



SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO
Y
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**“FACTORES PREDISPONENTES CONOCIDOS PARA EL DESARROLLO
DE CANCER DE MAMA EN LAS PACIENTES DEL HOSPITAL ESPAÑOL
DE MÉXICO (1995-2004).”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA :

ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. OLIVIA MARIN ROMERO

ASESOR: DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO

Profesor Titular del Curso de Especialización de Ginecología y Obstetricia
Asesor de Tesis

DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA

Jefe de la Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital Español de
México.

DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACIAS

Profesor Adscrito al Departamento de Investigación del Servicio de Pediatría del
Hospital de Especialidades "Siglo XXI".
Asesor de Estadística de Tesis.

AGRADECIMIENTOS:

A MIS MAESTROS Y PROFESORES DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.

A MI MAESTRO Y TUTOR DE TESIS
EL DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO

A MIS PADRES, HERMANOS, ESPOSO E HIJO POR SU GRAN APOYO, CARIÑO,
Y COMPRESION.

INDICE

I.- RESUMEN	6
II.- INTRODUCCIÓN	7
a) Epidemiología	7
1. Antecedentes personales de enfermedades predisponen- tes de cáncer de mama.....	9
2. Antecedentes de cáncer.....	9
3. Antecedentes familiares de tipo génico.....	10
3.2 Trastornos autosómicos dominantes.....	11
3.2.1 Síndrome de Li-Fraumeni.....	11
3.2.2 Cáncer de mama hereditario temprano.....	11
3.2.3 BRCA-2.....	12
4. Consumo de alcohol.....	12
5. Índice de masa corporal.....	13
6. Dieta.....	13
7. Factores reproductivos y hormonales.....	14
8. Uso de anticonceptivos orales.....	15
9. Terapia de Reemplazo hormonal.....	16
10. Tabaquismo.....	17
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
IV.- JUSTIFICACIÓN	19
V.- OBJETIVOS	19
VI. – HIPÓTESIS	19
VII.- METODOLOGÍA	20
DISEÑO DEL ESTUDIO	20
1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO	20
1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	
1.1.1 .- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
1.1.2 .- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
2. UBICACIÓN EN TIEMPO Y ESPACIO.....	20
3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:.....	20
4. VARIABLES.....	20
4.1 DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:	20

5. ANALISIS ESTADÍSTICO	23
6. ASPECTOS ÉTICOS	23
VIII.- RESULTADOS.	24
IX .- DISCUSIÓN	28
X .- CONCLUSIONES.	30
XI .- REFERENCIAS	31

I.- RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de presentación de los factores de riesgo predisponentes conocidos para el cáncer de la mama, en las pacientes que fueron tratadas en el Hospital Español de México.

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo, observacional.

Material y Métodos: De 1995 al 2004, se revisaron los expedientes de 152 mujeres mayores de 20 años, con diagnóstico histopatológico inicial de cáncer de mama. Se investigó la presencia de los siguientes factores: cáncer mamario familiar, edad de menarca, antecedentes gestacionales, uso de anticonceptivos hormonales orales (ACO), uso de terapia hormonal de reemplazo, adicciones (tabaquismo y alcoholismo), patología mamaria previa y edad de menopausia. Se excluyeron las pacientes con tratamiento previo de cáncer o con otra neoplasia primaria que involucre la posibilidad de metástasis a la mama.

Resultados: Se analizaron cuatro grupos de pacientes: Grupo I: menores de 50 años (38 pacientes, 25%), Grupo II: de 50 a 59 años (36 pacientes, 23.7%), Grupo III: 60 a 69 años (37 pacientes, 24.3%) y Grupo IV: mayores de 70 años (41 pacientes, 27%). En el grupo I, el factor de riesgo mas frecuente fue el tabaquismo (50%). En general en las mujeres de más de 51 años se observaron como grupo, los siguientes factores predisponentes: menarca temprana (65.9 – 86.5%), el índice de aborto (38-41%), patología mamaria previa (17-30%) y en menor frecuencia el tabaquismo (19-32%), ACO (17.9%), THR (11.1%).

Conclusiones: Los factores de riesgo predisponentes de cáncer de mama pueden actuar en tiempos diferentes. En mujeres jóvenes menores de 50 años predominó la exposición a carcinógenos del tabaco. En mujeres mayores de 50 años, los factores asociados fueron: la exposición hormonal prolongada (menarca temprana y menopausia tardía), sin dejar de influir la exposición al tabaco.

II.- INTRODUCCION:

EPIDEMIOLOGIA:

Se estima que una de cada ocho mujeres que alcanzan la edad de 85 años habrá desarrollado cáncer de mama en el curso de su vida; sin embargo, existen poblaciones con mayor o menor riesgo de padecer cáncer de mama. Así, Estados Unidos, Inglaterra y Europa del Norte han informado las incidencias más altas, a diferencia de Japón y China con incidencias muy bajas. Esto parecería deberse más a factores ambientales, culturales y a los hábitos alimenticios que a factores raciales. Se ha visto en grupos orientales emigrados a los Estados Unidos, luego de la segunda generación, presentan una incidencia similar a la del país huésped. Por otro lado, países como Japón y áreas urbanas de China, han visto un aumentar su incidencia en los últimos años, posiblemente debido a la “occidentalización” y “globalización” de las costumbres de su población. Aunque hay que considerar el incremento en los últimos años de estudios de detección como la mamografía que pueden ser factores explicativos de estos incrementos (1). En México, el cáncer de la mama ocupa el segundo lugar en frecuencia en las mujeres, tan sólo del año 2000 al 2003, se reportó una incidencia de 16,880 casos nuevos, la Secretaria de Salud reportó 3,746 casos, siendo el 22% de todos los casos. (Registro histopatológico de neoplasias de México de la SSA 2000-2003).

