finlandesa (RR = 1,19), pero la mortalidad por cáncer mamario fue menor de la prevista (RR = 0,75). La mortalidad por todas las causas fue también inferior en estas mujeres en comparación con la población femenina finlandesa en general (RR = 0,70). Las mujeres sanas tienden más a asistir al examen y es posible que los beneficios del autoexamen de las mamas vistos aquí sean producto de este efecto saludable en la examinada.

Pruebas para el autoexamen de las mamas de los ensayos controlados aleatorizados

Estudio de la Federación Rusa/OMS (1993)

Diseño

Más de 193.000 mujeres de 40 a 64 años se han inscrito en un ensayo controlado aleatorizado de autoexamen de las mamas en Moscú y San Petersburgo (Semiglazov et al., 1993).

La aleatorización de los grupos se hizo en dispensarios (San Petersburgo) y fábricas (Moscú). La inscripción empezó en 1985 y duró más de cuatro años. El seguimiento está proyectado para un período de 15 años, hasta aproximadamente el año 2000.

Se adiestró al personal médico para enseñar el autoexamen de las mamas. Los grupos de intervención recibieron enseñanza inicial individual o en grupos sobre el cáncer mamario y la técnica de AEM y tuvieron algunos minutos para practicar. Las mujeres del grupo de intervención reciben calendarios anuales para su propio control. Se envían recordatorios y se publican mensajes en los consultorios. Si las mujeres asisten a los consultorios, reciben exámenes anuales clínicos de las mamas, independientemente de que pertenezcan al grupo de intervención o al grupo testigo. Las mujeres de los grupos testigos no reciben enseñanza o promoción del AEM ya que no es parte de la atención médica corriente en Rusia. En el quinto año se estaba intentando volver a enseñar el autoexamen de las mamas en las fábricas.

Se espera que el estudio pueda detectar una disminución del 30% en la mortalidad a un nivel de potencia del 72% al 94%, suponiendo un cumplimiento del 50% al 70% del autoexamen de las mamas, respectivamente.

Cumplimiento y resultados

Durante el primer año (1985) se emprendió un estudio de factibilidad, demostrándose que a los 12 meses se estaba adiestrando a más del 85% de los grupos destinatarios y que 75% de las mujeres estaban practicando el autoexamen de las mamas.

Después de 8 años de seguimiento, los resultados de la porción de San Petersburgo del estudio (Semiglazov et al., 1992), revelaron ochenta y una muertes por cáncer mamario entre las 60.221 mujeres del grupo de AEM y 74 defunciones entre las 60.089 mujeres del grupo testigo, lo cual indicó la ausencia de efectos beneficiosos del autoexamen de las mamas. Sin embargo, se registró una tasa de biopsia significativamente mayor en el grupo de intervención. Las tasas de cumplimiento descendieron rápidamente, y 56% de las mujeres declararon realizar los exámenes mensuales después de cuatro años.

Después de un seguimiento de 10 años los autores presentaron los resultados de 57.712 mujeres en el grupo de intervención y 64.759 en el grupo testigo (Semiglasov, 1999.) No se explica la discrepancia en el número de mujeres asignado a cada grupo. Las mujeres del grupo de intervención presentaron significativamente más probabilidad que el grupo testigo de solicitar una evaluación de un área detectada mediante el autoexamen (7,5% en comparación con 3,7%). Ello indica diferencias significativas de mortalidad entre los dos grupos. Entre las mujeres del grupo de AEM la tasa de mortalidad por cáncer mamario fue de 272 por 100.000, en comparación con 252 por 100.000 del grupo testigo. El estudio continuará hasta el año 2001.

Ensayo de Shanghai (1997)

Diseño

Entre 1989 y 1991, 267.040 mujeres nacidas entre 1925 y 1958 (de 31 a 66 años) se inscribieron en un ensayo controlado aleatorizado en Shanghai que evaluó el efecto del autoexamen de las mamas en la mortalidad por cáncer mamario

(Thomas et al., 1997). Todas las mujeres eran trabajadoras actuales o jubiladas de la Oficina de la Industria Textil de Shanghai y fueron asignadas al azar en base a las fábricas para recibir adiestramiento de AEM (133.375 mujeres) o actuar como controles (133.665 mujeres).

En Shanghai, más de 260,000 mujeres se inscribieron en un ensayo que evaluó el efecto del autoexamen de las mamas en la mortalidad por cáncer mamario.

La mamografía no ha estado al alcance de estas mujeres como método de examen de tamizaje en el pasado. Además, un número igualmente reducido de mujeres en ambos grupos había recibido un examen clínico de las mamas en los últimos 12 meses.

