

DEPARTAMENT DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT  
PÚBLICA

MEJORA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE  
MAMA EN PACIENTES VALENCIANAS.

ISMAEL PASCUAL PASTOR CLIMENTE

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 22 de juliol de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Domingo Pérez Flores
- Dr. Francisco Guillem Grima
- Dr. Luis Félix Valero Juan
- Dra. Ramona Mateos Campos
- Dra. Adoración Nieto García

Va ser dirigida per:

Dra. María M. Morales Suárez-Varela

Dr. Carlos Julio Andrés Blasco

©Copyright: Servei de Publicacions  
Ismael Pascual Pastor Climente

---

Dipòsit legal: V-3499-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7949-3

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**FACULTAT DE FARMÀCIA**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la  
Alimentación, Toxicología y Medicina Legal



**MEJORA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER  
DE MAMA EN PACIENTES VALENCIANAS**

**TESIS DOCTORAL**

**PRESENTADA POR:**

**Ismael Pascual Pastor Climente**

**Dirigida por:**

**Dra. María Manuela del Mar Morales Suárez-Varela**

**y**

**Dr. Carlos Julio Andrés Blasco**

**Valencia, 2010**



VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA (Q\*) Facultat de Farmàcia



ivo

FUNDACIÓN  
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA,  
CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN, TOXICOLOGÍA Y MEDICINA LEGAL  
FACULTAT DE FARMÀCIA  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Av. Vicent Andrés Estellés s/n  
46100 BURJASSOT - VALENCIA

SERVICIO DE FARMACIA  
FUNDACIÓN  
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA  
Profesor Beltrán Báguena, 19  
46009 VALENCIA

Los abajo firmantes, Dra. MARÍA MANUELA DEL MAR MORALES SUÁREZ-VARELA, Profesora Titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal de la Universitat de Valencia y Dr. CARLOS JULIO ANDRÉS BLASCO, Jefe del Servicio de Farmacia de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, por la presente:

**CERTIFICAN:** que D. ISMAEL PASCUAL PASTOR CLIMENTE ha realizado íntegramente el trabajo “Mejora del diagnóstico precoz de cáncer de mama en pacientes valencianas”, en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal de la Universitat de Valencia, con el fin de optar al Grado de Doctor en Farmacia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Valencia a diez de Enero de dos mil diez.

Fdo. María Manuela Morales Suárez Varela

Fdo. Dr. Carlos Julio Andrés Blasco

PASTOR CLIMENTE I.P., 2009.- MEJORA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES VALENCIANAS (DIRS: M.M. MORALES Y C.J. ANDRÉS), FACULTAT DE FARMACIA, UNIVERSITAT DE VALENCIA, 246 pp.

## RESUMEN

El cáncer de mama adquiere cada vez mayor relevancia por ser la enfermedad maligna que afecta a mujeres más común del mundo desarrollado. Aunque la mortalidad por cáncer de mama ha descendido, en los últimos años la incidencia de cáncer de mama se ha mantenido estancada. Se vuelve, por tanto, fundamental realizar esfuerzos encaminados a la prevención de esta enfermedad, siendo necesario para ello conocer el perfil de la paciente diagnosticada de cáncer de mama en la actualidad para valorar los posibles cambios producidos en este perfil en los últimos tiempos.

Este estudio pretende obtener el perfil actual de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el momento de la detección, en el que se ponga de manifiesto la relación, si la hubiera, entre una serie de factores a estudiar y el desarrollo de cáncer de mama, con el fin de poder diseñar un programa de prevención de cáncer de mama. Se pretende, también, comprobar si el método definido por Gail es aplicable y predictivo en la población de mujeres valencianas, y por último, conocer la influencia que sobre la supervivencia global de los pacientes con cáncer de mama tienen ciertas variables de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo mediante revisión de la información obtenida por el facultativo en la primera visita a casos incidentes de cáncer de mama, que habían sido atendidos en el Hospital Clínic Universitari de Valencia y en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología durante el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2001. Se realizó un estudio de casos y controles, un análisis multivariante y, por último, se evaluó la supervivencia global de los pacientes con cáncer de mama, así como la supervivencia obtenida en función de determinados factores. Además, se realizó un estudio sobre la aplicación del método de Gail de cálculo de riesgo en la población de estudio.

Los resultados obtenidos demuestran que las patologías benignas de mama, particularmente las lesiones calificadas como proliferativas, incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Por ello, sería recomendable incorporar la variable patología mamaria previa en los criterios de selección de mujeres para el cribado del cáncer de mama. Se corroboró la importancia del autoexamen mamario en la mujer. Se obtuvo una disminución del riesgo para aquellas mujeres con menos un hijo, lo que confirma la paridad como un importante factor protector. Y la menopausia >55 años aumentó significativamente el riesgo.

El método de Gail no parece adaptarse a la población valenciana, pues sólo habría detectado al 41% de las pacientes que han desarrollado un cáncer de mama. En nuestra población sería útil para mujeres de edades avanzadas con antecedentes de cáncer de mama.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de mama, factores de riesgo, supervivencia, método de Gail, factores pronóstico, diagnóstico precoz, prevención.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ÍNDICE.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	8
ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	9
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
1.1 ESTRUCTURA DE LA MAMA FEMENINA.....	11
1.2 CÁNCER: DEFINICIÓN Y DESARROLLO.....	14
1.3 ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER DE MAMA.....	17
1.4 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA.....	20
1.4.1 Crecimiento tumoral.....	20
1.4.2 Diseminación.....	20
1.4.3 Evolución.....	23
1.5 ESTADIAJE EN EL CÁNCER DE MAMA.....	24
1.5.1 Clasificación TNM.....	24
1.5.2 Clasificación Anatomopatológica Ptnm.....	27
1.5.3 Clasificación morfológica de las Neoplasias de mama.....	31
1.6 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.....	33
1.6.1 Incidencia.....	33
1.6.2 Mortalidad.....	35
1.6.3 Supervivencia.....	37
1.7 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.....	39
1.8 PROGRAMA DE CRIBADO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.....	43
1.9 FACTORES DE RIESGO.....	47
1.9.1 Edad.....	47
1.9.2 Ocupación laboral.....	48
1.9.3 Raza.....	48
1.9.4 Tamaño corporal, peso y aumento de peso.....	48

1.9.5 Historia familiar de cáncer de mama.....	49
1.9.6 Patología mamaria benigna.....	51
1.9.7 Historia ginecológica.....	52
1.9.8 Dieta.....	61
1.9.9 Ejercicio.....	62
1.9.10 Tabaco.....	62
1.9.11 Alcohol.....	63
1.10 FACTORES PRONÓSTICOS.....	65
1.11 CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO. VALORACIÓN INDIVIDUAL DEL RIESGO.....	68
1.12 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	71
1.13 PRINCIPALES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.....	78
1.13.1 Diagnóstico clínico.....	78
1.13.2 Diagnóstico radiológico.....	78
1.13.3 Diagnóstico anatomopatológico.....	81
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>86</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>88</b>
3.1 DEPARTAMENTO DE SALUD Nº5 COMUNIDAD VALENCIANA.....	89
3.2 PUESTA AL DÍA DEL CONOCIMIENTO.....	94
3.3 TIPO DE ESTUDIO.....	95
3.4 SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES.....	96
3.5 FICHA DE TRABAJO.....	98
3.6 DIAGNÓSTICO PRECOZ: CÁLCULO DEL RIESGO SEGÚN EL MODELO DE GAIL.....	103
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	105
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>107</b>
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	108
4.1.1 Factores de riesgo.....	108
4.1.1.1 Edad.....	108
4.1.1.2 Procedencia.....	108
4.1.1.3 Ocupación laboral.....	109

4.1.1.4	Índice de masa corporal.....	110
4.1.1.5	Antecedentes familiares de cáncer de mama.....	111
4.1.1.6	Antecedentes familiares de otros cánceres.....	111
4.1.1.7	Patologías mamarias previas.....	111
4.1.1.8	Biopsias.....	112
4.1.1.9	Antecedentes ginecológicos.....	113
4.1.2	Factores clínicos relacionados con el diagnóstico.....	120
4.1.2.1	Método de detección .....	120
4.1.2.2	Especialidad primera visita.....	120
4.1.2.3	Estadio al diagnóstico.....	121
4.1.3	Situación de salud.....	122
4.1.3.1	Patología tiroidea.....	122
4.1.3.2	Hipertensión arterial.....	122
4.1.3.2	Diabetes mellitus.....	123
4.1.4	Hábitos tóxicos.....	124
4.1.4.1	Hábito tabáquico.....	124
4.1.4.2	Hábito alcohólico.....	125
4.2	ESTUDIO ANALÍTICO.....	126
4.2.1	Factores de riesgo.....	126
4.2.1.1	Edad.....	126
4.2.1.2	Lugar de residencia.....	126
4.2.1.3	Ocupación laboral.....	127
4.2.1.4	Índice de masa corporal.....	127
4.2.1.5	Patologías mamarias previas.....	128
4.2.1.6	Antecedentes ginecológicos.....	128
4.2.2	Situación de salud.....	134
4.2.2.1	Patología tiroidea.....	134
4.2.2.2	Hipertensión.....	134
4.2.2.2	Diabetes.....	134
4.2.3	Hábitos tóxicos.....	135
4.2.3.1	Hábito tabáquico.....	135



4.2.3.2 Hábito alcohólico.....	135
4.3 APLICACIÓN A LA MEJORA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE MAMA.....	136
4.3.1 Modelo propio.....	136
4.3.2 Análisis multivariante según modelos precedentes.....	137
4.4 APLICACIÓN DEL MÉTODO DE GAIL DE CÁLCULO DE RIESGO...150	
4.5 ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA.....	154
4.5.1 Análisis de supervivencia de Kaplan-Maier.....	154
4.5.2 Regresión de Cox.....	179
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>180</b>
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y ANALÍTICO.....	181
5.1.1 Factores de riesgo.....	181
5.1.2 Factores clínicos relacionados con el diagnóstico.....	189
5.1.3 Situación de salud.....	190
5.1.4 Hábitos tóxicos.....	191
5.2 APLICACIÓN A LA MEJORA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE MAMA.....	193
5.3 APLICACIÓN DEL MÉTODO DE GAIL DE CÁLCULO DE RIESGO...195	
5.4 ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA.....	200
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>211</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>215</b>
<b>8. ARTÍCULOS PUBLICADOS.....</b>	<b>247</b>

Agradecimientos:

A la Dra. María M. Morales Suárez-Varela y al Dr. Carlos J. Andrés Blasco, directores de esta tesis.

A la Universidad de Valencia, a los profesores de Doctorado y al Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal.

A la Dirección del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

A la Dirección de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

A los Dres. José Magraner Gil y Juan Ezquer Borrás, así como a todo el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

A los pacientes que han colaborado en este estudio.

A mis padres y hermanos.

A Eva por todo su apoyo.

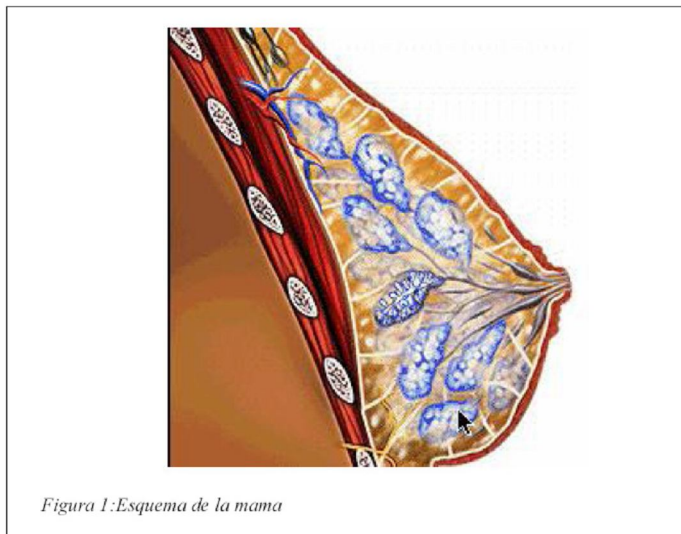
## **ABREVIATURAS UTILIZADAS**

ACO	Anticonceptivos orales
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BAG	Biopsia con aguja gruesa
CM	Cáncer de mama
cm	Centímetro
CPCM	Centro de Prevención de Cáncer de Mama
DM	Diabetes mellitus
EPE	Edad en el primer embarazo
EUE	Edad en el último embarazo
FR	Frecuencia relativa
g	Gramo
HTA	Hipertensión arterial
IC95%	Índice de confianza del 95%
IMC	Índice de masa corporal
ITC	Células aisladas tumorales
Kg	Kilogramo
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado
mm	milímetro
n	Número de muestra
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
ORc	Odds ratio crudo
ORa	Odds ratio ajustado
p	significación
PAAF	Punción con aguja fina
PMP	Patología mamaria previa
RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
THS	Terapia hormonal sustitutiva

# **1. INTRODUCCIÓN**

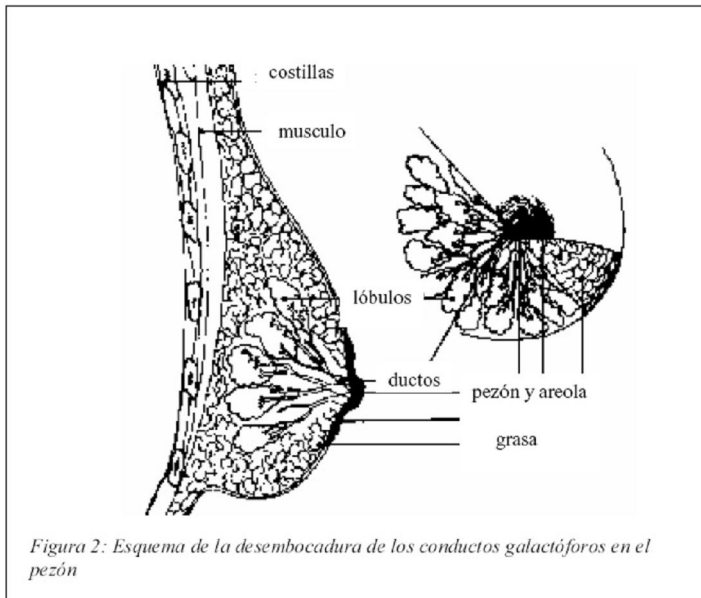
## 1.1 ESTRUCTURA DE LA MAMA FEMENINA

Las glándulas mamarias se localizan en la fascia superficial de la pared torácica anterior<sup>1</sup>. Las mamas están fijadas a la fascia del músculo pectoral mayor subyacente y por encima a la dermis, por los llamados ligamentos suspensorios de Cooper. Una proyección lateral de la glándula, la cola axilar de Spence, puede extenderse en una distancia variable hacia el interior de la axila. Las mamas están irrigadas principalmente por las arterias mamaria interna y externa. La linfa desemboca sobre todo en los ganglios linfáticos pectoral, axilar y subclavicular, aunque, a veces, porciones internas también están drenadas por los ganglios mamaros internos. En ocasiones, también se encuentran ganglios linfáticos en el interior del parénquima mamario, sobre todo en la zona externa. Después de la pubertad, la mama femenina está formada por unos elementos glandulares y ductales dentro de un armazón compuesto por cantidades variables de tejido fibroso y adiposo<sup>1,2</sup>. (Figura 1).



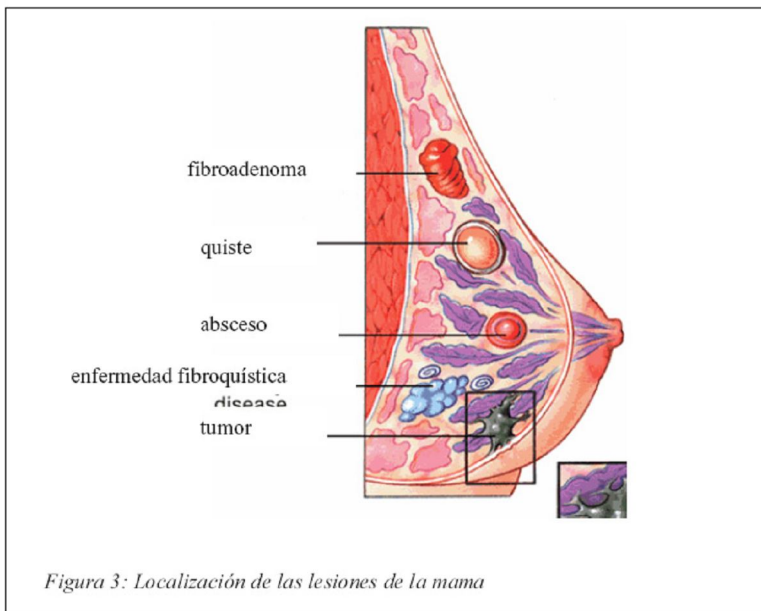
A su vez, los elementos glandulares o lóbulos están formados por pequeños conductos secretores y ácinos, que constituyen las unidades terminales de un sistema ductal que se ramifica en forma de subdivisiones a

partir de los conductos galactoforos principales. En el pezón desembocan aproximadamente entre 20 y 25 conductos galactoforos principales. Antes de su entrada en el pezón, cada conducto galactóforo presenta una dilatación llamada seno lactífero. El pezón y la areola están cubiertos por un epitelio pigmentado. El conjunto de los conductos galactóforos, a menudo junto con glándulas sebáceas, forma los tubérculos de Montgomery que se observan en la superficie areolar. Las glándulas de Montgomery funcionan durante la lactancia, como estructuras secretoras. (Figura 2)



Los lóbulos y los ductos están rodeados por 2 líneas celulares: una interior de células epiteliales secretoras y una exterior de células mioepiteliales. Las células epiteliales tienen una forma columnar o cuboidal y su cantidad de citoplasma depende de la influencia hormonal. La configuración cuboidal y el citoplasma decrecido caracteriza a una influencia hormonal inactiva. Las células mioepiteliales se localizan entre las células epiteliales y tienen un núcleo más pequeño y más oscuro, los cuales están elongados en cortes longitudinales y triangulares. En los cortes longitudinales, las células mioepiteliales tienen citoplasma eosinófilo fibrilar,

debido a la presencia de proteína de músculo liso contráctil, la cual provee contractibilidad al tocar el dolo y lleva la secreción hacia el pezón. Las células mioepiteliales pueden ser identificadas inmunohistoquímicamente por proteína S-100 y actina de músculo liso. Las lesiones de la mama se localizan bien en los elementos glandulares, en los ductales o en soporte adiposo o fibroso. (Figura 3) El riesgo de cáncer de mama subsecuente a una lesión benigna está asociado a la categoría histológica en la que se clasifica la misma<sup>3</sup>.



## 1.2 CÁNCER: DEFINICIÓN Y DESARROLLO

La palabra cáncer es una palabra genérica que abarca un gran número de enfermedades con múltiples variedades histopatológicas<sup>4,5</sup>.

Analizando la evolución de la mortalidad por cáncer a lo largo de la vida, se observa que entre los 13 y 90 años de edad existe una correlación lineal en la probabilidad de que aparezca un cáncer. Estos resultados se basan en la observación humana y experimental, los cuales justifican dicha correlación con la necesidad de una suma de mutaciones efectivas sucesivas durante el transcurso de la vida. Las mutaciones pueden ser debidas por la acción de agentes de tipo físico, químico o biológico, o por la acción combinada de diversos agentes. Es imprescindible que se produzcan estas mutaciones para que tenga lugar la transformación neoplásica de la célula, cuya proliferación conduciría al desarrollo de un cáncer<sup>4</sup>.

Las enfermedades cancerosas difieren entre ellas en su origen, localización y en sus manifestaciones clínicas. No obstante hay algo en común en todas ellas que permite englobarlas bajo la misma denominación. Así, se denomina "cáncer" a todo proceso que evoluciona con las siguientes cuatro características<sup>6</sup>:

- 1.- Aumento del número de células por encima de lo que es normal para el funcionamiento del organismo, denominado hiperplasia.
- 2.- Acumulo en forma de masa o bulto, denominado neoplasia.
- 3.- Se producen una serie de anomalías en la forma y función de las células; a dichas alteraciones se les denomina heterotípia.
- 4.- Poseen un metabolismo incompatible con la vida del organismo portador.

Actualmente se acepta que el proceso de carcinogénesis se desarrolla en tres fases<sup>6</sup>:

1<sup>a</sup>.- La iniciación, que se define como un proceso que ocurre intracelularmente por la acción de agentes biológicos, químicos o físicos, que alteran de forma irreversible la estructura heredable de la célula. Se caracteriza por ser un hecho irreversible y con memoria, que parece



depender de la dosis aunque no existe un umbral fácilmente medible, ni un nivel de dosis no efectivo.

2ª La promoción se puede definir como un estadio de la historia natural del desarrollo neoplásico que se caracteriza por la expansión reversible de la población iniciada y la alteración reversible de la expresión genética. Las células preneoplásicas en el estadio de promoción y que se derivan de las células iniciadas, dependen de la presencia del agente promotor para existir en el tejido. Además, la promoción puede ser altamente específica de un tejido.

3ª.- Progresión tumoral. Se caracteriza por la existencia de una neoplasia, ya sea benigna o maligna, claramente establecida. En esta neoplasia se van a producir cambios en el cariotipo celular, que son el reflejo de una inestabilidad cariotípica, común de este estado de progresión. Estos cambios van a provocar que la neoplasia adquiera cualquiera de las características que definen a los tumores malignos.

Las enfermedades cancerosas son también conocidas como tumores malignos, neoplasias malignas o neoplasmas malignos. Los sufijos "plasia" y "plasma" derivan de la palabra griega "plassos" que significa "formación". Neoplasia o neoplasma quieren decir, por tanto "nueva formación" o "neoformación".

Las diferencias entre tumores malignos y benignos residen en que, en estos últimos, los tejidos anormales de nueva formación no son heterotípicos, y aunque puedan conducir a la muerte por motivos accidentales, no son intrínsecamente deletéreos como los tumores malignos.

La heterotípia, característica de las células cancerosas, es un fenómeno complejo en el que pueden distinguirse varios aspectos<sup>6</sup>:

1.-Proliferación celular incontrolada.

2.- Distanciamiento del aspecto morfológico propio del tejido normal donde se origina el tumor. Este proceso se denomina desdiferenciación, que

puede tener varios grados y llegar a la total desaparición del aspecto normal del tejido, hablándose entonces de tumores indiferenciados o anaplásicos.

3.- Alteraciones funcionales, que consisten en la disminución o desaparición de aquellas funciones propias del tejido normal del que procede el tumor.

4.- Desprendimiento de las células neoplásicas del tejido en donde se forman, con capacidad para invadir los tejidos vecinos y ser conducidos a través de la sangre y linfa a las cavidades virtuales, como la pleura y peritoneo, y asentarse en órganos distantes al que originó el tumor primitivo, dando lugar a tumores secundarios o metástasis cancerosas.

Entre las consecuencias de la heterotípia están la competencia por los metabolitos útiles, que van provocando el decaimiento orgánico, y la producción de sustancias tóxicas, que en los cánceres avanzados conducen a la muerte del individuo.

El cáncer puede originarse prácticamente en cualquier parte del organismo en donde existan células con su capacidad reproductiva intacta. Los síntomas que aparezcan dependerán en gran medida del órgano afectado.

### **1.3 ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER DE MAMA**

El cáncer de mama tiene un impacto enorme en la salud de la mujer. Aproximadamente 1.150.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama cada año en el mundo, y supone cerca del 22% de todos los casos incidentes de cáncer entre la mujer. Cada año 411.000 mujeres mueren de cáncer de mama, siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en los países industrializados. Es también la principal causa de muerte entre las mujeres de 40 a 55 años<sup>4,5</sup>.

También en España representa la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer, y la primera causa de muerte en las mujeres entre 35 y 54 años<sup>7</sup>.

Por ello, el cáncer de mama constituye un problema sanitario y social de primer orden<sup>8</sup>. Es el cáncer más frecuente de la mujer desde que a partir de los años treinta se empieza a recoger información de esta patología<sup>9</sup>.

La probabilidad actual de que una mujer española adquiera un cáncer de mama antes de cumplir 75 años se aproxima al 5%. Esto significa que 1 de cada 20 mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de esa edad. Tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de mama mostraba una tendencia creciente en las últimas décadas<sup>10</sup>, aunque esta situación se ha invertido en los últimos años.

El desarrollo de campañas de detección precoz del cáncer de mama, que se viene practicando en mujeres asintomáticas mediante mamografía de cribado, esta sufriendo un notable incremento, mejorando el diagnóstico precoz de esta patología. Estos estudios han propiciado el hallazgo de alteraciones mamarias no palpables<sup>11</sup>. Además, los procedimientos diagnósticos han sufrido cambios, generalizándose algunas técnicas como la biopsia dirigida y propiciando una mayor utilización de la cirugía conservadora basándose en diagnósticos más frecuentes<sup>12</sup>.

Las campañas de cribaje (screening) general de la población de riesgo y el aumento global de mamografías ha producido un aumento

progresivo de casos de cáncer de mama diagnosticados en fase inicial o carcinoma ductal in situ en los que no existe invasión, que son neoplasias de mejor pronóstico<sup>7</sup>.

La mamografía continua siendo el "patrón oro" en el diagnóstico del cáncer de mama, ya que se ha demostrado que el cribaje puede reducir la mortalidad en un 25-30% en las mujeres de más de 50 años y probablemente también tiene un efecto beneficioso en las mujeres con edades entre 40 y 50 años. Existen otras tecnologías que se van implantando progresivamente, como la ecografía-Doppler y la resonancia magnética (RM), como técnicas complementarias de la mamografía<sup>13</sup>.

Un tema de gran interés actual es la prevención del cáncer con el objetivo de interferir en el inicio y desarrollo por medios farmacológicos, o sea, la quimioprevención.

Existe, por otra parte, acuerdo unánime de que la Patología Mamaria debe ser controlada y tratada en las Unidades de Patología Mamaria. Estas unidades deben ser multidisciplinarias, estando integradas desde el punto de vista asistencial por ginecólogos, cirujanos, especialistas en diagnóstico por la imagen, oncólogos clínicos, patólogos, radioterapeutas, cirujanos plásticos, farmacéuticos, rehabilitadores, psicólogos y/o psiquiatras. El objetivo general de las unidades es ofrecer asistencia del mejor nivel, protocolizar los procedimientos y dar el soporte psicológico adecuado a cada paciente. Además de los clínicos las unidades deben contar con la presencia de médicos epidemiólogos y bioestadistas. La organización ideal debe ser aquella en la que en Asistencia Primaria exista un médico especialista responsable de la Patología Mamaria, que debe estar vinculado con las Unidades de Referencia para acortar el tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico y que, además, debe estar vinculado o formar parte de las campañas de cribaje del cáncer de mama<sup>14</sup>.

Actualmente, las investigaciones se dirigen hacia una reducción de la incidencia de cáncer de mama mediante una modificación de los factores de riesgo cuando sea posible<sup>15</sup>.

Los factores conocidos como de riesgo para cáncer de mama, van desde características no modificables e intrínsecas de la paciente a características modificables. Entre las primeras incluiríamos la edad, factores genéticos como historia familiar de cáncer de mama; y factores hormonales, como una menarquia temprana y una menopausia tardía, nuliparidad, embarazo, edad avanzada, abortos. Mientras que serían modificables la ocupación, estilo de vida y factores nutricionales o el uso de anticonceptivos orales. De ellos, se ha descrito que los factores reproductivos podrían jugar un papel destacado en su etiología pero con resultados contradictorios sobre su papel<sup>16,17</sup>.

Por otra parte, el uso de factores pronósticos permitiría delimitar el grupo de pacientes con mayor riesgo de recaída, subgrupo de alto riesgo, que se beneficiaría de un tratamiento adyuvante. Son muchos los factores pronósticos que se han estudiado; en 1825 Gompertz publicó su teoría del crecimiento tumoral y a finales del mismo siglo, en 1896 George Beatson explica su trabajo que contiene la primera confirmación práctica de la hipótesis de dependencia hormonal del cáncer de mama<sup>18</sup>. Las mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2 fueron identificadas por primera vez en 1994, y ha permitido ampliar los conocimientos sobre el cáncer de mama hereditario, aunque su rol como factor pronóstico de supervivencia no está claramente determinado.

Desde entonces ha sido enorme el esfuerzo por encontrar factores que puedan predecir su evolución<sup>19</sup>.

## **1.4 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA**

### **1.4.1 Crecimiento tumoral**

Se han descrito muchos modelos de crecimiento del cáncer de mama, pero todos están en controversia. Hay dos modelos de mayor peso. Una de las tasas de crecimiento tumoral más utilizadas<sup>9</sup> es la del tiempo que tarda un tumor en doblar su diámetro, y ello equivale a aumentar su volumen ocho veces. Collins describió en 1956<sup>20</sup> un modelo de crecimiento exponencial con una división celular constante en el tiempo; según este modelo, una sola célula cancerosa puede llegar a ser una lesión de 1 mm de diámetro en 20 divisiones. Con otras 10 divisiones se podría producir aproximadamente un kilogramo de tejido tumoral. Sin embargo, otros autores prefieren un modelo Gompertziano de crecimiento tumoral para el cáncer de mama<sup>9,21</sup> en este modelo, la constante de crecimiento disminuye de forma exponencial, es decir, a medida que la masa tumoral va aumentando, el tiempo para doblar su tamaño va siendo progresivamente más largo. En el modelo Gompertziano, descrito originalmente por Benjamín Gompertz en 1825 para diferentes aplicaciones, los cánceres preclínicos proliferan más rápidamente que los cánceres clínicos, que alcanzan una meseta de crecimiento. Algunas lesiones preneoplásicas, como los carcinomas ductales in situ de la mama, pueden crecer de forma muy lenta manteniéndose en estas mesetas durante largos periodos de tiempo<sup>22</sup>.

También es posible estimar el intervalo entre la lesión mamográficamente detectable y la clínicamente detectable de los datos obtenidos de programas mamográficos de cribaje. Los datos varían entre 1,3 y 2,4 años<sup>9</sup>.

### **1.4.2 Diseminación**

La infiltración del parénquima mamario nos da las características ramificaciones observables en el espécimen o incluso en la mamografía. Si el cáncer no es tratado, puede producirse una afectación directa de la piel

suprayacente y/o de la fascia pectoral subyacente. La diseminación intraductal puede implicar a un segmento entero de la mama.

La diseminación también puede ocurrir a través de los vasos linfáticos mamarios, y algunos autores enfatizan la extensión vertical hacia el plexo linfático de la fascia pectoral y/o de la región subareolar. Los lugares de mayor frecuencia de diseminación regional linfática son los ganglios axilares, los de la cadena mamaria interna y los supraclaviculares<sup>9</sup>:

Axila:

Aproximadamente un 50% de los pacientes con cáncer de mama clínicamente palpable tienen afectación axilar ganglionar, y esta afectación está en relación directa con el tamaño del tumor primario<sup>23,24</sup>. El programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) del NCI (National Cancer Institute) de EE.UU. examinó datos de supervivencia a cinco años de 24.740 pacientes diagnosticadas entre 1977 y 1982 y con, al menos, 8 ganglios axilares analizados, relacionando el tamaño tumoral y la afectación ganglionar<sup>25</sup>. Cuanto mayor era el tumor, mayor era el riesgo de afectación ganglionar axilar. Incluso en los tumores pequeños el riesgo de afectación axilar era de un 20%. Los pacientes con cáncer microinvasivo eran el único subgrupo con un riesgo de afectación axilar menor al 5%. Existen diversos estudios que apoyan que la localización del tumor primario en la mama también influye en el riesgo de afectación ganglionar axilar, siendo mayor en los tumores localizados en los cuadrantes externos de la mama<sup>9</sup>.

Cadena mamaria interna:

Debido a su localización intratorácica y a que no es tan común en la clínica, la frecuencia de diseminación en los nódulos mamarios internos no se valoró tan pronto como sí lo fueron los nódulos axilares.

Handley<sup>27</sup> estudió a 1000 pacientes que tenían realizada biopsia de la cadena mamaria interna y halló:

- a) Mayor afectación axilar que mamaria interna (54% versus 22%).
- b) Mayor frecuencia de afectación mamaria interna cuando existe afectación axilar (35% vs 8% cuando no está afectada).

- c) Mayor frecuencia de invasión mamaria interna cuando el cáncer primario está situado en los cuadrantes internos o en el central que en los externos.

Veronesi<sup>28</sup> en una serie de 1119 pacientes no encontró relación con la localización del tumor pero halló:

- a) Afectación axilar en un 50% y de mamaria interna en un 19%.
- b) Relación directa de la afectación mamaria interna con la presencia de enfermedad axilar.
- c) Relación inversa de la afectación mamaria interna con la edad de la paciente.

Según este estudio, para una paciente de edad menor de 40 años, con afectación axilar ganglionar y con un tumor primario mayor de 2 cm, el riesgo de afectación de la cadena mamaria interna es del 44%; para una paciente de más de 50 años sin afectación axilar y con un tumor menor de 2 cm, el riesgo de que la cadena mamaria interna esté afectada es del 7%.

#### Supraclavicular:

La afectación de los ganglios linfáticos supraclaviculares está asociada con enfermedad ganglionar axilar extensa. En una serie de pacientes a los que se les practicó disección supraclavicular de forma rutinaria, se encontró afectación ganglionar en un 18% de las pacientes que tenían enfermedad axilar, y en ninguna de las que no tenían ningún ganglio axilar afectado<sup>29</sup>.

La diseminación a los nódulos supraclaviculares es un factor de pronóstico grave.

Otra posibilidad de diseminación sería las metástasis a distancia vía sanguínea que pueden ocurrir en diversos órganos, aunque las más frecuentes son en hueso, pulmón e hígado. El tiempo desde la aparición del tumor hasta la manifestación de metástasis puede ser extremadamente largo. Pueden pasar diez o más años desde el diagnóstico inicial hasta hallarse metástasis manifiestas<sup>9</sup>. Koscielny demostró que el tiempo hasta la aparición de metástasis dependía del tamaño del tumor primario<sup>29</sup>.



### 1.4.3 Evolución

Existen muy pocas series bien documentadas de pacientes con cáncer de mama no tratado, para poder evidenciar qué ocurriría dejando la enfermedad a su evolución natural. Una de estas series es inglesa, del Middlesex Hospital. Bloom<sup>30</sup> describió un grupo de 250 pacientes vistas en este hospital entre 1805 y 1933 a las que no se realizó tratamiento alguno. Hay que tener en cuenta que no eran admitidas en el hospital en los estadios iniciales del cáncer de mama, y que sólo eran incluidas en el estudio si existía necropsia. Aproximadamente el 25% de las pacientes vivas al inicio de un año habían muerto al final del mismo, manteniéndose esta tasa constante.

Fox<sup>31</sup> publicó los resultados de la supervivencia de pacientes afectas de cáncer de mama tratado, corregidos para otras causas de muerte (End Results Section of the Biometry Branch of the National Cancer Institute): la curva obtenida tiene una forma bifásica, interpretándose que existen al menos dos subgrupos de pacientes: uno, que se caracteriza por sobrevivir a los diez años, con una tasa de mortalidad de 2,5% por año. El otro subgrupo incluiría al 40% del total, y tendría una enfermedad más agresiva que no se afectaría con el tratamiento, con una tasa de mortalidad del 25% al año, similar a la observada en el Middlesex Hospital sin tratamiento.

## 1.5 ESTADIAJE EN EL CÁNCER DE MAMA

El estadiaje hace referencia a las agrupaciones de pacientes en función de la extensión de la enfermedad.