Al momento se han sugerido múltiples factores de riesgo para padecer el cáncer de la mama, aunque muchos se han descartado o se han considerado como factores contribuyentes menores. Dentro de los factores conocidos, se considera a la edad como el más importante. La incidencia en las mujeres

antes de los 30 años de edad es extremadamente baja (de 25 casos por cada 100,000), después se incrementa linealmente hasta la edad de 80 años adonde se presenta con una tasa de 500 casos por 100 000 (2). Si todas las mujeres con menos de 65 años de edad se compararan con las de 65 años o mayores, el riesgo relativo padecer un Cáncer de mama es del 5.8 (2). Después de la menopausia, la probabilidad de desarrollar cáncer de mama se incrementa. Con estos datos se estima que 1 de cada 8 o 9 mujeres después de los 60 años puede tener cáncer de la mama.. Por ejemplo, en una mujer de 60 años, el riesgo es de 1 a 420, pero para una mujer de 80 años, es de 1 en cada 290. (3). Por último, el cáncer de mama se puede producir en varones, pero esta situación es rara ya que el 99% se presenta en las mujeres.

1. ANTECEDENTES PERSONALES DE ENFERMEDADES PREDISPONENTES DE CÁNCER DE MAMA

Una variedad de enfermedades y medicaciones conocidas se han asociado con modificaciones hormonales o factores de crecimiento, los cuales pueden influir en el riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 se ha sugerido como una condición que incrementa el riesgo de cáncer de mama, ya que la insulina es un factor de crecimiento de las células cancerígenas. Así mismo estos niveles de insulina se relacionan de manera inversa con los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual, relacionado con niveles mas altos de estrógenos y andrógenos libres, se favorece el crecimiento tumoral (3).

Algunos medicamentos utilizados para disminuir la inflamación como son los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), y la aspirina, inhiben la carcinogénesis de colon en humanos, y es probable que también tengan este efecto inhibitorio en el desarrollo de la carcinogénesis mamaria. (3)

2. ANTECEDENTES DE CANCER

Las mujeres con antecedente personal de cáncer mamario tienen un riesgo de presentar su forma microscópica en la mama contralateral de 20-50% y de cáncer clínicamente evidente de 1 a 2% por año. El carcinoma lobulillar tiene una incidencia más alta de bilateralidad que el carcinoma ductal. También se han relacionado los antecedentes de carcinoma endometrial, carcinoma ovárico o cáncer de colon con aumento de riesgo de cáncer de mama (3).

3. ANTECEDENTES FAMILIARES DE TIPO GENICO

3.1. Sólo el 20% de las mujeres que presentan cáncer mamario tiene antecedente familiar de esta enfermedad, sin embargo el antecedente familiar de cáncer mamario aumenta el riesgo de su presentación. El riesgo aumenta discretamente en las mujeres cuyas madres o hermanas tuvieron cáncer mamario después de la menopausia, en tanto se incrementa hasta en un 40 a 50% más si sus madres o hermanas desarrollaron un cáncer mamario bilateral o un 30% si es unilateral, ambos en su etapa premenopáusica. La mayor incidencia en ese grupo se ha atribuido a la presencia de oncogenes heredados (3). El factor genético del cáncer mamario, es de tipo autosómico dominante pero con penetrancia variable secundario a un gen mutado, a diferencia de los casos esporádicos en donde se ha estimado la acumulación de 3 a 6 mutaciones para la aparición de tumores sólidos. Se han identificado que los genes mutados se van acumulando en forma progresiva: proto-oncogenes, genes supresores tumorales y genes de reparación desigual. Los varones pueden ser portadores de los genes en 50% de los casos . Los portadores de esas mutaciones de línea germinal tienen un riesgo de hasta 4% por año de presentar cáncer mamario y uno de toda la vida de hasta el 85%. Las mutaciones más comunes son las deleciones de los genes BRCA 1 (cromosoma 17q21) y BRCA 2 (cromosoma 13q12-13). Esas mutaciones son raras en población en general (0.1%), pero se identifican con más frecuencia en descendientes de judíos Ashkenazi (1 a 2%).

Los proto-oncogenes manifiestan expresión incrementada en Ca invasor como en el Ca in situ (c-erb b2, C-myc e int 2). Los genes supresores tumorales codifican productos proteínicos que limitan en condiciones normales el crecimiento celular, por tanto la falta de actividad de estos contribuye a la oncogénesis al permitir el crecimiento celular. Los genes de reparación desigual originan falta de fidelidad en la replicación del DNA e inestabilidad del genoma. (3,4).