El adiestramiento para el autoexamen de las mamas incluyó una demostración inicial en grupos, además de la práctica individual de las participantes en modelos y en sí mismas. Luego se programaron prácticas supervisadas de AEM cada 6 meses (más a menudo en el primer año). Al cabo de un año se celebró una sesión de refuerzo que incluyó la presentación de un video y práctica supervisada de AEM. Una segunda sesión de refuerzo se ofreció entre 1993 y 1995. Más del 90% de las fábricas realizaron actividades complementarias de promoción.

Cumplimiento

Entre 97% y 99% de las mujeres del grupo de intervención asistieron a la sesión de instrucción que se utilizó como punto de comparación. Aproximadamente 84% asistieron a las tres sesiones (punto de comparación y dos refuerzos). Las mujeres asistieron al 83% de las sesiones de práctica individual programadas.

Competencia

La competencia se midió observando a las mujeres mientras realizaban los autoexámenes y comparando la capacidad de las mujeres en los grupos de intervención y los grupos testigos para encontrar masas en los modelos de mamas.

Después de 5 años de seguimiento, se registró un número igual de defunciones por cáncer mamario en los grupos de intervención y control.

Más de 90% de las mujeres palparon correctamente todas las áreas menos las zonas periféricas y periareolar de las mamas y dos tercios usaron un movimiento firme, circular. Las mujeres adiestradas se lograron identificar mejor las masas mamarias en los modelos y pudieron identificar mejor la ausencia de masas. Sin embargo, esta diferencia disminuyó un año después de haber asistido a una sesión de refuerzo.

Resultados

Ochenta y tres por ciento de las mujeres con cáncer mamario del grupo de intervención detectaron una masa mediante el autoexamen de las mamas. No se dispone de la misma información para el grupo testigo.

Después de 5 años de seguimiento (hasta 1994), se registraron 331 casos de cáncer mamario en el grupo de intervención y 322 en el grupo testigo. Es más, cada grupo había perdido 25 mujeres debido a defunciones por cáncer mamario. Las

tasas acumulativas de mortalidad por cáncer mamario fueron sólo levemente inferiores en el grupo de intervención (30,9 y 32,7 por 100.000, respectivamente). La proporción de cánceres mamaros detectados en el estadio 1 y los tumores de menos de 2 cm de diámetro no fue significativamente inferior en el grupo de intervención. Lo contrario sucedió en los primeros resultados de los ensayos de mamografía, indicando que si se llega a identificar alguna diferencia en la mortalidad debido al autoexamen de las mamas, no es probable que sea grande. Sin embargo, en las mujeres mayores de 50 años de este ensayo, había una leve tendencia, a detectar los tumores en un estadio más temprano y de un tamaño más pequeño.

Los autores advierten que estos resultados son sólo preliminares y el seguimiento continuará por 6 años más.

Costo, exactitud y aceptabilidad

Si bien el costo del autoexamen de las mamas es en sí mismo relativamente reducido, a nivel programático puede ocasionar importantes costos financieros. Entre ellos se incluyen los costos de la promoción del programa, el adiestramiento de los instructores y las mujeres, así como los costos de autorreferencia e investigación de las mujeres que han identificado masas mamaras. Pocos estudios han abordado esas cuestiones.

Sensibilidad y especificidad

Sin embargo, existen indicios de que la tasa de detección seudopositiva de AEM es muy elevada, lo cual genera costosas intervenciones innecesarias e invasoras. En el ensayo de Shanghai, las mujeres del grupo de intervención informaron erróneamente haber detectado masas en 17% a 28% de los modelos (especificidad = 72% a 83%) (ver cuadro 22) (Thomas et al., 1997).

La sensibilidad del autoexamen de las mamas tampoco se ha evaluado formalmente, pero O'Malley y Fletcher intentaron una estimación en 1989 a partir de los datos del Proyecto de Demostración de Detección de Cáncer Mamario en Estados Unidos (Baker, 1982). Usaron el número de cánceres de intervalo (cánceres detectados entre las visitas para el examen) dividido por el número total de cánceres mamaros detectados durante los cuatro años del programa como medida de sensibilidad. Ello supone que todos los cánceres mamaros de intervalo fueron detectados por el autoexamen de las mamas, lo cual es, muy probablemente, una sobreestimación.

Estimaron que de 100 cánceres mamaros, el autoexamen de las mamas detecta 26, en comparación con 45 con el examen clínico de las mamas y 71 con la mamografía. La sensibilidad del autoexamen de las mamas varió de 12% a 25% en los ensayos controlados aleatorizados de examen mamográfico que usaban el mismo método de estimación (Fletcher et al., 1993).

Si bien el costo del autoexamen de las mamas es en sí mismo relativamente reducido, a nivel programático puede ocasionar importantes costos financieros.