El estadiaje es útil para:

- a) Elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente.
- b) Estimar el pronóstico.
- c) Comparar diferentes esquemas de tratamiento.

El estadiaje está basado en hallazgos clínicos y patológicos. Actualmente, el estadiaje del cáncer está determinado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC). El sistema del AJCC es un sistema de estadiaje clínico y patológico, basado en el sistema TNM, en el cual T se refiere a tumor, N a nódulos y M a metástasis<sup>32</sup>.

### 1.5.1 Clasificación TNM

Para utilizar esta clasificación es necesario aclarar una serie de aspectos<sup>33,34</sup>:

#### Tumor Primario

La valoración clínica usada para clasificar el tumor primario (T) será la más precisa utilizada según el caso (e.g. examen físico o por imágenes, como la mamografía). El tamaño del tumor se mide únicamente del componente invasivo. El tamaño del tumor primario se mide antes de que ningún tejido sea extraído para otros estudios.

#### Microinvación de cáncer de mama

La microinvación es la extensión de células cancerígenas a través de la membrana a los tejidos adyacentes con un foco no mayor de 0.1 cm. Si hay múltiples focos solo se utiliza el de mayor tamaño a efectos de clasificación de microinvación (no utilizar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de microinvación debe registrarse, tal como se hace con los carcinomas múltiples invasivos

#### Múltiples carcinomas primarios simultáneos ipsilaterales

Usar el carcinoma primario más grande para clasificar T.

### Carcinomas de mama simultáneos bilaterales

Cada carcinoma se clasifica como un carcinoma primario distinto en un órgano distinto.

### Carcinoma Inflamatorio

Es una entidad clinico-patológica caracterizada por una induración difusa de la piel de la mama, habitualmente sin una masa palpable subyacente. Si al realizar la clasificación anatomopatológica de un carcinoma inflamatorio clínico (T4d), la biopsia de la induración es negativa y no existe cáncer primario localizado que se pueda medir, la categoría T es Tx. Esta presentación clínica se debe a la embolización de los conductos linfáticos dérmicos.

### Enfermedad de Paget del pezón

La Enfermedad de Paget del pezón sin una masa tumoral asociada o tumor invasivo se clasifica como Tis. Enfermedad de Paget con una masa tumoral demostrada o con un componente invasivo se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor o del componente invasivo.

### Piel de la mama

Depresiones cutáneas, retracción del pezón o cualquier otro cambio en la piel excepto aquellos descritos como T4b y T4d, pueden ocurrir en T1, T2 y T3 sin cambio de clasificación.

### Pared torácica

La pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor pero no los músculos pectorales.

Los distintos códigos de la clasificación TNM son<sup>32,35</sup>:

#### **TUMOR PRIMARIO (T)**

- TX El Tumor primario no se puede evaluar.
- T0 No hay evidencia de Tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ
  - Tis (DCIS) Carcinoma ductal in situ.
  - Tis (LCIS) Carcinoma lobular in situ.

- Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor.
- T1 Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.  
T1 mic. Microinvasión < 0.1 cm de diámetro máximo.  
T1a diámetro máximo >0.1 cm, pero ≤ 0.5 cm.  
T1b diámetro máximo >0.5 cm, pero ≤ 1 cm.  
T1c diámetro máximo >1 cm, pero ≤ 2cm.
- T2 Tumor de diámetro máximo >2 cm, pero ≤ 5 cm.
- T3 Tumor de diámetro máximo > 5 cm.
- T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o la piel sólo, como se describe en T4a a T4d.  
T4a Extensión a pared torácica  
T4b Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o presencia de ganglios cutáneos satélites confinados en la misma mama.  
T4c T4a y T4b conjuntamente.  
T4d Carcinoma inflamatorio.

### **GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)**

- NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar (extirpación previa).
- N0 No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis móviles en ganglios axilares ipsilaterales.
- N2 Metástasis en ganglios linfáticos axilares fijos o en ganglios de mamaria interna ipsilaterales, clínicamente aparentes en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.  
N2a Metástasis de ganglios linfáticos axilares fijados entre ellos o a otras estructuras  
N2b Metástasis sólo en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes y en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente aparentes.
- N3 Metástasis en linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos

ipsilaterales clínicamente aparentes\* y en presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidente, o metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o de mama interna.

N3a Metástasis de ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.

N3b Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos y axilares ipsilaterales

N3c Metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Nota: \*Clínicamente aparente: detectados por examen clínico o por estudios radiológicos (excluyendo linfoscintigrafía) o examen anatomopatológico visibles a simple vista.

### **METÁSTASIS A DISTANCIA (M)**

Mx Las metástasis a distancia no se pueden evaluar.

M0 No hay evidencia de metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

### **1.5.2 Clasificación anatomopatológica pTNM**

#### **TUMOR PRIMARIO (pT)**

La clasificación anatomopatológica requiere el examen del carcinoma primario sin tumor macroscópico en los márgenes de resección. Un caso puede ser clasificado como pT si sólo existe un tumor microscópico en el margen<sup>32,35</sup>.

Las categorías pT se corresponden con las categorías T.

En la Clasificación pT, el tamaño del tumor es una medida del componente invasivo. Si el componente de carcinoma in situ es grande (por ejemplo, 4 cm) pero el componente invasivo es pequeño (por ejemplo, 0,5 cm), el tumor se clasificaría como pT1a.

## **GANGLIOS LINFÁTICOS (pN)**

Para poder realizar la clasificación anatomopatológica es necesario realizar, al menos una linfadenectomía de los ganglios linfáticos axilares inferiores. Por lo general, dicha linfadenectomía debe incluir 6 o más ganglios. Si los ganglios linfáticos son negativos pero no se alcanza el número normalmente examinado, debe clasificarse como pN0.

El examen de uno o más de un ganglio linfático centinela puede utilizarse para la clasificación patológica. Si la clasificación se basa únicamente en la biopsia del ganglio centinela sin disección posterior del ganglio linfático axilar debe ser designado para ganglio centinela, por ejemplo pN1.

pNX Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar (porque no se realizó la linfadenectomía o porque se había realizado con anterioridad en otra operación).

pN0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales.

pN0(i-) Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histológico, células aisladas tumorales (ITC) negativas

pN0(i+) Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histológico, ITC positivas, ninguna agrupación superior a 0,2mm.

pN0(mol-) Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histológico, hallazgos moleculares negativos.

pN0(mol+) Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histológico, hallazgos moleculares positivo.

pN1mi Micrometástasis (> 0,2 mm, pero ≤ 2 mm).

pN1 Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares homolaterales, y/o ganglios mamarios internos homolaterales con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero no clínicamente aparente.

pN1a Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos uno mayor de 2 mm.

pN1b Ganglios linfáticos mamaros internos con metástasis microscópicas detectadas por disección de un ganglio linfático centinela, pero no clínicamente aparente.

pN1c Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y mamaros internos con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela, pero no aparentes clínicamente (si se asocia con más de 3 ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamaros internos se clasifican como pN3b para reflejar mayor carga tumoral).

pN2 Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos mamaros internos homolaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

pN2a Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares incluyendo, al menos, uno mayor de 2 mm.

pN2b Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparente en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares homolaterales, o en ganglios linfáticos homolaterales infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamaros homolaterales internos, clínicamente presentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en ganglios linfáticos internos mamaros o en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos uno mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.

pN3b Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente visibles en presencia de ganglios linfáticos axilares positivos; o metástasis en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero, no visibles clínicamente.

pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales.

### **METÁSTASIS A DISTANCIA (pM)**

Las categorías pM se corresponden con las categorías M.

#### **AGRUPACIÓN POR ESTADÍOS**

Estadío 0	Tis	N0	M0
Estadío I	T1	N0	M0
Estadío IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadío IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadío IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Estadío IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Estadío IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadío IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: \*T1 incluye T1 mic.



### 1.5.3 Clasificación morfológica de las neoplasias de mama

Toda clasificación basada en aspectos morfológicos, y principalmente las referentes a lesiones neoplásicas, tiene un verdadero sentido cuando comporta una evolución clínica distinta, según los diversos tipos clasificados. Si en la clasificación no existe esta intencionalidad, el realizar una clasificación de tipo morfológico, es igual que una lista de nombres carentes de sentido práctico.

Las clasificaciones de tipo morfológico, se pueden abordar desde un punto de vista macroscópico y microscópico<sup>33,34</sup>.

#### Clasificación Macroscópica del Cáncer de Mama.

Tanto los patólogos clínicos, como los radiólogos distinguen dos tipos principales de cáncer según su carácter macroscópico: el tumor circunscrito y el tipo infiltrante<sup>245</sup>. El primero es el que se halla bien delimitado, con bordes prácticamente redondeados y comporta entre el 3-12% de los cánceres de mama; mientras que el resto corresponde a la forma infiltrante, con bordes estrellados e irregulares.

#### Clasificación Microscópica del Cáncer de Mama.

La clasificación microscópica más utilizada en la actualidad, es la clasificación Histológica de los Tumores de Mama, editada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La primera fue publicada en el año 1968 por R.W. Scarf y H. Torloni, que fue revisada y reclasificada en el año 1978<sup>246</sup> en la forma siguiente.

#### I. TUMORES EPITELIALES

##### A. Malignos:

##### 1. No invasivos

- a) Carcinoma intraductal
- b) Carcinoma lobular "in situ"

##### 2. Invasivos

- c) Carcinoma ductal invasivo
- d) Carcinoma ductal invasivo con predominio de componente intraductal

- e) Carcinoma lobular invasivo
- f) Carcinoma mucinoso
- g) Carcinoma medular
- h) Carcinoma papilar
- i) Carcinoma tubular
- j) Carcinoma adenoide quístico
- k) Carcinoma secretorio (Juvenil)
- l) Carcinoma apocrino
- m) Carcinoma con metaplasia:
  - De tipo escamoso
  - De tipo fusocelular
  - De tipo cartilaginoso y óseo
  - De tipo mixto

3. Otros tipos:

- a) Enfermedad de Paget del pezón

## II. TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y DE TEJIDO CONECTIVO

- A. Fibroadenoma
- B. Tumor Phyllodes
- C. Carcinosarcoma

## III. TUMORES VARIOS

- A. Tumores de tejidos blandos
- B. Tumores de piel
- C. Tumores de origen hematopoyético y linfoide

## IV. TUMORES NO CLASIFICADOS

Los tumores malignos de mama de origen epitelial ( Grupo I-B de la OMS), representan el 98,5%, correspondiendo el 1,5% restante a los tumores malignos de otros grupos.

## **1.6 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA**

### **1.6.1 Incidencia**

Según la OMS, cada año se diagnostican más de diez millones de casos nuevos de cáncer, que unido a su alto índice de mortalidad, se ha situado como la segunda causa global de muerte, responsable del 25% de todas las defunciones<sup>5</sup>.

El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia en las mujeres de los países industrializados, seguido de cáncer de cérvix, colonrecto y útero. En los países Latinoamericanos y africanos ocupa el segundo lugar detrás del cáncer de cerviz-uterino y en los países Asiáticos es también segundo detrás del cáncer gástrico. En el año 2002 se diagnosticaron 1.151.000 nuevos casos en el mundo de cáncer de mama, que representan el 22.7% de los nuevos casos<sup>5</sup>.

La incidencia de la enfermedad está aumentando tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo. Las tasas más altas de incidencia de cáncer de mama corresponden a USA, siendo en el año 1997 134.1x100.000 mujeres/año, en mujeres de raza blanca. La más baja incidencia de cáncer de mama se observa en los países asiáticos y Argelia con tasas inferiores a 20x100.000 mujeres/año<sup>37</sup>.

Ferlay y cols, en un estudio epidemiológico de Europa, encontraron que para el año 2006 la incidencia más alta del cáncer de mama se presentaba en la población de Francia con tasas de 127.4x100.000 mujeres/año, siendo la más baja la de Rusia (67x100.000 mujeres/año)<sup>38</sup>.

En Estados Unidos, como paradigma de los países industrializados, las tasas de incidencia de cáncer de mama muestran tres fases distintas desde 1975:

- Entre 1975 y 1980 la incidencia fue esencialmente constante;
- Entre 1980 y 1987, la incidencia se incrementó casi un 4% por año;
- Entre 1987 y 2002 aumenta a un ritmo de 0,3% por año.

El rápido incremento entre 1980 y 1987 fue debido a que comienza a extenderse el uso de la mamografía y se aumenta la detección precoz,

inflando la incidencia porque estos tumores estaban siendo detectados 1-3 años antes de que se desarrollaran los síntomas. La detección de cánceres de pequeño tamaño se ha ido incrementando a razón de 2.1% por año desde 1988 a 1999, para estabilizarse posteriormente<sup>13</sup>.

La tendencia de la incidencia en los estudios epidemiológicos de EEUU revela que existe estabilización y/o ligero descenso<sup>13</sup>; sin embargo, en nuestro país, los más recientes análisis demuestran un leve y progresivo aumento de la incidencia<sup>39</sup>, de tal manera que el riesgo de una mujer de padecer un cáncer de mama a lo largo de su vida es de 1 sobre 19 a los 74 años. El aumento de la incidencia puede ser debido al aumento de los factores de riesgo y asimismo al número creciente de mujeres sometidas a mamografías y las campañas de cribado.

El estudio Cancer Incidence in Five Continents nos da tasas para España que varían entre 99.7 (Girona) y 60,9 (Granada) x 100.000 mujeres año en 2002. Como dato de referencia, se calcula que una de cada 15-20 mujeres españolas desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida. En la Comunidad Valenciana, de acuerdo con las tasas citadas y la tendencia observada, se estima que en los próximos años se diagnosticarán una media de 1350 casos nuevos anuales<sup>54</sup>.

Esta tendencia de aumento leve pero progresivo, ocurre en la mayoría de países, siendo más importante el incremento en aquellas poblaciones que tenían previamente las tasas más bajas, así se ha observado un aumento del 3,2% anual en las mujeres chinas de Singapur<sup>5</sup>.

### 1.6.2 Mortalidad

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte en las mujeres a escala mundial. En el año 2002 fallecieron 411.000 personas a causa de la enfermedad<sup>5</sup>.

Sin embargo, en EEUU la tasa de mortalidad se ha reducido desde 1990:

- Entre 1975 y 1990, la tasa se incrementaba en un 0.4% anualmente.
- Entre 1990 y 2002, la tasa ha decrecido un 2.3% anualmente.

Aún así, la tasa de mortalidad global en EEUU durante 2002 fue de 26 x 100.000<sup>13</sup>.

En Europa, las tasas más elevadas por cáncer de mama se han observado en el Norte de Europa, mientras que nuestro país se sitúa comparativamente en un nivel de los más bajos de Europa, junto a Rusia y Grecia, lo que coincide con el nivel de desarrollo socio-económico<sup>16,40</sup>.

La mortalidad por cáncer de mama en España experimentó un ascenso durante los años 80 al 93, ya que pasó de 19,19 casos por 100.000 mujeres en 1980 a 24,22 casos por 100.000 mujeres en 1990 y a 24,75 casos por 100.000 mujeres en 1995<sup>17</sup>. Esta tendencia se ha invertido, ya que durante los siguientes años fue disminuyendo hasta el 19,2 del año 2006<sup>38,39,41</sup>.

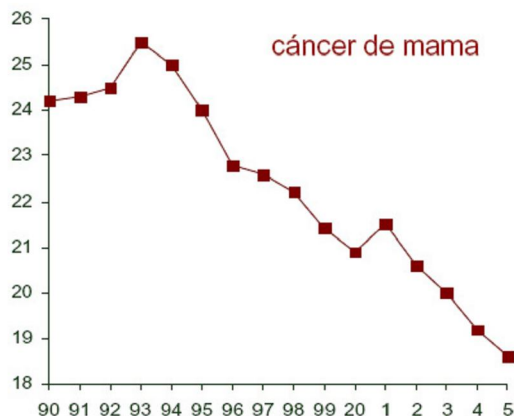


Figura 1.4. Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer de mama en España.

El estudio de la mortalidad por cáncer de mama en España<sup>13</sup> demuestra que existe variabilidad, con tasas más elevadas en Canarias, Baleares, Cataluña y Valencia, asociándose de manera positiva la mortalidad con el nivel socio-económico<sup>41</sup>.

### 1.6.3 Supervivencia

El análisis de la supervivencia presenta asimismo una amplia variabilidad como queda reflejado en el estudio EURO CARE-4, un análisis multivariable de los datos poblacionales de distintos estudios, dando como resultado una supervivencia global a los 5 años en Europa de 81.60% para las pacientes diagnosticadas entre 1995-1999. La supervivencia relativa más elevada a los 5 años corresponde a Islandia (90.12%) seguida de Finlandia (86.64%), Suecia (86.18%), Francia (85.32%) e Italia (84.55%) y la más baja se ha observado en República Checa (73.02%), Eslovenia (75.35%) e Irlanda (75.82%). España se sitúa en el noveno lugar con una supervivencia del 82.61%<sup>42</sup>.

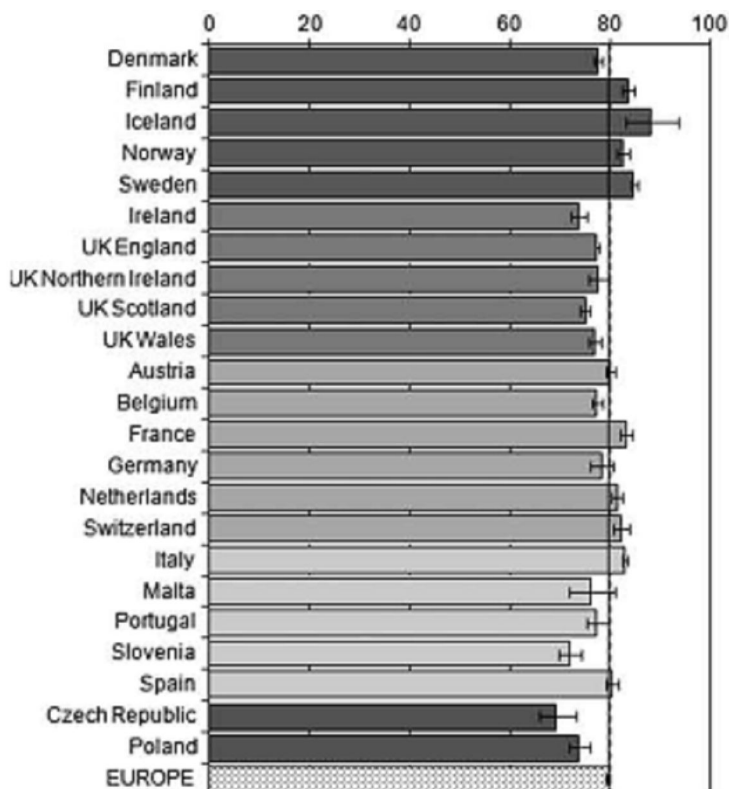


Figura 1.5. Supervivencia relativa a los 5 años en Europa (%), personas.

Las mujeres con edades entre 45 y 54 años en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia más elevada en el conjunto de países del estudio (85.85%)<sup>42</sup>.

Por otra parte, el pronóstico del cáncer de mama depende de su estadio en el momento del diagnóstico; las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre 84% en las mujeres diagnosticadas con enfermedad en el estadio I y el 18% en las mujeres diagnosticadas con enfermedad en estadio IV <sup>43,44</sup>.



## 1.7 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Las primeras causas de mortalidad en la Comunidad Valenciana se han mantenido bastante estables en los últimos años. Los datos de mortalidad, obtenidos de los certificados de defunción, indican que en la Comunidad Valenciana, las muertes por cáncer en 2005 fueron 10.230 (25.42% del total), de ellas 6.349 hombres (30.27%) y 3.881 mujeres (20.15%). Con ello, la mortalidad por tumores malignos ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte, tras las enfermedades cardiovasculares<sup>45</sup>. (Tabla 3.6)

	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
A. Circulatorio	6.420	30.60	7.530	39.09	13.950	34.67
Tumores malignos	6.349	30.27	3.881	20.15	10.230	25.42
A. Respiratorio	2.664	12.70	1.846	9.58	4.510	11.21
A. Digestivo	1.121	5.34	943	4.90	2.064	5.13
Causa externa	1.197	5.71	464	2.41	1.661	4.13
Endocrino-metabólica	544	2.59	861	4.47	1.405	3.49
Trastornos mentales	455	2.17	860	4.46	1.315	3.27
Otras	2.228	10.62	2.877	14.94	5.105	12.69
Total	20.978	100.00	19.262	100.00	40.240	100.00

Tabla 1.1 Causas de muerte en la Comunidad Valenciana. 2005.

En la distribución por localizaciones tumorales, el cáncer de mama ocupa el tercer lugar en la mortalidad tumoral global (601 casos). (Figura.1.6)

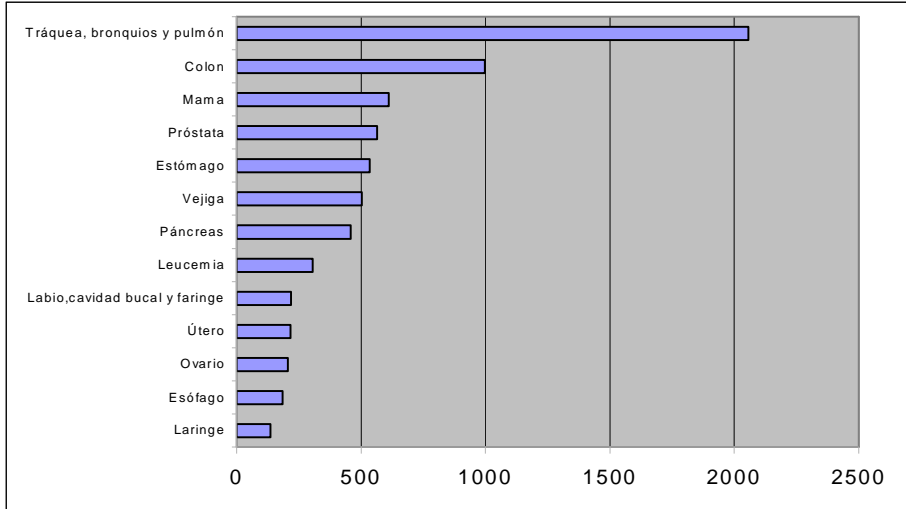


Figura 1.6 Distribución por localizaciones tumorales en la Comunidad Valenciana. 2005

En el sexo femenino, predominan, por este orden, los tumores malignos de mama, colon, pulmón y páncreas. (Figura 1.7).

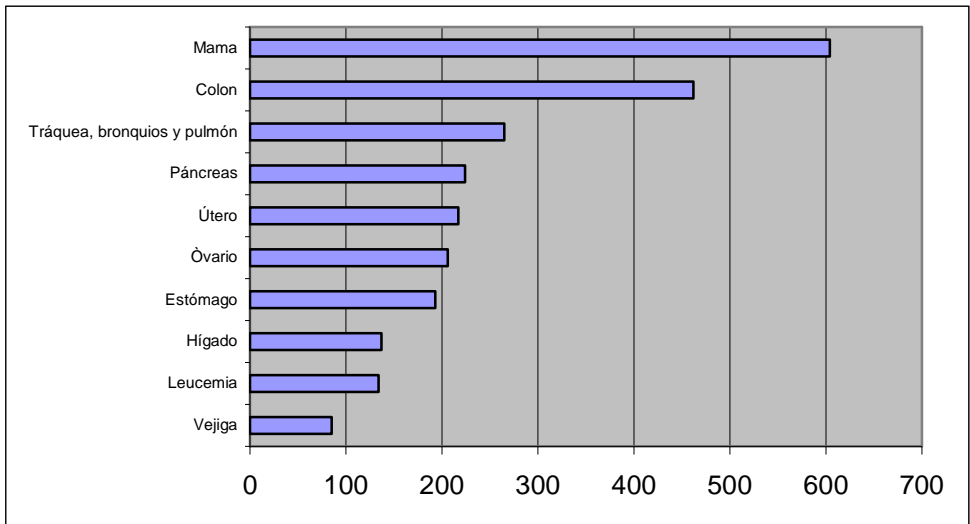


Figura 1.7 Distribución por localizaciones tumorales en sexo femenino en la Comunidad Valenciana. 2005

La proporción de las muertes debidas al cáncer y con ello las tasas de mortalidad tumoral, han experimentado un gran incremento desde la década de los años 50.

Los tumores son la segunda causa de muerte en mujeres, siendo en 2005 el de mama el más común. (22.82%)<sup>45</sup>. En 1999 la tasa ajustada fue de 20.9 por 100000 mujeres<sup>46</sup>.

Los nuevos casos calculados en Valencia para 2001 fueron de aproximadamente 1400 al año, aumentando a casi 2000 en 2006. Las tasas de incidencia y mortalidad han ido aumentando en las últimas décadas, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, aunque en los últimos años se observa una discreta tendencia a la disminución de la mortalidad<sup>47</sup>.

De hecho, según el Registro de Mortalidad de la Comunidad Valenciana, las tasas de mortalidad por cáncer de mama presentan una tendencia a la disminución con un descenso porcentual del 6.01% en el periodo 1991-99<sup>48</sup>.

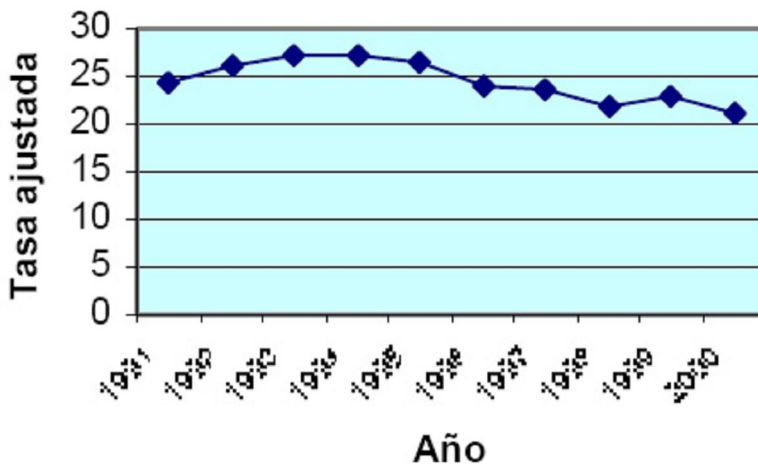


Figura.1.8 Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer de mama en la Comunidad Valenciana.

La tendencia espacial en la mortalidad por cáncer de mama parece seguir un patrón de concentración en el centro de la Comunidad Valenciana,

mayor conforme los municipios se sitúan más al sur e interior de la provincia de Valencia<sup>46</sup>.

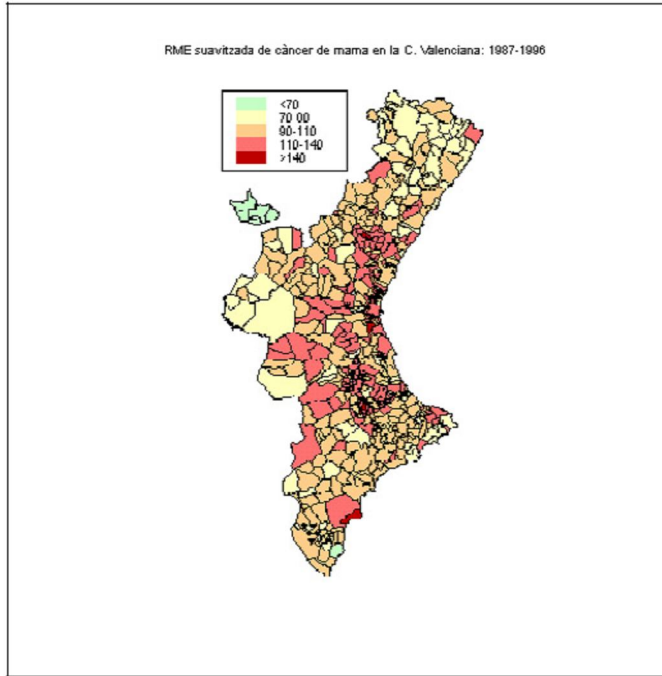


Figura.1.9 RME suavizada de cáncer de mama en la Comunidad Valenciana 1987-1996.

## **1.8 PROGRAMA DE CRIBADO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA**

### **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo general del programa es obtener una reducción del 30% en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres sometidas a cribado, mediante el acceso de las mujeres entre 45 y 69 años a examen de sus mamas (mamografía y exploración clínica selectiva) cada dos años y, en caso de que se sospeche un cáncer, a confirmación diagnóstica y tratamiento en la atención especializada<sup>49</sup>.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Lograr una participación en el programa por parte de las mujeres citadas de al menos un 70%, según las características de cada una de las áreas de salud a estudio.
- En estudios sucesivos, lograr que exista una continuidad de al menos un 75%, del primer estudio al segundo.
- Asegurar un nivel de calidad adecuado en características técnicas de las mamografías, tasas de detección de cáncer, relación de biopsias malignas/benignas, tamaño y afectación ganglionar de las lesiones detectadas.
- Garantizar la coordinación adecuada entre los servicios diagnósticos, analíticos, clínicos y quirúrgicos, etc., para asegurar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento correctos de los casos detectados, en el menor intervalo de tiempo.
- Desarrollar estudios epidemiológicos acerca de factores de riesgo, para evaluar la metodología del estudio, etc.
- El programa ha adoptado como objetivos intermedios los recomendados por la Comisión Europea en su "European guidelines for quality assurance in mammography screening 3rd. Edition"

## METODOLOGÍA

### **Población diana**

La situación ideal para realizar un cribado sería seleccionar, basándonos en los factores de riesgo, un subgrupo de mujeres pequeño en el que se incluyesen la mayoría de los casos con cáncer, pero hasta el momento, los conocimientos científicos no permiten esa selección, dado que más de la mitad de los cánceres de mama ocurren en mujeres que no presentan ninguno de los factores que se han propuesto. El único criterio válido para indicar el estudio es la edad, en función de la incidencia del cáncer de mama y la sensibilidad del test diagnóstico (la mamografía). Sin embargo, no existe unanimidad en la literatura en cuanto a la edad idónea para participar en programas de diagnóstico precoz, oscilando entre los 40-50 años para iniciar los estudios y los 60-75 para dejarlos.

Siguiendo las recomendaciones de diferentes grupos de expertos y la experiencia de otros programas en España, se consideró adecuado en el comienzo del programa estudiar aquellas mujeres con edad comprendida entre 45 y 69 años. Con esta elección, la población diana total en nuestra Comunidad comprende unas 525.000 mujeres

### **Citación**

El programa se basa en la citación de base poblacional y para ello se realizan las siguientes fases:

- Obtención de los listados nominales de las mujeres de 40-69 años del área de salud donde se va a realizar el cribado.
- Información, a través de una carta nominal dirigida a todas las mujeres de la población diana, acerca de la puesta en marcha del programa.

Establecimiento de un calendario de citaciones que debe recoger los siguientes apartados:

- Carta de citación personalizada a cada mujer, indicándole el día, hora y dirección a donde tiene que acudir.

- Recitaciones. En caso de que no acuda a la primera citación, se le volverá a citar para otro día y hora al finalizar el estudio de la zona

## **Estudios**

En la actualidad, existe acuerdo general en que la mamografía es el único test adecuado para ser empleado como prueba única en programas de prevención de cáncer de mama.

En este programa se adoptan las siguientes pruebas:

- Mamografía bilateral, en doble proyección (cráneo-caudal y oblicua-medio-lateral) en la primera vuelta, y proyección única (oblicua-medio-lateral) en vueltas sucesivas.
- Se realiza una primera lectura mamográfica por el médico o radiólogo de la unidad, y una segunda lectura por otro radiólogo de forma independiente, en caso de desacuerdo se realiza una lectura conjunta.
- Exploración clínica. Se realizará cuando la mujer refiere alguna sintomatología, o tiene antecedentes familiares de cáncer de mama, o por los hallazgos radiológicos.
- Ante sospecha de patología (imágenes sospechosas como nódulos, calcificaciones, etc.), las mujeres serán estudiadas según el protocolo diagnóstico

## **Intervalo entre los estudios**

En el cáncer de mama existe una gran variabilidad en el tiempo de duplicación, que oscila entre pocos días (en el carcinoma inflamatorio) y casi un año, con predominio de los casos de crecimiento lento. Esto explica que un cáncer de mama tarde entre 2 y 20 años en alcanzar el tamaño de un centímetro.

En este Programa se propone un intervalo entre estudios de dos años, como la mayoría de programas de este tipo que se están desarrollando actualmente en Europa.

Un punto controvertido es el intervalo recomendable para las mujeres que están en tratamiento hormonal sustitutivo. No hay evidencia suficiente de que requieran un periodo de estudio más breve que el general, por lo que en nuestro programa, como en el resto de España, se les cita cada dos años. No obstante, algunas sociedades profesionales recomiendan intervalos más cortos, por lo que es preciso mantenerse a la expectativa de la información científica que pueda confirmar o modificar el criterio actual.

En resumen, el programa se dirige a mujeres entre los 45 y 69 años, y consiste en una mamografía bilateral, de doble proyección en la primera vuelta (cráneo-caudal y oblicua-medio-lateral) y proyección única (oblicua-medio-lateral) en vueltas sucesivas, y exploración clínica selectiva, con intervalos de dos años.



## **1.9 FACTORES DE RIESGO**

El cáncer de mama parece ser debido a multitud de factores epidemiológicos de los que existe un alto nivel de conocimiento, aunque se sabe poco de cómo interactúan y todavía menos de cómo su presencia debería influir en las recomendaciones y estrategias de prevención<sup>16</sup>.

Son pocos los factores de riesgo que tienen una prevalencia más alta del 10-15%, sin embargo, algunos, a pesar de ser poco prevalentes, comportan un alto riesgo de padecer la enfermedad.

El estudio epidemiológico de los factores de riesgo de cáncer de mama tiene cada vez mayor interés, porque su conocimiento e implicación nos puede ayudar en la prevención primaria y por otra parte, puede permitirnos establecer el riesgo individual para cada paciente.

Hay que tener en cuenta, además, que solo el 30% de los cánceres pueden ser atribuibles a los factores de riesgo conocidos<sup>50</sup>.

### **1.9.1 Edad**

La edad es el factor de riesgo individual más importante. El cáncer de mama aumenta rápidamente con la edad durante los años fértiles y posteriormente, continúa incrementándose más lentamente<sup>15,51</sup>. Andersen<sup>56</sup>, en 1974 concluye que hay una doble causa, al observar en su estudio una curva bimodal; la heredable por mutación genética en pacientes jóvenes y la adquirida por estímulos carcinogénicos en pacientes mayores, confirmados posteriormente por King en 1980<sup>57</sup>.

Los descubrimientos sugieren un papel determinante de las hormonas reproductivas en la etiología del cáncer de mama, puesto que los cánceres no hormono-dependientes no presentan un aumento menos acusado del riesgo cuando se llega a la edad de la menopausia<sup>52</sup>.

El pico de incidencia de cáncer de mama en Estados Unidos se presenta en mujeres entre 75-79 años. Y de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama (CM) entre 1996 y 2000, el 44.2% tenían 65 años o más y el 22.5% tenían 75 o más<sup>53</sup>.

De todas formas, se desconoce si estas diferencias en la incidencia de cáncer según la edad pueden ser debidas a la acumulación de factores de riesgo a lo largo de la vida de la mujer o a un estímulo oncogénico que inicia el proceso con mayor frecuencia en la mujer con edad avanzada<sup>55</sup>.