3 . 2 TRASTORNOS AUTOSOMICO DOMINANTES:

La neoplasia mamaria es uno de los aspectos del síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de cáncer mamario hereditario temprano, síndrome de cáncer mama-ovario, enfermedad de Cowden, síndrome de Muir-Torre y el de Peutz-Jeguers (5)

3.2.1 Síndrome de Li-Fraumeni:

Se describió en 1969, y se caracteriza por un riesgo incrementado de sarcomas de tejidos blandos, osteosarcomas, cáncer mamario, tumores cerebrales, cáncer laríngeo, leucemias y cáncer corticosuprarrenal. Puede incluir melanomas, tumores germinales y tumor de Willms.

La herencia de mutación de p53 constituye la condición indispensable para el diagnóstico de síndrome Li-Fraumeni, ya que al no permitir el bloqueo del ciclo celular de G1 y S ó inducir apoptosis permite la acumulación de mutaciones no reparadas del DNA lo que contribuye a la formación de cánceres. (4,5).

3.2.2 Cáncer de mama hereditario temprano

Se describió en 1990. Relaciona la enfermedad con una región sobre el brazo largo del cromosoma 17 (17 q 12-21). Se identificó la región específica en 1994 y se denominó BRCA-1. (6)

Esta enfermedad define a cuatro casos de cáncer mamario de inicio temprano en una familia. Se considera síndrome de mama/ovario a cinco cánceres mamaros y cinco cánceres ováricos en la misma familia incluyendo dos de cada tipo. El 80% de estas familias tienen mutado el gen BRCA-1. (6).

3.2.3 BRCA-2

Descrito en 1994 por Wooster y cols. Se trata del gen localizado en el locus 12-13 del brazo largo del cromosoma 13, (13q 12-13), 70% no se relaciona con el BRCA-1 y en ellos se encuentran el cáncer de mama en varones y menor frecuencia de cánceres de ovario (6).

4. CONSUMO DE ALCOHOL

Se han propuesto un gran número de mecanismos por los cuales el alcohol puede incrementar el riesgo de cáncer de mama. Estos van desde algo muy específico (estimulando el metabolismo de carcinogénesis como el acetaldehído) hasta algo muy global (disminución de la eficacia para reparar el DNA o reducir la ingesta de nutrientes protectores) (7). Se ha descrito que el efecto del alcohol en el cáncer de mama es modesto. Muchos estudios han reportado en el consumo de una bebida por día o menos (aproximadamente 12g de alcohol) no afectan significativamente el riesgo de cáncer de mama (8,9). En el estudio de Ellison y cols., en 1996 y 97 (10), se encontró un riesgo

relativo de 1.1 veces más de padecer cáncer de mama en las personas que toman una copa al día, 1.21 para las que toman 2 al día y 1.4 para las personas que toman 3 al día comparado con la que no toman alcohol. Existen algunos reportes del efecto de dosis más altas de alcohol que en realidad nunca excede el 2. No hubo diferencia en el riesgo relativo basada en el tipo de bebida que se consume. Vachon y colaboradores examinaron la relación entre el consumo de alcohol y los antecedentes familiares de 426 familias con cáncer de mama en varias generaciones (11) y encontraron un riesgo de 2.45. Sin embargo estos datos no se corroboraron en un estudio más reciente de Ursin y col (17) Royo-Bordonado reportó que sí se incrementa el riesgo de cáncer de mama y alcohol con índice de masa corporal (IMC) mayor a la media (12).

5. INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

En el estudio más grande realizado en 570,000 mujeres noruegas de entre 30 y 69 años, para buscar la relación entre el IMC y el cáncer de mama, quienes fueron medidas, pesadas y seguidas por un lapso entre 6 y 18 años (13), se evidenció que en las mujeres premenopáusicas el aumento de su IMC por arriba de la percentila 95% no fue un factor de riesgo. Sin embargo, en las mujeres postmenopáusicas el aumento del IMC (>25 kg/m²) si incrementó el riesgo en 1.1 por año a partir de los 55 a 59 años, a 1.18 entre 60 y 64 años y a 1.22 entre 65 a 69 años. La explicación a este hallazgo es que el tejido adiposo es una fuente extragonadal de estrógeno en la mujer postmenopáusica (14,15). Otros estudios apoyan que el IMC asociado a niveles altos de insulina

y factores de crecimiento similares a la insulina se asocia a un incremento del riesgo de cáncer de mama (16,17).

6. DIETA

Las diferencias geográficas notables en la incidencia del cáncer mamario pueden relacionarse con la dieta, en particular las variaciones en la ingestión de grasa. Aunque aún no se ha demostrado que la dieta rica en grasa sea un factor de riesgo específico por que la mayor parte de los estudios no ha podido separar con claridad a la obesidad de otros factores de riesgo conocidos (17).