Aceptabilidad

Con el autoexamen de las mamas se detectan 26% de los cánceres mamarios, en comparación con 45% con ECM y 71% con la mamografía.

Aunque más del 90% de las mujeres conocen el autoexamen de las mamas, pocas lo realizan (15%-40% en EE.UU.) (O'Malley y Fletcher, 1987). Además, de los ensayos descritos anteriormente, sabemos que la asistencia a clases de AEM es deficiente. No se terminan de comprender las barreras que se oponen al aprendizaje y el uso del autoexamen de las mamas. Tampoco se han estudiado a fondo los efectos psicológicos del autoexamen de las mamas. ¿El conocimiento que adquieren las mujeres sobre el autoexamen de las mamas les hace sentir que tienen control de su cuerpo y su salud o las lleva a tener la posibilidad de descubrir un cáncer que les mutile el cuerpo?

Recomendaciones de otros

El Grupo de Trabajo Canadiense sobre el Examen Periódico de Salud llegó a la conclusión en 1994, antes de los resultados preliminares de los 2 ensayos controlados aleatorizados, de que hay pruebas insuficientes para incluir o excluir el autoexamen de las mamas de los encuentros clínicos. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. llegó a la misma conclusión en 1996.

Conclusiones

Aunque los estudios de casos y testigos mencionados anteriormente ofrecen alguna prueba de que los autoexámenes de las mamas bien realizados pueden resultar en una reducción leve de la mortalidad por cáncer mamario, hasta ahora los datos de los estudios de cohortes y los ensayos controlados aleatorizados no apoyan estos resultados. Es de esperar que el seguimiento prolongado de los ensayos de Rusia y Shanghai ayuden a aclarar la situación.

Las pruebas de los estudios de cohortes y los ensayos controlados aleatorizados no apoyan la práctica del autoexamen de las mamas

Independientemente de cuál sea la eficacia del autoexamen de las mamas, debemos recordar los costos ocultos de esta intervención, su poca exactitud y el cumplimiento deficiente en general de las mujeres que lo practican.

REFERENCIAS

- Alexander F.E., Anderson H.K., Brown H.K. et al. The Edinburgh randomized trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer*; 70(3):542-8, 1994.
- Alexander F.E. y Roberts M.M. The menopause and breast cancer. *J Epi Community Health*; 41:94-100, 1987.
- Ambrosone C.B., Freudenheim J.L., Graham S. et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA*; 276:1494-1501, 1996.
- American Joint Committee on Cancer, Manual for Staging Cancer, 4th ed., Lippincot, 1992.
- Andersson I., Aspegren K., Janzon L. et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammography screening trial. *Br Med J*; 7:943-48, 1988.
- Andersson I. y Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under 50: Updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst*; Mon 22:63-7, 1997.
- Appleton & Lange. Current Medical Diagnosis and Treatment, 6th ed., 1996.
- Baines C.J., Miller A.B., Bassett A.A. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer*, May 1; 63(9):1816-22, 1989.
- Baines C.J. The Canadian National Breast Screening Study. *Ann Intern Med*, Feb 15;120(4):326-34, 1994.
- Baker L.H. Breast cancer demonstration project: Five-year summary report. *CA*; 32:194-225, 1982.
- Barron A. et al. [Estrogen receptors and the mammary gland]. *Rev Invest Clin*; 49(6):515-28, 1997.

Barton M.B., Harris R., Fletcher S.W. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA*; Oct 6; 282(13): 1270-80, 1999.

Beral V., Colwell L. Randomized trial of high doses of stilboestrol and ethisterone in pregnancy: long-term follow-up of mothers. *Br Med J*; 281:1098-101, 1980.

Berkel H., Birdsell D.C., Jenkins H. Breast augmentation: A risk factor for breast cancer? *N Engl J Med*; 326:1649-53, 1992.

Bjurstam N. et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Conar*; Dec.1; 80 (11):2091-2099, 1997.

Bodian C. Benign breast diseases, carcinoma in situ, and breast cancer risk. *Epi Rev*; 15(1):177-87, 1993.

Boice J.D. et al, eds. Multiple Primary Cancers in Connecticut and Denmark. *J Natl Cancer Inst*; monograph #68, 1985.

Boice J.D. Jr, Land C.E., Preston D.L. Ionizing radiation. En: Schottenfeld D. y Fraumeni JF Jr (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. Nueva York: Oxford University Press; 319-72, 1996. Boice et al. En: Laden F and Hunter D.J. Environmental risk factors and female breast cancer. *Ann Rev Pub Health*; 19:101-23, 1998.

Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A., et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*; 87(9):670-5, 1995.