### **1.9.2 Ocupación laboral**

Varios estudios han demostrado que las mujeres de nivel socioeconómico más bajo (incluyendo amas de casa y trabajos no cualificados) con cáncer de mama tienen una peor supervivencia<sup>56,57</sup>. La supervivencia a largo tiempo depende fundamentalmente del estadio de la enfermedad y el momento del diagnóstico. Otros estudios han obtenido resultados que reflejan diferente progresión del tumor según la clase social<sup>58</sup>, aunque no todos lo demuestran<sup>59</sup>.

En el estudio de Danø et al., se observó un gradiente inverso en el riesgo de desarrollar cancer de mama en función del nivel socioeconómico, siendo el riesgo para las mujeres con estudios superiores un 74% superior al las mujeres que trabajaban en la agricultura<sup>60</sup>.

### **1.9.3 Raza**

La raza y la etnia modifican el riesgo de cáncer de mama. Así, el cáncer de mama es más frecuente en las mujeres afroamericanas con menos de 50 años con respecto a las mujeres blancas<sup>9</sup>, en las primeras se presenta en estadíos más avanzados y la mortalidad es 1,41 veces mayor<sup>61</sup> y estas diferencias no son ni explicables ni atribuibles a las diferencias socioeconómicas ni al acceso a recursos sanitarios<sup>61,62</sup>.

### **1.9.4 Tamaño corporal, peso y aumento de peso**

En estudios con animales, la restricción de alimentos energéticos redujo la incidencia de tumor de mama en ratones. La relación es difícil de evaluar en humanos. Pero, la altura está positivamente correlacionada con tasas de cáncer de mama, apoyando la hipótesis de que el consumo de

energía durante la infancia y la adolescencia puede influir en las tasas de cáncer de mama décadas después<sup>9</sup>.

Factores nutricionales (en particular el balance energético) parecen ser determinantes en la edad de la menarquia. En estudios prospectivos entre mujeres jóvenes, los mayores predictores de la edad de la menarquia eran el peso, la talla y la grasa corporal<sup>120</sup>.

Extensos estudios realizados en Estados Unidos y Europa han demostrado que la obesidad y el aumento de peso incrementan el riesgo de CM entre mujeres postmenopáusicas. El riesgo es particularmente evidente entre mujeres obesas que no han tomado terapia hormonal con riesgo relativo (RR) por encima de 2<sup>121,122</sup>, ya que la obesidad no está asociada con riesgo entre mujeres que habitualmente llevan tratamiento hormonal sustitutivo (THS)<sup>123</sup>. Sin embargo, entre mujeres premenopáusicas la obesidad disminuye el riesgo de CM, aunque el mecanismo todavía es desconocido<sup>121</sup>. Uno de los mecanismos plausibles para el aumento del riesgo en mujeres postmenopáusicas se debe a un incremento de las hormonas sexuales, particularmente los estrógenos<sup>124</sup>. El exceso de grasa en mujeres aumenta la producción de estrógenos por aromatización extraglandular de la androstediona en plasma a estrona<sup>74</sup>.

La obesidad y la distribución de grasa también se han estudiado como factor de riesgo de cáncer de mama. Se ha descrito una asociación positiva entre el peso a los 30 años de edad y el riesgo de cáncer de mama<sup>125</sup>. La ganancia de peso (más de 20 Kg) desde los 18 años es un factor de riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica no sometida a THS<sup>126</sup> con un RR: 1,99 (IC95%: 1,43-2,76).

### **1.9.5 Historia familiar de cáncer de mama**

Los factores hereditarios son decisivos en un 5-10% del total de casos de cáncer de mama, alcanzando un 30% en los tumores diagnosticados antes de los 30 años<sup>76</sup>. Se han calculado los riesgos empíricos de cáncer de mama sobre la base de los antecedentes familiares;

así, por ejemplo, con una, dos o más parientes de primer grado afectados de cáncer de mama, el riesgo oscila entre 1.8 y 3.9<sup>91</sup>.

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son las responsables de aproximadamente el 80-90% de todos los cánceres hereditarios, siendo poco frecuente en los cánceres esporádicos<sup>92</sup>. Sin embargo, aproximadamente un 5-10% de los cánceres de mama pueden ser atribuibles a una alteración a nivel del BRCA1 o del BRCA2<sup>51</sup>. Las mutaciones germinales en BRCA1 son responsables de un 42% de los casos de agregación familiar exclusiva de cáncer de mama y un 80% de los casos de herencia de cáncer de mama-ovario<sup>93,94</sup>. Mutaciones en BRCA2 son las causantes de otro 10-30% de los casos de agregación familiar de cáncer de mama exclusivamente, pero no parece estar relacionado con el desarrollo de la neoplasia<sup>95</sup>.

Por otra parte, actualmente, y en contra de lo que se sospechaba, las alteraciones de BRCA1 y BRCA2 no pueden explicar la mayoría de los síndromes familiares que cursan con CM temprano<sup>96</sup>.

Por último, los caracteres clínicos de la agregación familiar del cáncer de mama son:

- Madre o hermana con cáncer de mama en edad interior a los 40 años.
- Madre o hermanas con cáncer de mama antes de los 50 años y otro pariente cercano del mismo lado de la familia con cáncer de mama, ovario, endometrio o cáncer colorrectal o un sarcoma antes de los 65 años de edad.
- Madre o hermana con cáncer de mama en las edades de 50-65 años y otro pariente cercano en el mismo lado de la familia con cáncer de mama, ovario, endometrio o colorrectal o un sarcoma antes de los 50 años de edad.
- Madre o hermana con un doble cáncer primario (de la mama y algún otro de ovario, colon, endometrio o un sarcoma). Por lo menos uno

de los tumores se presentó antes de los 50 años de edad y el cáncer de mama se presentó antes de los 65 años de edad.

- Historia familiar dominante de cáncer de mama. Cuatro o más casos de mama u ovario o ambos en el mismo lado de la familia a cualquier edad.
- Historia de neoplasias relacionadas en la madre o el padre (colorrectal, ovario o endometrio o un sarcoma antes de los 50 años de edad) y por lo menos, uno de los parientes de primer grado desarrolló cáncer de mama antes de los 50 años de edad.

Dos o más cánceres de los tipos relacionados (mama, ovario, colorrectal, endometrio o sarcoma) en los parientes cercanos del lado paterno. no necesariamente incluyendo al padre, con uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años de edad<sup>51</sup>.

#### **1.9.6 Patología mamaria benigna**

La mama es susceptible de numerosas enfermedades benignas. Más de la mitad de las mujeres desarrollarán alguna forma de patología benigna de mama después de los 20 años.

Aunque una historia de patología benigna de mama indica algún incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, sólo una pequeña fracción de las diagnosticadas desarrollará alguna vez la enfermedad maligna<sup>87</sup>.

El antecedente de patología mamaria benigna se considera un factor de riesgo especialmente en aquellas pacientes que habían requerido una biopsia para confirmar histológicamente, con una incidencia 1.4-2.7 mayor que en la población general<sup>88</sup>.

La clasificación universalmente aceptada de las lesiones mamarias benignas es la Dupont<sup>89</sup>, que se actualizó en 1998 por el College of American Pathologists clasificándolas en función del riesgo de desarrollar carcinoma<sup>90</sup>.

Las lesiones mamarias benignas se clasifican en proliferativas o no proliferativas con o sin atipia. Las lesiones mamarias no proliferativas son quistes, ectasia ductal e hiperplasia leve. En la paciente sin historia familiar no presentan un aumento del riesgo (RR: 0.9-1,0). El antecedente de fibroadenoma en cambio es un factor independiente de riesgo de cáncer de mama con RR 1,7-2,1 pero, que sería mínimo en aquellos casos en que no hay cambios proliferativos en el parénquima circundante al fibroadenoma<sup>90</sup>.

La paciente con lesiones proliferativas sin atipias presenta un aumento del riesgo con un RR que varía en las referencias bibliográficas entre 1,5-1,9. Este riesgo aumenta en los casos en que existe además historia familiar de cáncer de mama (RR:2,4-2,7). En los casos de fibroadenoma complejo (fibroadenoma con grandes quistes, adenosis esclerosante, calcificaciones o cambios papilares apocrinos) el RR aumenta a 3,1<sup>90</sup>.

### **1.9.7 Historia ginecológica**

La mayoría de factores de riesgo conocidos se asocian con la historia ginecológica de la mujer, con los fenómenos reproductivos y con las alteraciones endocrinológicas.

Subyace el concepto de que las hormonas ováricas inician el desarrollo de la mama y que los ciclos menstruales mensuales inducen una proliferación regular de las células mamarias. Este patrón de división celular finaliza con una menopausia natural, indicando el cese de la ovulación y los periodos menstruales<sup>9</sup>.

#### **1.9.7.1 Edad menarquia**

La menarquia representa la maduración hormonal de la mujer, y el comienzo de los ciclos hormonales mensuales que inducen la ovulación, menstruación y proliferación celular tanto en la mama como en el endometrio<sup>9</sup>.

La menarquia precoz es una variable que se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, sobretodo en mujeres diagnosticadas a una edad temprana (antes de los 55 años o de la menopausia) en comparación con las que han sido diagnosticadas más tarde (después de los 55 años o tras la menopausia)<sup>63</sup>. Se ha demostrado en diversos estudios que el riesgo de CM decrece alrededor de un 9% (Índice de Confianza al 95% (IC95%) 7-11%) por cada año adicional en la edad de la menarquia para cánceres detectados antes de la menopausia, y alrededor de un 4% para aquellos diagnosticados más tarde<sup>63</sup>.

Este aumento del riesgo en la menarquia precoz es especialmente importante en las mujeres nulíparas como se ha demostrado en un estudio caso-control holandés<sup>64</sup> con un RR de 2,2 en las mujeres con menarquia antes de los 12 años. En el estudio de Fioretti se obtuvo que la edad de la menarquia mayor de 15 años presentaba un riesgo menor de desarrollar CM en mujeres nulíparas premenopáusicas<sup>65</sup>.

La edad de la menarquia por otra parte esta influenciada por el peso, la talla, la actividad física y el balance energético, y se acompaña de aumentos plasmáticos de hormona foliculo-estimulante y del estradiol libre<sup>66</sup>.

Algunos estudios sugieren que los niveles hormonales pueden ser mayores durante los años reproductivos en mujeres que han tenido la menarquia precoz. Además, la menarquia precoz va asociada con un aumento del número de ciclos menstruales en la vida y se aumenta el tiempo de exposición a hormonas endógenas. Aunque la influencia de los niveles de hormonas ováricas o sus características cíclicas en el cáncer de mama está por determinar, parece que ambos juegan un papel<sup>67</sup>.

### **1.9.7.2 Edad menopausia**

La edad de la menopausia tardía aumenta el número de ciclos ovulatorios y, por tanto, puede aumentar el riesgo de desarrollar CM<sup>10</sup>. Las mujeres con menopausia después de los 55 años tienen un 50% de

aumento del riesgo de CM con respecto al grupo control<sup>68</sup>. Se ha demostrado que el riesgo aumenta aproximadamente un 3% por cada año que se incrementa la edad de la menopausia<sup>69</sup>.

Por otra parte las mujeres con menopausia antes de los 45 años presentan una disminución del riesgo de CM. La menopausia precoz, pero especialmente la menopausia quirúrgica antes de los 40 años, tiene un fuerte efecto protector frente al cáncer de mama con un 40% menos de riesgo<sup>70</sup>.

La reducción del riesgo con la menopausia precoz probablemente es debida al cese de la división celular de la mama con la finalización de los ciclos menstruales y el descenso de los niveles hormonales<sup>9</sup>.

### **1.9.7.3 Duración y regularidad del ciclo menstrual**

Ciclos cortos han sido relacionados con un aumento del riesgo de cáncer de mama, aunque no todos los estudios defienden esta afirmación. La asociación se debe, quizás a que el ciclo corto está asociado con un gran número de ciclos durante la vida, más tiempo con estrógenos y progestágenos en niveles altos. Ciclos largos o irregulares pueden estar relacionados con un menor riesgo<sup>71,72</sup>.

Las anomalías en el ciclo menstrual de la mujer se han estudiado también desde el punto de vista epidemiológico en relación con el cáncer de mama. Los ciclos de más 39 días se han asociado con una disminución del riesgo de cáncer de mama<sup>71</sup> lo que puede atribuirse a que la reducida exposición a los ciclos ovulatorios tiene un efecto protector. Por otra parte los largos períodos menstruales en los 5 años posteriores a la menarquia y el acné durante la adolescencia se han asociado con un aumento significativo del cáncer de mama<sup>73</sup>.

### **1.9.7.4 Embarazo y edad del primer embarazo**

En algunos estudios, tener el primer hijo antes de los 30 años reduce el riesgo de CM alrededor del 50% comparado con mujeres



nulíparas<sup>74</sup>. Este riesgo se hace evidente a partir de los 40-45 años, pero no para los cánceres de mama diagnosticados a edad temprana<sup>75</sup>.

El embarazo a término o con feto viable en la mujer joven, especialmente antes de los 20 años, reduce de manera significativa el riesgo de cáncer mamario en la mayoría de estudios revisados.

En un estudio caso-control en España, se se obtiene una odds-ratio (OR) de 3,5<sup>76</sup> para las mujeres con edad de embarazo avanzada. Se ha observado que existe un aumento del riesgo del 40% entre las mujeres con un primer parto después de los 35 años, con respecto a las mujeres que parieron antes de los 20 años<sup>51</sup>. Es interesante, que mujeres con su primer hijo después de los 35 años tienen todavía mayor riesgo que las mujeres nulíparas en algunos estudios<sup>77</sup>. Por otra parte en aquellos casos en que ha existido una gestación precoz y se detecta un cáncer de mama el pronóstico es peor<sup>78</sup>.

La reducción del riesgo después de un nacimiento comparado con la nuliparidad no es inmediata, sino que tarda 10-15 años en manifestarse<sup>9</sup>. Se ha descrito que el embarazo a término puede producir un aumento transitorio del riesgo de cáncer de mama especialmente en los 3-10 años posteriores, lo que contrasta con los efectos beneficiosos descritos de la gestación<sup>79</sup>. Este aumento de riesgo puede ser debido a la proliferación celular mamaria durante el primer embarazo para diferenciarse en células mamarias maduras preparadas para la lactancia; esto puede provocar el crecimiento de células mutadas. El alargamiento del intervalo desde la menarquia al primer embarazo parece agravar el efecto adverso del primer embarazo<sup>9</sup>.

#### **1.9.7.5 Número de hijos**

El numero de hijos es una variable reproductiva que probablemente esta interrelacionada con las demás variables descritas, ya que los resultados son dispares y están en relación con los grupos estudiados. Así, se ha observado un efecto protector frente al cáncer de mama en mujeres

con más de 3 gestaciones a término<sup>76</sup> después de homogeneizar las demás variables reproductivas. Otros estudios no encuentran asociación entre el número de hijos y el riesgo <sup>78</sup>, o esta variable no es independiente de la edad de primer primer hijo<sup>9</sup>.

#### **1.9.7.6 Aborto**

Se ha hipotetizado que el aborto interrumpe el proceso de diferenciación de las células mamarias, que sucede alrededor del tercer mes de embarazo, lo que las hace más susceptibles de adquirir malignidad y aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>9</sup>.

El riesgo protector de la gestación a término no se observa en las gestaciones que terminan en aborto espontáneo o inducido<sup>80</sup> produciéndose un leve aumento del riesgo especialmente en el aborto inducido<sup>81</sup> en algunos estudios caso-control, aunque en otros no se encuentra asociación. En un meta-análisis de 23 estudios, se observa un aumento global del riesgo con una OR de 1,3. Este aumento, aunque muy leve debido a la alta incidencia de aborto inducido, puede tener repercusión en algunos países en el aumento en la incidencia de cáncer de mama<sup>82</sup>.

#### **1.9.7.7 Lactancia**

La lactancia materna ha sido considerada durante muchos años como un factor protector frente al cáncer de mama, siendo en la actualidad un tema de debate debido a los resultados contradictorios y a la probable asociación con otros factores reproductivos. El hecho es que las tasas de incidencia son menores en poblaciones donde la lactancia es más común y de más larga duración<sup>83</sup>.

El interés de la lactancia materna se debe a que es una variable controlable en la prevención primaria del cáncer de mama. La lactancia materna podría modificar la biología de las neoplasias que aparecen posteriormente porque se ha observado que la lactancia prolongada (más de 52 semanas) se asocia con una reducción significativa del CM. El riesgo

relativo de CM decrece 4.3% cada 12 meses de lactancia. Se ha estimado que la incidencia de CM en países desarrollados podría reducirse a la mitad si se prolongará la duración de la lactancia<sup>84</sup>.

Por el contrario, en algunos estudios caso-control no se ha encontrado que la lactancia sea un factor protector<sup>76</sup>.

Una revisión de 47 estudios llevados a cabo en 30 países con 50.000 mujeres con CM y 97.000 controles, sugiere que la lactancia puede ser la responsable de 2/3 de la reducción del CM<sup>85</sup>. Otros estudios han encontrado, asimismo, que el efecto protector de la lactancia materna se produce en mujeres premenopáusicas<sup>86</sup>.

#### **1.9.7.8 Anticonceptivos orales**

En las últimas décadas se han realizados múltiples estudios epidemiológicos sobre la asociación entre anticonceptivos orales (ACO) y cáncer de mama con resultados dispares. En 1996, el Collaborative Group on Hormonal Factors publicó un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos donde se describió un ligero aumento del riesgo en mujeres que tomaban ACO combinados, independientemente de la dosis, la edad del primer uso, la duración del tratamiento, la edad del diagnóstico o la historia familiar de CM<sup>69,97</sup>.

El análisis de los estudios más recientes nos da resultados contradictorios, y al menos 4 estudios no han encontrado evidencia de un incremento del riesgo de CM contralateral entre mujeres que usaron ACO<sup>98-101</sup>. El estudio Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (CARE) tampoco encontró asociación<sup>102</sup>.

Parecen existir diferencias entre esta asociación según los grupos de edad. Así Wingo<sup>103</sup>, en un estudio caso-control encuentra un moderado aumento del riesgo en las mujeres sometidas a tratamiento con ACO con edades entre 20-34 años (OR 1,4; IC95%: 1,0-2,1), efecto que desaparece en los demás grupos de edad.

La larga duración del tratamiento presenta también resultados dispares aunque se observa un leve aumento del riesgo en tratamientos superiores a 10 años, que no es significativo en otros estudios<sup>104</sup>. El uso antes de la primera gestación o entre las nulíparas parece no asociarse a un aumento del riesgo<sup>105</sup>. En la mayoría de estudios previos el riesgo parecía detectarse en pacientes usuarias en la actualidad o en el período inmediatamente posterior, desapareciendo este riesgo a partir de los 10 años; así La Vecchia<sup>106</sup>, ha encontrado una OR de 1,6 para las mujeres que han abandonado el tratamiento entre 1-4 años y 1,7 entre 5-9 años, desapareciendo el riesgo a partir de los 10 años. Con respecto a la pauta hormonal utilizada parece no haberse detectado diferencias.

El estudio del Collaborative Group on Hormonal Factors concluye:

1. Existe un discreto pero significativo aumento del riesgo en usuarias actuales y en los 10 años posteriores a su uso. En usuarias en la actualidad el RR es 1,24 (IC95%: 1,15-1,33), en las mujeres que han terminado el tratamiento 1-4 años previamente el RR es 1,16 y cuando han transcurrido 5-9 años es de 1,07.

2. No existe aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que tomaron ACO dejándolos en los 10 años anteriores (RR 1,01; IC95%: 0,96-1,05).

3. Los cánceres de mama que aparecen en mujeres usuarias de ACO tienen un mejor pronóstico por ser menos avanzados clínicamente.

Podríamos concluir diciendo que el riesgo de cáncer de mama asociado a los ACO es pequeño y sólo tiene interés epidemiológico en mujeres jóvenes y con uso prolongado<sup>107</sup>.

#### **1.9.7.9 Tratamiento hormonal sustitutivo**

El riesgo de cáncer de mama en las mujeres sometidas a THS después de la menopausia es uno de los temas más controvertidos y que ha generado un elevado número de estudios caso-control, estudios de cohortes y meta-análisis con resultados contradictorios. La difusión de estos

resultados en la literatura no médica ha creado confusión y el que muchas mujeres decidan suspender o no iniciar el THS.

La asociación de gestágenos al tratamiento estrogénico tiene el objetivo de disminuir el riesgo de cáncer endometrial y la acción que tienen sobre la mama es controvertida, ya que se ha visto en experimentación animal que la administración previa al agente carcinógeno inhibe el crecimiento tumoral<sup>108</sup>. Por otra parte los gestágenos pueden estimular o inhibir el crecimiento tumoral según la dosis y el modelo animal. Se ha postulado que los gestágenos por su capacidad de aumentar la proliferación celular podrían acelerar el crecimiento de tumores ocultos, sin embargo, en estudios de la actividad contraceptiva del acetato de medroxiprogesterona no se ha observado aumento del riesgo de cáncer de mama<sup>109</sup>.

Un extenso meta-análisis demostró que un THS de larga duración es responsable de un moderado exceso de tumores de mama por encima de lo esperado en mujeres entre 50 y 70 que no han tomado nunca terapia hormonal (2,6 y 12 por 1000 casos más para 5, 10 y 15 años respectivamente)<sup>110</sup>. Otros estudios concluyen que los tratamientos combinados de estrógeno-progestágeno son carcinogénicos para la mama humana<sup>111</sup>. En función de las dosis, vías de administración, regímenes y moléculas usadas el efecto sobre el riesgo de CM puede variar<sup>112,113</sup>.

Un tema asimismo muy controvertido es el incremento del riesgo al aumentar el número de años de THS. En el seguimiento de las pacientes del "Nurses Health Study" hasta 1992<sup>114</sup> se observa que el RR es de 1,46 para las pacientes sometidas a tratamiento más de 5 años, igual que las que han efectuado más 10 años. Para otros autores<sup>138</sup> el tratamiento durante más de 10 años produce un aumento del riesgo con una OR 2,6 (IC95%: 1,3-5,1). El efecto de los años de duración del tratamiento se produce especialmente en las mujeres según la edad; así Tavani<sup>115</sup> encuentra relación significativa entre años de tratamiento y riesgo sólo en el grupo de mujeres de 65-74 años.

El otro aspecto controvertido son las diferencias entre las diversas pautas utilizadas y tratamientos, especialmente la adición de gestágenos, ya que estas sustancias incluyen una gran familia de moléculas caracterizadas por una diferente capacidad de unión a los receptores androgénicos, por lo que deben ser considerados como agentes terapéuticos distintos. Estudios recientes sugieren que la adición de un progestágeno incrementa el riesgo asociado con regímenes de sólo estrógenos, independientemente del fármaco y del esquema de tratamiento<sup>116,117</sup>.

A pesar de este probable aunque leve aumento del riesgo asociado al THS, cuando se analiza la mortalidad por cáncer de mama en pacientes sometidas a tratamiento se observa que las pacientes tratadas que presentan un cáncer de mama tienen una disminución del 16% en la mortalidad<sup>118</sup>. Los cánceres aparecidos en mujeres que toman o han tomado THS, especialmente con pauta combinada son de menor tamaño, menor afectación ganglionar y mejor pronóstico, lo que puede interpretarse por la detección precoz, aunque se ha demostrado, además que presentan una menor agresividad biológica<sup>15</sup>.

En el momento actual son muchas las mujeres que llegan a la menopausia y que han estado previamente sometidas a tratamiento con anticonceptivos orales. Son escasos los estudios sobre esta doble exposición, pero Brinton<sup>119</sup> en un estudio caso-control encuentra que el uso durante 10 o más años de ACO y posteriormente una pauta de THS durante 3 o más años se asocia a un RR de 3,2 (IC95% 1,4-7,4).

Aunque muchos aspectos de la relación entre TSH y el riesgo de cáncer de mama permanecen sin resolver, han surgido varias áreas de acuerdo.

Sin embargo, los estudios han hallado un aumento del riesgo en dos subgrupos: las mujeres que lo han usado durante largos periodos de tiempo y las de uso corriente<sup>9</sup>.

### 1.9.8 Dieta

La observación de las amplias diferencias en la incidencia de cáncer de mama entre distintos países llevó a la hipótesis de que el consumo de grasas sería un importante factor de riesgo. Sin embargo, han sido muchos los estudios que no han encontrado asociación entre cáncer de mama y las grasas de la dieta, ya que probablemente aparte de las grasas influyen otros factores<sup>127</sup>.

Dos meta-análisis de estudios de cohortes no encuentran asociación significativa entre el consumo de grasas en la dieta y el cáncer de mama<sup>128,129</sup>. En el ensayo WHI se obtuvo un descenso no significativo del riesgo (RR=0.91; IC95%= 0.83-1.02)<sup>130</sup>. Sin embargo, en un reciente estudio prospectivo de 188.736 mujeres postmenopáusicas con 3501 casos de CM invasivo, se observó un pequeño aumento del riesgo en aquellas mujeres con mayor consumo de grasa<sup>131</sup>.

Existen evidencias sin embargo de que una moderada disminución del consumo de grasas podría disminuir el riesgo<sup>132</sup>. Por otra parte una dieta baja en grasas y rica en fibras puede reducir los niveles de estrona y de estradiol sin afectar la ovulación<sup>133</sup>. El efecto de las grasas se produciría porque algunos ácidos grasos poliinsaturados pueden servir de sustratos para la síntesis de prostaglandinas que están implicadas en la tumorigénesis. Sin embargo, otros ácidos grasos (omega 3) pueden actuar como inhibidores de la carcinogénesis y ello explicaría el papel protector frente al cáncer de mama del aceite de oliva<sup>132,133</sup>.

Considerando los resultados de más de 70 estudios el efecto de una dieta grasa sobre el riesgo de CM es pequeño si es que existe<sup>127</sup>.

El consumo de carne se ha asociado asimismo con riesgo de cáncer de mama, el consumo de soja ha demostrado tener un efecto protector, y la leche y los derivados podrían tener también un efecto protector según estudios realizados<sup>127</sup>.

### **1.9.9 Ejercicio**

En un reciente meta-análisis de 50 estudios, el ejercicio físico se ha asociado con una disminución del 20% del riesgo de cáncer de mama dependiendo de la intensidad y de la duración de la actividad, con una reducción del riesgo mayor en postmenopáusicas (30%)<sup>134</sup>. Este efecto podría producirse a través de modificaciones en los niveles de hormonas y de un retraso de la menarquia<sup>135</sup>. Sin embargo, existe gran cantidad de estudios sobre esta asociación en los que los resultados son dispares probablemente debido a la dificultad y variabilidad en la medida de la actividad física y al sesgo debido a las variables implicadas como alimentación y otros hábitos<sup>123</sup>.

### **1.9.10 Tabaco**

El papel del tabaco en el cáncer de mama se ha estudiado intensamente en los últimos años ya que es uno de los pocos factores modificables que podrían contribuir al desarrollo del CM<sup>144</sup>.

En diversos estudios el hábito tabáquico se ha asociado con un aumento de riesgo, sin embargo, los resultados son contradictorios. Así en 2 estudios caso-control no se ha observado asociación entre riesgo de cáncer de mama y hábito de fumar, edad de inicio ni número de cigarrillos diarios<sup>145,146</sup>. Palmer<sup>147</sup>, en el análisis de 2 estudios caso-control encuentra que el consumo de 25 o más cigarrillos al día produce un aumento del riesgo no significativo, excepto para aquellas mujeres que iniciaron el tabaquismo antes de los 16 años, probablemente porque los carcinógenos contenidos en el cigarrillo pueden actuar sobre la mama en desarrollo. Bennicke<sup>148</sup> en un estudio de 6 variables encuentra un aumento significativo del riesgo asociado al tabaquismo durante más de 30 años (OR: 1,6;IC95%: 1,1-2,3).

Recientemente ha despertado gran interés el aumento de riesgo en individuos sometidos a tabaquismo pasivo, así Lash<sup>149</sup> en un estudio caso-



control encuentra que los fumadores pasivos presentan una OR de 2,0 (IC95%: 1,1-3,7) cuando se comparan con antes de los 12 años la OR es de 4,5 (IC95%: 1,2-16) para las fumadoras pasivas y de 7,5 (IC95%: 1,6-36) para las fumadoras activas. Sin embargo, en estudios más recientes esta relación no se observa<sup>144,150</sup>.

### **1.9.11 Alcohol**

Aunque existe controversia en la asociación entre consumo de alcohol y cáncer de mama, se han acumulado evidencias sustanciales para apoyar la existencia de una asociación positiva<sup>9</sup>.

El etanol podría aumentar el riesgo de cáncer por diversos mecanismos, pero probablemente el efecto se produciría por el aumento de los niveles de estradiol en la fase periovulatoria<sup>136,137</sup>. Otro posible mecanismo de acción se debería al efecto del primer metabolito del alcohol, el acetaldehído, produciendo una activación carcinogénica<sup>138</sup>.

En la mayoría de estudios de cohortes y caso-control revisados se observa un discreto aumento del riesgo de cáncer de mama. Los estudios pueden estar influenciados por la asociación del consumo de alcohol con otros hábitos tóxicos como el tabaquismo y las dietas pobres en folato. Se ha sugerido que el riesgo podría asociarse al consumo diario, a la edad de inicio del hábito y la edad de la paciente (pre o postmenopáusica)<sup>139</sup>. El riesgo se incrementa al aumentar la cantidad de alcohol diaria en la mayoría de estudios; así Smith-Warner<sup>135</sup> en un meta-análisis de estudios de cohortes encuentra que el riesgo aumenta de manera lineal y que un incremento de 10 g de alcohol comporta un aumento del riesgo (RR 1,09, IC95%: 1,04.1,1,13). Longnecker<sup>141</sup>, en un caso-control analizó la influencia del consumo anterior y del inicio antes de los 30 años encontrando un aumento del riesgo al aumentar el consumo, pero el inicio del hábito alcohólico antes de los 30 años no es un factor asociado de riesgo.

Por otra parte el consumo moderado de bebidas alcohólicas no se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama<sup>142</sup>. El riesgo

producido por altas dosis diarias de alcohol no difiere cuando analizamos entre mujeres pre y postmenopáusicas<sup>10</sup>. Los cánceres de mama que aparecen en mujeres con hábito alcohólico se presentan en estadios más avanzados<sup>143</sup> y los receptores de estrógenos aumentan al incrementarse el consumo diario de alcohol (más de 30 g/día)<sup>140</sup>.

De todas las posibles asociaciones entre factores dietéticos y riesgo de cáncer de mama, la relación con alcohol es la más consistente<sup>9</sup>.

## **1.10 FACTORES PRONÓSTICOS**

### **Aspecto Generales.**

El uso de factores pronósticos permitiría delimitar el grupo de pacientes con mayor riesgo de recaída, subgrupo de alto riesgo, y que se beneficiaría de un tratamiento adyuvante. En 1896 George Beatson<sup>151</sup> publicó el primer estudio sobre factor pronóstico en el cáncer de mama. Desde entonces ha sido enorme el esfuerzo por encontrar el factor o factores que puedan predecir su pronóstico. Este es uno de los temas más controvertidos en el cáncer de mama, la valoración del pronóstico de la enfermedad, y aún más, la indicación de terapia adyuvante<sup>151</sup>.

Un factor pronóstico es una característica que, por si sola o en combinación con otras, es capaz de dar información sobre la evolución clínica de un paciente. La utilidad clínica de un factor pronóstico depende de una serie de requisitos que se puede resumir como: su cuantificación, ha de ser estandarizable y reproducible. Además, los resultados deben ser fiables cuando se divide por categorías pronosticas y con aplicabilidad a todos los subgrupos de pacientes; su obtención no puede precisar de mucho material histológico y ha de tener una buena capacidad de discriminación pronostica.

De estos factores pronósticos, los patológicos se utilizan en la práctica clínica por varias razones. La información que aportan para el pronóstico individual es la base del tratamiento y puede permitir la estratificación de los pacientes de acuerdo con los regímenes de tratamiento que se pueden usar. Permiten también, la comparación entre grupos de tratamiento con pronóstico similar y ayudan a mejorar la comprensión de la biología del CM, la cual puede permitir el desarrollo de nuevos tratamientos<sup>152</sup>.

### **Clasificación de los Factores Pronósticos.**

Un elemento fundamental en cualquier sistema de clasificación por estadios consiste en la identificación de características objetivas, tanto tumorales como del huésped, que permitan predecir la progresión del

cáncer. Se han identificado numerosos factores clínicos e histopatológicos capaces de predecir la evolución a largo plazo después del tratamiento quirúrgico. Si bien históricamente se han utilizado parámetros clínicos para predecir las posibilidades de supervivencia, en épocas recientes la evaluación patológica del tumor primario y de los ganglios linfáticos locorregionales se han convertido en el método de elección. Tanto los factores clínicos como los factores patológicos capaces de predecir la progresión del tumor y la supervivencia representan componentes esenciales para determinar el pronóstico y el tratamiento, y el sistema en el cual ambos tipos de factores han sido mejor combinados es el sistema de clasificación por estadios<sup>153</sup>.

Existen factores pronósticos claramente probados como ganglios linfáticos, el tipo histológico, el tamaño tumoral, el grado histológico y los receptores hormonales, especialmente los que configuran la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer. Con el desarrollo de la moderna biología celular y molecular, han surgido otros factores (Her2, mutación p53 y niveles de uPA), que están siendo estudiados de forma extensiva, pero no están probados definitivamente<sup>152,154</sup>. Por último, otros factores, solos o en combinación, nos diferencian qué pacientes recaerán o morirán de aquellos que se curarán con sólo terapia local.

Los factores pronósticos que se aceptan universalmente, Ojeda<sup>155</sup> los clasifica en:

A. Factores Pronósticos de Primera Generación ó Clásicos.

1. Variables clínicas: edad, menopausia, localización.
2. Variables Patológicas: tamaño tumoral, tipo y grado histológico o nuclear, necrosis tumoral, permeabilidad vascular o linfática.
3. Variables Biológicas: receptores hormonales de estrógenos y progesterona.

B. Factores de Segunda Generación.

Con los avances de la moderna biología celular y molecular, han surgido otros de "Segunda Generación": contenido de ADN, proteínas

celulares, factores de crecimiento, índice de proliferación, genes superiores y oncógenes, muchos pendientes aún de valoración definitiva.

## **1.11 CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO. VALORACIÓN INDIVIDUAL DEL RIESGO.**

La estimación cuantitativa del riesgo individual de desarrollar CM es de una gran importancia, en particular aquellos métodos que combinan múltiples factores de riesgo podrían tener una importancia clínica significativa<sup>9</sup>.

En la práctica clínica, la predicción del riesgo es usada para tomar decisiones en prácticas de prevención primaria y secundaria<sup>156</sup>. También se utiliza para elegir mujeres para estudios de prevención primaria<sup>157</sup>. La multitud de factores que afectan al riesgo de desarrollar cáncer de mama y la falta de información sobre determinantes genéticos específicos de enfermedad en muchos casos de cáncer de mama, hace necesario un modelo multivariante para estimar el riesgo de este cáncer, especialmente en estos momentos en que pueden plantearse programas de quimioprevención<sup>158</sup>.

Se han desarrollado varios modelos para estimar riesgo de desarrollar cáncer de mama en periodos cortos o largos<sup>159</sup>. La precisión de un modelo depende de la identificación de factores de riesgo, de la estimación de los efectos de los factores de riesgo en poblaciones específicas, y del conocimiento de la historia médica, familiar y demográfica de las mujeres<sup>160</sup>.