7. FACTORES REPRODUCTIVOS Y HORMONALES

Brinton y colaboradores estudiaron la relación entre los factores reproductivos y el riesgo de cáncer de mama (18-20). En un programa multicéntrico de detección de cáncer de mama que incluyó a más de 280,000 mujeres en 29 centros, se encontró que cuando las mujeres iniciaron su menstruación antes de los 12 años tuvieron un riesgo de cáncer de mama invasor de 1.3, comparado con aquéllas de inicio después de los 15 (18). En el otro extremo del periodo reproductivo, aquellas que llegaron a la menopausia después de sus 55 años de edad mostraron un riesgo relativo de 1.22 veces mas de desarrollar cáncer de mama comparado con aquellas con menopausia a menor edad (18). Vogel sugirió que el riesgo de cáncer de mama basado en variables ginecológicas es una función simple de los ciclos menstruales ovulatorios a los que la mujer se expone durante su vida (19).

Como apoyo a esta idea, se ha observado que en las mujeres con ovariectomía bilateral antes de los 40 años, tiene un 45% de reducción del riesgo comparado con mujeres en quienes la menopausia se presenta espontáneamente entre los 50 a 54 años (19). Brinton también demostró que el riesgo de cáncer de mama

se incrementa si la mujer es multípara o su primer hijo nació cuando ella tenía una edad mayor de 30 años, comparado con aquellas con su primera gestación antes de sus 20 años. El riesgo relativo de una mujer nulípara es de 1.67 y el riesgo de una mujer que tuvo su primer hijo a una edad mayor de 30 años es de 2.23 (20)(21). Esto concuerda con el trabajo de White quien estimó un riesgo de 1.9 para mujeres nulíparas y para aquellas que tuvieron su primer hijo después de los 30 años. (22). Sin embargo, White informó que el efecto protector del embarazo temprano no se presentaba si estos no se llegaban a término (23). Esto puede deberse a que la diferenciación celular se produce en la mama durante la última parte del embarazo y la lactancia subsiguiente. Sharpe siguieron que las células madre epiteliales son menos susceptibles a la carcinogénesis después de esta diferenciación epitelial final. (24).

8. USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES (ACO)

En un Estudio del Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) en Estados Unidos de América, que representa un análisis estricto de casos y controles muy importante que se ha realizado sobre el uso de ACO y su relación con el desarrollo de cáncer de la mama. No se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama en mujeres que utilizaron ACO antes de los 20 años y estuvieron usándolos durante más de 4 años, ni en las que los utilizaron antes de los 25 años y estuvieron haciéndolo más de 6 años, ni en las que los usaron más de 4 años antes de su primer embarazo. No hubo ningún subgrupo que tuviera un aumento del riesgo de cáncer de mama, incluidas las que padecían enfermedades benignas de la mama y las que tenían antecedentes familiares de este tumor (25). En otro análisis posterior del estudio del CDC no se encontró ningún aumento de riesgo asociado a ningún

tipo específico de anticonceptivos orales, ni a las píldoras de progestinas ni al uso de dos o más tipos distintos de anticonceptivos orales. Por otro lado se demostró que su uso a largo plazo (15 años o más) no se asociaba a un aumento del riesgo de cáncer de mama. (26).

9. TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

A pesar de que la TRH se recomendó a principios de los años 70's, fue hasta cerca de 20 años después que se reportaron problemas de un incremento en la incidencia de cáncer de mama (28,29). Antes de liberar los datos de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI), se realizó el estudio más grande que incluyó un metaanálisis de 51 estudios epidemiológicos por el Grupo Colaborativo de los Factores Hormonales para Cáncer de Mama publicado en 1997 (30). Este análisis consideró los datos de 55,705 mujeres con cáncer de mama y 108,411 mujeres sin cáncer de mama. Para aquellas que habían tomado la TRH de 1 a 4 años previos el riesgo incrementó por cada año de uso, mostrando un riesgo relativo de 1.35 posterior a 5 años o más de uso. No se encontró ninguna diferencia en el tipo de estrógeno utilizado (estrógeno vs estrógeno más progesterona). Estos datos fueron comparados con evidencia epidemiológica. El estudio WHI que incluyó una gran población de mujeres entre 50 a 79 años para evaluar los riesgos y beneficios de la TRH. En julio del 2002, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América suspendió la TRH debido a que un análisis interno demostró mayor riesgo en caso de continuar la terapia en relación con los beneficios. Además se apreció un incremento en el riesgo de infarto cerebral y patología coronaria. Se demostró un incremento en el riesgo de cáncer de mama del 25% por un período de 5

años (30). Esto es completamente consistente con los resultados del primer meta-análisis epidemiológico. Ambos estudios indican que el incremento en el riesgo de cáncer de mama solamente se presentó con las usuarias de TRH reciente. En relación con las usuarias que suspendieron la terapia por más de 5 años el riesgo no es mayor que en quienes nunca utilizaron la TRH. Ursin y col no encontraron que el riesgo asociado con TRH no se incrementó en función del IMC, uso de alcohol, paridad, antecedente de patología benigna de la mama o antecedente de cáncer mamario familiar. El riesgo estadístico sobre los efectos de la TRH con cáncer de mama aplica solamente a los esquemas de estrógeno más progestinas (medroxiprogesterona). Mientras que los estudios epidemiológicos indican que el estrógeno por sí solo puede incrementar el riesgo de cáncer de mama, esto no se demuestra en el estudio WHI por lo que se permite su continuación del uso. (17, 30).