Breast Cancer: environmental factors. Breast Cancer Prevention Collaborative Research Group. *Lancet*; Oct 10; 340(8824):904-5, 1992.

Brinton L.A., Schairer C, Hoover R.N., et al. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest*; 6:245-54, 1988.

Brinton LA. et al. Reproductive factors in the etiology of breast cancer. *Br J Cancer*; 47:757-62, 1983.

Brinton L.A. y Devesa S.S. Etiology and Pathogenesis of Breast Cancer: Incidence, demographics and Environmental Factors. En: Harris JR, Lippman M.E., Morrow M, Hellman S. (eds). *Diseases of the Breast*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996.

Brown M.L., Houn F., Sickles E.A., Kessler L.G. Screening mammography in community practice: Positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up diagnostic procedures. *Am J Roentg*;165:1373-7, 1995.

- Bruzzi P., Green S.B, Byar D.P, et al. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*;122:904-14, 1985.
- Burger C.W. y Kennemans P. Post-menopausal hormone replacement therapy and cancer of the female genital tract and breast. *Curr Op Ob & Gyn* Feb;10(1):41-5, 1998.
- Burger C.W. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and cancer of the female genital tract and the breast. *Euro J Menopause*, 4:23-26, 1997.
- Byers T. Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer*; 74:288-95, 1994.
- The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*. Ottawa: Canada Communication Group,1994.
- Cantor K.P., Stewart P.A., Brinton L.A., Dosemeci M. Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Environ Med*; 37:336-48, 1995.
- Carter C.L., Corle D.K., Micozzi M.S. et al. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol*; 128:467-77, 1988.
- Chen H.H., Tabar L., Fagerberg G., Duffy S.W. Effect of breast cancer screening after age 65. *J Med Screening*; 2(1):10-14, 11995.
- Chilvers C.E. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A review of current knowledge. *Drug Safety* 1996 Sep;15(3):212-18.
- Claus E.B., Risch N., Thompson W.D. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study. *Am J Hum Genet*; 48:232-42, 1991.
- Cohen M.M., Kaufert P.A., MacWilliam L., Tate R.B. Using an alternative data source to examine randomization in the Canadian National Breast Screening Study. *J Clin Epidemiol*; 49(9):1039-44, Sept. 1996.
- Colditz G.A. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 90(11):814-23, 1998.
- Colditz G.A. A biomathematical model of breast cancer incidence: the contribution of reproductive factors to variation in breast cancer incidence. En: Fortner JG, Sharp PA, eds. General Motors Cancer Research Foundation. *Accomplishments in cancer research 1996*. Filadelfia: Lippincott-Raven:116-21, 1997.

Colditz G.A y Frazier A.L. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: Prevention efforts must shift focus. *Can Epidemiol Biom Prev*; 4:567-71, 1995.

Colditz G.A. et al. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiology studies. *Am J Ob Gyn*; 168:1473-80, 1993.

Colditz G.A. et al. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA*; 264:2648-53, 1990.

Colditz G.A., Willett W.C., Hunter D.J. et al. Family history, age, and risk of breast cancer. *JAMA*; 270(3):338-43, 1993.

Coleman M.P., Esteve J., Damiecki P. et al. (eds). *Trends in Cancer Incidence and Mortality*. IARC Scientific Publication No.121, Lyon: 1993.

Collaborating Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraception. *Lancet* 22;347(99017):1713-27, June 1996.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet*; 350:1047-59, 1997.

Collette H.J.A., de Waard F., Collette C. et al. Further evidence of benefits of a (non-randomized) breast cancer screening programme: The DOM project. *J Epidemiol Community Health*; 46:382-6, 1992.

Coogan P.F., Clapp R.M., Newcomb P.A. et al. Occupational exposure to 60-hertz magnetic fields and risk of breast cancer in women. *Epidemiology*; 7:459-64, 1996.

Costanza M.E.: Breast cancer screening in older women: overview. *J Gerontol*; 47(Spec):1-3, 1992.

Curtis R.E., Hoover R.N., Kleinerman R.A., Harvey E.B. Second cancer following cancer of the female genital system in Connecticut, 1935-82. *J Natl Cancer Inst*; Monogr.68:113-37, 1985.

Danielson D.A. et al. Non-estrogenic drugs and breast cancer. *Am J Epidemiol*; 115:329-32, 1985.

Davies D.L. y Bradlow H.L. Can environmental estrogens cause breast cancer? *Sci Am*; 273:166-72, 1995.

De Koning H.J., Boer R., Warmerdam P. et al. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst*; 87(16):1217-23, 1995.

Deapen D.M., Pike M.C., Casagrande J.T., Brody G.S. The relationship between breast cancer and augmentation mammoplasty: an epidemiologic study. *Plast Reconstr Surg*; 77:361-8, 1986.