En general, una mujer se considera de alto riesgo para cáncer de mama cuando su riesgo es igual o mayor que el de una mujer de 60 años<sup>80,160</sup>.

El modelo más ampliamente utilizado es el de Gail<sup>3</sup> que ha sido empleado en el "Breast Cancer Prevention Trial" y se basa en la cuantificación de 5 variables en un programa de cribaje del cáncer de mama y que demostraron su capacidad predictiva del riesgo: edad actual, edad de la menarquia, número de biopsias mamarias, edad en el primer parto con hijo vivo e historia familiar en familiares de primer grado. Cada factor de riesgo se agrupa en 3 categorías determinando el riesgo relativo asociado

para cada uno de ellos. Los riesgos relativos asociados se multiplican obteniendo un riesgo sumatorio. Sin embargo, por la limitación del riesgo relativo, Gail desarrolla una fórmula para calcular la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama con un RR inicial después de ajustar por causas de muerte, determinando un riesgo inicial y a los 10, 20 y 30 años. Entre las limitaciones de estas valoraciones están los aspectos éticos de la información que puede producir además de la sobrepredicción del riesgo.

No existe acuerdo en la aplicabilidad de este modelo ya que no utiliza factores de riesgo tan importantes como la edad de la menopausia. Mientras que se cuestiona la inclusión de otros factores, como el número de biopsias<sup>80,160</sup>. Posteriormente se desarrolló el modelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adaptation (NSABP), una adaptación del modelo de Gail<sup>161</sup>.

El modelo de Gail se obtuvo utilizando tasas de los Estados Unidos y utiliza aquellos factores de riesgo que teóricamente más se aplican a la población de este país.

Aunque este modelo se considera bastante exacto (con validación en estudios en cuatro poblaciones)<sup>80</sup>, se obtiene una sobreestimación del riesgo en subgrupos específicos (por ejemplo en mujeres jóvenes que no acuden regularmente a una mamografía)<sup>162</sup>.

El otro modelo más utilizado es el modelo de Claus, basado en los datos de Cancer and steroid hormone study (CASH) realizado por los Centres for Diseases Control. Este modelo se basa en la historia familiar (número de familiares en primer y segundo grado con CM y la edad del diagnóstico) para proveer estimaciones individuales del riesgo por década, desde los 29 años hasta los 79. Se excluyen otros factores de riesgo<sup>163</sup>.

Utilizando el modelo de Claus, el riesgo se puede calcular como una probabilidad durante la vida o como un riesgo estimado de desarrollar CM en los próximos 10 años. El modelo de Claus, además de identificar mujeres en alto riesgo, puede ser utilizado para confirmar el cálculo en aquellas mujeres en las que el riesgo puede estar sobreestimado con otros modelos.

Se debe destacar que el modelo sólo debe ser utilizado en mujeres con al menos una familiar en primer o segundo grado con CM<sup>80</sup>.



## **1.12 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA**

Una vez se ha producido y ha actuado el estímulo productor de la enfermedad, la única posibilidad preventiva es la interrupción de la progresión de la afección, detectando la enfermedad precozmente en la etapa presintomática y procediendo a su tratamiento precoz, lo que en el cáncer de mama mejora la supervivencia en comparación con el tratamiento efectuado después del diagnóstico clínico habitual, es decir, una vez han aparecido signos y síntomas de la enfermedad (prevención secundaria), de ahí la importancia de la detección precoz. Sin embargo, las mejoras y la evolución de los tratamientos en los últimos años han contribuido a favorecer esta mejora de la supervivencia<sup>164</sup>.

### **1.12.1 Cirugía**

Las referencias históricas del cáncer de mama y su tratamiento se remontan a las antiguas civilizaciones. La primera publicación de la que se tiene referencia, es un papiro descubierto en Egipto ( 3000 - 2500 a.c.), en el que se describe varios casos de tumoraciones mamarias. Con posterioridad Cornelius Celsus ( 30 a.c.) y Galeno ( s. II d.c.), ya en nuestra era, hacen referencia al cáncer de mama, aconsejando su extirpación mediante cauterio<sup>165</sup>.

Es en 1894 cuando Willian Halsted describe la técnica quirúrgica de la mastectomía radical (extirpación de la glándula, pectoral mayor, pectoral menor, linfadenectomía axilar completa y linfadenectomía de las fosas supra e infra clavicular), convirtiéndose en la principal forma de tratamiento del cáncer de mama que ha persistido hasta nuestros días<sup>166</sup>.

A pesar de realizarse técnicas quirúrgicas cada vez más agresivas las tasas de supervivencias no mejoraron, por lo que la clásica hipótesis de Halsted se empezó a poner en duda, y los defensores empezaron a imponer sus criterios y de realizar una cirugía menos agresiva y mutilante; es por ello que en 1948, Patey-Dyson describen la mastectomía y la linfadenectomía modificada, consistente en realizar la mastectomía y la linfadenectomía axilar pero con la conservación del músculo pectoral mayor<sup>167</sup>.

En 1965 Madden<sup>168</sup> describieron la mastectomía radical modificada pero conservando ambos músculos pectorales. Al cuestionarse la hipótesis de Halsted de que el cáncer de mama era una enfermedad locoregional y aceptarse la concepción de que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, se produjo un gran cambio en la comprensión de esta patología y en el diseño de nuevas estrategias en el tratamiento. Todo ello originó la aparición de una cirugía conservadora frente al cáncer de mama, si bien ineludiblemente debería ir acompañada de un tratamiento complementario con radioterapia con el fin de obtener los mismos resultados que se obtenían con la mastectomía radical modificada.

En Estados Unidos, en 1976, la American Cancer Society propició el desarrollo de un estudio multicéntrico randomizado para valorar si el tratamiento conservador era una alternativa a la mastectomía, en los estadios iniciales del cáncer de mama. Este estudio recibió el nombre de National Surgical Adjuvant Breast Project y sus resultados fueron recogidos por Fischer y colaboradores<sup>169</sup>. En este estudio, se incluyeron 1843 pacientes con un tumor de mama menor de 4 centímetros de diámetro, sin adherencias a piel ni planos profundos, y con o sin ganglios clínicamente palpables. Los resultados del estudio a los cinco años de seguimiento, permitieron concluir que no hay diferencias significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad entre el tratamiento radical y el tratamiento conservador frente al cáncer de mama.

Posteriormente, la observación que cirugía más extensa no reducía sustancialmente la incidencia de metástasis<sup>170</sup>, el diagnóstico de tumores de inferior tamaño y la eficacia de la radioterapia, propiciaron el inicio de estudios, los cuales establecieron el tratamiento conservador<sup>171</sup>, hasta al punto de llegar a considerarse el tratamiento quirúrgico de elección, a excepción de los casos con una contraindicación absoluta

A partir de este momento, se acepta que el tratamiento conservador del cáncer de mama en los estadios iniciales es una estrategia terapéutica correcta, válida y recomendable.

Actualmente, en pacientes con carcinoma in situ está recomendada la cirugía conservadora, mientras que en el carcinoma invasivo se puede realizar una cirugía conservadora combinada con una biopsia de nodo centinela sólo, con disección axilar o únicamente la disección axilar sin nodo centinela, dependiendo de la situación clínica<sup>172</sup>.

### **1.12.2 Radioterapia**

El tratamiento radioterápico complementario a la cirugía conservadora sobre la mama es un tratamiento obligado a partir de los siete estudios prospectivos recopilados y publicados en un metaanálisis<sup>173</sup>. El tratamiento radioterápico adyuvante en el grupo de pacientes con extensa afectación ganglionar axilar reduce el alto riesgo, entre uno 10 y un 30%, de recidiva locorregional y probablemente también aumenta la supervivencia específica por cáncer.

La manera de integrar el tratamiento radioterápico con el quimioterápico ha sido estudiada en estudios clínicos dentro del tratamiento conservador. En general, la administración de forma secuencial, primero la QT y después la RT parece la estrategia mejor tolerada y la que puede ofrecer más beneficios<sup>174</sup>. No obstante los mayores beneficios en la recidiva locorregional parecen observarse en tratamientos simultáneos con quimioterapia tipo CMF<sup>175,176</sup>. El inicio de la RT según un metaanálisis publicado por Whelan tendría que empezar no más tarde de 6 meses<sup>177</sup>, aunque algunos estudios retrospectivos y el análisis del ensayo CALGB 9344 no lo confirman<sup>178</sup>. Otros datos también avalan la utilización simultánea de la RT y el tamoxifeno adyuvante<sup>179,180</sup>.

### **1.12.3 Quimioterapia**

Diversos estudios aleatorizados y metaanálisis han demostrado, de forma concluyente, el beneficio del tratamiento sistémico con quimioterapia con respecto a la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Este beneficio es proporcional al riesgo de recidiva y por lo tanto superior en las

paciente con ganglios positivos<sup>181</sup>. Se observa que la poliquimioterapia es superior a la monoterapia. Su duración óptima sería entre 4 y 6 meses.

Los regímenes con antraciclinas aportan un beneficio adicional al tratamiento con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF), el cual es proporcional al riesgo de recidiva y por lo tanto más evidente de forma absoluta en el grupo de pacientes con ganglios positivos<sup>181</sup>. La incorporación de antraciclinas puede hacerse también utilizando un régimen secuencial, administrándola primero en monoterapia y después aplicando la poliquimioterapia clásica con CMF<sup>182</sup>. El beneficio de esta estrategia fue confirmado por el estudio británico NEAT incluyendo a más de 2000 pacientes<sup>183</sup> y refrendada en frente a un esquema de altas dosis con soporte hematológico en el estudio Anglocéltico I<sup>184</sup>.

El papel de los taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama ha sido y es motivo de intensa investigación clínica.

El estudio CALGB 9344<sup>185</sup> y el estudio NSABP B-28<sup>186</sup>, los cuales comparan un esquema convencional como AC con adriamicina y ciclofosfamida, con un esquema secuencial donde se añade el paclitaxel, muestran beneficios en la recidiva pero sólo uno de ellos en la mortalidad. En los estudios del grupo CALGB, este beneficio está restringido a las pacientes con RE negativos<sup>187</sup>.

El estudio del grupo BCIRG compara el esquema fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC) con un esquema que incluye docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida (TAC), mostrando un beneficio, tanto en recidiva como en supervivencia<sup>188</sup>. Este beneficio no llega, sin embargo, a la significación en el grupo de pacientes con 4 o más ganglios afectados, con estratificación previa prevista.

El estudio NSABP B-27 añadió más dudas sobre el beneficio del docetaxel en un estudio de QT preoperatoria, ya que no se observan beneficios en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global con la adición de taxanos, excepto para el subgrupo de pacientes que obtienen una respuesta completa patológica<sup>189</sup>.

También el estudio francés PACS 01 muestra resultados divergentes en función de la edad en un estudio que compara fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) para seis ciclos frente a un esquema secuencial con tres ciclos de FEC seguido de tres ciclos de docetaxel. Sólo en las pacientes postmenopáusicas el beneficio obtenido con el esquema secuencial es significativo<sup>190</sup>.

La comparación más nítida entre un esquema secuencial y uno simultáneo se hizo dentro del estudio SWOG 9313, donde se comparaba AC x 6 ciclos frente a adriamicina x 4 seguido de ciclofosfamida<sup>191</sup> sin que se observaran diferencias significativas a pesar de que sí que se observaba mayor toxicidad en el esquema secuencial. Otros estudios han demostrado que en muy pocas ocasiones la asociación dosis-respuesta es lineal<sup>192</sup>. En cuanto a la dosis de adriamicina, el estudio CALGB 9344 no muestra ningún beneficio de la dosis de 75 o 90 mg/m<sup>2</sup> en frente en 60 mg/m<sup>2</sup>. No obstante, las dos dosis mayores se administraron separadamente en tres días consecutivos, a diferencia de cuando se utiliza en monoterapia en dosis única administrada en bolus<sup>185</sup>.

Las recomendaciones clínicas actuales publicadas por la ESMO se describen a continuación<sup>172</sup>:

El tratamiento neo-adyuvante se aplica en tumores demasiado grandes para ser operados, para reducir el tamaño con el fin de tener la posibilidad de realizar una cirugía conservadora. Se puede utilizar quimio u hormonoterapia y el trastuzumab se ha de considerar en caso de tumores HER2 positivos.

El estatus HER2 y los receptores hormonales son los factores predictivos más relevantes para la elección del tratamiento adyuvante. Los tumores con una alta expresión de receptores estrogénicos (RE), deben de recibir únicamente tratamiento hormonal. Con una expresión incompleta de RE se tratan habitualmente con una combinación de quimioterapia y hormonoterapia. Los pacientes con tumores que no responden a hormonoterapia se tratan con quimioterapia exclusivamente.

La quimioterapia adyuvante está indicada en los pacientes con riesgo alto o intermedio. Muchos esquemas son aceptables, siendo recomendado el uso de antraciclinas y especialmente para pacientes HER2 positivas. Para algunos pacientes (ancianos, contraindicación cardiaca, etc.) pueden ser tratados con esquemas sin antraciclinas (CMF). No se conoce la duración óptima del tratamiento, sin embargo, al menos se deben administrar cuatro ciclos, llegando generalmente al los seis u ocho ciclos.

El uso de taxanos debe limitarse a los pacientes con alto riesgo. La duración de la quimioterapia en pacientes ancianos puede ser menor.

En pacientes con sobreexpresión del receptor HER2 pueden conseguir un beneficio con el tratamiento con trastuzumab. La duración estándar recomendada es de un año. Puede iniciarse paralelamente con un taxano.

#### **1.12.4. Hormonoterapia**

El tratamiento hormonal complementario con tamoxifeno se convirtió en un tratamiento efectivo al reducir la tasa de recidivas y muerte. Se observó primero en las pacientes postmenopáusicas a partir de los primeros estudios prospectivos y el primer metaanálisis publicado<sup>193</sup>. Posteriormente demuestra también eficacia en las pacientes premenopáusicas y se confirma que su beneficio estaría confinado dentro del grupo de pacientes con RH positivos<sup>194</sup>.

Dado que cuando se inició el presente estudio, el año 1992, la utilización del tamoxifeno en pacientes premenopáusicas no estaba establecida, muchas mujeres premenopáusicas no lo recibieron, a pesar de tener receptores hormonales positivos. La administración secuencial del tamoxifeno, después de la quimioterapia, era en aquellos momentos la práctica habitual en nuestro medio, fundamentalmente para evitar toxicidades añadidas del tratamiento simultáneo<sup>195</sup>. Dos estudios recientes sugieren que el tratamiento simultáneo puede ser perjudicial para la recidiva de las pacientes<sup>196</sup>.

Actualmente, en pacientes premenopáusicas las terapias estándar son el tratamiento con tamoxifeno (20 mg diarios durante 5 años) o la ablación ovárica con tamoxifeno. La ablación ovárica se puede realizar con análogos de las gonadotropinas (se deben dar durante dos años) o una ooforectomía bilateral. Los análogos de las gonadotropinas deben iniciarse concurrentemente con la quimioterapia.

En paciente posmenopáusicas, el tratamiento más común es el tamoxifeno 5 años. Después de 2-3 años de tamoxifeno se puede cambiar a un inhibidor de la aromatasas (IA) o utilizar IA 5 años. Esta última es la mejor opción en pacientes con alto riesgo de recaída.

En pacientes con nodo positivo, se recomienda el tratamiento 2-3 años con IA después de 5 años con tamoxifeno<sup>172</sup>.

## **1.13 PRINCIPALES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS**

### **1.13.1 Diagnóstico clínico**

La exploración clínica de la mama debe constar de inspección y palpación de la mama y sus regiones ganglionares. La sensibilidad de la mamografía es del 85% al 90% en mujeres de más de 50 años, del 75% en mujeres entre los 40-50 años y probablemente es inferior en menores de 40 años<sup>197</sup>. En estos casos, será el resultado de la exploración el que nos haga continuar el proceso diagnóstico. Hay tumores que no se detectan en mamografía.

#### **Inspección**

Con la paciente sentada o en bipedestación y realizando una extensión de los brazos por encima de la cabeza, se valora asimetría mamaria, retracciones de piel y pezón, alteraciones de la piel y secreción por pezón únicamente si ésta es espontánea.

#### **Palpación**

Durante la palpación en decúbito supino<sup>198</sup> se valora: consistencia glandular, zonas dolorosas, presencia de tumoración, signos inflamatorios. Además, se debe de explorar las regiones ganglionares axilares y supraclaviculares.

### **1.13.2 Diagnóstico radiológico**

#### **Mamografía**

La mamografía es la técnica fundamental utilizada en la exploración radiológica de la mama.

El objetivo es contribuir al diagnóstico del cáncer de mama. La mamografía puede ser suficiente para el diagnóstico o requerir el complemento de otras técnicas, como la ecografía, la resonancia magnética y la punción. En cualquier caso es el estudio inicial que permite elaborar un informe, describir una lesión, localizarla con exactitud, valorar el grado de sospecha para cáncer y recomendar la actitud para confirmación diagnóstica.



## Indicaciones

Las indicaciones de estudio mamográfico son:

- Mujeres sintomáticas, incluso embarazadas, con sospecha clínica de cáncer de mama<sup>199,200</sup>.
- Mujeres asintomáticas de Programas de Cribado para cáncer de mama<sup>201</sup>.
- Las mujeres con lesiones clasificadas como probablemente benignas<sup>199,202</sup>.
- Mujeres con riesgo aumentado para cáncer<sup>203,204</sup>.

Las mujeres con THS deben revisarse, según la edad, en los programas de cribado poblacional con idéntica periodicidad que las mujeres asintomáticas de la población general<sup>205</sup>.

## **Ecografía de mama**

La ecografía es un método diagnóstico complementario a la exploración clínica o mamográfica. En ningún momento sustituye a la mamografía en el cribado de cáncer de mama por sus limitaciones<sup>206</sup>.

## Indicaciones<sup>206,207</sup>

- Determinar la naturaleza sólida o quística del nódulo detectado en la exploración física o mamográfica.
- Clasificar las lesiones sólidas según su probabilidad de malignidad.
- Valoración de nódulos palpables en mujeres jóvenes (< 30 años) o embarazadas.
- Valoración de nódulos palpables en zonas mamográficamente no visibles.
- Valoración de algunas asimetrías.
- Valoración de abscesos, colecciones o hematomas.
- Como guía en intervencionismo de mama.
- Mamas densas sintomáticas.
- Nódulos axilares.

## Limitaciones

- En microcalcificaciones y su caracterización.

- Mamas muy voluminosas.
- Nódulos sólidos en mamas grasas.

### **Procedimientos intervencionistas de mama**

El objetivo principal es la obtención de una muestra válida para estudio citológico, histológico, inmunohistoquímico, o para resolver un problema clínico mamario y de ese modo disminuir el número de procedimientos quirúrgicos, con una seguridad diagnóstica similar<sup>208,209</sup>.

#### Tipos de procedimientos intervencionistas percutáneos

A.- Para diagnóstico citológico: Punción aspiración con aguja fina (PAAF) de calibre 21 a 28G. Proporciona un diagnóstico rápido y eficiente de sospecha de malignidad<sup>210</sup>.

B.- Para diagnóstico histológico: Biopsia con aguja gruesa de 18-16-14G (BAG)<sup>211</sup>, biopsia asistida por vacío con agujas 8G-11G (BAV)<sup>212</sup>, ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation)<sup>213</sup>.

C.- Señalización de Lesiones: Colocación de marcador metálico, para procedimiento diagnóstico o terapéutico<sup>214,215,216</sup>.

D.- Neumoquistografía: Para la detección de nódulos y masas en la pared o interior de una lesión quística o bien cuando los hallazgos ecográficos no reúnan todos los criterios de benignidad. La Neumoquistografía terapéutica está indicada en el tratamiento de quistes sintomáticos<sup>217</sup>.

E.- Rebiopsia: Los casos en los cuales la biopsia inicial haya sido negativa, muestra insuficiente o no concordante con la imagen mamográfica, está indicada la realización de escisión quirúrgica o repetición de la biopsia.

F.- Adenopatías axilares: Ante cualquier lesión sospechosa asociada a adenopatías axilares se debe realizar PAAF-BAG para descartar infiltración<sup>218</sup> en caso de positividad no estaría indicada la técnica del ganglio centinela<sup>219</sup>.

## **Otros procedimientos diagnósticos**

### Galactografía

Establecida para la detección de una masa intraductal. Permite la señalización de la misma guiada con ecografía o mamografía<sup>220</sup>.

Indicada en: secreción espontánea no lechosa, hemorrágica o con citología patológica, por uno o varios orificios, generalmente unilateral.

Contraindicada cuando existen procesos inflamatorios o hipersensibilidad a contrastes yodados.

### Resonancia magnética de mama

Es una técnica de imagen de gran sensibilidad para la detección del cáncer de mama aunque sus limitaciones en la especificidad obligan a restringir sus indicaciones y asociarla siempre a las demás modalidades de imagen: la RM de mama debe ser complemento, no sustituta de la mamografía y de la ecografía<sup>36</sup>.

### PET o PET-TAC

Actualmente no hay establecida ninguna indicación para el diagnóstico del cáncer de mama, aunque en determinadas situaciones podría ser recomendable su utilización<sup>221</sup>.

## **1.13.3 Diagnóstico anatomopatológico**

Los procedimientos para el diagnóstico anatómo-patológico de lesiones sospechosas de cáncer de mama que se usan en la actualidad son: la punción aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja gruesa (BAG) y la biopsia escisional.

### **Punción aspiración con aguja fina**

#### Indicaciones de la PAAF

La PAAF se considerará una prueba alternativa en los centros en los que el servicio de Anatomía Patológica disponga de personal adecuado para realizarla con una suficiente seguridad<sup>222</sup>. Puede ser utilizada como técnica de elección o simplemente como apoyo en el diagnóstico<sup>223,224</sup> no solo en las lesiones mamarias, palpables y no palpables, sino también en

las adenopatías axilares<sup>225</sup> y en las posibles recidivas o metástasis cutáneas.

#### Categorización y características que definen la PAAF

El citopatólogo informará la muestra como:

C1 Inadecuada (No representativa / No valorable / Insatisfactoria)

Cuando una muestra presenta pocas o ninguna célula, o una extensión del material deficiente. La escasez de células (generalmente menos de cinco conglomerados de células epiteliales) es suficiente para clasificar un aspirado como inadecuado. Los defectos de la preparación o un fondo excesivamente hemático también pueden ser motivos para clasificar un aspirado como inadecuado.

C2 Benigna (Negativo para células malignas)

Indica una muestra adecuada sin evidencia de malignidad.

C3 Atipla probablemente benigna

Se apreciarán características iguales que en el extendido negativo pero, además, se observarán ciertas características que no presentes en aspirados benignos como polimorfismo nuclear, pérdida de cohesión celular y cambios nucleares y citoplásmicos atribuibles a efecto hormonal.

C4 Sospecha de malignidad

El dictamen del patólogo es que el material se considera sugestivo, pero no diagnóstico de malignidad por muestra escasa o con mala preservación, o por presentar algunas características de malignidad sin que aparezcan células claramente malignas. Las etiologías con un patrón general de benignidad pero con células ocasionales que muestran signos sospechosos de malignidad, también se incluyen en esta categoría.

C5.Maligna (Positivo para células malignas)

Indica una muestra adecuada que contiene células con características de malignidad.

#### **Biopsia con aguja gruesa**

La biopsia con aguja gruesa percutánea (BAG) es un procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención transcutánea de tejido mamario

con agujas de grosor variable en forma de cilindros que son procesados con la técnica histológica convencional. La obtención de varios cilindros de tejido evita la necesidad de cirugía abierta para el diagnóstico de patología benigna, y permite el diagnóstico de malignidad lo que hace posible una adecuada programación del tratamiento<sup>226,227</sup>. Proporciona, además, material suficiente para la realización de técnicas inmunohistoquímicas para evaluar el estado de los receptores de estradiol y progesterona o la valoración de proteínas tumor-supresoras como p53 y con valor predictivo de respuesta como Her-2 mediante inmunohistoquímica o FISH<sup>228</sup>. Más recientemente se ha introducido en la práctica clínica la biopsia con aguja asistida por vacío, habitualmente utilizada con agujas de 11 o 9 G, que permite la obtención de mayor cantidad de tejido.

#### Categorización y características que definen los diagnósticos de la BAG

##### B1. Normal o no interpretable

Puede indicar no interpretable por:

- 1) no sea interpretable por incidentes;
- 2) esté compuesta exclusivamente por estroma;
- 3) esté compuesta de tejido mamario normal que no coincida con los hallazgos clínicos y/o de imagen. En esta categoría también se incluirían las microcalcificaciones en relación con lobulillos atróficos (menores de 100 micrómetros). Se clasifica como normal cuando se halle tejido normal, tejido mamario con lobulillos y/o adiposo; describir los componentes o microcalcificaciones en lobulillos atróficos, menores de 100 micrómetros

##### B2 Benigna.

Indica que la muestra contiene una anomalía benigna como fibroadenoma, cambios fibroquísticos, proliferación intraductal sin atipia (hiperplasia ductal "usual", lesión de células columnares sin atipia), hiperplasia ductal sin atipia, adenosis esclerosante, ectasia ductal, absceso, necrosis grasa.

##### B3 Benigna pero de potencial biológico incierto.

Indica una anomalía benigna reconocidamente asociada a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se clasifican en B3 las siguientes lesiones: proliferaciones intraductales atípicas (hiperplasia ductal atípica, lesión de células columnares atípica), neoplasia lobulillar (carcinoma lobulillar in situ), tumor filodes (lesiones fibroepitelia-lesión hiper celularidad estromal), lesiones papilares, cicatriz radial/lesión esclerosante compleja, lesiones tipo mucocoele. La indicación de cirugía en este grupo estará determinada por el tipo de lesión identificada.

#### B4 Sospechosa de malignidad

Indica la presencia de cambios sugerentes de malignidad in situ o infiltrante, pero no se puede realizar un diagnóstico categórico debido a incidentes técnicos (compresión o fijación/inclusión defectuosa, al aspecto ambiguo de la lesión, o a su origen dudoso. Se clasificaran como B4: células neoplásicas en material hemático, proliferación intraductal de bajo grado escasamente representada en la biopsia

#### B5 Maligna.

Indica la presencia de un proceso maligno inequívoco, generalmente carcinoma in situ o infiltrante:

1. categoría A indica que sólo hay presencia de carcinoma in situ,
2. en la B se observa carcinoma infiltrante,
3. C, no se puede determinar si el carcinoma es in situ o infiltrante.

Se clasifican como 85 la neoplasia lobulillar/carcinoma lobulillar in situ variante pleomórfica o con necrosis, el carcinoma ductal in situ, el carcinoma infiltrante, los sarcomas y otras neoplasias malignas

#### Calcificación

Si la BAG se ha realizado por indicación de estudio de microcalcificaciones sospechosas de malignidad, el informe debe indicar claramente si se han identificado microcalcificaciones en la biopsia y si

están asociadas a una anormalidad específica. La radiografía de la muestra puede ser útil para identificar las microcalcificaciones y confirmar que son las mismas que las observadas en mamografía.

## **2. OBJETIVOS**



1. Conocer las principales características de los pacientes con cáncer de mama, tanto clínicas como poblacionales, en el momento de su diagnóstico.
2. Identificar los factores de riesgo involucrados en la población valenciana actual que desarrolla cáncer de mama.
3. Integrar, mediante técnicas de análisis multivariante, los principales parámetros involucrados con el fin de determinar el poder explicativo de cada una de ellos.
4. Comprobar si el método definido por Gail es aplicable y predictivo en la población de mujeres valencianas.
5. Búsqueda de diferentes parámetros que puedan ser de utilidad como mejora en el pronóstico.
6. Conocer la influencia de las características de las pacientes con cáncer de mama sobre la supervivencia global.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

### 3.1 DEPARTAMENTO DE SALUD Nº 5 DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

El Departamento de Salud nº 5 de la Comunidad Valenciana tiene como hospital de referencia el Hospital Clínic Universitari y su población total según el S.I.P. (Sistema de Información Poblacional) del 2001, de 300.528 habitantes, de los cuales 155.836 (51.8%) habitantes son mujeres<sup>229</sup>.

El Hospital Clínic Universitari de Valencia es un hospital de la Comunidad cuyo ámbito de cobertura se muestra en la figura 3.1.

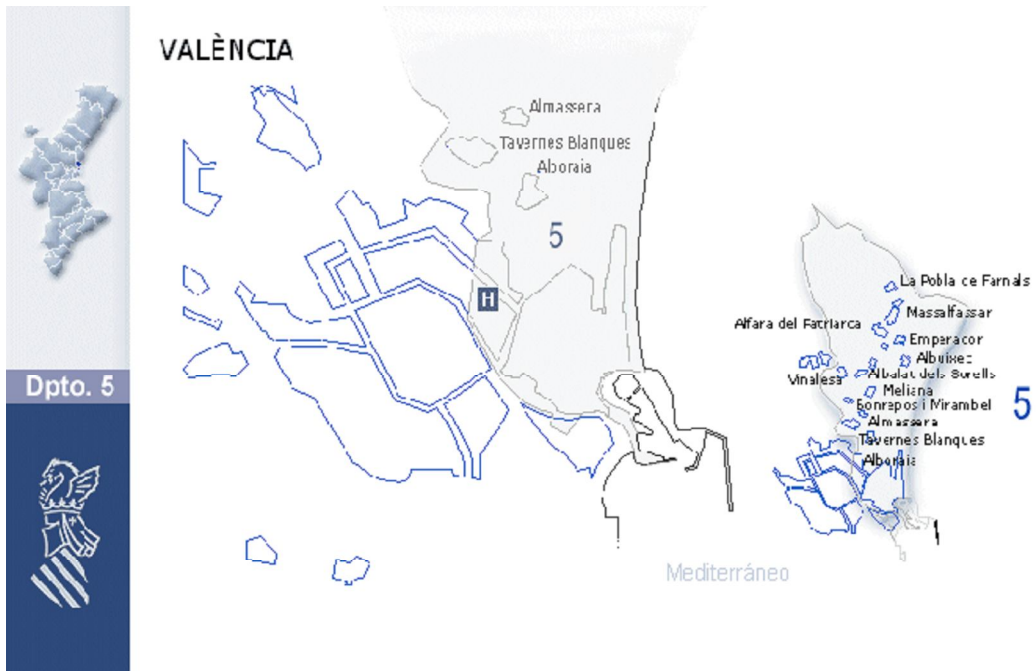


Figura.3.1 Área del Departamento de Salud nº 5 de la Comunidad Valenciana.

En la Tabla.3.1 y en la Figura.3.2 se muestra la estructura de la población de Valencia según edad y sexo<sup>230</sup>.

	Hombres	%	Mujeres	%	Total	%
Total	357.354	47,6	393.122	52,4	750.476	100,0
0 - 4	16.178	2,2	15.107	2,0	31.285	4,2
5 - 9	16.213	2,2	15.282	2,0	31.495	4,2
10-14	17.346	2,3	16.291	2,2	33.637	4,5
15 - 19	21.642	2,9	20.855	2,8	42.497	5,7
20 - 24	30.791	4,1	29.593	3,9	60.384	8,0
25 - 29	33.408	4,5	32.206	4,3	65.614	8,7
30 - 34	31.726	4,2	31.021	4,1	62.747	8,4
35 - 39	29.549	3,9	30.128	4,0	59.677	8,0
40 - 44	26.576	3,5	28.150	3,8	54.726	7,3
45 - 49	22.564	3,0	25.609	3,4	48.173	6,4
50 - 54	22.594	3,0	25.375	3,4	47.969	6,4
55 - 59	19.513	2,6	22.049	2,9	41.562	5,5
60 - 64	17.714	2,4	20.888	2,8	38.602	5,1
65 - 69	17.050	2,3	21.486	2,9	38.536	5,1
70 - 74	14.467	1,9	20.521	2,7	34.988	4,7
75 - 79	10.540	1,4	17.459	2,3	27.999	3,7
80 - 84	5.573	0,7	11.485	1,5	17.058	2,3
85 - 89	2.840	0,4	6.472	0,9	9.312	1,2
90 - 94	866	0,1	2.484	0,3	3.350	0,4
95 y más	204	0,0	661	0,1	865	0,1

Tabla.3.1. Estructura de la población de Valencia según edad y sexo.

Fuente: Padró Municipal d'Habitants 2001. Oficina d'Estadística. Ajuntament de Valencia

### PIRÁMIDE DE EDAD POBLACIONAL DEPARTAMENTO 5

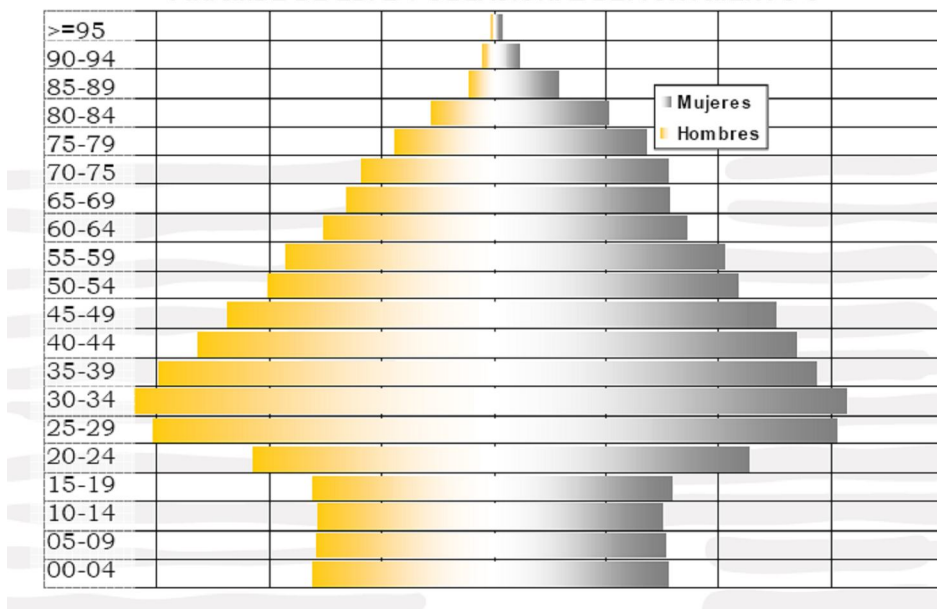


Figura 3.2. Pirámide de edad poblacional Departamento 5

Se observa un progresivo envejecimiento de la población y un claro descenso de la natalidad<sup>231</sup>.

En la Tabla.3.2 se presenta la población de 30 y más años según titulación escolar, edad y sexo<sup>230</sup>. Aunque las mujeres en términos generales tienen titulaciones más bajas que los hombres, en el periodo de edad comprendido entre los 30 y los 39, el número de mujeres con carrera superior o media es superior al de hombres.