10.- TABAQUISMO

En los estudios realizados para evaluar al tabaquismo como factor predisponente para el desarrollo de cáncer mamario, no se encontró una relación directa en el aumento del riesgo en las pacientes fumadoras contra las no fumadoras que desarrollaron cáncer de mama. No se reportó un resultado estadísticamente significativo. (31).

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la evaluación de una mujer es fundamental interrogar sobre la presencia de factores de riesgo conocidos para el desarrollo de un cáncer de mama. El determinar si una mujer tiene factores de riesgo, obliga a una exploración física más minuciosa y a una vigilancia mas estrecha para la detección temprana de una neoplasia. Aún más, estas mujeres deben ser estudiadas con imágenes mastográficas de forma periódica para la detección de tumores no palpables. La detección temprana se sabe mejora la morbi-mortalidad del cáncer de mama (32).

Como una primera aproximación al problema es necesario conocer la frecuencia de factores de riesgo en las mujeres con cáncer de la mama y determinar si tienen un patrón de antecedentes parecido a poblaciones europeas o estadounidense, por ello se pretende contestar a la pregunta:

¿Cuales son los factores de riesgo de cáncer de mama mas frecuentemente encontrados en la población de mujeres con diagnóstico confirmado de esta neoplasia en el Hospital Español de México atendidas desde 1995 al 2004?

IV.- JUSTIFICACIÓN

Siendo el cáncer de mama una de las neoplasias que más frecuentemente afecta a las mujeres en determinada época de su vida, tiene relevancia el hecho de realizar un diagnóstico oportuno, desde que se identifican los factores predisponentes de riesgo para cáncer de mama en cada paciente, con el fin de poder brindar un tratamiento oportuno y disminuir la mortalidad de esta enfermedad.

Este es un estudio exploratorio que podrá generar hipótesis para futuros estudios encaminados a disminuir la incidencia de esta patología.

Además de que no se tienen estos datos (recientes) en las pacientes del Hospital Español de México.

V. OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia de factores de riesgo para cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Español de México con diagnóstico confirmado de esta neoplasia de acuerdo a su edad al diagnóstico, cabe mencionar que el universo de pacientes de este estudio incluye además de las pacientes de la división de Gineco-obstetricia del Hospital y a las pacientes que de manera particular fueron atendidas por otros médicos ginecólogos no adscritos a esta división y recibieron manejo en el Hospital Español de México.

VI.- HIPÓTESIS

La edad de las pacientes si influye en la frecuencia y distribución de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de cáncer de mama.

VII.-METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo, observacional.

1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

1.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes atendidas en el Hospital Español de México (Pacientes de la división de Gineco-obstetricia (GO) y otras pacientes de población externa que fueron atendidas de manera particular por otros médicos no adscritos a la División de GO.
- Del sexo femenino
- Con edades comprendidas entre 20 y 100 años.
- Con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.

1.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Con otro tumor primario manejado oncológicamente.
- Pérdida del expediente clínico.
- Expediente clínico sin la información solicitada.

b. UBICACIÓN EN TIEMPO Y ESPACIO

De 1995 al 2004. Archivo del Departamento de Patología y Archivo clínico del Hospital Español de México.

3. DESCRIPCION DE ESTUDIO:

Se revisaron los expedientes del Departamento de Anatomía Patología del Hospital Español de México que reportaron presencia de una neoplasia maligna de la mama del 1 de enero del 1995 al 30 de septiembre del 2004. Se anotó la fecha, nombre de la paciente y el número del expediente clínico. Con esta información se acudió al Archivo General del Hospital para solicitar y recuperar los expedientes. Una vez recuperado el expediente se revisó la información de los datos sobre los factores de riesgo a estudiar. La revisión se realizó por la investigadora responsable del proyecto una vez seleccionados los factores a explorar.

Una vez recopilada la información, se procedió a llenar una base de datos electrónica en el paquete Excel y SPSS para su análisis estadístico.

4 VARIABLES

4. 1 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES: (Factores de riesgo).

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición o categorías
1.- Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico de confirmación, en grupos de edad	Cualitativa ordinal	Menores de 50 De 50 a 59 De 60 a 69 70 o más
2.- Antecedente familiar de cáncer mamario	Informe escrito de la presencia de cáncer de mama en un pariente de primera línea.	Cualitativa nominal	No antecedente Abuela materna Tía materna Tía paterna Madre Hermana Hija
3.- Antecedente de tabaquismo	Informe escrito de consumo de tabaco en cualquier frecuencia	Cualitativa nominal	Si No
4.- Antecedente de alcoholismo	Informe escrito de consumo de alcohol en cualquier frecuencia	Cualitativa nominal	Si No
5.- Edad de la menarca	Informe escrito de la edad en años en que	Cualitativa ordinal	Menor de 12 12 o mas