Demissie K., Orlando F.M., Rhoads G.G. Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *J Clin Epidem*; 51(2):81-91, 1997.

Destefani E. et al. Cancer mortality trends in Uruguay 1953-1991. *Int J Cancer* Mar 1;56(5):634-39, 1994.

Dorgan J.F., Brown, C., Barret, M. et al. Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham heart study. *American Journal of Epidem*; 139, uh662-669, 1994

Dupont W.D. y Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*; 312:146-51, 1985.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systematic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet*; 339:1-15, 71-85, 1992.

Eden J.A. y Wren BG. Hormone replacement therapy after breast cancer: a review. *Cancer Treat Rev* Sep;22(5):335-43, 1996.

Ellman R., Moss S.M., Coleman D., Chamberlain J. Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer: Ten-year findings. *Br J Cancer*; 68:208-12, 1993.

Elmore J.G., Barton M.B., Mocerri V.M. et al. Ten-year false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med*; 338(18):1089-96, 1998.

Elwood J.M., Cox B., Richardson A.K. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials*, Feb 25; Doc No 32, 1993.

Evans J.S., Wennberg J.E., McNeil B.J. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med*; 315:810-5, 1986. En: John E.M. and Kelsey J.L. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epi Rev*; 15(1):157-161, 1993.

Ewertz M. et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer*; 46:597-603, 1990.

Expert Panel on the Safety of Polyurethane-covered Breast Implants. Safety of polyurethane-covered breast implants. *Can Med Assoc J*; 145:1125-32, 1991.

- Feuer E.J., Wun L.M., Boring C.C. et al. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 85(11):892-7; 1993.
- Fletcher S.W., Black W., Harris R. et al. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*; 85(20):1644-56, 1993.
- Ford D. et al. Estimates of gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Gen*; 57:1547-1562, 1995.
- Foster R.S. Jr, Lang S.P., Costanza M.C. et al. Breast self-examination practices and breast cancer stages. *N Engl J Med*; 299:265-70, 1978.
- Friendereich C.M. y Rohan T.E. A review of physical activity and breast cancer. *Epidemiology*; 6(3):311-7, 1995.
- Frisell J., Lidbrink E., Hellstrom L., Rutqvist L.E. Follow-up after 11 years-Update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Research and Treatment*; 45(3):263-70, 1997.
- Gapstur S.M., Potter J.D., Sellers T.A., Folsom A.R. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epi*; 136:1221-31, 1992.
- Gastrin G, Miller AB, To T. et al. Incidence and mortality from breast cancer in the Mama Program for breast screening in Finland, 1973-1986. *Cancer*; 73:2168-74, 1994.
- Giuliano A.E. Breast. En: Tierney L.M et al, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 35th ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 617-36, 1996.
- Goldberg M.S. y Labreche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occ Env Med*; 53(3):145-56, 1996.
- Greenberg E.R., Barnes A.B., Resseguie L. et al. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med*; 311:1393-8, 1984.
- Greenwald P., Nasca P.C., Lawrence C. et al. Estimated effect of breast self-examination and routine physical examinations on breast cancer mortality. *N Engl J Med*; 299:271-3, 1978.
- Hadjimichael O.C., Boyle C.A., Meigs J.W. Abortion before first live birth and risk of breast cancer. *Br J Cancer*; 53:2814, 1986.
- Harvey B.J., Miller A.B., Baines C.J., Corey P.N. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. *Can Med Assoc J*; 157:1205-12, 1997.

Henderson A.K., Rosen D., Miller G.L. et al. Breast cancer among women exposed to polychlorinated biphenyls. *Epidemiology*; 6:544-6, 1995.

Hendrick R.E., Smith R.A., Rutledge III J.H., Smart C.R. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: A new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*; Monogr 22:87-92, 1997.

Hill A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*; 58:295, 1965

Hill D., White V., Jolley D., Mapperson K. Self examination of the breast: Is it beneficial? Meta-analysis of studies investigating breast self-examination and extent of disease in patients with breast cancer. *Brit Med J*; 297:271-5, 1988

Horn-Ross P.L. Multiple primary cancers involving the breast. *Epidemiol Rev*; 15(1):169-76, 1993.

Howe G.R., Hirohata T., Hislop T.G. et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*; 82:561-9, 1990.

Howe G.R., Rohan T., Decarli A. et al. The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies. *Int J Cancer*; 47:707-10, 1991.

Hsieh C.C. et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*; 46:796-800, 1990.

Hunter D.J., Hankinson S.E., Laden F. et al. Plasma organochlorine levels and risk of breast cancer in a prospective study. *N Engl J Med*; 337:1253-8, 1997.