	Total	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	>90
Total	687.696	122.424	102.899	89.531	77.138	62.987	26.370	4.215
Hombres	324.963	61.275	49.140	42.107	34.764	25.007	8.413	1.070
Mujeres	362.733	61.149	53.759	47.424	42.374	37.980	17.957	3.145
<b>SIN ESTUDIOS</b>								
Total	18.987	735	793	1.135	2.878	3.762	2.628	658
Hombres	6.508	378	356	386	719	833	411	80
Mujeres	12.479	357	437	749	2.159	2.929	2.217	578
<b>CERT. ESCOLARIDAD</b>								
Total	246.813	14.467	23.963	35.624	43.776	40.556	17.441	2.747
Hombres	108.170	7.764	10.688	14.821	17.967	14.890	5.135	668
Mujeres	138.643	6.703	13.275	20.803	25.809	25.666	12.306	2.079
<b>GRADUADO -FP1</b>								
Total	183.725	39.543	30.947	24.412	15.468	9.720	3.204	440
Hombres	89.821	20.415	14.086	10.844	6.951	3.993	1.172	118
Mujeres	93.904	19.128	16.861	13.568	8.517	5.727	2.032	322
<b>BUP-BACHILLER-FPII</b>								
Total	130.228	32.418	20.468	11.866	6.661	4.071	1.297	125
Hombres	65.327	16.509	10.658	6.366	3.738	2.041	651	58
Mujeres	64.901	15.909	9.810	5.500	2.923	2.030	646	67
<b>DIPLOMATURA</b>								
Total	40.069	10.312	9.266	6.830	3.723	1.971	774	111
Hombres	19.397	4.706	4.273	6.326	2.127	1.122	346	53
Mujeres	20.672	5.606	4.993	3.204	1.596	849	428	58
<b>LICENCIATURA</b>								
Total	67.874	24.949	17.462	9.664	4.632	2.907	1.026	134
Hombres	35.740	11.503	9.079	6.064	3.262	2.128	698	93
Mujeres	32.134	13.446	8.383	3.600	1.370	779	328	41

Tabla.3.2. Población de 30 y más años según titulación escolar, edad y sexo en la ciudad de Valencia 2001.

En la distribución por barrios de la ciudad de Valencia adscritos al Hospital Clínic, se observa un grado más alto de analfabetización en Poblats Marítims, y por el contrario en el barrio de El Pla del Real más del 30% de los habitantes tienen estudios superiores<sup>230</sup>.

BARRIOS	Sin estudios		>17 años con Primaria o menos		>24 años con Estudios Superiores				
	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer			
El Pla del Real	1,25%	1.28%	1.23%	9.73%	6.23%	12.83%	34.73%	40.00%	30.13%
Poblats Marítim	4.80%	3.03%	6.52%	39.80%	35.95%	43.42%	5.98%	6.28%	8.60%
Camins Al Grau	1.98%	1.42%	2.48%	25.02%	21.32%	28.48%	15.68%	16.62%	14.82%
Algirós	2.02%	1.50%	2.46%	20.80%	17.32%	24.06%	21.74%	23.26%	20.30%
Benimaclet	1.70%	1.15%	2.20%	23.80%	20.65%	26.70%	16.15%	16.85%	15.40%
Total	2.36%	1.68%	2.98%	23.83%	20.29%	27.10%	18.86%	20.60%	17.85%

Tabla.3.3 Porcentaje de población de los barrios del Departamento nº 5 según tipo de estudios.  
Fuente: Padrón Municipal de Habitantes 2001. Oficina d'Estadística. Ajuntament de València

En la Tabla.3.4 se presenta la población activa por sector económico de la ciudad de Valencia. El sector servicios es el que mayor población aglutina<sup>230</sup>.

	Valencia (Miles de hab.)	%
Total	312.3	100.0%
Agricultura	2.8	0.9%
Industria	54.4	17.4%
Construcción	20.7	6.6%
Servicios	219.1	70.2%
No clasificable	15.3	4.9%

Tabla.3.4 Población activa por sector económico.2001

En la Tabla.3.5 se observa que el porcentaje de desocupados es mayor entre las mujeres, así como también el de inactivos<sup>230</sup>.

	Total (Miles de hab.)	Hombres (Miles de hab.)	Mujeres (Miles de hab.)
Pobl. 16 y más años	610.7	283.7	327.0
Activos	312.3	178.0	134.3
Ocupados	278.0	164.1	113.9
Desocupados	34.3	13.9	20.4
Buscando 1r trabajo	7.7	2.8	4.8
Inactivos	297.0	104.3	192.7
Pobl. contada a parte	1.4	1.4	0.0

Tabla.3.5. Población de 16 y más años en relación con la actividad económica y sexo. Valencia.

### **3.2 PUESTA AL DÍA DEL CONOCIMIENTO**

Para la actualización del tema se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed, el servicio de búsqueda de artículos de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos, utilizando las palabras clave “breast cancer”, “risk factors” en una primera búsqueda. Se obtuvieron 18.793 referencias.

Se limitó la búsqueda a los 10 últimos años, eliminando la experimentación animal y los artículos relacionados con el cáncer de mama en el sexo masculino. Se redujo así el número de referencias a 10.152.

Como uno de los factores de riesgo más importantes, y que debe de estar presente en todo trabajo que trate sobre el riesgo de padecer cáncer de mama, es la menopausia, añadimos la palabra “menopause” a la cadena de palabras antes citadas. Con ello se redujo la selección de referencias a 1617, con 343 revisiones.



### **3.3 TIPO DE ESTUDIO**

Con la puesta al día del conocimiento a través de la bibliográfica realizada y basándose en los objetivos, se decidió el diseño más conveniente para el estudio a realizar, que se puede dividir en cuatro partes:

1.- Un estudio de casos y controles para poder determinar la influencia en el incremento del riesgo de cáncer de mama de una serie de factores que, según la bibliografía, parecen influir en la aparición de dicho tumor. Para ello, nos hemos basado en los datos obtenidos a partir de las historias clínicas de los casos y los datos obtenidos de los controles mediante entrevista personal.

2.- Se ha realizado un estudio sobre la aplicación del método de Gail de cálculo de riesgo, utilizado en la detección precoz del CM, en la población de estudio.

3.- Mediante un análisis multivariante, definimos el papel de determinados factores en el riesgo de desarrollar CM, aplicando diferentes modelos obtenidos de la literatura, así como uno propio.

4.- Por último, se evaluó la supervivencia global de los pacientes con cáncer de mama, así como la supervivencia obtenida en función de determinados factores.

### **3.4 SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES**

Se realizó un estudio retrospectivo mediante revisión de la información obtenida por el facultativo en la primera visita a casos incidentes de cáncer de mama, que habían sido atendidos en el Hospital Clínic Universitari de Valencia y en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología durante el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2001.

En este estudio, los casos fueron definidos como mujeres que acuden al hospital y que presentan criterios clínicos y histológicos compatibles con diagnóstico de cáncer de mama. Los criterios para la inclusión en este estudio fueron: casos incidentes de cáncer de mama y con residencia en el área metropolitana de Valencia y pueblos pertenecientes al Departamento de Salud nº 5 de la Comunidad Valenciana.

El diagnóstico se realizó mayoritariamente en el Servicio de Cirugía con el siguiente procedimiento: ante imagen radiológica sugerente, se procedió a localizar signos clínicos del tumor mediante palpación, y por último, confirmación mediante punción con aguja fina y estudio anatomopatológico y radiológico. El estadiaje se realizó en el Servicio de Oncología, una vez realizado un estudio de extensión, utilizando la clasificación por estadios publicada por el American Joint Comitee on Cancer<sup>9</sup>.

De un total de 318 historias clínicas revisadas, únicamente 280 cumplían los criterios previamente establecidos. Fueron excluidas 38 historias clínicas, de estas; 24 no pertenecían al Departamento nº 5; no se tuvo acceso a 4 historias, por diferentes motivos; y en las 10 restantes no aparecía el cáncer de mama como diagnóstico principal de ingreso.

Para el estudio se recogieron aquellos datos que, tras una revisión exhaustiva de la bibliografía, habían sido considerados como factores que pueden influir en la aparición de cáncer de mama. Los datos se obtuvieron mediante un cuestionario diseñado sobre la base de la bibliografía revisada sobre el tema específicamente. Dicho cuestionario se cumplimentó con la

información obtenida por el médico durante la primera visita de la paciente al hospital, antes del diagnóstico.

Se obtuvieron 589 controles mediante entrevista personal a personas sanas que tenían el lugar de residencia en el área metropolitana de Valencia y pueblos pertenecientes al Departamento de Salud nº 5 de la Comunidad Valenciana. Para ello se utilizó una Ficha de recogida de datos muy similar a la utilizada con los casos, excluyendo los apartados relacionados directamente con la enfermedad. La elección de los controles se efectuó con la intención de disminuir la posible existencia de factores de confusión originados por las diferencias socioeconómicas que podrían encontrarse al comparar poblaciones de departamentos diferentes. Fueron descartados aquellas pacientes con tumor de mama previo o cualquier otro tipo de patología que pudiese actuar como factor de confusión para establecer una relación causal en el riesgo de desarrollar un cáncer de mama.

### **3.5 FICHA DE TRABAJO**

Para elaborar la ficha de trabajo se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía, detectando las variables que mayor influencia parecen tener en el desarrollo del CM, para introducirlas y recopilar dichos datos. Se realizó una primera ficha que se validó con un número limitado de pacientes, para valorar qué información teníamos disponible. Se depuró añadiendo eliminando aquellas variables de las que no nos era posible obtener.

#### **3.5.1 Ficha de trabajo utilizada para la recopilación de datos de los casos**

La ficha de trabajo utilizada en la recogida de datos para los casos constaba de:

a) Datos personales:

- Edad: es el factor de riesgo más importante.
- Población de residencia.
- Ocupación laboral: Para la distribución de los pacientes en grupos profesionales se realizaron los siguientes grupos:
  - i. Amas de casa
  - ii. Profesiones que requiere estudios superiores (licenciaturas, diplomaturas).
  - iii. Profesiones que requieren estudios no universitarios
  - iv. Profesiones que no requieren estudios.

b) Datos hospitalarios: Aquí se incluyen:

- Remisión hospitalaria: Se refiere a la procedencia del paciente en el momento de la primera consulta, así éste podía venir remitido desde: un centro de prevención de cáncer de mama, desde su ambulatorio, desde su centro de especialidades, desde otro hospital, consulta privada, por

remisión urgente de cualquier centro antes citado o por decisión propia de la paciente tras autodetección.

- Especialidad donde se realizó la primera consulta.
- c) Estadío del CM en la detección. Se registró el estadío tumoral de cada paciente según la clasificación TNM del AJCC.
- d) Datos obstétricos y menstruales. Debido a la gran importancia de estos factores en la aparición del CM, se recogieron los siguientes datos:
- Duración y regularidad del periodo.
  - Edad inicio menarquia.
  - Edad inicio menopausia. Ya sea natural o quirúrgica. En caso de no haberla tenido, se indicaba.
  - Número de gestaciones. Se recogían todas los embarazos, aunque no fueran a término.
  - Número de hijos vivos. Se pretendía recopilar los datos de hijos nacidos vivos.
  - Abortos.
  - Edad primer embarazo.
  - Edad último embarazo.
  - Lactancia materna.
  - Duración lactancia.
  - Uso de anticonceptivos
  - Tratamiento hormonal sustitutorio.
- e) Historia médica. Determinamos la existencia de otras patologías o intervenciones quirúrgicas presentes en el paciente no relacionadas con el tumor. Se cuantificaron:
- Patologías mamarias previas.
  - Intervenciones ginecológicas.
  - Historia de biopsias de mama.
  - Patología tiroidea.
  - Hipertensión.

- Diabetes.
- f) Antecedentes familiares de CM. Se intentó determinar la existencia de tumores mamarios presentes en algún miembro de la familia cercano al paciente, ya fuera en primer grado o en segundo.
- g) Antecedentes familiares de otros tipos de cáncer. Se intentó determinar la existencia de cualquier tipo de tumor presente en algún miembro de la familia cercano al paciente, ya fuera en primer grado o en segundo.
- h) Índice de masa corporal. Se utilizó la fórmula  $IMC = \text{Peso} / (\text{Talla})^2$ .
- i) Antecedentes personales:
- Hábito tabáquico. Según las características del hábito tabáquico de los pacientes los subdividimos en los siguientes grupos:
    - i. No fumadores: pacientes que no habían fumado nunca.
    - ii. Fumadores de menos de 10 cigarrillos al día.
    - iii. Fumadores de 11-20 cigarrillos al día.
    - iv. Fumadores de 21-40 cigarrillos al día.
    - v. Exfumadores.
  - Hábito alcohólico. Lo subdividimos en:
    - i. No consumen alcohol.
    - ii. Consumo ocasional.
    - iii. Consumo moderado.
    - iv. Consumo habitual.

### **3.5.2 Ficha de trabajo utilizada para la recopilación de datos de los controles**

La ficha de trabajo utilizada en la recogida de datos para los controles fue muy similar a la de los casos, exceptuando los datos relativos al tumor y hospitalarios. Constaba de:

- a) Datos personales:

- Edad.
  - Población de residencia.
  - Ocupación laboral: Para la distribución de los pacientes en grupos profesionales se realizaron los siguientes grupos:
    - i. Amas de casa
    - ii. Profesiones que requiere estudios superiores (licenciaturas, diplomaturas).
    - iii. Profesiones que requieren estudios no universitarios
    - iv. Profesiones que no requieren estudios.
- b) Datos obstétricos y menstruales. Debido a la gran importancia de estos factores en la aparición del CM, se recogieron los siguientes datos:
- Duración y regularidad del periodo.
  - Edad inicio menopausia.
  - Edad inicio menarquia.
  - Número de gestaciones.
  - Número de hijos vivos.
  - Abortos.
  - Edad primer embarazo.
  - Edad último embarazo.
  - Lactancia materna.
  - Duración lactancia.
  - Uso de anticonceptivos
  - Tratamiento hormonal sustitutorio.
- c) Historia médica. Determinamos la existencia de otras patologías o intervenciones quirúrgicas presentes en el paciente no relacionadas con el tumor. Se cuantificaron:
- Patologías mamarias previas.
  - Intervenciones ginecológicas.
  - Historia de biopsias de mama.

- Patología tiroidea.
  - Hipertensión.
  - Diabetes.
- j) Índice de masa corporal.
- k) Antecedentes personales:
- Hábito tabáquico. Según las características del hábito tabáquico de los pacientes los subdividimos en los siguientes grupos:
    - vi. No fumadores: pacientes que no habían fumado nunca.
    - vii. Fumadores de menos de 10 cigarrillos al día.
    - viii. Fumadores de 11-20 cigarrillos al día.
    - ix. Fumadores de 21-40 cigarrillos al día.
    - x. Exfumadores.
  - Hábito alcohólico. Lo subdividimos en:
    - v. No consumen alcohol.
    - vi. Consumo ocasional.
    - vii. Consumo moderado.
    - viii. Consumo habitual.



### 3.6 CÁLCULO DEL RIESGO SEGÚN EL MODELO DE GAIL

Se ha estimado el riesgo a los 5 años de desarrollar cáncer de mama mediante el modelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adaptation (NSABP)<sup>161</sup>, adaptación del modelo de Gail<sup>3,80</sup>.

El modelo de Gail estima la probabilidad de desarrollar cáncer de mama invasivo o in situ en un intervalo específico. El modelo incluye los factores de riesgo más predictivos según el Breast Cancer Detection and Demonstration Project (BCDDP) y fue obtenido por un análisis por regresión logística no condicional. Los factores de riesgo (y los códigos asociados) utilizados son edad [<50 (0); ≥50 (1)], edad de la menarquia [≥14 (0); 12-13 (1); <12 (2)], edad del primer embarazo [<20 (0); 20-24 (1); 25-29 o nulípara (2); ≥30 (3)], número de biopsias previas [0 (0); 1 (1); ≥2 (2)] y número de parientes en primer grado (madre o hermana) con cáncer de mama [0 (0); 1 (1); ≥2 (2)]. El modelo de Gail define el log odds de desarrollar cáncer de mama en una población como:

$$\begin{aligned} \text{Log odds} = & -0.74948 + 0.09401 \times \text{edad menarquia} + \\ & + 0.52926 \times \text{número de biopsias} + 0.21863 \times \\ & \times \text{edad primer embarazo} + 0.95830 \times \\ & \times \text{número de parientes con cáncer de mama} + \\ & + 0.01081 \times \text{edad} (<50 \text{ versus } 50+) - \\ & - 0.28804 \times (\text{número de biopsias} \times \text{edad}) - \\ & - 0.19081 \times (\text{edad primer embarazo} \times \\ & \times \text{número de parientes con cáncer de mama}) \end{aligned}$$

El NSABP Breast Cancer Prevention Trial modificó el modelo de Gail usando las tasas anuales medias en los Estados Unidos de cáncer de mama invasivo de 1983-1987 y las tasas de mortalidad por otras causas distintas de cáncer de mama en los Estados Unidos de 1988<sup>157</sup>.

Para cada miembro de nuestro análisis calculamos el riesgo a los 5 años antes del diagnóstico mediante la modificación NSABP del modelo de Gail. El NSABP Breast Cancer Prevention Trial define una mujer como seleccionable si tiene el mismo riesgo a los 5 años para cáncer de mama

que una mujer media de 60 años, lo que representaría un riesgo del 1.7% de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años<sup>157</sup>.

Nuestro grupo de pacientes se dividió en dos subgrupos según el riesgo a los 5 años: aquellas con un riesgo  $<1.7\%$  en el grupo de riesgo moderado y aquellas con riesgo  $\geq 1.7\%$  en el grupo de riesgo elevado.

### 3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Codificadas las diferentes variables de que constaba ambas fichas de trabajo se introdujeron en una base de datos (EXCEL 2000), a partir de la cual se procesaron aplicando las diferentes posibilidades del programa SPSS 15.

Para determinar la asociación entre los factores de riesgo y el riesgo de cáncer de mama se calculó el Odds Ratio de Mantel-Haenszel tanto crudo como ajustado para los diferentes estratos y el Test del Chi-cuadrado para una significación estadística del 95% ( $p < 0.05$ ).

Los intervalos de confianza se determinaron mediante el test del Límite Exacto de Cornfield o el Test del Límite Exacto de Fisher.

La caracterización de los pacientes se realizó inicialmente mediante la aplicación de métodos estadísticos descriptivos, así para las variables cuantitativas se determinó, la media, desviación estándar, error estándar, mínimo y máximo, mientras que las variables cualitativas se representaron gráficamente, ya sea mediante diagramas de barras o de sectores, mediante una distribución de frecuencias y/o porcentajes según la variable estudiada. Las representaciones gráficas de los diagramas se realizaron con el programa EXCEL versión 2000.

Posteriormente se analizaron el comportamiento estadístico de diferentes variables, así como la posible aparición de diferencias estadísticamente significativas entre ellas ( $p \leq 0.05$ ). Así, se analizó la distribución de las variables grupo edad de la menopausia y número de hijos con el resto de variables clínicas que componían el estudio. La comparación de dos variables cualitativas se realizó mediante tablas de contingencia y se determinó el test de chi-cuadrado. Para el análisis de la relación entre una variable cualitativa y otra cuantitativa se realizó un análisis de regresión de la varianza mediante el método de Tukey con un intervalos de confianza del 95%. Posteriormente se determinó, mediante un análisis de regresión multivariante de eliminación progresiva (Backward Stepwise Regression), la

potencia explicativa de las diferentes variables clínicas sobre el riesgo de aparición de CM.

El cálculo de la supervivencia se realizó en dos pasos. Inicialmente se realizó un análisis univariante con el fin de examinar la relación existente entre las diferentes variables con la supervivencia total. Las curvas de supervivencias fueron realizadas mediante el método de Kaplan-Meier y la evaluación estadística de las curvas de supervivencia se realizó mediante el test log rango. Los datos fueron considerados significativos cuando el valor de p no excedía de 0.05. Posteriormente se identificaron las variables que poseían un mayor impacto sobre la supervivencia global y se realizó un análisis multivariante de regresión logística, realizado mediante regresión de Cox.

## **4. RESULTADOS**

## 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

### 4.1.1 Factores de riesgo

#### 4.1.1.1 Edad

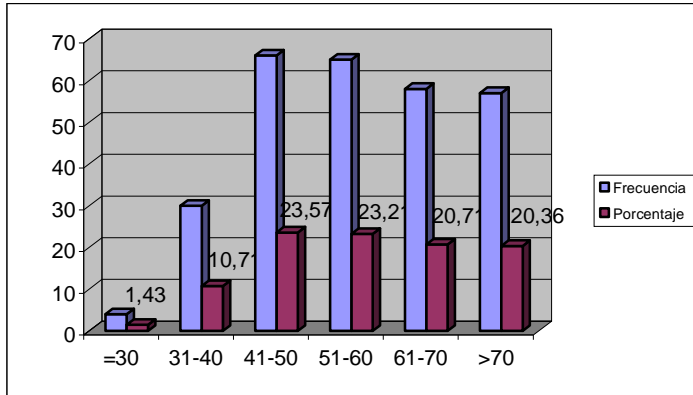


Figura 4.1 Distribución de las pacientes según edad

La media de edad es de  $57.25 \pm 13.66$ , con una edad mínima de 28 y una máxima de 89. El grupo de edad con una mayor representación en el estudio es el comprendido entre 41-60 años con el 46.79% (IC95%=40.85-52.81) de los casos (n=131), mientras que el grupo de menores de 30 años se encuentra escasamente representado (1.43%, IC95%=0.46-3.87, n=4).

#### 4.1.1.2 Procedencia

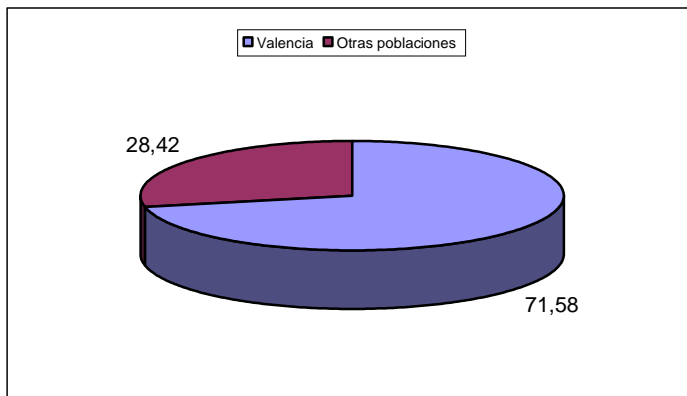


Figura 4.2. Distribución según la procedencia

La procedencia de los pacientes del estudio es en su mayoría de la ciudad de Valencia, representando las que proceden de otras poblaciones del Departamento Sanitario nº 5 el 28,42% (IC95%= 23.27-34.17, n=79) de los casos ( $p<0.05$ ).

#### 4.1.1.3 Ocupación laboral

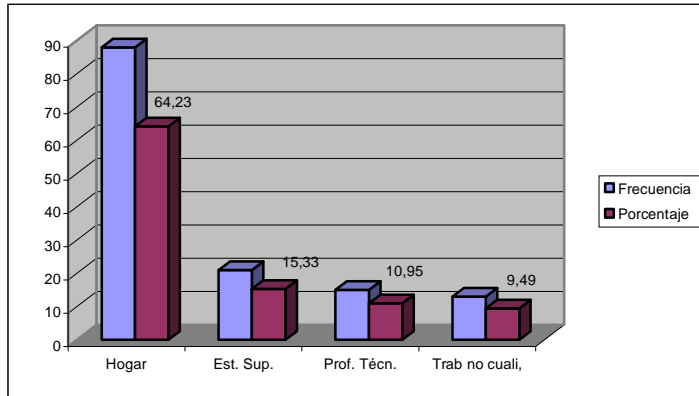


Figura 4.3. Distribución según ocupación laboral.

Se observa un amplio número de casos donde no se ha podido recoger información sobre la profesión (51%). Los grupos laborales con una mayor representación en nuestro estudio correspondiente a labores del hogar (64.23%, IC95%= 55.55-72.11, n=88) y las profesiones que requieren estudios superiores (15.33%, IC95%= 9.95-22.71, n=21) ( $p<0.05$ ). Sobre la estructura laboral de este departamento sanitario esto supone una mayor proporción de mujeres que se dedican a labores del hogar (58.92% en la ciudad de Valencia)<sup>231</sup>.

#### 4.1.1.4 Índice de masa corporal

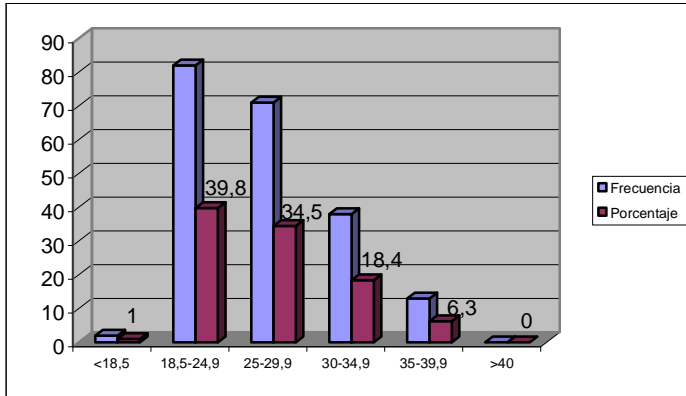


Figura 4.1.4. Distribución por IMC según clasificación de la OMS.

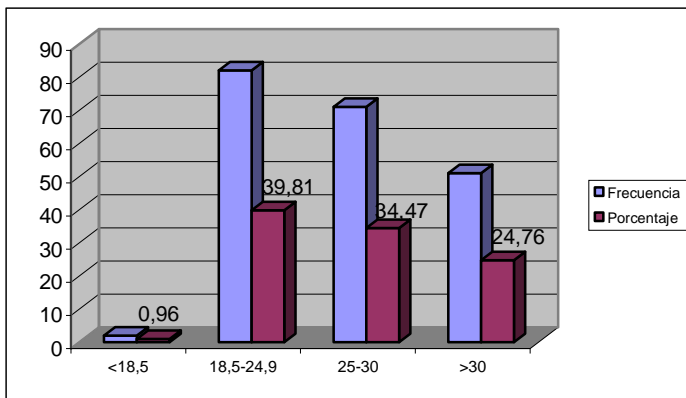


Figura 4.5. Distribución según IMC agrupado<sup>107</sup>.

El grupo que presenta un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 25 es el que posee una mayor representación con el 59.22% (IC95%= 52.16-65.94, n=122) de los casos, frente al 40.78% (IC95%=34.06-47.84, n= 84) observado en las pacientes con IMC menor o igual a 25 ( $p < 0.05$ ). Por su parte, un IMC < 25 lo presentan el 59.5% de las valencianas frente a un 40.5% que presentan mayor o igual a 25<sup>232</sup>.



#### 4.1.1.5 Antecedentes familiares de cáncer de mama

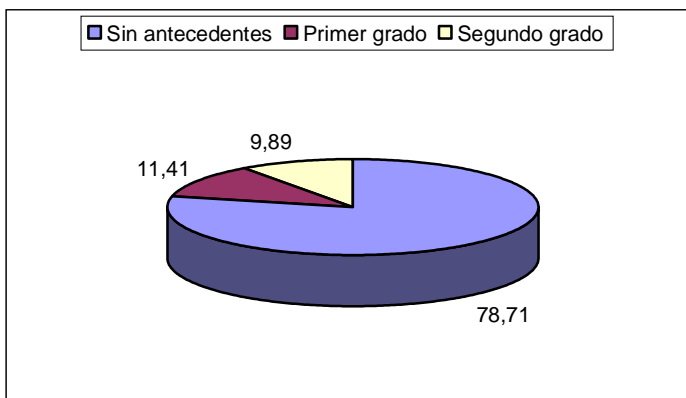


Figura 4.6. Distribución según antecedentes familiares de cáncer de mama.

En la mayor parte de los casos no se identificó ningún antecedente familiar de cáncer de mama (78.71%, IC95%= 73.16-83.39, n=207) y únicamente un 11.41%, 7.95-16.03, (n=30) los tenían en primer grado ( $p < 0.05$ ).

#### 4.1.1.6 Antecedentes familiares de otros cánceres

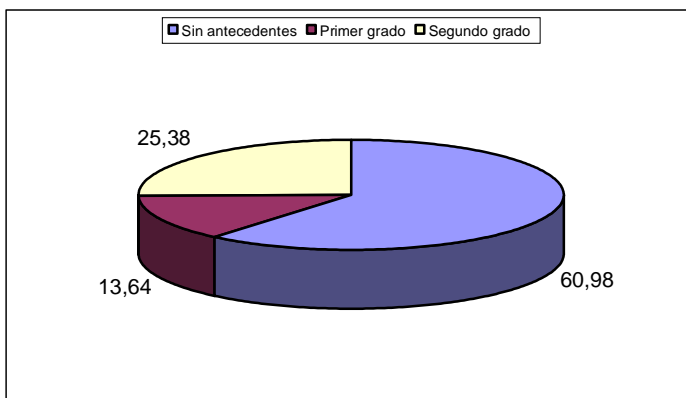


Figura 4.7. Distribución según antecedentes familiares de otros cánceres.

Una proporción del 13.64% (IC95%= 9.85-18.51, n=36) de las pacientes presentó antecedentes familiares de otros cánceres en segundo

grado, aunque la proporción sin antecedentes fue mayor (60.98%, IC95%= 54.79-66.85, n=161) ( $p < 0.05$ ).

#### 4.1.1.7 Patologías mamarias previas

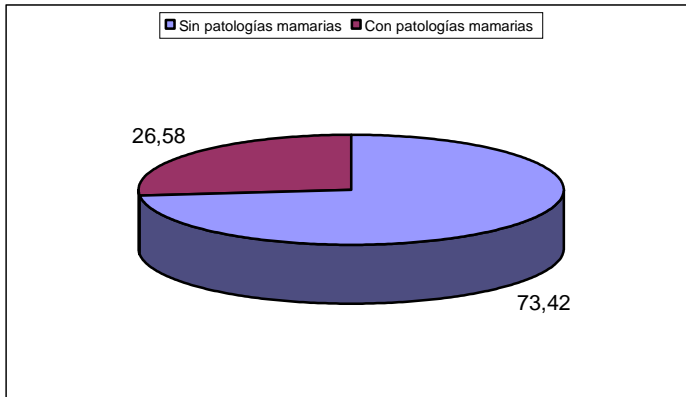


Figura 4.8. Distribución según presencia de patologías mamarias previas.

Se observa un amplio número de casos que no han sufrido ninguna patología mamaria previa (73.42%, IC95%= 67.23-78.83, n=174), frente a un 26.58% (IC95%=21.17-32.77, n=63) que sí las habían tenido ( $p < 0.05$ ).

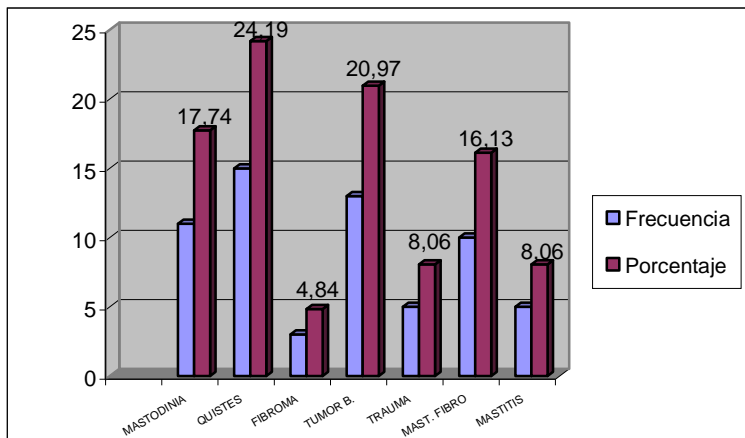


Figura 4.9. Distribución según patologías mamarias previas

Entre las pacientes que sufrieron una patología mamaria previa, la más común fue la presencia de quistes (24,19%, IC95%= 14.60-37.02,

n=15), seguida por el tumor benigno (20,97%, IC95%=12.97-33.53, n=13). Las menos habituales fueron la mastitis y el fibroma.

#### 4.1.1.8 Biopsias

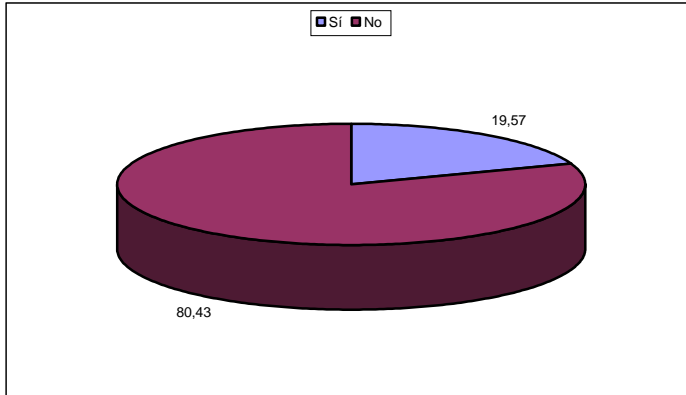


Figura 4.10. Distribución según biopsias

A la mayoría de los casos (80.43%, IC95%=73.81-85.76, n=148) no se les ha realizado una biopsia en su vida, frente a un 19.57% (IC95%=14.24-26.19, n=36) observado de casos que sí lo ha hecho ( $p < 0.05$ ).

#### 4.1.1.9 Antecedentes ginecológicos

##### 4.1.1.9.1 Edad de la menarquia

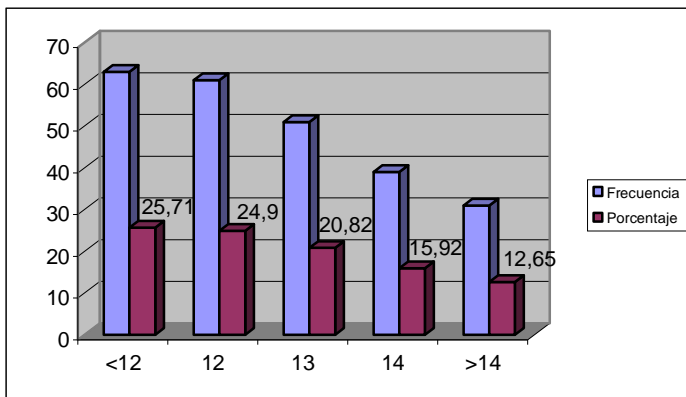


Figura 4.11. Distribución según edad de menarquia

En nuestra muestra la edad de la menarquia que se dio en mayor proporción fue la de <12 años (25.71%, IC95%=20.46-31.75, n=63), siendo

la de 12 años del 24.90% (IC95%=19.71-30.89, n=61). La menos representada fue la menarquia a una edad mayor de 14 años (12.65, IC95%=8.89-17.63, n=31). No existen diferencias significativas.

#### 4.1.1.9.2 Edad de la menopausia

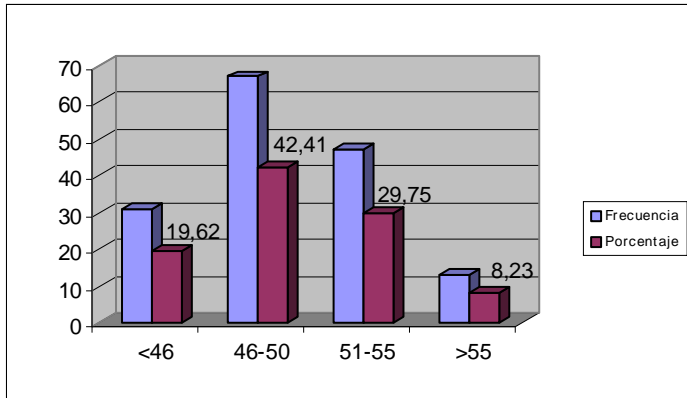


Figura 4.12. Distribución según edad menopausia

Destacar el elevado número de mujeres que no son menopáusicas en el momento del diagnóstico, casi un 38%. Las franjas de edad de establecimiento de la menopausia más ampliamente representadas son de 46-50 (42.41%, IC95%=34.67-50.52, n=67) y de 51-55 (29.75%, IC95%=22.88-37.62, n=47). (p<0.05).