	se presentó la primera menstruación		
6.- Paridad	Informe escrito del número de gestaciones hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa Intervalo discreta	Número de gestaciones
7.- Abortos previos	Informe escrito del número de productos abortados hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa Intervalo discreta	Número de abortos
8.- Antecedentes de enfermedad mamaria	Informe escrito de cualquier patología mamaria previa al diagnóstico	Cualitativa Nominal	Diagnósticos
9.- Uso de anticoncepción oral	Informe escrito de haber usado anticoncepción hormona oral	Cualitativa nominal	Si no
10.- Edad de última menstruación	Informe escrito de la edad en años cuando se presentó la última menstruación	Cuantitativa Intervalo discreta	años
11.- Antecedente de THR	Informe escrito de haber recibido cualquier terapia hormonal de reemplazo	Cualitativa nominal	Si No
12.-Sobrepeso u obesidad	Calculado por medio del índice de masa corporal al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	Sobrepeso >25-29.9 Kgm2SC obesidad >30Kgm2SC Normal <24.9 Kgm2SC

5. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron tablas de análisis con frecuencias simples y relativas en porcentaje para cada uno de los factores de riesgo estudiados. Posteriormente se clasificó la muestra de acuerdo a los grupos de edad para determinar las frecuencias simples y porcentajes de distribución de los factores de riesgo explorados.

6. ASPECTOS ETICOS

El protocolo se realizó con la información de los expedientes clínicos por lo que no requirió de consentimiento informado verbal o escrito por parte de las pacientes.

VIII. RESULTADOS

De un total de 167 casos registrados en el archivo del Departamento de Patología, solo se dispusieron de 152 (91%) con expediente que cumplieron los criterios exigidos y son los datos que se presentan.

Como se muestra en la Tabla 1, se estudiaron un total de 152 mujeres con cáncer de mama, las cuales tuvieron en promedio de 59.8 +/- 14.6, (1 DS) de años; 38 pacientes fueron menores de 50 años, 36 pacientes de 50 a 59 años, 37 pacientes de 60 a 69 años, y 41 pacientes mayores de 70 años.

COMO GRUPO TOTAL:

Las pacientes que presentaron su menarca antes de los 12 años fueron 33, que correspondió al 22% y 48 pacientes (31.8%) presentaron la menopausia después de los 51 años. En 49 pacientes (32.2%) de las 152 tuvieron uno o más abortos y 33 pacientes (22%), fueron nulíparas, 119 pacientes (78.3%) tuvieron más de un embarazo. 37 pacientes (24.3%), tuvieron antecedente de enfermedad mamaria previa, siendo el 70% de éstas portadoras de condición fibroquística mamaria. En 48 pacientes (31.6%) se encontró el antecedente de tabaquismo, en 37 pacientes (24.3%) con alcoholismo presente, en 22 pacientes (14.5%) tuvieron antecedente de cáncer de mama familiar, siendo más frecuentemente el antecedente de cáncer de mama en la madre hasta en el 36.4% (8 pacientes), seguido de un 27.2% en una hermana, (6 pacientes). En 13 pacientes (8.6%) tuvieron antecedente de uso de THR, en 12 pacientes (7.9%), se documentó el uso de anticonceptivos orales.

Los factores de riesgo mas frecuentes de presentación fueron en primer lugar la edad mayor a 50 años, seguido del sobrepeso u obesidad; éstas últimas condiciones en el 71.1% de la población.

A continuación aparecen el antecedente de cuando menos un aborto, la presencia de la última menstruación después de los 51 años y el reporte de consumo de tabaco. Estos factores de riesgo se informaron en la tercera parte de las pacientes.

Los factores como el antecedente de alcoholismo, el haber padecido previamente una patología mamaria, un inicio temprano de la menarca y el no tener un antecedente gestacional se presentaron en una de cada cuatro a cinco mujeres con cáncer.

Por último, los factores menos frecuentes de presentación fueron el antecedente familiar de cáncer de mama en el 14.5% y el uso de terapia hormonal sea como anticoncepción o como reemplazo en el climaterio en menos del 10% de las pacientes.

EN RELACION A LA EDAD:

En la Tabla 2, se analizan los factores de riesgo con relación a la edad de las pacientes, y se encontró que para las mujeres menores de 50 años los tres factores de riesgo para cáncer de mama con mayor frecuencia de presentación fueron el tabaquismo en 50%, la menarca temprana en 48.2% y la menopausia tardía en 42.9%, estas tres en cerca de la mitad de los pacientes.

Para las mujeres mayores de 50 años, se encontró que la menarca temprana fue el factor de riesgo mas frecuente en 66.7%, en más de la mitad de los casos. En segundo lugar lo ocupó el antecedente de cuando menos un aborto en un tercio de ellas (33.4 a 41.5%). Para el tercer lugar se presentó tanto el

antecedente de patología mamaria previa (30.6%) como el tabaquismo (32.4%).