Hunter D.J. y Willett W.C. Diet, body size and breast cancer. *Epidemiol Rev*; 15(1):110-32, 1993.

IARC, 1997.

Irwin K.L., Lee N.C., Peterson H.B., et al. Hysterectomy, tubal ligation, and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*; 127:1192-1201, 1988.

Kamrin M.A. y Fischer L.J. Workshop on human health impacts of halogenated biphenyls and related compounds. *Env Health Persp*; 91:157-64, 1991.

Kanemura S., Tsuji T., Ohuchi N. et al. A case control study on the effectiveness of breast cancer screening by clinical breast examination in Japan. *Jpn J Cancer*; 90(6): 607-13, June 1999.

- Kelsey J.L. A review of the epidemiology of human breast disease. *Epi Rev*; 1:74-107, 1979.
- Kelsey J.L. Breast cancer Epidemiology: Summary and future directions. *Epi Rev*; 15(1): 256-63, 1993.
- Kelsey J.L., Gammon M.D., John E.M. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*; 15(1):36-47, 1993.
- Kerlikowske K., Grady D., Rubin S.M. et al. Efficacy of screening mammography: A meta-analysis. *JAMA*; 273(2):149-154, 1995.
- Kerlikowske K., Grady D., Ernster V. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years: current evidence from randomized control trials. *Cancer*; 76:1679-80, 1995.
- Kerlikowske K., Grady D., Barclay J. et al. Effect of age, breast density and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA*; 276(1):33-38, 1996.
- Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 and 50 to 69 years: Comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst*; Mon 22:79-86.
- Kerlikowske K. y Barclay J. Outcomes of modern screening mammography. *J Natl Cancer Inst*; Mon 22:105-11, 1997.
- Krainer M., Silav-Arrieta S., FitzGerald M., et al. Differential contribution of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med*; 336:1416-21, 1997.
- Krieger N., Wolff M.S., Hiatt R.A. et al. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst*; 86:589-99, 1994.
- Kvale G., Heuch I. Lactation and cancer risk: Is there a relation specific to breast cancer? *J Epidemiol Community Health*; 42:30-7, 1987.
- Laden F. y Hunter D.J. Environmental risk factors and female breast cancer. *Ann Rev Pub Health*; 19:101-23, 1998.
- Landis S.H. et al. Cancer Statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*; 48(1):6-29, 1998.
- Langston A.A., Malone K.E., Thompson J.D. et al. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med*; 334:137-42, 1996.

Larsson L.G., Andersson I., Bjurstam N. et al. Updated overview of the Swedish randomized trials on breast cancer screening with mammography: Age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst*; Mon 22:57-61, 1997.

Lee N.C., Rosera-Bixby L., Oberle M.W. et al. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa-Rica. *J Natl Cancer Inst*; 79: 1247-54, 1987.

Liang A.P., Greenspan Levenson A., Layde P.M. et al. Risk of breast, uterine corpus and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone acetate injections. *JAMA*; 249:2909-12, 1983.

Lickley H.L.A. Primary breast cancer in the elderly. *Can J Surg*; 40(5):341-51, October 1997.

Locker A.P., Caseldine J., Mitchell A.K. et al. Results from a seven-year programme of breast self-examination in 89,010 women. *Br J Cancer*; 60:401-5, 1989.

London S.J., Connolly J.L., Schnitt S.J. et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*; 267:941-4, 1992.

London S.J. et al. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol*; 132:17-26, 1990.

Longnecker M.P., Berlin J.A., Orza M.J., Chalmers T.C. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA*; 260:652-6, 1988.

Loomis D.P., Savitz D.A., Ananth C.V. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst*; 86:921-5, 1994.

Lopez-Carillo L., Blair A., Lopez-Cervantez M. et al. DDT serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Cancer Res*; 57(17):3728-32, 1997.

MacMahon B., Cole P., Lin T.M. et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO*; 43: 209-21, 1970.

Madigan M.P., Ziegler R.G., Benichou J. et al. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst*; 87(22):1681-85, 1994.

Malone K.E.. Diethylstilbestrol (DES) and breast cancer. *Epidemiol Rev*; 15(1):108-9, 1993.

Malone K.E., Daling J.R., Thompson J.D. et al. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population. *JAMA*; 279(12):922-9, 1998.