#### 4.1.1.9.3 Número de gestaciones

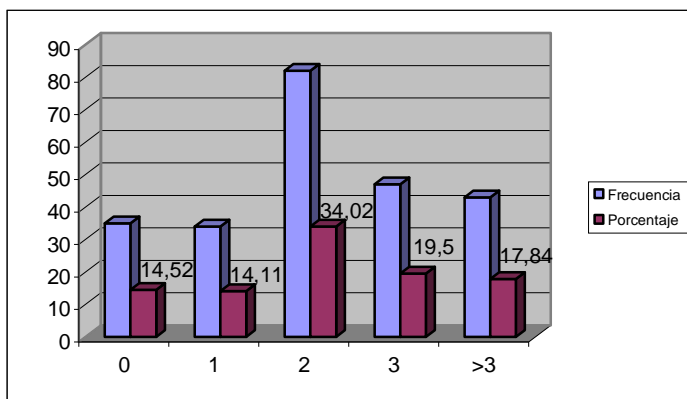


Figura 4.13. Distribución según número de gestaciones

La mayoría de los casos había tenido dos gestaciones antes del diagnóstico (34,02%, IC95%=28.14-40.43, n=82), mientras que el 19.50% (IC95%=14.81-25.19, n=47) de los casos había tenido tres gestaciones. La proporción de mujeres que no habían tenido ninguna gestación es del 14.52% (IC95%=10.45-19.76, n=35). Se obtienen diferencias significativas ( $p=0.05$ ).

#### 4.1.1.9.4 Número de hijos

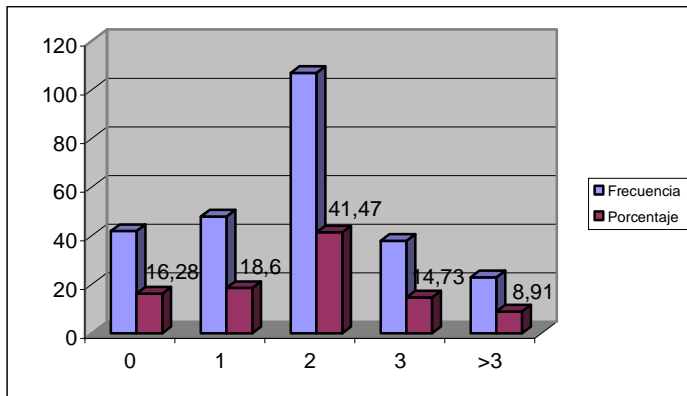


Figura 4.14. Distribución según el número de hijos

El número de hijos mayoritario es 2 (41.47%, IC95%=35.44-47.76, n=107), siendo más de 3 el menos habitual ( $p<0.05$ ). Tener 3 hijos o no haber tenido ninguno presentan una proporción muy similar (14.73% (IC95%=10.75-19.78, n=38) y 16.28% (IC95%=12.11-21.48, n=42), respectivamente).

#### 4.1.1.9.5 Edad al nacimiento del primer hijo

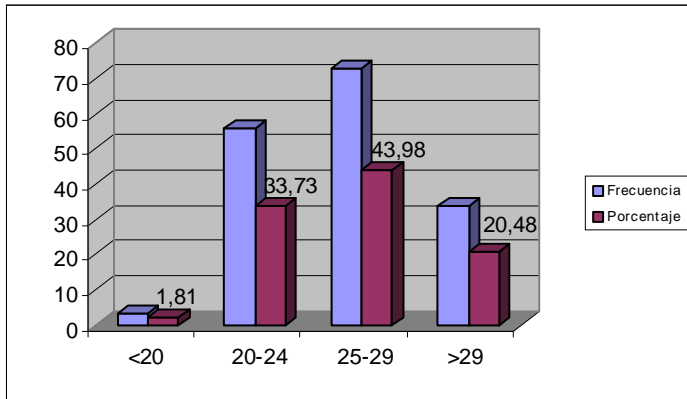


Figura 4.15. Distribución según la edad al nacimiento del primer hijo.

En mayor proporción, nuestros casos tienen el primer hijo a la edad de 25-29 años (43.98%, IC95%=36.36-51.88, n=73). La proporción de mujeres que tiene su primer hijo después de los 29 años (20.48%, IC95%=14.78-27.58, n=34) es mayor que la de aquellas que lo han tenido con menos de 20 (1.8%, IC95%=0.47-5.61, n=3). No existen diferencias significativas.

#### 4.1.1.9.6 Edad al nacimiento del último hijo

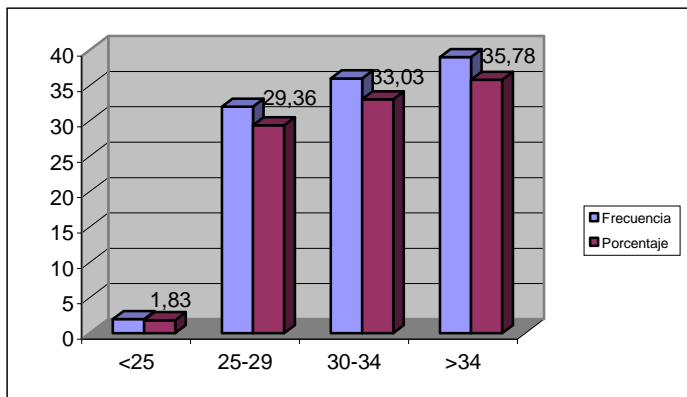


Figura 4.16. Distribución según edad al nacimiento del último hijo

En este caso, la proporción de mujeres que tiene su último hijo después de los 34 años (35.78%, IC95%=26.99-45.59, n=39) es la mayor, siendo la de aquellas que lo han tenido con menos de 25 (1.83%, IC95%=0.32-7.12, n=2) la menor. El 68,81% de las mujeres (IC95%=59.12-77.15, n=75) tuvieron su último hijo con 30 años o más ( $p < 0.05$ ).

#### 4.1.1.9.6 Aborto

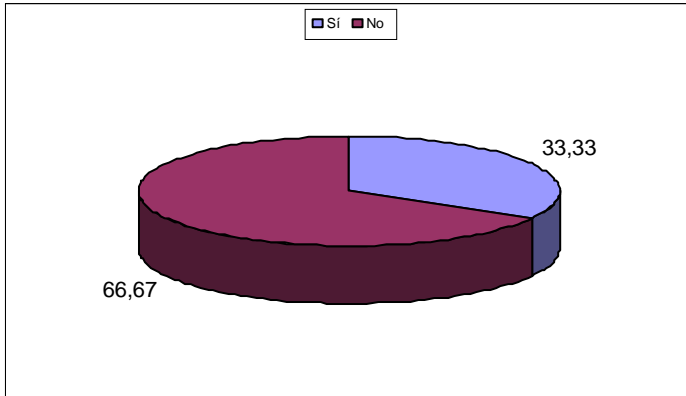


Figura 4.17. Distribución según aborto

Se observa un amplio número de casos que nunca han tenido un aborto (66.67%, IC95%=59.69-73.00, n=136)( $p < 0.05$ ).

#### 4.1.1.9.7 Lactancia

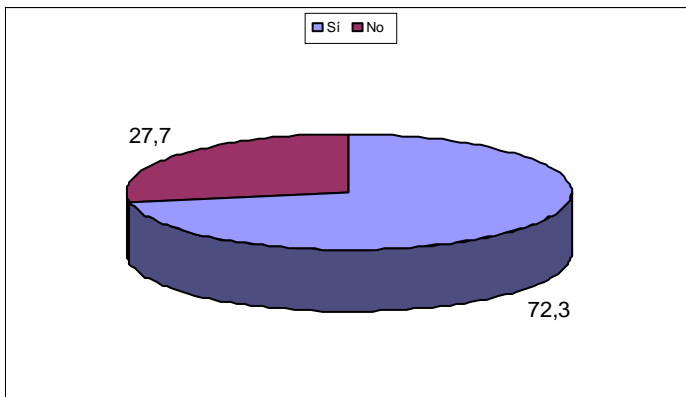


Figura 4.18. Distribución según lactancia

La mayoría de los casos (72.30%, IC95%=65.69-78.09, n=154) han amamantado a sus hijos, frente a un 27.70% (IC95%=21.91-34.31, n=59) observado de casos que no lo ha hecho ( $p < 0.05$ ).

#### 4.1.1.9.8 Consumo de anticonceptivos orales

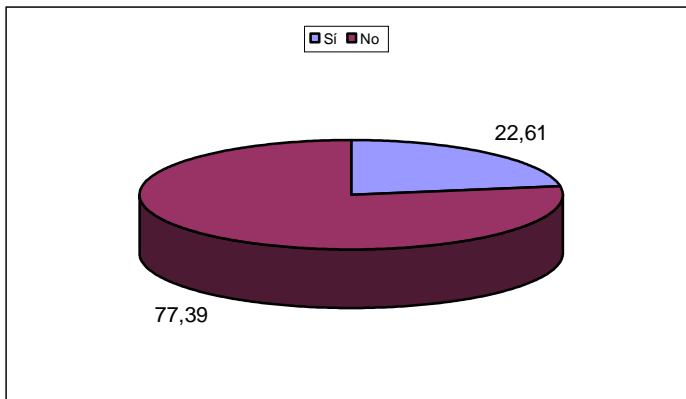


Figura 4.19. Distribución según consumo de anticonceptivos

Los casos que no han consumido anticonceptivos representan el 77.39% (IC95%=70.82-82.87, n=154) de los casos ( $p < 0.05$ ).

#### 4.1.1.9.9 Tratamiento Hormonal Sustitutorio

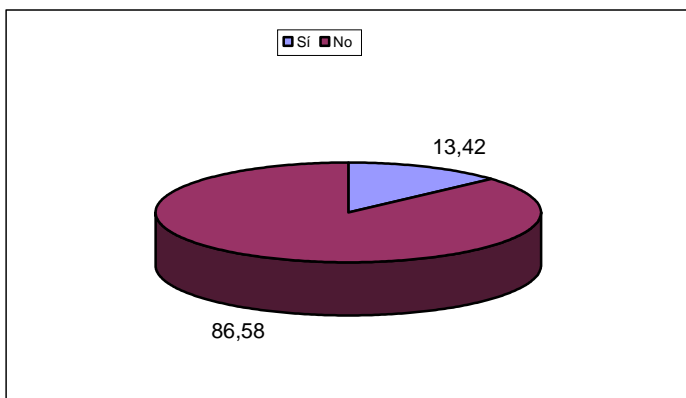


Figura 4.20. Distribución según Tratamiento Hormonal Sustitutorio

La mayoría de los casos (86.58%, IC95%=79.79-91.41, n=129) no han tomado ningún Tratamiento Hormonal Sustitutorio, frente a un 13.4% (IC95%=8.59-20.21, n=20) observado de casos que lo ha hecho ( $p < 0.05$ ).



#### 4.1.1.9.10 Intervenciones ginecológicas

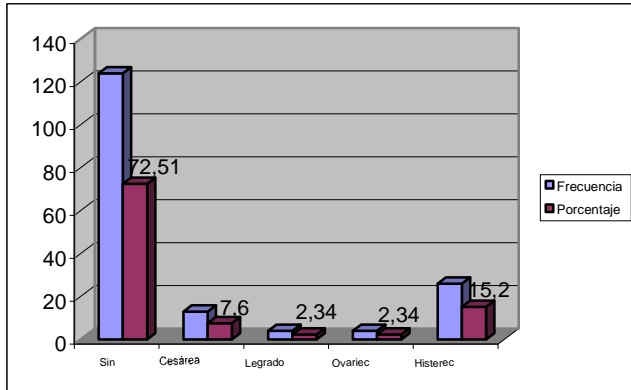


Figura 4.21. Distribución según intervenciones ginecológicas

La amplia mayoría de las pacientes no había sufrido ningún antecedente ginecológico, aunque a más de un 15.20% (IC95%=10.35-21.67, n=26) de las pacientes se le había realizado una histerectomía y al 7.60% (IC95%=4.28-12.92, n=13) cesárea.

## 4.1.2 Factores clínicos relacionados con el diagnóstico

### 4.1.2.1 Método de detección

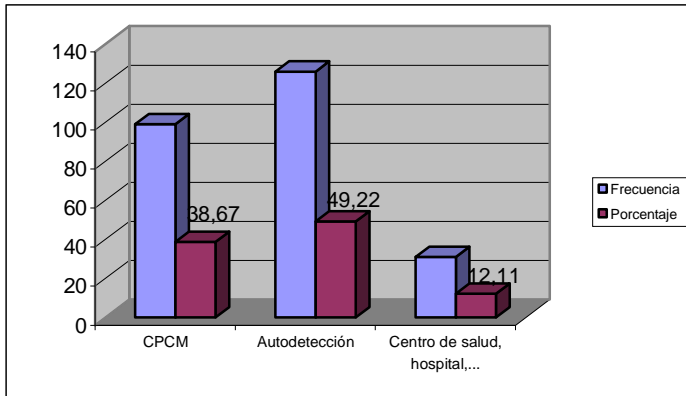


Figura 4.23. Distribución según método de detección

La detección del tumor se realizó en el 38.67% (IC95%=32.73-44.96, n=99) de los casos en Centros de Prevención de Cáncer de mama (CPCM), aunque la autodetección por parte de las pacientes representó un 49.22% (IC95%=42.96-55.50, n=126) de las detecciones ( $p < 0.05$ ).

### 4.1.2.2 Especialidad primera visita

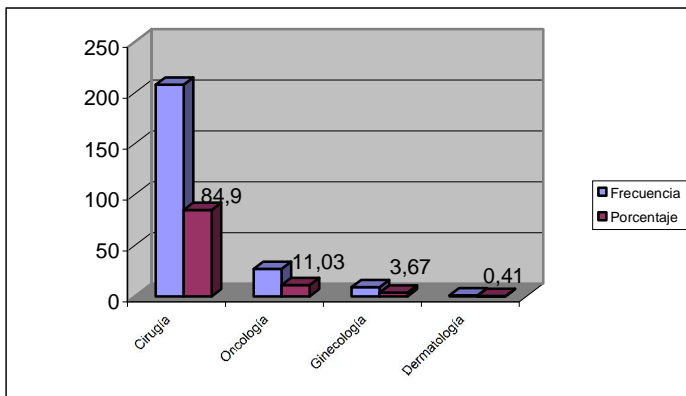


Figura 4.24. Distribución según especialidad primera visita

La mayoría de los casos fueron derivados al Servicio de Cirugía para su tratamiento (84.90%, IC95%=79.65-89.02, n=208). El resto de especialidades realizó primeras visitas en mucha menor proporción.

### 4.1.2.3 Estadío al diagnóstico

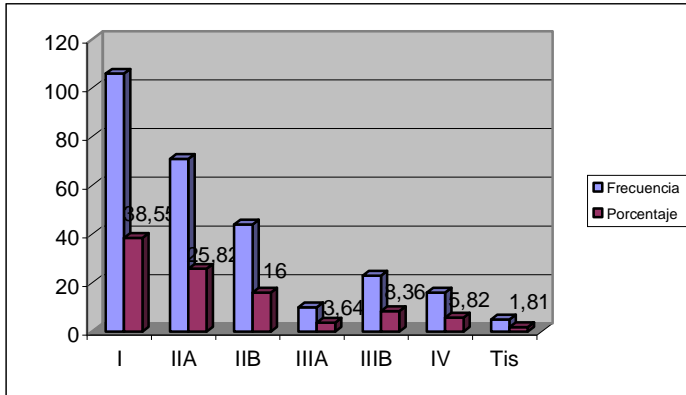


Figura 4.25. Distribución según estadío tumoral

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presenta la enfermedad en estadios iniciales, así el 38.5% (IC95%=32.81-44.60, n=106) de los pacientes presentan la enfermedad en estadio I, el 25.82% (IC95%=20.84-31.49, n=71) en estadio IIA y el 16.00% (IC95%=11.98-21.00, n=44) en el estadio IIB. Únicamente el 5.82% (3.47-9.46, n=16) de los casos son carcinomas en estadio IV. Se obtiene un  $p < 0.05$ .

Los carcinomas in situ representan un 1.82% (IC95%=0.67-4.43, n=5) de los casos.

### 4.1.3 Situación de salud

#### 4.1.3.1 Patología tiroidea

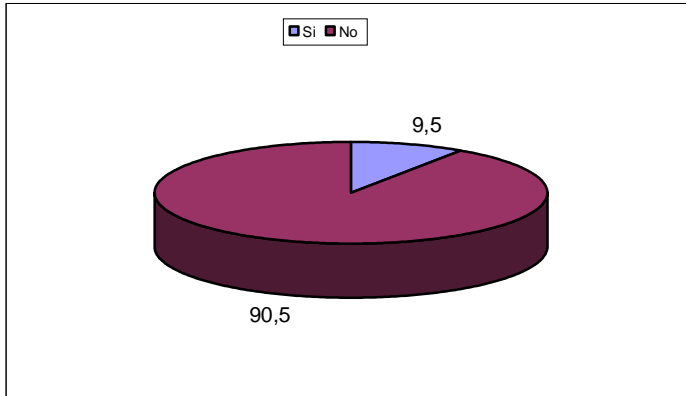


Figura 4.26. Distribución según patologías tiroideas

Un 8.68% (IC95%=5.44-13.42, n=19) de las pacientes del estudio habían tenido alguna patología tiroidea, frente a un 91.32% (IC95%=86.58-94.56, n=200) donde dichas patologías no aparecían ( $p<0.05$ ).

En la población valenciana la proporción de mujeres con alguna patología tiroidea es del 3.7%<sup>232</sup>.

#### 4.1.3.2 Hipertensión arterial

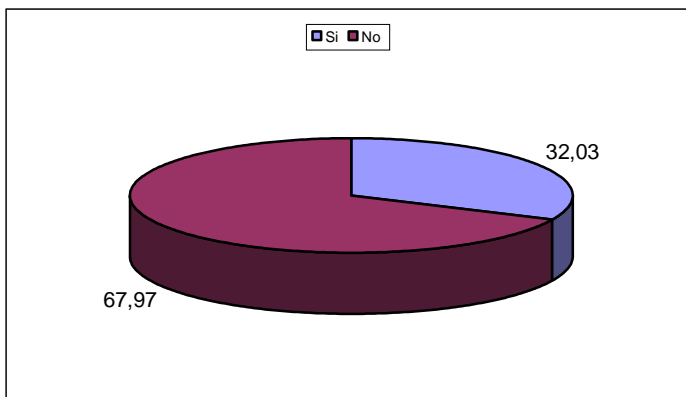


Figura 4.27. Distribución según presencia de hipertensión

La hipertensión estaba presente en el 32.03% (IC95%=26.43-38.18, n=82) de las pacientes del estudio ( $p<0.05$ ). El 16.1% de las mujeres valencianas padecen de hipertensión<sup>232</sup>.

#### 4.1.3.3 Diabetes mellitus

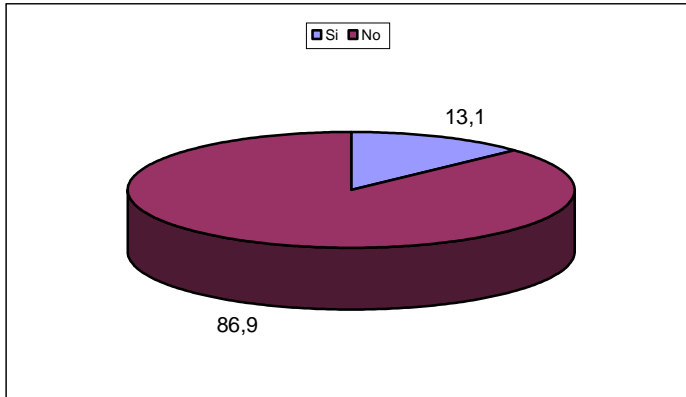


Figura 4.28. Distribución según presencia de diabetes mellitus

Por su parte, el 13.10% (IC95%=9.31-18.04, n=33) de las pacientes tenían diabetes y un 86.90% (IC95%=81.96-90.69, n=219), por tanto, no la presentaban ( $p < 0.05$ ).

En el ámbito de la Comunidad Valenciana, hay un 5.7% de mujeres con diabetes<sup>232</sup>.

## 4.1.4 Hábitos tóxicos

### 4.1.4.1 Hábito tabáquico

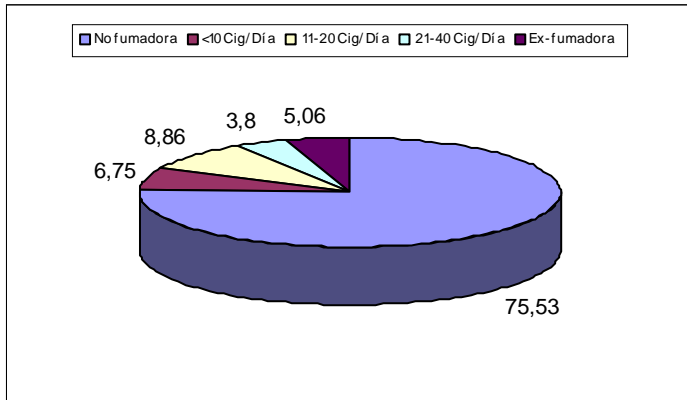


Figura 4.29. Distribución según hábito tabáquico de la paciente

La mayoría de los casos estudiados no eran fumadoras (75.53%, IC95%=69.45-80.76, n=179), frente a poco más del 19.41% (IC95%=14.69-25.14, n=46) que lo eran ( $p<0.05$ ). Un 5.06% (IC95%=2.76-8.90, n=12) lo representaban las ex-fumadoras.

El grupo de fumadoras que representa una mayor proporción de casos es el de fumadoras de 11-20 cigarros diarios (8.86%, IC95%=5.70-13.41, n=21), frente a las fumadoras de menos de medio paquete (6.75%, IC95%=4.03-10.94, n=16) y el grupo de más de un paquete (3.80%, IC95%=1.86-7.33, n=9).

En la población valenciana, un 62.6% no son fumadoras. Fuman <10 cigarros un 12.2%, de 11 a 20 un 10.6% y más de un paquete el 1.4%<sup>232</sup>.

#### 4.1.4.2 Hábito alcohólico

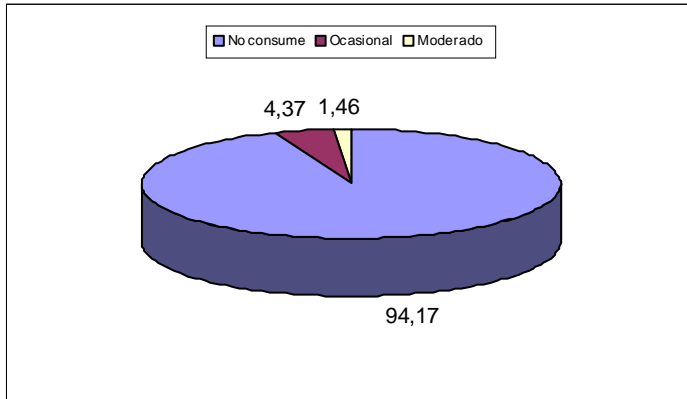


Figura 4.30. Distribución según hábito alcohólico de las pacientes

La mayoría de los casos no consumían alcohol (94.17%, IC95%=89.80-96.82, n=194), y lo restante se divide en hábito ocasional (4.37%, IC95%=2.15-8.40, n=9) y moderado (1.46%, IC95%=0.38-4.54, n=3).

En la Comunidad Valenciana el 53.9% no consumen alcohol. De forma ocasional el 17.1% y moderadamente un 11.2%<sup>232</sup>.

## 4.2 ESTUDIO ANALÍTICO

### 4.2.1 Factores de riesgo

#### 4.2.1.1 Edad

La media de edad de los casos es de  $57.25 \pm 13.66$ , con una edad mínima de 28 y una máxima de 89, siendo la edad media de los controles  $54.71 \pm 13.60$ , con una edad mínima de 26 y una máxima de 92.

Tabla 4.1 Distribución de casos y controles según edad

	Casos (n=280)			Controles (n=589)		
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%
≤30	4	1,43	0.46-3.87	14	2.38	1.36-4.05
31-40	30	10,71	7.46-15.06	80	13.58	10.97-16.68
41-50	66	23,57	18.82-29.07	158	26.83	23.92-30.63
51-60	65	23,21	18.49-28.69	149	25.30	21.87-29.05
61-70	58	20,71	16.22-26.03	98	16.64	13.77-19.95
>70	57	20,36	15.90-25.65	90	15.28	12.52-18.50

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95%

La Tabla 4.1 muestra la distribución de casos y controles según la edad. No existe ninguna relación significativa en la distribución, ya que esta variable fue una de las condiciones de equiparamiento.

#### 4.2.1.2 Lugar de residencia

Tanto los pacientes como los controles se seleccionaron del Departamento Sanitario nº 5 de la Comunidad Valenciana, que tiene como hospital de referencia el Hospital Clínic Universitari.

Tabla 4.2. Distribución según lugar de residencia

	Casos (n=278)			Controles (n=588)		
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%
Valencia	199	71,58	65.83-76.73	453	77.04	73.38-80.34
Otras	79	28,42	23.27-34.17	135	22.96	19.66-26.62

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95%

En la Tabla 4.2 se presenta la distribución según el lugar de residencia. La selección de controles se ajustó a las zonas de cobertura del Hospital Clínic de Valencia, con lo que no se observan diferencias significativas.



### 4.2.1.3 Ocupación laboral

Se pretendió estudiar si la educación, así como la ocupación laboral derivada de ella, podía influir en la aparición del cáncer de mama.

Tabla 4.3. Distribución según ocupación laboral.

	Casos (n=137)			Controles (n=389)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
Ama de casa	88	64.23	55.55-72.11	178	45.76	40.75-50.86	
Estudios superiores	21	15.33	9.95-22.71	52	13.37	10.23-17.25	0.82 (0.46-1.44)
Estudios medios	15	10.95	6.47-17.71	92	23.7	19.58-28.25	0.33 (0.18-0.60)
Servicios	13	9.49	5.35-15.99	67	17.22	13.68-21.43	0.39 (0.21-0.75)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

La Tabla 4.3 muestra el riesgo de padecer cáncer de mama asociado a la ocupación laboral y la distribución en casos y controles. Los resultados obtenidos indican que las empleadas en profesiones que requieren estudios medios tienen un menor riesgo de padecer cáncer de mama (ORc=0.33, IC95%=0.18-0.60). Estos resultados también muestran que aquellas empleadas en el sector servicios o trabajos no cualificados presentan menos riesgo (ORc=0.39, IC95%=0.21-0.75).

### 4.2.1.4 Índice de masa corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC) se asocia en diversos estudios al riesgo de padecer cáncer de mama. Se estudió si esta relación existía en nuestra población de casos y controles.

Tabla 4.4. Distribución según IMC

	Casos (n=206)			Controles (n=547)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
<18.5	2	0.97	0.17-3.84	11	2.01	1.06-3.68	
18.5-24.9	82	39.14	33.14-46.86	250	45.70	41.48-49.99	1.80 (0.39-8.31)
25-29.9	71	34.47	28.09-41.44	187	34.19	30.25-38.35	2.09 (0.45-9.66)
≥30	51	24.76	19.14-31.33	99	18.10	15.01-21.64	2.83 (0.60-13.27)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

En la Tabla 4.4 se muestra el efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama según el índice de masa corporal. Estos resultados no demuestran relación significativa, aunque se observa una tendencia a mayor obesidad (IMC>30) en los casos (24.76% vs 18.10%).

#### 4.2.1.5 Patologías mamarias previas

En la bibliografía, el antecedente de patología mamaria benigna es considerado como un factor de riesgo, por ello, se decidió incluirlo en nuestro trabajo.

Aquellas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama presentaron una historia de patologías mamarias previas (n=63, 26.58%, IC95%=21.17-32.77) en mayor proporción que los controles (n=77, 13.12%, IC95%=10.55-16.18) con ORc= 2.40 (1.65-3.49).

Tabla 4.5. Distribución según patologías mamarias previas

	Casos (n=63)			Controles (n=77)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
Quistes	15	24,19	14.60-37.02	34	44.74	33.47-56.54	
Mastodinia	11	17,74	9.60-29.95	1	1.32	0.06-8.11	24.93 (2.95-210)
Fibroma	3	4,84	1.26-14.38	9	11.84	5.89-21.78	0.76 (0.18-3.19)
Tumor benigno	13	20,97	12.06-33.53	4	5.26	1.70-13.64	7.37 (2.06-26.36)
Traumatismo	5	8,06	3.01-18.55	-	-	-	
Mastop. fibroquística	10	16,13	8.41-28.13	17	22.37	13.93-33.65	1.33 (0.50-3.59)
Mastitis	5	8,06	3.01-18.55	11	14.47	7.79-24.85	1.03 (0.30-3.49)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

La Tabla 4.5 se presenta la distribución en función del tipo de patología mamaria y el riesgo asociado. Estos resultados encuentran significativamente relacionados el tumor benigno que aumenta claramente el riesgo, así como la mastodinia. Por otra parte, disminuye el riesgo el fibroma, que fue más habituales en los controles.

#### 4.2.1.6 Antecedentes ginecológicos

##### 4.2.1.6.1 Edad de la menarquia

La menarquia es una variable que se ha asociado con variación del riesgo de cáncer de mama, aunque no en todos los estudios. Incluimos en nuestro estudio esta variable para ver si esta asociación se corroboraba en nuestra población.

Tabla 4.6. Distribución según edad de menarquia

	Casos (n=245)			Controles (n=567)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
<12	63	25,71	20.46-31.75	140	24.69	21.24-28.50	
12	61	24,9	19.71-30.89	113	19.93	16.77-23.51	1.20 (0.78-1.85)
13	51	20.82	16.02-26.55	145	25.57	22.07-29.41	0.78 (0.51-1.21)
14	39	15.92	11.69-21.24	124	21.87	18.58-25.55	0.70 (0.44-1.11)
>14	31	12,65	8.89-17.63	45	7.94	5.91-10.55	1.53 (0.89-2.64)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

La Tabla 4.6 muestra la distribución y el ORc obtenido teniendo en cuenta la edad de la menarquia. Ninguna de las edades arrojó ningún incremento del riesgo, con lo que no muestran asociación entre la edad de la menarquia y el riesgo de padecer cáncer de mama.

#### 4.2.1.6.2 Edad de la menopausia

En multitud de estudios la edad de la menopausia ha tenido relación con el riesgo de padecer cáncer de mama. Resultaba imprescindible evaluar si esta relación se cumplía en nuestra población.

Tabla 4.7. Distribución según edad menopausia

	Casos (n=256)			Controles (n=583)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
No menopáua	98	38.28	32.36-44.57	210	36.02	32.14-40.08	1.42 (0.88-2.27)
<46	31	11.72	8.50-16.89	94	16.12	13.28-19.42	
46-50	67	26.17	20.99-32.09	149	25.56	22.10-29.34	1.36 (0.83-2.24)
51-55	47	18.36	13.92-23.77	115	19.73	16.62-23.24	1.24 (0.73-2.10)
>55	13	5.08	2.85-8.73	15	2.57	1.50-4.31	2.63 (1.13-6.13)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

La Tabla 4.7 muestra la distribución de casos y controles según la edad a la que se instaura la menopausia. Se calculó el odds-ratio crudo para cada intervalo de edad. De los resultados obtenidos se observa que la proporción de mujeres no menopáusicas es muy similar en los dos grupos, no existiendo asociación con el riesgo de cáncer de mama.

Por el contrario, comparado con las mujeres con menopausia antes de los 46 años, las mujeres que la tienen después de 55 tienen más riesgo de padecer cáncer de mama.

#### 4.2.1.6.3 Número de gestaciones

En la bibliografía existe controversia sobre la aportación del número de gestaciones al riesgo de padecer cáncer de mama. Se estudió en nuestra población si existía esta relación.

Aquellas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tuvieron al menos un hijo (n=206, 85.48%, IC95%= 80.24-89.55) en menor proporción que los controles (n=530, 90.14%, IC95%= 87.36-92.36) con ORc= 0.64 (0.41-1.01).

Tabla 4.8. Distribución según número de gestaciones.

	Casos (n=241)			Controles (n=588)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
Nuligesta	35	14.52	10.45-19.76	58	9.86	7.63-12.63	
1	34	14.11	10.10-19.30	91	15.48	12.70-18.71	0.62 (0.35-1.10)
2	82	34.02	28.14-40.43	205	34.86	31.04-38-89	0.66 (0.41-1.08)
3	47	19.50	14.81-25.19	127	21.60	18.38-25.19	0.61 (0.36-1.05)
>3	43	17.84	13.34-23.39	107	18.20	15.21-21.61	0.67 (0.38-1.15)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

En la Tabla 4.8 se presentan los OR según el número de gestaciones, hayan o no acabado con el parto de un feto viable. Aunque no existen relaciones significativas en cuanto al riesgo, se pueden observar tendencias, como el hecho de que exista una mayor proporción de mujeres nuligestas en los casos que en los controles.

#### 4.2.1.6.4 Número de hijos vivos

El embarazo a término o con feto viable parece influir en el riesgo de cáncer de mama, por ello se decidió estudiar la relación de este factor en nuestra población.

Distribuyendo la población entre aquellas que no han tenido hijos y las que al menos han tenido uno, se observa que la proporción de casos con al menos un hijo (n=216, 83.72%, IC95%=78.52-87.90) es menor que la de controles (n=524, 89.88%, IC95%=87.07-92.15) con ORc= 0.58 (0.38-0.89).

Tabla 4.9. Distribución según el número de hijos vivos.

	Casos (n=258)			Controles (n=583)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
Nulípara	42	16.28	12.11-21.48	59	10.12	7.85-12.93	
1	48	18.60	14.16-24.01	109	18.70	15.66-22.15	0.62 (0.37-1.04)
2	107	41.47	35.44-47.76	249	42.71	38.67-46.85	0.60 (0.38-0.95)
3	38	14.73	10.75-19.78	111	19.04	15.98-22.52	0.48 (0.28-0.83)
>3	23	8.91	5.86-13.24	55	9.43	7.24-12.17	0.59 (0.31-1.10)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

La Tabla 4.9 muestra la distribución según el número de hijos vivos y la influencia de estos en el aumento del riesgo de padecer cáncer de mama. Se observa un efecto protector en mujeres con 2 o 3 hijos comparado con nulíparas. En aquellas mujeres con más de 3 hijos no se encontró asociación con el riesgo.

#### 4.2.1.6.5 Edad al nacimiento del primer hijo

La edad al nacimiento del primer hijo puede tener importancia en la variación del riesgo de padecer cáncer de mama, por lo que se consideró necesario estudiar la asociación en nuestra población.

Tabla 4.10. Distribución según la edad al nacimiento del primer hijo.

	Casos (n=166)			Controles (n=525)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
<20	3	1.81	0.47-5.61	17	3.24	1.96-5.24	
20-24	56	33.73	26.70-41.53	206	39.24	35.06-43.57	1.54 (0.44-5.44)
25-29	73	43.98	36.36-51.88	221	42.10	37.85-46.46	1.87 (0.53-6.57)
>29	34	20.48	14.78-27.58	81	15.43	12.50-18.87	2.38 (0.65-8.65)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

La Tabla 4.10 muestra la distribución según la edad al nacimiento del primer hijo y los OR crudo. En la tabla se puede apreciar una tendencia a tener los hijos a mayor edad en los casos, no encontrándose relaciones significativas con el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

#### 4.2.1.6.6 Edad al nacimiento del último hijo

Igual que con la edad al primer hijo, la edad al nacimiento del último hijo parece tener un papel en el riesgo de cáncer de mama, que justifica la inclusión en nuestro estudio caso-control.