Tabla 1. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama

n = 152

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<i>Edad en años cumplidos</i>		
Menores de 50	38	25.0
De 50 a 59	36	23.7
De 60 a 69	37	24.3
De 70 o más	41	27.0
<i>Estado nutricional : Sobrepeso u obesidad</i>	108	71.1
<i>Abortos previos</i>		
0	103	67.8
1 o 2	45	29.6
3 o 4	4	2.6
<i>Edad de última menstruación</i>		
<40	19	12.5
40 a 45	23	15.2
46 a 50	61	40.4
51 a 55	40	26.5
56 a 60	8	5.3
<i>Antecedente de tabaquismo</i>	48	31.6
<i>Antecedente de consumo de alcohol</i>	37	24.3
<i>Antecedente de enfermedad mamaria</i>	37	24.3
Condición fibroquística	26	70.2
Fibroadenoma	6	16.2
Papiloma intraductal	1	2.7
Lipoma	1	2.7
Implante	1	2.7
Hiperplasia ductal sin atipias	1	2.7
Paget	1	2.7
<i>Edad de la menarca antes de los 12 años</i>	33	22.0
<i>Embarazos previos</i>		
No	33	21.7
1 a 4	93	61.2
5 a 11	26	17.1
<i>Antecedentes de cáncer mamario en la familia</i>	22	14.5
Abuela Materna	3	13.6
Tía Materna	1	4.5
Tía Paterna	3	13.6
Madre	8	36.4
Hermana	6	27.2
Hija	2	9.0
<i>Antecedente de terapia hormonal de reemplazo</i>	13	8.6
<i>Antecedentes de uso de anticoncepción oral</i>	12	7.9

Tabla 2. Distribución de factores de riesgo según frecuencia de presentación y grupo de edad.

Variable Antecedente de:	Grupo de edad en años							
	Menores de 50 (n = 38)		50 a 59 (n = 36)		60 a 69 (n = 37)		70 o más (n = 41)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Familiar con cáncer de mama	5	13.2	8	22.2	6	16.2	3	13.6
Tabaquismo *	19	50	9	25.0	12	32.4	8	19.5
Ingesta de alcohol	10	26.3	8	22.2	12	32.4	7	17.1
Patología mamaria previa	8	21.6	11	30.6	11	29.7	7	17.1
Uso de anticoncepción oral **	6	15.8	4	11.1	2	5.4	0	0
Uso de terapia hormonal de reemplazo***	1	7.7	7	53.8	4	30.8	1	7.7
Embarazos previos ⁺								
Ninguno	11	28.9	4	11.1	9	24.3	9	22.0
1 o 2	17	44.7	15	41.7	11	29.7	9	22.0
3 o mas	10	26.3	17	47.2	17	45.9	23	56.0
Abortos previos ⁺⁺								
Ninguno	32	84.2	22	61.1	25	67.6	24	58.5
1 o 2	6	15.8	13	36.1	11	29.7	15	36.6
3 o mas	0	0	1	2.8	1	2.7	2	4.9

*chi cuadrada 9.46, gl 3; p = 0.02,

** Asoc Lineal 7.5, gl 1; p = 0.006,

*** chi cuadrada 9.3, gl 3, p = 0.02,

⁺ Asoc Lineal 2.9, gl 1; p = 0.09,

⁺⁺ Asoc lineal gl 1; p = 0.02.

10. DISCUSIÓN:

En nuestro grupo en estudio los factores conocidos que predisponen al desarrollo de cáncer de mama, la edad de presentación de esta neoplasia en promedio fue de 59.8 (+/- 14.6, 1 DS) de años, siendo mayor en relación con lo reportado en la literatura y en los resultados de otros estudios realizados en la población mexicana, donde se observó una edad de presentación del cáncer de mama a una edad promedio más temprana, 15 años aproximadamente antes que lo observado en nuestros resultados (8,32). Cuanto más prolongada es la fase reproductiva de una mujer, mayor es su riesgo de sufrir cáncer mamario. Por tanto, la edad mediana en el momento de la menarquía es menor en las mujeres que presentan cáncer mamario, y en nuestra revisión sólo una cuarta parte de la población estudiada tuvo una menarca temprana, la menopausia natural o artificial temprana protege contra la aparición de este cáncer. Encontramos que en nuestro estudio dos tercios de la población presentaron su última menstruación antes de los 50 años. La lactancia no afecta a la incidencia de cáncer mamario, pero las mujeres que nunca se han embarazado tienen un riesgo más alto de cáncer de mama que las que son multíparas, en nuestra revisión esta circunstancia se mostró en aproximadamente una cuarta parte de las pacientes. Las mujeres que tienen a su primer hijo durante una etapa más tardía de la vida experimentan una incidencia mayor de cáncer mamario que las mujeres primigrávidas más jóvenes. En cuanto al uso de anticoncepción hormonal, se encontró que fue muy bajo en esta población, coincidiendo con los resultados de otros estudios que no existen una relación directa de causa y efecto en el uso de anticonceptivos y cáncer. En un estudio realizado en el Centro para la

prevención y Control de las Enfermedades (CDC)en Estados Unidos de América se demostró que el uso de anticonceptivos no incrementa el riesgo de cáncer mamario, independientemente de la duración de su consumo, los antecedentes familiares o la coexistencia de la enfermedad mamaria benigna. (10). La menopausia tardía a una edad mayor de 52 años se ha relacionado en forma significativa con cáncer mamario, lo cual sólo se pudo asociar en este estudio en un tercio de la población. Es bien sabido el riesgo de cáncer de mama que tiene una paciente con antecedente familiar en primer grado de desarrollarlo, y a una edad menor de presentación que lo reportado en la historia familiar. En este estudio, este antecedente se observó en un porcentaje significativamente más bajo a lo reportado en otros estudios (31, 32).