- McDivitt R.W., Stevens J.A., Lee N.C. et al. Histologic types of benign breast disease and the risk of breast cancer. *Cancer*; 69:1408-14, 1992.
- Miller A.B. Mammography: A critical evaluation of its role in breast cancer screening, especially in developing countries. *J Pub Health Policy*; 486-98, Winter 1989.
- Miller A.B., Baines C.J., To T., Wall C. Canadian National Breast Cancer Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J*; 147(10):1459-76, 1992.
- Miller A.B., Baines C.J., To T., Wall C. Canadian National Breast Cancer Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J*; 147(10):1477-88, 1992.
- Miller A.B. The cost and benefits of breast cancer screening. *Am J Prev Med*; 9(3):175-80, 1993.
- Miller A.B., Howe G.R., Sherman G.J. et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med*; 321:1285-9, 1989. En: John E.M. and Kelsey J.L. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev*; 15(1):157-161, 1993.
- Miller A.B. et al. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*; Monograph 22:37-41, 1997.
- Moss S.M., Summerley M.E., Thomas B.T. et al. A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom Trial of Early Detection of Breast Cancer. *J Epidemiol Community Health*; 46:362-4, 1992.
- Murray C.J.L. y Lopez A.D. (eds). *The Global Burden of Disease*, vol.1. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
- Muscat J.E. y Huncharek M.S. Breast self-examination and extent of disease: a population-based study. *Cancer Detect Prev*; 15:155-9, 1991.
- Nasca P.C., Mahoney M.C., Wolfgang P.E. Population density and cancer incidence differentials in New York state, 1978-82. *Cancer Causes Control* 1992;3:7-15. En: Kelsey J.L. y Horne-Ross P.L. Descriptive Epidemiology. *Epi Rev*; 15(1):7-16, 1993.
- Newcomb P.A., Weiss N.S., Storer B.E. et al. Breast self-examination in relation to the occurrence of advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 83:260-5, 1991.
- Newcomb P.A. et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*; 330:81-7, 1994.

Newman B., Mu H., Butler L. et al. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA*; 270(12):915-21, March 25 1998.

Nystrom L., Rutquist L.E., Wall S. et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*; 341(8851):973-8, 1993.

O'Malley M.S. y Fletcher S.W. Screening for breast cancer with breast self-examination: A critical review. *JAMA*; 257:2197-203, 1989.

Okubo I. et al. Cost-effectiveness analysis of mass screening for breast cancer in Japan. *Cancer*; 67(8):2021-29, April 15 1991.

Organización Panamericana de la Salud, La salud en las Américas, Publicación Científica, p. 569, Washington, DC, 1998.

Palli D., Del Turco M.R., Buiatti E. et al. A case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence. *Int J Cancer*; 38: 501-4, 1986.

Palli D., Del Turco M.R., Buiatti E., et al. Time interval since last test in a breast cancer screening programme: a case-control study in Italy. *J Epidemiol Community Health*; 43:241-8, 1989.

Palmer J.R. y Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev*; 15(1):145-56, 1993.

Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. (eds). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VI*. IARC Publication No. 143, Lyon, 1997.

Paul C., Skegg D.C.G., Spears G.F.S. Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *Br Med J*; 299:759-62, 1989.

Pike M.C., Henderson B.E., Casagrande J.T. The epidemiology of breast cancer as it relates to menarche, pregnancy, and menopause. En: Pike M.C., Siiteri P.K., Welsch C.W. (eds). *Hormones and Breast cancer*. (Banbury Report No.8). Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory;1981:3-18.

Pujol P., Galtier-Dereure F., Bringer J. Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod*; 12 Suppl 1:116-25, 1997.

Rebbeck T.R. et al. Genetic heterogeneity in hereditary breast cancer: role of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Gen*; 59:547-553, 1996.

Ries L.A.G., Miller B.A., Hankey B.F., et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1991: tables and graphs. NIH publ no. 94-2789. Bethesda, USDHHS NCI, 1994. En: Brinton L.A. and Devesa S.S. Etiology and

Pathogenesis of Breast Cancer: Incidence, Demographics and Environmental Factors. En: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Hellma S. (eds). *Diseases of the Breast*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996.

Rimpela A.H. y Pukkala E.I. Cancers of affluence: positive social class gradient and rising incidence trend in some cancer forms. *Soc Sci Med*; 24:601-6, 1987.

Robert M.M., Alexander F.E., Anderson T.J. et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet*; 335:241-6, February 3 1990.

Safe S.H. y Zacharewski T. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Prog Clin Biol Res*; 396:133-45, 1997.

Salber E.J., Trichopoulos D., MacMahon B. Lactation and reproductive histories of breast cancer patients in Boston 1965-66. *J Natl Cancer Inst*; 43:1013-24, 1969. En: Brinton L.A. and Devesa S.S. Etiology and Pathogenesis of Breast Cancer: Incidence, demographics and Environmental Factors. En: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Hellman S. (eds). *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

Salftas A.F., Hoover R.N., Brinton L.A. et al. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer*; 67:2833-8, 1991.