Tabla 4.11. Distribución según edad al nacimiento del último hijo

	Casos (n=109)			Controles (n=436)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
<25	2	1.83	0.32-7.12	12	2.75	1.50-4.89	
25-29	32	29.36	21.22-38.97	140	32.11	27.79-36.75	1.37 (0.29-6.43)
30-34	36	33.03	24.50-42.77	178	40.83	36.20-45.62	1.21 (0.26-5.66)
>34	39	35.78	26.99-45.59	106	24.31	20.41-28.67	2.21 (0.47-10.31)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

La Tabla 4.11 muestra la distribución de casos y controles según la edad al nacimiento del último hijo. Se calculó el odds-ratio crudo para cada intervalo de edad. Tener los hijos a una edad mayor de 34 años es más común en los casos, aunque sin relaciones significativas.

#### 4.2.1.6.7 Aborto

La aportación del aborto en el cáncer de mama es controvertida, por ello se estudió la influencia del aborto sobre el riesgo de padecerlo. Las pacientes con cáncer de mama tienen una proporción mayor de abortos (n=68, 33.33%, IC95%=27.00-40.31) que los controles (n=151, 26.73%, IC95%=23.16-30.61) con ORc (IC95%)= 1.37 (0.97-1.94).

#### 4.2.1.6.8 Lactancia

La lactancia materna ha sido considerada como un factor protector frente al cáncer de mama, aunque con resultados contradictorios. Valorando si existe asociación entre lactancia y riesgo de cáncer de mama, no se encontró relación significativa entre casos (n=154, 72.30%, IC95%=65.69-78.09) y controles (n=400, 74.49%, IC95%=70.54-78.08) con ORc (IC95%)= 0.89 (0.63-1.28).

#### 4.2.1.6.9 Consumo de anticonceptivos orales

Se han realizados múltiples estudios epidemiológicos sobre la asociación entre anticonceptivos orales y cáncer de mama con resultados dispares.

La distribución y el riesgo según el consumo de anticonceptivos orales fue del 29.22% (n=45, IC95%=22.32-37.18) frente al 30.20% (n=177, IC95%=26.54-34.13) con ORc (IC95%)= 0.95 (0.65-1.41).

#### 4.2.1.6.10 Tratamiento Hormonal Sustitutorio

Las pacientes con cáncer de mama tienen una proporción mayor uso de tratamiento hormonal sustitutorio (n=20, 13.42%, IC95%=8.59-20.21) que los controles (n=49, 8.35%, IC95%=6.30-10.96), lo que no arrojó ninguna asociación significativa de riesgo, ORc (IC95%)= 1.70 (0.98-2.96).

#### 4.2.1.6.11 Intervenciones ginecológicas

Tabla 4.12. Distribución según intervenciones ginecológicas

	Casos (n=171)			Controles (n=472)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
Ninguna	124	72.51	65.08-78.92	367	77.75	73.68-81.37	
Cesárea	13	7.60	4.28-12.92	22	4.66	3.01-7.08	1.75 (0.86-3.58)
Legrado	4	2.34	0.75-6.26	21	4.49	2.84-6.83	0.56 (0.19-1.67)
Ovariectomía	4	2.34	0.75-6.26	15	3.18	1.85-5.31	0.79 (0.26-2.42)
Histerectomía	26	15.20	10.35-21.67	47	9.96	7.47-13.11	1.64 (0.97-2.76)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

La Tabla 4.12 muestra la distribución según intervenciones ginecológicas previas. Se calculó el odds-ratio crudo para cada intervención. No hay ninguna relación de riesgo significativa.

## **4.2.2 Situación de salud**

### **4.2.2.1 Patología tiroidea**

Se estudió la influencia de la presencia de patología tiroidea sobre el riesgo de padecer cáncer de mama. No se han obtenido relaciones significativas de casos (n=19, 8.68%, IC95%=5.44-13.42) frente a controles (n=59, 10.05%, IC95%=7.80-12.84) con ORc (IC95%)= 0.85 (0.49-1.46).

### **4.2.2.2 Hipertensión**

Valorando si existe asociación entre hipertensión y riesgo de cáncer de mama, no se encontró relación de riesgo significativa entre casos (n=82, 32.03%, IC95%=26.43-38.18) y controles (n=162, 27.60%, IC95%=24.06-31.44) con ORc (IC95%)= 1.24 (0.90-1.70).

### **4.2.2.3 Diabetes**

Los casos presentan menor proporción de personas no enfermas de diabetes (n=219, 86.90%, IC95%=81.96-90.69) que los controles (n=533, 90.96%, IC95%=88.26-93.09), aunque con ORc (IC95%)= 1.52 (0.95-2.41).



## 4.2.3 Hábitos tóxicos

### 4.2.3.1 Hábito tabáquico

Tabla 4.13. Distribución según hábito tabáquico

	Casos (n=237)			Controles (n=587)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
No fumadora	179	75,53	69.45-80.76	410	69.85	65.93-73.50	
<10 Cir/Día	16	6.75	4.03-10.94	53	9.03	6.89-11.72	0.69 (0.38-1.24)
11-20 Cir/Día	21	8,86	5.70-13.41	53	9.03	6.89-11.72	0.91 (0.53-1.55)
21-40 Cir/Día	9	3.80	1.86-7.33	12	2.04	1.11-3.65	1.72 (0.71-4.15)
Ex-fumadora	12	5,06	2.76-8.90	59	10.05	7.80-12.84	0.47 (0.24-0.89)

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

En la Tabla 4.13. se muestra distribución según hábito tabáquico de la paciente, así como el ORc y ORa. Los casos presentan menos fumadoras que los controles, aunque no hay diferencias significativas. Aparece una relación de riesgo inversa en ex-fumadoras comparado con no fumadoras.

### 4.2.3.2 Hábito alcohólico

Tabla 4.14. Distribución según hábito alcohólico

	Casos (n=206)			Controles (n=584)			ORc (IC95%)
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
No consume	194	94.17	89.80-96.82	346	59.25	55.13-63.24	
Ocasional	9	4.37	2.15-8.40	220	37.67	33.75-41.76	0.07 (0.04-0.15)
Moderado	3	1.46	0.38-4.54	13	2.23	1.24-3.88	0.41 (0.12-1.46)
Habitual	0	0	0	5	0.86	0.32-2.11	

n=número de muestra FR= Frecuencia relativa IC95%=Índice de confianza del 95% ORc= Odds Ratio crudo

En la Tabla 4.14. se muestran distribución y el riesgo según hábito alcohólico de casos y controles. La proporción de casos que no consumen alcohol es menor que la de controles con ORc (IC95%)= 0.09 (0.05-0.16). Por tanto, el consumo ocasional de alcohol tiene una relación inversa de riesgo comparado con no consumidoras de alcohol.

### 4.3 APLICACIÓN A LA MEJORA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE MAMA

#### 4.3.1 Modelo propio

Se realizó un análisis multivariante para comprobar la intensidad de las asociaciones obtenidas en el análisis individual.

Tabla 4.15 Análisis multivariante según modelo propio

	Significación	ORa	IC95%	
Ocupación	0.000	0.34	0.21	0.56
Pat. Mama	0.001	1.15	1.06	1.24
Menopausia	0.264	0.99	0.98	1.00
Hijos vivos	0.202	0.91	0.79	1.05
Tabaco	0.100	0.89	0.77	1.02
Constante	0.001	0.53		

Los resultados obtenidos tras el ajuste confirman que la presencia de patologías mamarias previas interviene en el aumento del riesgo de desarrollar CM, siendo factor protector el presentar trabajos con necesidad de estudios medios o trabajos en puestos no cualificados.

### 4.3.2 Análisis multivariante según modelos precedentes

Se realizó un análisis multivariante utilizando modelos de ajuste ya publicados, para averiguar si nuestra población se ajustaría a uno de ellos y manteniéndose la asociación

#### 4.3.2.1 Modelo de Weiss

En la Tabla 4.16 se presentan los resultados obtenidos al realizar el ajuste según el modelo de Weiss et al<sup>233</sup>.

Tabla 4.16 Análisis multivariante según modelo de Weiss et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.520	1.01	0.98	1.04
IMC	0.642	1.01	0.98	1.04
EPE	0.035	1.06	1.00	1.13
Hijosvivos	0.831	0.98	0.78	1.23
Menopausia	0.799	1.00	0.98	1.01
Alcohol	0.000	0.20	0.10	0.40
Constante	0.002	0.04		

De nuevo, la EPE es significativa, y se asocia a un aumento del riesgo. El alcohol aparece como factor protector, pero como se ha indicado arriba, existen factores que hacen los datos no fiables.

En la Tabla 4.17 se presentan los resultados obtenidos al añadir la variable la patología mamaria previa al ajuste.

Tabla 4.17 Modificación del modelo de Weiss et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.548	1.01	0.98	1.04
IMC	0.680	1.01	0.98	1.04
EPE	0.022	1.08	1.01	1.14
Hijosvivos	0.948	1.01	0.79	1.29
Menopausia	0.694	1.00	0.98	1.01
Alcohol	0.000	0.22	0.11	0.44
Pat.Mama	0.000	1.21	1.09	1.34
Constante	0.001	0.02		

Se mantiene la EPE con asociación de riesgo. La PMP vuelve a ser significativa, incrementando el valor.

#### 4.3.2.2 Modelo de Díez

Si aplicamos el ajuste realizado por Díez et al.<sup>17</sup>, ninguna de las variables sería significativa. con lo que el modelo de ajuste no obtiene resultados significativos en nuestra población.

Tabla 4.18 Análisis multivariante según modelo de Díez et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.722	1.00	0.98	1.03
Menarquia	0.857	0.99	0.84	1.16
IMC	0.577	1.01	0.98	1.04
Anticonceptivos	0.614	0.87	0.50	1.51
EPE	0.145	1.05	0.98	1.12
Hijosvivos	0.417	0.89	0.67	1.18
Tabaco	0.310	0.89	0.72	1.11
Constante	0.060	0.06		

En la Tabla 4.18 se presentan los resultados obtenidos al añadir la variable la patología mamaria previa al ajuste.

Tabla 4.19 Modificación del modelo de Díez et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.561	0.99	0.97	1.02
Menarquia	0.681	1.04	0.87	1.23
IMC	0.594	1.01	0.97	1.04
Anticonceptivos	0.614	0.86	0.48	1.55
EPE	0.146	1.05	0.98	1.13
Hijosvivos	0.701	0.94	0.70	1.27
Tabaco	0.183	0.85	0.68	1.08
Pat.Mama	0.001	1.20	1.08	1.33
Constante	0.038	0.04		

Ninguna variable excepto la Patología mamaria previa ha resultado significativa, habiendo ésta aumentado el valor de ORa.

#### 4.3.2.3 Modelo de Zheng

El modelo de ajuste de Zheng et al.<sup>234</sup> ha producido los resultados presentados en la Tabla 4.20.

Tabla 4.20 Análisis multivariante según modelo de Zheng et al.

	Significación	ORa	IC95%	
IMC	0.078	1.03	1.00	1.06
Menarquia	0.944	1.00	0.89	1.14
EPE	0.009	1.07	1.02	1.12
Hijosvivos	0.955	0.99	0.82	1.21
Menopausia	0.319	1.01	1.00	1.01
Constante	0.001	0.02		

El modelo hace que la variable EPE no significativa en el estudio individual. sí lo sea en el estudio multivariante. El resto de variables no son significativas.

La PMP de nuevo se comporta de forma independiente, no modificando los resultados del ajuste previo. Es significativa, como también lo es la EPE.

Tabla 4.21 Modificación del modelo de Zheng et al.

	Significación	ORa	IC95%	
IMC	0.109	1.02	1.00	1.05
Menarquia	0.897	1.01	0.88	1.15
EPE	0.009	1.07	1.02	1.13
Hijosvivos	0.955	1.01	0.81	1.24
Menopausia	0.516	1.00	0.99	1.01
Pat.Mama	0.002	1.15	1.05	1.27
Constante	0.000	0.01		

#### 4.3.2.4 Modelo de Rohan

Al aplicar el ajuste de Rohan et al.<sup>235</sup> se obtienen los resultados de la Tabla 4.22.

Tabla 4.22 Análisis multivariante según modelo de Rohan et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.001	1.03	1.01	1.05
Menarquia	0.749	0.99	0.90	1.08
Hijos	0.093	0.90	0.79	1.02
Menopausia	0.025	0.99	0.98	1.00
Constante	0.012	0.18		

La edad aparece como factor significativo que aumenta el riesgo de CM. El resto de variables no son significativas.

Tabla 4.23 Modificación del modelo de Rohan et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.004	1.03	1.01	1.05
Menarquia	0.886	1.01	0.91	1.11
Hijos	0.129	0.90	0.79	1.03
Menopausia	0.025	0.99	0.98	1.00
Pat.Mama	0.004	1.12	1.04	1.21
Constante	0.003	0.13		

En la Tabla 4.23 se presentan los resultados obtenidos al añadir al ajuste de Rohan la PMP. Se observa que la menopausia se ha transformado en factor protector, mientras que la edad y la PMP aumentan el riesgo.

#### 4.3.2.5 Modelo de Clavel-Chapelon

Si aplicamos el ajuste realizado por Clavel-Chapelon et al.<sup>72</sup> de nuevo la patología mamaria previa aumentaría el riesgo, aunque disminuye su valor. El resto de variables no sería significativa.

Tabla 4.24 Análisis multivariante según modelo de Clavel-Chapelon et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Pat.Mama	0.013	1.12	1.02	1.23
IMC	0.726	1.01	0.98	1.03
Anticonceptivos	0.678	0.91	0.59	1.41
Constante	0.002	0.20		

#### 4.3.2.6 Modelo de Daling

En el estudio de Daling et al.<sup>236</sup> se ajusta por edad. Al realizar el ajuste modificado con la PMP únicamente dicha variable aparece como significativa.

Tabla 4.25 Modificación del modelo de Daling et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.086	1.010	1.00	1.02
Pat.Mama	0.001	1.138	1.06	1.22
Constante	0.000	0.211		

#### 4.3.2.7 Modelo de Mahue-Giangreco

Si aplicamos el ajuste realizado por Mahue-Giangreco et al.<sup>81</sup>, ninguna de las variables sería significativa, con lo que el modelo de ajuste no obtiene resultados significativos en nuestra población.

Tabla 4.26 Análisis multivariante según modelo de Mahue-Giangreco et al.

	Significación	ORa	IC95%	
IMC	0.487	1.01	0.98	1.04
Menarquia	0.950	1.00	0.89	1.13
Anticonceptivos	0.712	0.92	0.61	1.41
Constante	0.079	0.21		

No se producen cambios significativos al modificar el ajuste añadiendo la PMP. Ésta se comporta de forma independiente y sigue siendo significativa.

Tabla 4.27 Modificación del modelo de Mahue-Giangreco et al.

	Significación	ORa	IC95%	
IMC	0.747	1.01	0.98	1.03
Menarquia	0.607	1.03	0.91	1.18
Anticonceptivos	0.516	0.87	0.56	1.34
Pat.Mama	0.014	1.12	1.02	1.23
Constante	0.041	0.14		

#### 4.3.2.8 Modelo de Sweeney

Al aplicar el ajuste de Sweeney et al.<sup>53</sup> se obtienen los resultados de la Tabla 4.28.

Tabla 4.28 Análisis multivariante según modelo de Sweeney et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.082	1.02	1.00	1.05
Menarquia	0.773	0.98	0.86	1.11
IMC	0.081	1.03	1.00	1.05
EPE	0.013	1.07	1.01	1.12
Hijosvivos	0.718	0.96	0.79	1.18
Menopausia	0.624	1.00	0.98	1.01
Constante	0.000	0.01		



En este caso, el modelo es aplicable y se obtiene que la EPE aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama.

Al incorporar la variable PMP no se modifica el ajuste, ya que la EPE continua siendo significativa, aunque con un valor ligeramente superior. La PMP continua siendo significativa en el modelo.

Tabla 4.29 Modificación del modelo de Sweeney et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.123	1.02	1.00	1.05
Menarquia	0.855	0.99	0.86	1.13
IMC	0.113	1.02	1.00	1.05
EPE	0.013	1.07	1.01	1.13
Hijosvivos	0.816	0.98	0.78	1.21
Menopausia	0.542	1.00	0.98	1.01
Pat.Mama	0.003	1.15	1.05	1.26
Constante	0.000	0.01		

#### 4.3.2.9 Modelo de Thalib

Utilizando el ajuste de Thalib et al.<sup>237</sup> se obtienen los resultados de la tabla 4.30.

Tabla 4.30 Análisis multivariante según modelo de Thalib et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.026	1.02	1.00	1.03
EPE	0.010	1.06	1.01	1.10
Constante	0.000	0.03		

En este caso, la Edad y la EPE presentan una asociación positiva de riesgo, con lo que nuestra población comparte los resultados con el citado estudio.

Con el fin de aportar una mejora al ajuste propuesto por Thalib se añadió la variable que se obtuvo como asociada a un aumento del riesgo en

nuestro estudio, la patología mamaria previa (PMP). En la Tabla 4.31 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 4.31 Modelo de Thalib modificado

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.072	1.01	1.00	1.03
EPE	0.013	1.06	1.01	1.11
Pat.Mama	0.000	1.19	1.09	1.29
Constante	0.000	0.02		

**Variables en la ecuación**

La patología mamaria previa se mantiene como factor de riesgo. e incluso se incrementa ligeramente. Así como la EPE, perdiendo esta asociación la Edad.

#### 4.3.2.10 Modelo de Chavez-MacGregor

En la Tabla 4.3.17 se presentan los resultados obtenidos aplicando el primer modelo de ajuste publicado por Chavez-MacGregor et al<sup>238</sup>.

Tabla 4.32 modelo de Chavez-MacGregor et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.888	1.00	0.99	1.02
IMC	0.479	1.01	0.98	1.04
Anticonceptivos	0.816	0.95	0.62	1.46
Constante	0.003	0.19		

Los resultados obtenidos no comparten los resultados de dicho estudio y no presentan ninguna asociación de riesgo.

En la Tabla 4.33 se presentan los resultados obtenidos al añadir la variable la patología mamaria previa al ajuste.

Tabla 4.33 Modificación del modelo de Chavez-MacGregor

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.641	1.00	0.98	1.01
IMC	0.662	1.01	0.98	1.03
Anticonceptivos	0.770	0.94	0.60	1.46
Pat.Mama	0.013	1.12	1.03	1.23
Constante	0.012	0.23		

La patología mamaria previa se mantiene como variable asociada a un aumento de riesgo, siendo para el resto de las variables su asociación no significativa.

#### 4.3.2.11 Segundo modelo de Chavez-MacGregor

Aplicando el segundo ajuste de Chavez-MacGregor et al<sup>238</sup>. se obtienen los resultados de la Tabla 4.34.

Tabla 4.34 Análisis multivariante según segundo modelo de Chavez-MacGregor et al

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.461	1.01	0.99	1.03
IMC	0.216	1.02	0.99	1.05
Anticonceptivos	0.508	0.84	0.51	1.40
EPE	0.123	1.05	0.99	1.11
Hijosvivos	0.330	0.88	0.68	1.14
Constante	0.004	0.04		

Ninguna de las variables se ajusta al modelo en nuestra población, por lo tanto no es aplicable.

Se añadió la variable patología mamaria previa al ajuste propuesto por Chavez-MacGregor para intentar mejorarlo. En la Tabla 4.35 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 4.35 Modificación del segundo modelo de Chavez-MacGregor et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.972	1.00	0.98	1.02
IMC	0.291	1.02	0.99	1.05
Anticonceptivos	0.522	0.84	0.49	1.44
EPE	0.122	1.05	0.99	1.12
Hijosvivos	0.507	0.91	0.69	1.20
Pat.Mama	0.002	1.18	1.06	1.30
Constante	0.008	0.04		

La patología mamaria previa se mantiene como factor de riesgo, e incluso se incrementa ligeramente respecto al ajuste inicial. El resto de variables no se obtiene asociación.

#### 4.3.2.12 Modelo de Michels

Aplicando el ajuste de Michels et al.<sup>239</sup> se obtienen los resultados de la Tabla 4.36.

Tabla 4.36 Análisis multivariante según modelo de Michels et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.496	0.99	0.97	1.02
Pat.Mama	0.003	1.20	1.06	1.34
Talla	0.524	0.99	0.96	1.02
Menarquia	0.844	1.02	0.85	1.23
EPE	0.148	1.05	0.98	1.13
Hijosvivos	0.679	0.94	0.690	1.27
Anticonceptivos	0.647	0.86	0.46	1.62
Alcohol	0.001	0.28	0.13	0.59
Constante	0.768	0.39		

El ajuste no es significativo, y la PMP se comporta de manera independiente al resto, siendo significativa.

#### 4.3.2.13 Modelo de Iwasaki

Si aplicamos el ajuste realizado por Iwasaki et al.<sup>240</sup>, de nuevo la patología mamaria previa aumentaría el riesgo, aunque disminuye su valor. También la EPE lo es. El resto de variables no sería significativa.

Tabla 4.37 Análisis multivariante según modelo de Iwasaki et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.123	1.02	1.00	1.05
Pat.Mama	0.003	1.15	1.05	1.26
IMC	0.113	1.02	1.00	1.05
Menarquia	0.855	0.99	0.86	1.13
Hijosvivos	0.816	0.98	0.78	1.21
Menopausia	0.542	1.00	0.98	1.01
EPE	0.013	1.07	1.01	1.13
Constante	0.000	0.01		

#### 4.3.14 Modelo de Shantakumar

El modelo de ajuste de Shantakumar et al.<sup>241</sup> ha producido los resultados presentados en la Tabla 4.38.

Tabla 4.38 Análisis multivariante según modelo de Shantakumar et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.379	1.01	0.99	1.03
EUE	0.754	0.99	0.93	1.06
Lactancia	0.053	0.52	0.27	1.01
Menarquia	0.912	0.99	0.86	1.14
Hijosvivos	0.326	1.13	0.88	1.46
EPE	0.074	1.08	0.99	1.17
Constante	0.026	0.06		

Ninguna variable es significativa.

No se producen cambios significativos al modificar el ajuste añadiendo la PMP. Ésta se comporta de forma independiente y sigue siendo significativa.

Tabla 4.39 Modificación del modelo de Shantakumar et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.355	1.01	0.99	1.03
EUE	0.770	0.99	0.93	1.06
Lactancia	0.114	0.57	0.29	1.14
Menarquia	0.850	0.99	0.85	1.15
Hijosvivos	0.261	1.16	0.90	1.51
EPE	0.165	1.06	0.98	1.16
Pat.Mama	0.003	1.16	1.05	1.28
Constante	0.030	0.05		

#### 4.3.2.15 Modelo de Lin

Se aplicó el modelo de ajuste de Lin et al<sup>144</sup>.

Tabla 4.40 Análisis multivariante según modelo de Lin et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.730	0.99	0.96	1.03
IMC	0.976	1.00	0.97	1.04
Alcohol	0.000	0.26	0.13	0.54
Menarquia	0.640	0.96	0.80	1.14
EPE	0.132	1.05	0.98	1.13
Hijosvivos	0.359	0.87	0.65	1.17
Menopausia	0.416	1.01	0.99	1.03
Anticonceptivos	0.678	0.88	0.49	1.60
Constante	0.251	0.15		

Únicamente el alcohol fue significativo, aunque no será tenido en cuenta por la poca fiabilidad de los datos recogidos.

El ajuste modificado no aportó cambios. Continúa siendo significativa la variable PMP y el resto de variables no se ven afectadas por la adición.

Tabla 4.41 Modificación del modelo de Lin et al.

	Significación	ORa	IC95%	
Edad	0.398	0.99	0.95	1.02
IMC	0.998	1.00	0.96	1.04
Alcohol	0.001	0.28	0.13	0.59
Menarquia	0.861	1.02	0.85	1.22
EPE	0.138	1.06	0.98	1.13
Hijosvivos	0.644	0.93	0.68	1.27
Menopausia	0.506	1.01	0.99	1.03
Anticonceptivos	0.728	0.90	0.48	1.67
Pat.Mama	0.003	1.20	1.07	1.34
Constante	0.145	0.08		

## 4.4 APLICACIÓN DEL MÉTODO DE GAIL DE CÁLCULO DE RIESGO

Únicamente el 41.95% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama habrían sido identificadas como de alto riesgo mediante este método antes del diagnóstico.

Tabla 4.42- Frecuencias relativas para cáncer de mama de los factores utilizados para el cálculo del riesgo según el método de Gail agrupadas por riesgo.

	Riesgo <1.7			Riesgo ≥ 1.7			p
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
Edad (años)							
<30	3	100	95.34-100	-	-	-	-
31-40	13	100	69.87-100	-	-	-	-
41-50	31	88.57	72.32-96.27	4	11.43	3.72-27.68	-
51-60	38	73.08	58.73-84.00	14	26.92	16.00-41.27	0.003
61-70	14	33.33	20.04-49.65	28	66.67	50.35-79.96	0.05
>70	2	6.90	1.20-24.21	27	93.10	75.79-98.80	-
Menarquia (años)							
<12	24	58.54	42.20-73.30	17	41.46	26.70-57.80	0.279
12	29	60.42	45.29-73.89	19	39.58	26.11-54.71	0.175
13	17	50.00	32.75-67.25	17	50.00	32.75-67.25	1
14	19	67.86	47.57-83.42	9	32.14	16.58-52.43	0.179
>14	12	52.17	31.08-72.58	11	47.83	27.42-68.92	0.827
EPE (años)							
<20	3	100.00	31.00-100.00	-	-	-	-
20-24	47	83.93	71.17-91.95	9	16.07	8.05-28.83	0.00007
25-29	34	51.52	38.99-63.86	32	48.48	36.14-61.01	0.811
>29	9	26.47	16.51-44.65	25	73.53	55.35-86.49	0.027
Antecedente CM							
No	85	63.91	55.08-71.92	48	36.09	28.08-44.92	0.0001
1º grado	2	11.8	2.06-37.75	15	88.2	62.25-97.94	-
2º grado	10	58.82	33.45-80.57	7	41.18	19.43-66.55	0.839
Biopsias							
S	10	43.48	23.88-65.13	13	56.52	34.87-76.12	0.812
N	60	61.86	51.39-71.37	37	38.14	28.63-48.61	0.022

n.- Número de muestra  
FR.- Frecuencia relativa  
IC95%.- Índice de confianza del 95%

En la Tabla 4.42 se han analizado aquellos factores utilizados en el cálculo del riesgo según el método de Gail. La serie de estudio se ha dividido en dos grupos, aquellas con riesgo menor de 1.7% y aquellas con un riesgo mayor o igual al 1.7%. Se ha obtenido la frecuencia relativa y el intervalo de confianza de cada una de las variables de estudio.



A medida que aumenta la edad del diagnóstico y la edad del primer embarazo la proporción de mujeres con alto riesgo aumenta, llegando a identificar prácticamente a todas aquellas mayores de 70 años como de riesgo (93.10%) o con primer embarazo mayor de los 29 años (73.53%) encontrándose diferencias significativas ( $p=0.027$ ). Se encontraron diferencias significativas en el intervalo de edad al primer embarazo entre 20 y 24 años, mayor proporción en las de bajo riesgo ( $p=0.000072$ ).

Las pacientes con antecedentes de cáncer de mama en primer grado son detectadas en mayor proporción, teniendo las de bajo riesgo menos antecedentes, con diferencias significativas. Aquellas sin biopsias son detectadas en mayor proporción como de bajo riesgo con diferencias significativas ( $p>0.05$ ).

Tabla 4.43- Frecuencias relativas de otros factores de riesgo agrupadas por riesgo.

	Riesgo <1.7			Riesgo ≥ 1.7			p
	n	FR	IC95%	n	FR	IC95%	
<b>Estadio</b>							
Tis	1	25.00	1.32-78.06	3	75.00	21.94-98.68	-
I	38	58.46	45.58-70.34	27	41.54	29.66-54.52	0.173
IIA	30	61.22	46.24-74.46	19	38.78	25.54-53.76	0.114
IIB	11	50.00	28.80-71.20	11	50.00	28.80-71.20	1
IIIA	3	50.00	13.95-86.05	3	50.00	13.95-86.05	1
IIIB	9	47.37	25.21-70.51	10	52.63	29.49-74.79	0.827
IV	5	50.00	20.14-79.86	5	50.00	20.14-79.86	1
<b>Menopausia (años)</b>							
<45	55	82.09	70.41-90.01	12	17.91	9.99-29.59	0.00004
45-50	28	48.28	35.13-61.65	30	51.72	38.35-64.87	0.799
50-55	17	43.59	28.19-60.23	22	56.41	39.77-71.81	0.408
>55	1	10.00	0.52-45.89	9	90.00	54.11-99.48	-
<b>Gestaciones</b>							
Nuligesta	8	53.3	27.42-77.72	7	46.7	22.28-72.58	0.809
1	16	66.67	44.69-83.57	8	33.33	16.43-55.31	0.306
2	39	65.00	51.52-76.55	21	35.00	23.45-48.48	0.022
3	18	48.65	32.24-65.33	19	51.35	34.67-67.76	0.873
>3	20	58.82	40.83-74.87	14	41.18	25.13-59.17	0.324
<b>Abortos</b>							
N	62	63.27	52.87-72.61	36	36.73	27.39-47.13	0.010
S	29	53.70	39.73-67.16	25	46.30	32.84-60.27	0.599
<b>Edad ult. Embarazo (años)</b>							
<25	4	80.00	29.88-98.95	1	20.00	1.05-70.12	-
25-29	23	71.88	53.02-85.60	9	28.12	14.40-46.98	0.084
30-34	22	61.11	43.53-76.38	14	38.89	23.62-56.47	0.171
>34	13	35.14	20.72-52.58	24	64.86	47.42-79.28	0.098
<b>Ant. Cancer</b>							
No	56	57.73	47.28-67.56	41	42.27	32.44-52.72	0.127
1º grado	29	56.86	42.32-70.37	22	43.14	29.63-57.68	0.313
2º grado	16	61.54	40.73-79.09	10	38.46	20.91-59.27	0.474
<b>Anticonceptivos</b>							
S	28	77.78	60.41-89.27	8	22.22	10.73-39.59	0.016
N	41	56.94	44.76-68.38	31	43.06	31.62-55.24	0.109
<b>IMC</b>							
≤25	37	69.81	55.49-81.26	16	30.19	18.74-44.51	0.008
>25	46	54.12	43.00-64.86	39	45.88	35.14-57.00	0.285
<b>Diabetes</b>							
S	8	40.00	19.98-63.59	12	60.00	36.41-80.02	0.648
N	84	59.57	50.97-67.65	57	40.43	32.35-49.03	0.025
<b>HTA</b>							
S	22	44.00	30.27-58.65	28	56.00	41.35-69.73	0.412
N	73	64.04	54.45-72.66	41	35.96	27.34-45.55	0.004
<b>Enfermedad tiroidea</b>							
S	11	68.75	41.48-87.87	5	31.25	12.13-58.52	0.486
N	76	57.14	48.27-65.59	57	42.86	34.41-51.73	0.099

n.- Número de muestra  
FR.- Frecuencia relativa  
IC95%.- Índice de confianza del 95%

En la Tabla 4.43 se han analizado otros factores de riesgo no incluidos en el cálculo del riesgo según el método de Gail y el riesgo previo al diagnóstico según el estadio en el que fueron diagnosticadas a posteriori. La serie de estudio se ha dividido también en dos grupos, aquellas con riesgo menor de 1.7% y aquellas con un riesgo mayor o igual al 1.7%. Se ha obtenido la frecuencia relativa y el intervalo de confianza de cada una de las variables de estudio.

La edad de la menopausia menor de 45 años es más habitual en las pacientes detectadas como de bajo riesgo, con diferencias significativas ( $p=0.000038$ ). Sin embargo, a medida que aumenta la edad de la menopausia y la edad del último embarazo aumenta la proporción de pacientes clasificadas como de alto riesgo, no existiendo diferencias significativas o no pudiendo calcularlas.

Se detectan como de bajo riesgo en mayor proporción aquellas pacientes sin diabetes (con diferencias significativas,  $p=0.03$ ), sin hipertensión ( $p=0.004$ ) y que han tomado anticonceptivos ( $p=0.02$ ) y que no han tenido abortos ( $p=0.01$ ).

Las pacientes con un  $IMC \leq 25$  fueron identificadas como de bajo riesgo, obteniéndose diferencias significativas ( $p=0.008$ ).

El número de embarazos no parece seguir un patrón claro, siendo 3 embarazos el que mayor proporción de mujeres clasificadas como de alto riesgo presenta y 2 embarazos el de mayor proporción en las de bajo riesgo, con diferencias significativas ( $p=0.008$ ).

## 4.5 ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA

### 4.5.1 Análisis de supervivencia de Kaplan-Maier

En la tabla 4.5.1 se presentan las medias de supervivencia de las variables estudiadas y su significación. La ocupación, los antecedentes de otros cánceres, los abortos y la lactancia obtienen diferencias estadísticamente significativas.

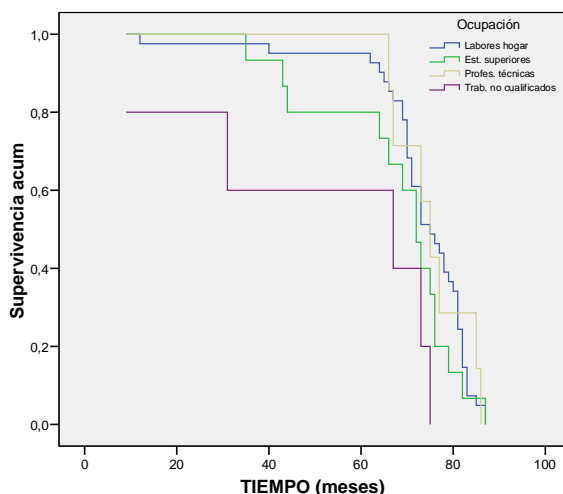
Tabla 4.44 Medias del tiempo de supervivencia

	Media	Desv. típica.	Significación
Ocupación	70.57	15.65	0.013
IMC	71.34	15.66	0.925
Antecedente CM	70.70	17.12	0.969
Ant. cáncer	70.32	17.00	0.010
Pat. mamaria	70.64	17.35	0.967
Biopsias	71.05	16.16	0.818
Menarquia	71.44	16.19	0.874
Menopausia	71.04	16.34	0.780
Gestaciones	71.59	15.78	0.099
Hijos	71.59	15.78	0.683
EPE	71.50	16.57	0.246
EUE	70.84	17.76	0.747
Abortos	70.96	16.52	0.001
Lactancia	71.73	15.89	0.050
ACO	73.01	14.24	0.575
THS	72.84	14.47	0.427
Intervenciones gine.	70.82	15.25	0.148
Nº ciclos	70.55	16.97	0.998
Método de detección	70.23	17.21	0.087
Estadío	70.32	17.00	0.631
Tiroides	69.87	17.82	0.961
HTA	70.45	17.42	0.938
Diabetes	70.35	17.46	0.485
Tabaco	69.59	17.08	0.704
Alcohol	69.89	17.53	0.544

Tabla 4.45 Media y mediana del tiempo de supervivencia según la ocupación.