11. CONCLUSIONES

El estudio observó que los factores que parece que tienden a influir en el desarrollo de esta neoplasia varían de acuerdo a los diferentes grupos de edades, y pueden actuar en diferentes tiempos. En mujeres menores de 50 años predomina la exposición a carcinógenos del tabaco. En mujeres mayores los factores asociados a una exposición hormonal prolongada sin dejar de influir la exposición al tabaco.

12. REFERENCIAS

1. Primer censo nacional sobre el tratamiento del cáncer de mama Colima México, Rev Cir Gral. 19, No 3 1997, 227-234.
2. Hindle W. Breast mass evaluation. Diagnosis and treatment of non gynecologic cancer Clin Obstet Gynecol 2002; 45 (3): 750-757.
3. Montero J. Historia de la patología mamaria "El Seno Femenino". Ed. Díaz de Santos 1997: 5- 87.
4. Registro histopatológico de neoplasias de México SSA: 2000-2003.
5. Pruthi S. Detección an Evaluation of a palpable Breast Mass. May Clinic Pro 2001; 76 (6): 641-648.
6. Puentes P. Clark G. Solares J, Tumores de mama una preocupante para la salud. Rev Cub Enf 2002; 18 (3):170-174.
7. Lynch H, Watson P, Lynch J, Epidemiology and risk factor of de breast cancer. Clin Obstet Gynecol 1989; 32 (4):750-759.
8. Willett W, Rockhill B, Hankinson S y col, Epidemiology and Assesing and Managing Risk. Diseases of de Breast, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, pg 175-219.
9. Hislop T, Coldman A, Elwood J, Realtionship between risk factors for breast cancer and hormonal status. Int J Epidemiol 1996: 15: 469-76.
10. Radford D, Zehnbaauer B, Inherited Breast Cancer. Surg Clin North Am 1996; 76, 205-220.
11. Hall J, Lee M, Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21
12. Vogel VG. Breast cancer risk factors and preventive approaches to breast cancer. In: Kavanagh JJ, Singetary SE, Einhorn N, et al. Cancer in women. Malden, MA: Blackwell Science, 1998: 58-91.
13. Harvey EB, Schairer C, Brinton LA, et al. Alcohol consumption and breast cancer. Natl Cancer Inst. 1987; 78; 657-661.
14. Zhang Y, Kreger B, Dorgan JF, et al, Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham study revisited. Am J Epidemiol. 1999; 149: 102-104.
15. Ellison RC, Zhan Y, McLennan C, y col. Exploring the relation of alcohol comsumption to risk of breast cancer. Am J Epidemiol 2001; 154: 740-747.
16. Vachon C, Cerhan J, Vierkant R y col Investigation of an intereaction of alcohol intake and family history on breast cancer risk in Minnesota breast cancer family study.
17. Ursin G, Useng C, Pagganini-Hill A, y col. Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer? J Clin Oncol 2002; 20:699-706.
18. Royo-Bordonada M, Martin-Moreno J, Guallar E y col. Alcohol intake and risk of breast cance: the EURAMIC study. Neoplasma. 1997; 44: 150-156.
19. Tretli S. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570, 000 women in Norway. Int J Cancer. 1989; 44: 23-30.
20. Clemens M, Goss P, Estrogen and the risk of breast cancer. N. Engl J Med. 2001;344:276-285.
21. Verkadalo P, Thomas H, Appleby P y col. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). Cancer Control. 2001; 12: 47-59.
22. Goodwin P, Ennis M. Pritchard K, y col. Fasting inculin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. J. Clin Oncol. 2002; 20: 42-51.
23. Del Guidice M, Fantus IG, Ezzat S, y col Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. Breast cancer Res Treat. 1998; 47: 111-120.

24. Suga K, Imai K, Eguchi H, y col. Molecular significance of excess body weight in postmenopausal breast cancer patients in relation to expression of insulin-like growth factor II genes. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92: 127-134.
25. Cancer and Esteroid Hormone Study, CDC and NICHD, Oral contraceptive use and de risk pf breast cancer, *New Engl J Med* 315:405,1986.
26. Schlesselamn JJ, Stadel BV, Murray P, Lai S, Breast cancer in relation to early use of oral contraceptives. No evidence of a latent effect. *JAMA* 259:1828,1988.
27. Brinton L, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Reproductive factors in the etiology of breast cancer. *Br J* 1983; 47:757-762.
28. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J. Natl Cancer Inst.* 1972;48:605-613.
29. White E. Protected cahnges in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. *Am J Public Health* 1987; 77: 495-497.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: collaborative of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997; 350:1047-1059.
31. Martínez G, Cano R, González S, Rosales FJ. Factores predisponentes al cáncer de mama en la Región Lagunera. *Ginec Obstet Mex* 2004;72:525-30.
32. Paredes L, Factores de riesgo en cáncer mamario. *Ginec Obstet Mex* 1991; 59:41-45.