Salzmann P., Kerlikowspe K., Phillips K. Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. *Ann Int Med*; 127(11): 955-65, December 1 1997.

Semiglazov V.F., Moiseyenko V.M., Bavli J.L. et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection. *Euro J Epidemiol*; 8(4):498-502, 1992.

Semiglazov V.F., Sagaidak V.N., Moiseyenko V.M., Mikhailov E.A. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer: The Russian Federation/WHO Study. *Euro J Cancer*; 29A:2039-46, 1993.

Semiglazov V.F., Moiseyenko V.M., Mamikhas A.G. et al. Role of breast self-examination in early detection of breast cancer. Russia/WHO prospective randomized trial in St. Petersburg *Cancer Strategy*; 1:145-151, 1999.

Shapiro S. et al. Selection, follow-up and analysis in the HIP Study: A randomized trial with breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst*; Monogr 67:65-74, 1985.

Shapiro S. et al. *Periodic screening for breast cancer-The health Insurance Plan project and its sequelae, 1963-1986*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.

Skegg D.C.G., Noonan E.A., Paul C. et al. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer: a pooled analysis of the WHO and New Zealand studies. *JAMA*, 273(10):799-804, March 8 1995.

Slattery ML y Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *JAMA*; 270(13):1563-8, 1993.

Smart C.R. Highlights of the evidence of benefit for women aged 40-49 years from 14 years of follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer*; 74(1 Suppl): 296-300, 1994.

Smart C.R., Hendrick R.E., Rutledge III J.H., Smith R.A. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years: Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer*; 75 (7):1619-26, April 1 1995.

Smith-Warner S.A., Spiegelman D., Yaun S.S. et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*; 279(7):535-40, 1998.

Stephen A.M. y Wald N.J. Trends in individual consumption of dietary fat in the United States, 1920-84. *Am J Clin Nutr* 1990;52:457-69. En: Hunter DJ and Willett WC. Diet, body size and breast cancer. *Epi Rev*; 15(1):110-32, 1993.

Tabar L., Fagerbergh G., Duffy S.W. et al. Update of the Swedish Two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Rad Clin N Am*; 30(1):187-210, 1992.

Tabar L., Fagerberg G., Chen H.H. et al. Efficacy of breast cancer screening by age: New results from the Swedish Two-county trial. *Cancer*; 75(10):2507-17, May 15 1995.

Tabar L., Duffy S.W., Chen H.H. Re: Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer screening trials. *J Natl Cancer Inst*; 88:52-5, 1996.

Thomas H.V., Reeves G.K., Key T.J. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control*; 8:922-8, 1997. En: Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 90(11):814-23, 1998.

Thomas D.B., Gao D.L., Self S.G. et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst*; 89:355-65, 1997.

Trichopoulos D., MacMahon B., Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*; 48:605-13, 1972.

UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group: First results on mortality reduction in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. *Lancet*; 2:411-6, 1988.

UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. Breast Cancer mortality after 10 years in the UK trial of early detection of breast cancer. *The Breast*; 2:13-20, 1993.

U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd ed. Williams & Wilkins: Baltimore MD, 1996.

Versey M.P. Effect of endogeneous and exogeneous hormones on breast cancer: epidemiology. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*; 81:493-501, 1997.

Vessey M.P., Fairweather D.V.I., Norman-Smith B. et al. A randomized double-blind controlled trial of the value of stillboestrol therapy in pregnancy: long-term follow-up of mothers and their offspring. *Br J Obstet Gynaecol*; 90:1007-17, 1983.

Whittemore A.S. et al. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from 3 U.S. population-based case-control studies of ovarian studies. *Am J Hum Gen*; 60:496-504, 1997.

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and depot medroxyprogesterone acetate: a multinational study. *Lancet*; 338:833-8, 1991.

Willet W.C., Hunter D.J., et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: an 8 year follow-up. *JAMA*; 268:2037-44, 1992.

Wolff M.S., Collman G.W., Barrett J.C., Huff J. Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Ann Rev Pharmac Toxicol*; 36:573-96, 1996.

Wooster R., Neuhausen S., Mangion J. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q1213. *Science*; 265:2088-90, 1994. En: Rebbeck T.R., Couch F.J., Kant J., et al. Genetic heterogeneity in hereditary breast cancer: Role of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet*; 59:547-53, 1996.

World Health Organization. *The World Health Report 1998*. Ginebra: OMS; 1998.

Zumoff B. Does postmenopausal estrogen administration increase the risk of breast cancer? *Proc Soc Exper Bio Med*; 217(1):30-7, January 1998.



PXE43
ISBN: 92 75 32384 4
Organización Panamericana de la Salud