Ocupación	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Labores del hogar	73,220	2,039	69,223	77,216	75,000	2,743	69,623	80,377
Est. superiores	67,533	3,916	59,859	75,208	72,000	2,576	66,951	77,049
Profesión técnica	75,571	2,975	69,741	81,402	75,000	2,619	69,868	80,132
Trabajos no cualif.	51,000	13,191	25,146	76,854	67,000	39,436	0,000	144,295
Global	70,574	1,898	66,854	74,293	73,000	1,123	70,800	75,200

De la Tabla 4.45 se extrae que la ocupación con menor supervivencia son los trabajos no cualificados, mientras que las labores del hogar y las profesiones técnicas presentan una supervivencia muy similar.



Test log rango  $p=0.076$

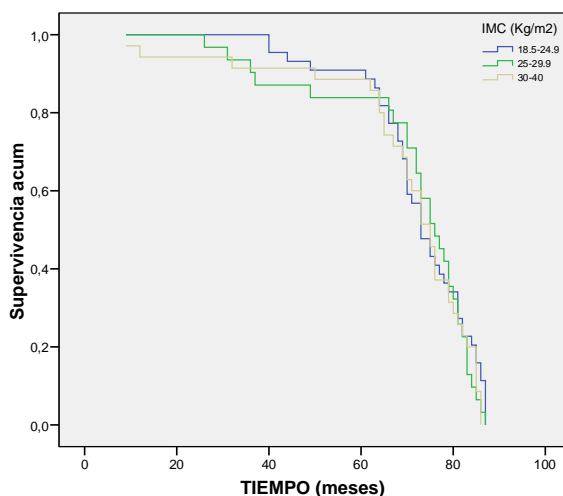
Figura 4.31.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según ocupación.

Se aprecia que la curva de los trabajos cualificados no supera los 80 meses de supervivencia. Las profesiones técnicas se mantienen en el 100% de supervivencia durante más tiempo que ninguna. Aunque no se observan diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de las diferentes ocupaciones.

Tabla 4.46 Media y mediana del tiempo de supervivencia según el IMC

IMC	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
18.5-24.9	72,773	1,838	69,170	76,376	73,000	2,209	68,671	77,329
25-29.9	70,839	3,022	64,916	76,761	76,000	2,782	70,546	81,454
30-40	69,971	3,132	63,832	76,111	75,000	1,842	71,390	78,610
Global	71,336	1,493	68,410	74,263	75,000	1,046	72,950	77,050

En consonancia con la literatura, es el IMC entre 30 y 40 el que tiene menor media de supervivencia, aunque prácticamente igual a 25-29. Por tanto, aquellos con un IMC menor de 25 presentan una mayor supervivencia.



Test log rango  $p=0.694$

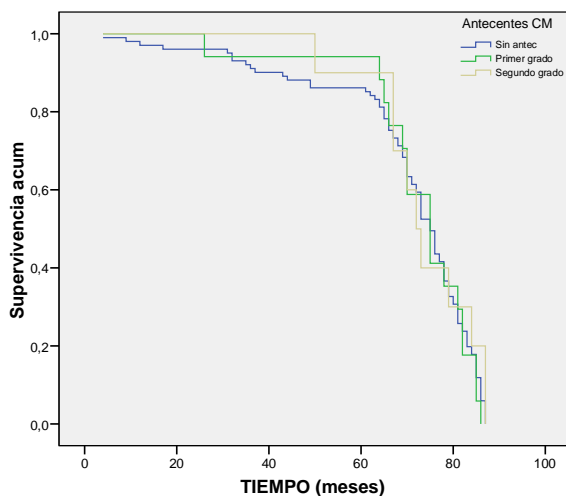
Figura 4.32.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM según IMC

Se observa que la curva de IMC entre 18.5-24.9 se mantiene durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia, aunque de los 60 meses es la de 25-29.9 la que tiene ligeramente mayor supervivencia. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.47 Media y mediana del tiempo de supervivencia según los antecedentes de CM

Anteced. CM	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sin antecedent	70,089	1,800	66,561	73,617	75,000	1,256	72,538	77,462
Primer grado	72,588	3,405	65,914	79,263	75,000	3,382	68,371	81,629
Segundo grado	73,600	3,585	66,574	80,626	72,000	2,372	67,351	76,649
Global	70,695	1,513	67,730	73,661	75,000	1,130	72,785	77,215

En la Tabla 4.47 se nos presenta la supervivencia en función de los antecedentes de CM. La menor media de supervivencia se da en los pacientes sin antecedentes de CM, aunque si tenemos en cuenta la mediana, la menor supervivencia correspondería a los antecedentes de segundo grado.



Test log rango  $p=0.748$

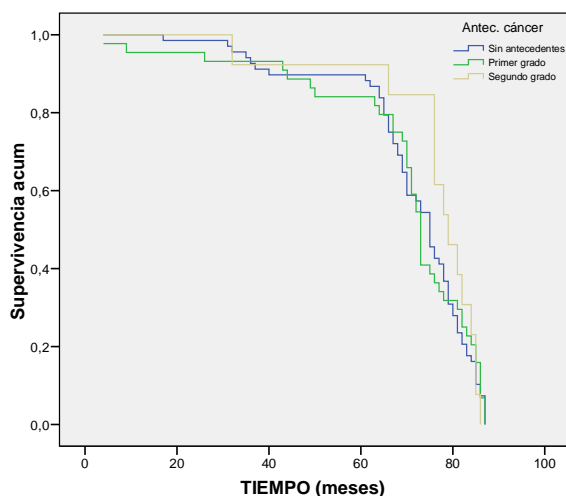
Figura 4.33.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según antecedentes de CM

Al comparar las tres curvas de supervivencia obtenidas según los antecedentes de CM, no se observan diferencias significativas.

Tabla 4.48 Media y mediana del tiempo de supervivencia según antecedentes de cáncer

Antecedentes cáncer	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sin antec	71,176	1,843	67,565	74,788	75,000	1,643	71,780	78,220
Primer grado	69,386	2,881	63,740	75,032	73,000	,815	71,402	74,598
Segundo grado	75,846	3,951	68,101	83,591	79,000	2,996	73,128	84,872
Global	71,032	1,482	68,128	73,936	75,000	1,063	72,916	77,084

En este caso, en la tabla se advierte que la supervivencia es mayor para los que presentan antecedentes de segundo grado de otros cánceres, tanto en la media como en la mediana. Siendo la de menor supervivencia en los dos casos la de pacientes con antecedentes de primer grado.



Test log rango  $p=0.834$

Figura 4.34.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según antecedentes de cáncer

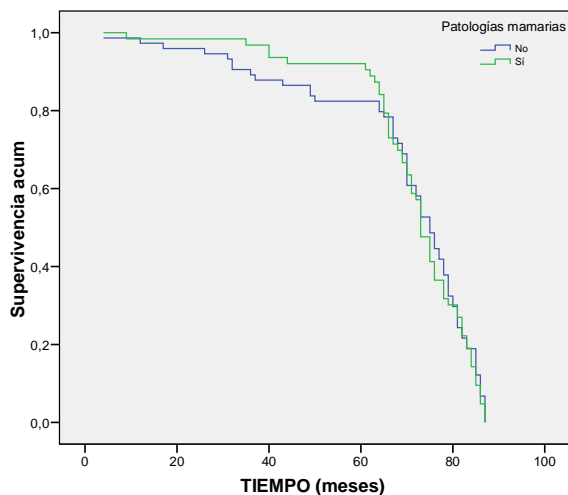
La curva de antecedentes de primer grado claramente desciende mas rápidamente con el tiempo que las otras dos, siendo la de segundo grado la que alcanza mayor tiempo de supervivencia.



Tabla 4.49 Media y mediana del tiempo de supervivencia según patologías mamarias.

Patol. mamaria	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sí	69,135	2,234	64,757	73,514	75,000	1,720	71,629	78,371
No	71,714	1,761	68,263	75,165	73,000	1,189	70,669	75,331
Global	70,321	1,452	67,475	73,168	75,000	1,013	73,014	76,986

De la Tabla 4.49 se extrae que la presencia de patologías mamarias presenta una menor supervivencia, mientras que la ausencia de ellas presenta una media de supervivencia ligeramente superior. En la mediana esta diferencia no se mantiene.



Test log rango  $p=0.956$

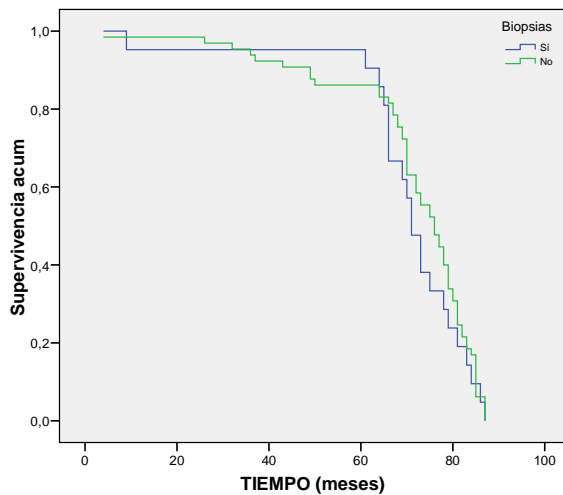
Figura 4.35.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según patologías mamarias

Comparando las dos curvas de supervivencia según presencia o ausencia de patologías mamarias previas, es la de presencia la que se mantiene durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia, aunque acaba alcanzando menor supervivencia que la ausencia. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.50 Media y mediana del tiempo de supervivencia según biopsias.

Biopsias	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sí	70,333	3,495	63,483	77,184	71,000	1,717	67,636	74,364
No	71,277	2,024	67,310	75,244	76,000	2,301	71,490	80,510
Global	71,047	1,742	67,632	74,461	75,000	1,853	71,369	78,631

La Tabla 4.50 nos muestra la media y mediana del tiempo de supervivencia según biopsias. Se observa una tendencia a una mayor supervivencia en el grupo de las que no han tenido una biopsia; tendencia que también se observa en la mediana.



Test log rango  $p=0.391$

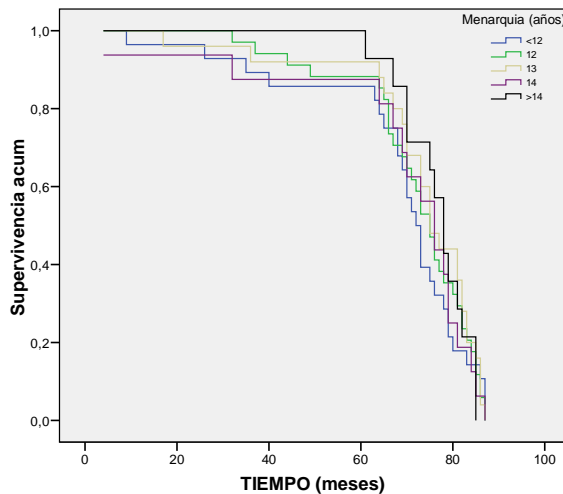
Figura 4.36.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según biopsias.

Aunque en la figura se observa que la curva de las pacientes que han tenido una biopsia se mantiene por encima la de las que no, la primera cae más rápidamente a partir del mes 60. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.51 Media y mediana del tiempo de supervivencia según edad de la menarquia

Menarquia	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
<12	68,071	3,546	61,121	75,022	72,000	1,587	68,889	75,111
12	72,029	2,370	67,385	76,674	75,000	1,940	71,197	78,803
13	73,120	3,185	66,878	79,362	75,000	2,498	70,104	79,896
14	69,000	5,388	58,439	79,561	76,000	2,976	70,166	81,834
>14	76,571	1,955	72,740	80,403	78,000	1,852	74,371	81,629
Global	71,444	1,497	68,510	74,379	75,000	1,029	72,983	77,017

En la Tabla 4.51 se presenta la media y mediana del tiempo de supervivencia según edad de la menarquia. Se observa un incremento de la media de supervivencia a medida que aumenta la edad de la menarquia; tendencia que también se advierte en la mediana.



Test log rango  $p=0.953$

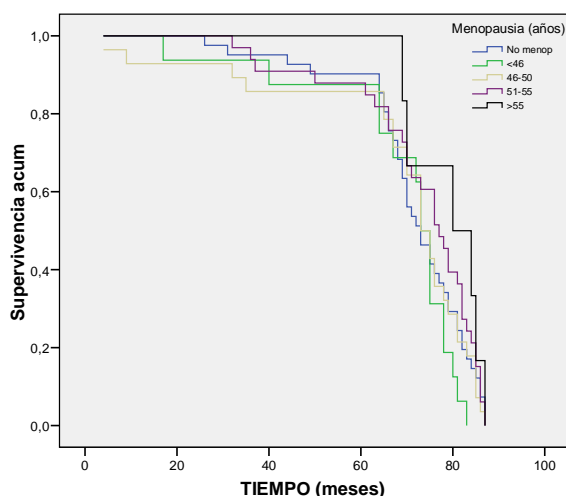
Figura 4.37.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM según edad menarquia.

La curva de las pacientes con edad de la menarquia mayor de 14 años se mantienen en el 100% hasta los 60 meses y se mantiene prácticamente todo el tiempo del estudio por encima del resto. Por el contrario es la curva de menor de 12 años la que está por debajo de las demás.

Tabla 4.52 Media y mediana del tiempo de supervivencia según edad de la menopausia.

Menopausia	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
No menop	71,463	2,145	67,260	75,667	73,000	2,661	67,785	78,215
<46	68,438	4,265	60,078	76,797	73,000	1,200	70,648	75,352
46-50	68,143	4,091	60,125	76,161	73,000	2,205	68,679	77,321
51-55	72,758	2,594	67,672	77,843	77,000	2,461	72,177	81,823
>55	79,167	3,198	72,898	85,435	80,000	8,573	63,197	96,803
Global	71,040	1,467	68,165	73,915	75,000	1,010	73,020	76,980

Exceptuando las no menopáusicas, que se sitúan en un tramo intermedio, a medida que aumenta la edad de la menopausia se incrementa la supervivencia, tanto la media como la mediana.



Test log rango  $p=0.337$

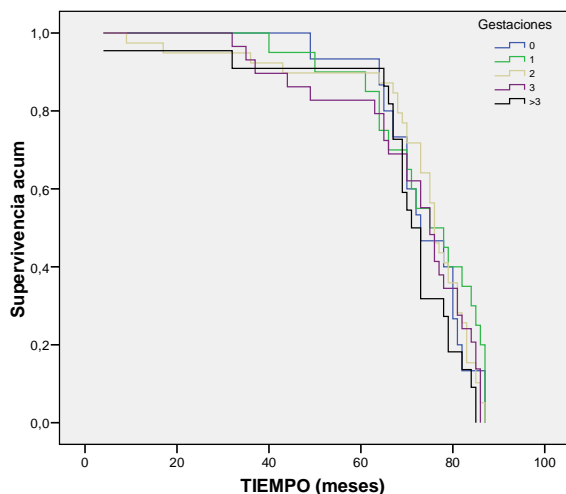
Figura 4.38.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM según edad menopausia.

Aunque no se obtuvieron diferencias significativas, la curva de la edad de la menopausia <46 años alcanza una supervivencia menor, mientras que la curva de >55 años alcanza mayor supervivencia y se mantienen hasta casi los 70 meses en el 100%.

Tabla 4.53. Media y mediana del tiempo de supervivencia según el número de gestaciones.

Gestaciones	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Nuligesta	73,667	2,609	68,553	78,780	73,000	5,152	62,901	83,099
1	73,750	2,965	67,939	79,561	75,000	6,708	61,852	88,148
2	72,179	2,789	66,713	77,646	76,000	1,245	73,559	78,441
3	70,379	2,997	64,505	76,254	75,000	2,018	71,044	78,956
>3	68,773	3,860	61,208	76,337	71,000	1,563	67,936	74,064
Global	71,592	1,411	68,826	74,358	75,000	1,016	73,009	76,991

En este caso, en la tabla se advierte que la media de supervivencia es mayor para las que han tenido una gestación o ninguna, aunque no es así en la mediana, donde 3 gestaciones es la de mayor supervivencia. La de menor supervivencia en los dos casos es la de pacientes con más de 3 gestaciones.



Test log rango  $p=0.270$

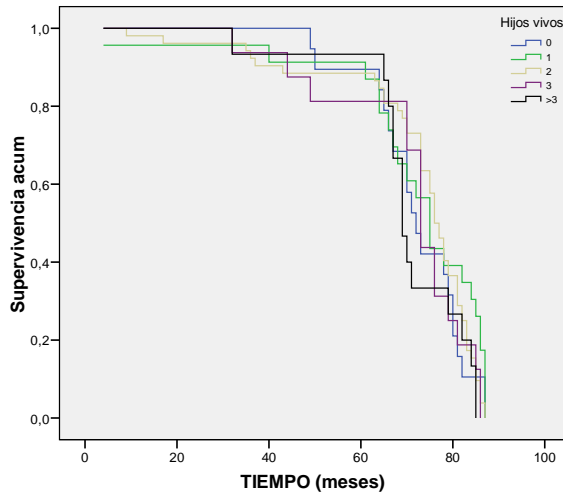
Figura 4.39.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribidos según gestaciones.

Al comparar las cinco curvas de supervivencia obtenidas según el número de gestaciones, no se observan diferencias significativas.

Tabla 4.54. Media y mediana del tiempo de supervivencia según el número de hijos vivos.

Hijos vivos	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Nulípara	72,158	2,443	67,370	76,945	72,000	2,176	67,734	76,266
1	71,739	3,912	64,071	79,407	75,000	2,377	70,340	79,660
2	71,962	2,382	67,292	76,631	76,000	1,202	73,644	78,356
3	70,375	3,876	62,778	77,972	73,000	1,488	70,083	75,917
>3	70,667	3,360	64,080	77,253	69,000	1,449	66,160	71,840
Global	71,592	1,411	68,826	74,358	75,000	1,016	73,009	76,991

En la Tabla 4.54 se nos presenta la supervivencia en función del número de hijos vivos. La menor media y mediana de supervivencia se da en los pacientes con más de 3 hijos. La mayor media de supervivencia correspondería a las nulíparas, mientras que son las de 2 hijos las que tienen mayor mediana.



Test log rango  $p=0.446$

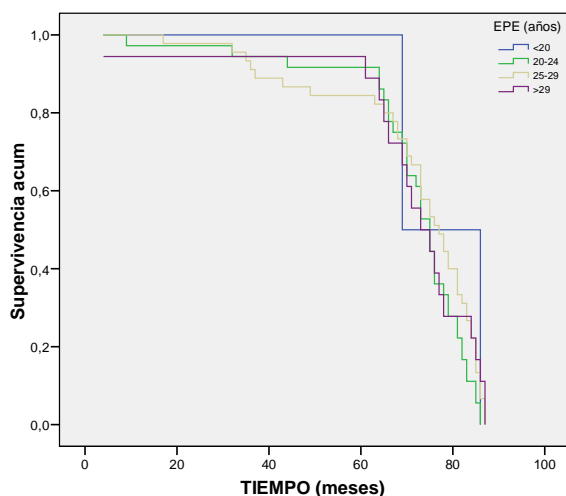
Figura 4.40.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM según número de hijos.

Se observa que la curva de >3 hijos experimenta la caída más brusca de todas. Es la correspondiente a las nulíparas la que se mantiene durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.55. Media y mediana del tiempo de supervivencia según la edad al primer hijo.

EPE	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
<20	77,500	8,500	60,840	94,160	69,000	.	.	.
20-24	71,389	2,548	66,395	76,383	75,000	1,491	72,078	77,922
25-29	71,511	2,574	66,467	76,556	77,000	2,794	71,523	82,477
>29	71,000	4,404	62,367	79,633	73,000	4,243	64,684	81,316
Global	71,495	1,649	68,264	74,726	75,000	1,057	72,927	77,073

Aunque la mayor media de supervivencia corresponde a las de EPE<20 años, pocas pacientes habían tenido un hijo antes de esa edad, con lo que el IC95% es muy amplio. El resto de grupos tienen una supervivencia muy similar.



Test log rango  $p=0.498$

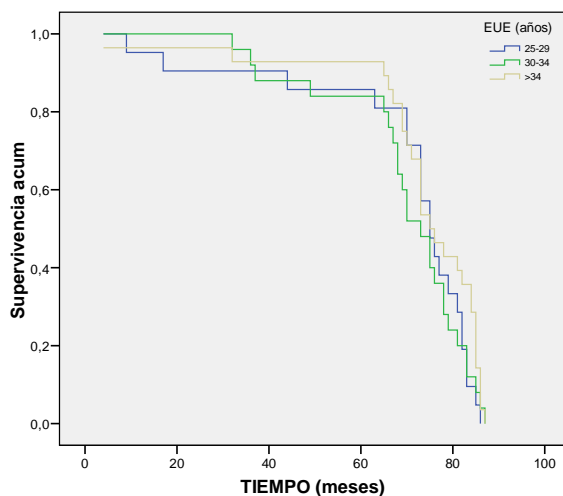
Figura 4.41.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según EPE.

Comparando las cuatro curvas de supervivencia según EPE, es la de <20 años la que se mantiene durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia, aunque el escaso número de pacientes en este grupo le resta significación. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.56. Media y mediana del tiempo de supervivencia según la edad al último hijo.

EUE	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
25-29	69,333	4,556	60,404	78,262	75,000	2,289	70,514	79,486
30-34	69,440	3,086	63,391	75,489	73,000	2,998	67,125	78,875
>34	73,214	3,321	66,705	79,724	75,000	2,646	69,814	80,186
Global	70,838	2,064	66,791	74,884	75,000	1,340	72,374	77,626

De la Tabla 4.56 se extrae que la EUE de 25-29 años presenta una menor supervivencia, mientras que la EUE>34 años presenta una media de supervivencia. En la mediana esta diferencia no se mantiene.



Test log rango  $p=0.343$

Figura 4.42.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según EUE.

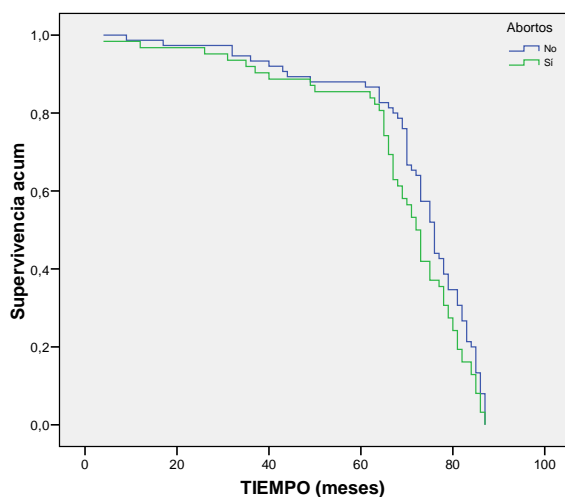
La curva que se mantiene más cercana al 100% de supervivencia es la de >34 años, no existiendo diferencias significativas al comparar las curvas.



Tabla 4.57. Media y mediana del tiempo de supervivencia según abortos.

Abortos	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sí	71,893	1,883	68,203	75,583	76,000	1,290	73,472	78,528
No	68,419	2,254	64,002	72,837	72,000	1,312	69,428	74,572
Global	70,321	1,452	67,475	73,168	75,000	1,013	73,014	76,986

La Tabla 4.57 nos muestra la media y mediana del tiempo de supervivencia según abortos. Se observa una tendencia a una mayor supervivencia en el grupo de las que han tenido al menos un aborto; tendencia que también se observa en la mediana.



Test log rango  $p=0.083$

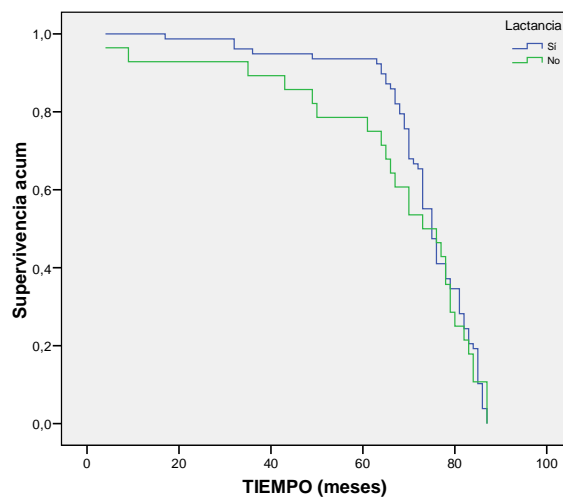
Figura 4.43.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según abortos.

En la figura se observa que la curva de las pacientes que han tenido abortos se mantiene por encima la de las que no durante todo el seguimiento. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.58. Media y mediana del tiempo de supervivencia según la lactancia.

Lactancia	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sí	73,538	1,458	70,681	76,396	75,000	1,203	72,643	77,357
No	66,679	4,113	58,618	74,739	73,000	5,292	62,629	83,371
Global	71,726	1,544	68,701	74,752	75,000	,980	73,080	76,920

De la Tabla 4.58 se extrae que la lactancia positiva presenta una mayor supervivencia, mientras que no haber lactado presenta una media de supervivencia inferior. En la mediana esta diferencia se mantiene.



Test log rango  $p=0.693$

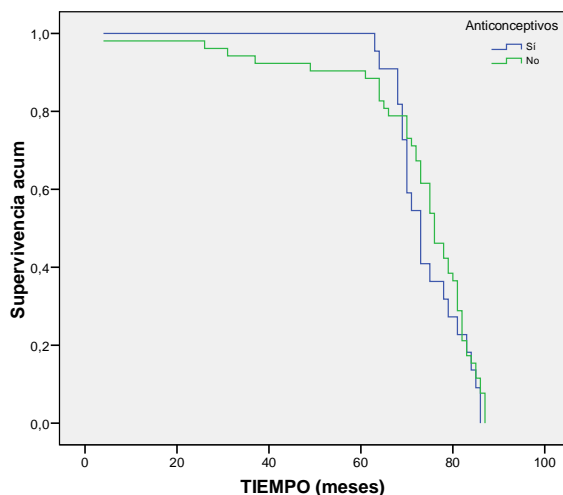
Figura 4.44.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según lactancia.

Comparando las dos curvas de supervivencia según la lactancia, es la lactancia positiva la que se mantiene durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.59. Media y mediana del tiempo de supervivencia según el uso de anticonceptivos.

Anticonceptivos	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sí	74,455	1,529	71,459	77,451	73,000	1,730	69,610	76,390
No	72,404	2,269	67,956	76,851	76,000	1,797	72,477	79,523
Global	73,014	1,655	69,769	76,258	75,000	1,433	72,191	77,809

En la Tabla 4.59 se nos presenta la supervivencia en función del consumo de anticonceptivos. La mayor media de supervivencia se da en los pacientes con consumo de ACO, aunque si tenemos en cuenta la mediana, la mayor supervivencia correspondería a las no consumidoras.



Test log rango  $p=0.363$

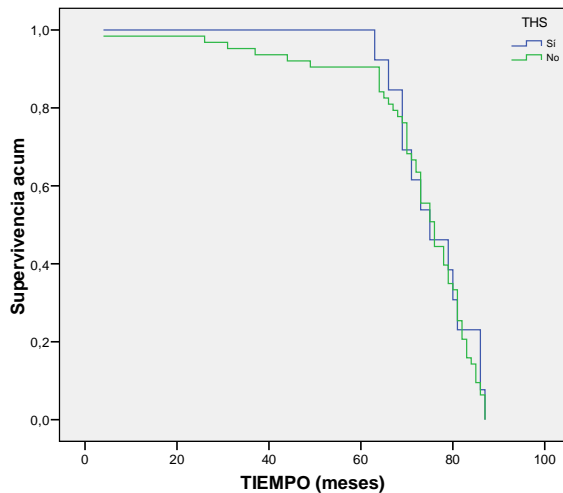
Figura 4.45.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM según uso de ACO.

Al comparar las tres curvas de supervivencia obtenidas según consumo de ACO, no se observan diferencias significativas.

Tabla 4.60. Media y mediana del tiempo de supervivencia según THS.

THS	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sí	75,769	2,225	71,408	80,130	75,000	4,793	65,605	84,395
No	72,238	1,946	68,424	76,052	76,000	1,690	72,687	79,313
Global	72,842	1,660	69,589	76,095	75,000	1,635	71,796	78,204

En este caso, en la tabla se advierte que la media de supervivencia es mayor para las que han tomado THS, aunque no es así en la mediana.



Test log rango  $p=0.709$

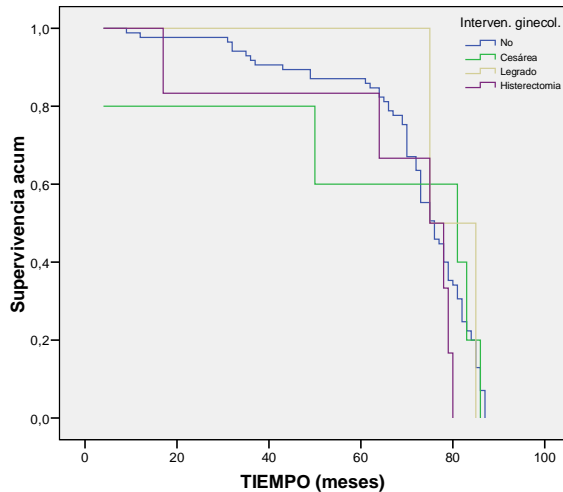
Figura 4.46.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según THS.

Los pacientes con THS permanecen durante más tiempo con una supervivencia cercana al 100%, pero acaba igualándose la supervivencia.

Tabla 4.61. Media y mediana del tiempo de supervivencia según tipo de intervención ginecológica.

Intervención ginecológica	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Ninguna	71,447	1,830	67,861	75,034	76,000	2,042	71,998	80,002
Cesárea	60,800	15,619	30,188	91,412	81,000	33,959	14,441	147,559
Legrado	80,000	5,000	70,200	89,800	75,000	.	.	.
Histerectomía	65,500	9,989	45,921	85,079	75,000	8,573	58,197	91,803
Global	70,714	1,855	67,079	74,350	76,000	1,544	72,974	79,026

La de mayor supervivencia es el legrado, aunque debido a su poca muestra no se ha podido calcular la mediana. La siguiente media de supervivencia mayor es la de aquellas que no han tenido ninguna intervención.



Test log rango  $p=0.459$

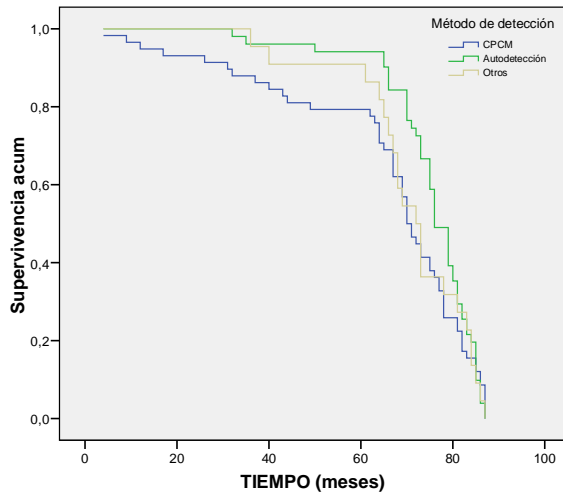
Figura 4.47.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribidos según intervenciones ginecológicas.

Las pacientes con una histerectomía son las que menor supervivencia alcanzan. No se han encontrado diferencias significativas.

Tabla 4.62. Media y mediana del tiempo de supervivencia según detección.

Detección	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
CPCM	65,534	2,795	60,056	71,013	70,000	1,632	66,801	73,199
Autodetec.	75,216	1,578	72,122	78,309	76,000	1,428	73,201	78,799
Otros	71,045	2,851	65,458	76,633	72,000	2,345	67,403	76,597
Global	70,229	1,504	67,282	73,176	75,000	1,141	72,765	77,235

Las pacientes que han detectado ellas mismas su enfermedad son las que presentan una mayor supervivencia, mientras que son las que han sido diagnosticadas en un CPCM las que menos.



Test log rango  $p=0.394$

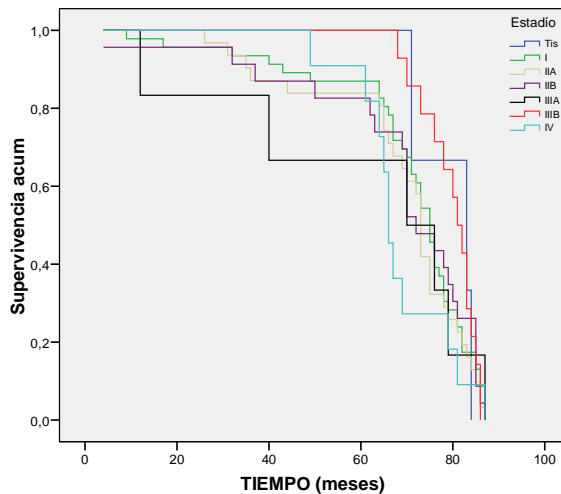
Figura 4.49.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribidos según método de detección.

La curva de las pacientes de autodetección se presenta siempre por encima de las demás, así como la de CPCM siempre está por debajo.

Tabla 4.63. Media y mediana del tiempo de supervivencia según estadio al diagnóstico.

Estadio	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Tis	79,333	4,177	71,147	87,520	83,000	9,798	63,796	102,204
I	70,391	2,557	65,380	75,403	75,000	1,351	72,351	77,649
IIA	68,742	3,024	62,816	74,668	73,000	0,549	71,923	74,077
IIB	68,522	4,265	60,163	76,881	72,000	2,795	66,522	77,478
IIIA	60,667	11,758	37,621	83,712	70,000	22,045	26,791	113,209
IIIB	79,643	1,568	76,570	82,715	81,000	1,871	77,333	84,667
IV	68,545	3,152	62,368	74,723	66,000	1,101	63,842	68,158
Global	70,269	1,484	67,360	73,177	75,000	1,048	72,946	77,054

De la Tabla 4.63 se extrae que el estadio con menor supervivencia el estadio IV, mientras que el Tis y el IIIB presentan la mayor supervivencia.



Test log rango  $p=0.695$

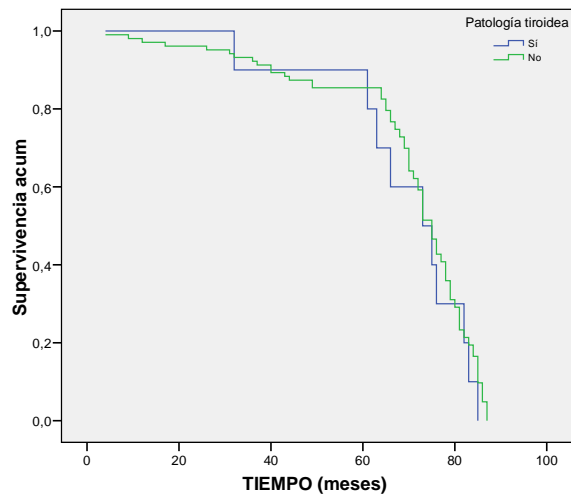
Figura 4.50.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según estadio.

Se observa que las curvas de Tis y IIIB se mantienen durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia, aunque ambos estadios lo presentan muy pocas pacientes. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.64 Media y mediana del tiempo de supervivencia según presencia de patología tiroidea

Patología tiroidea	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sí	69,600	4,940	59,917	79,283	73,000	7,115	59,054	86,946
No	69,893	1,782	66,401	73,386	75,000	1,191	72,665	77,335
Global	69,867	1,676	66,582	73,153	75,000	1,060	72,923	77,077

La presencia o ausencia de patología tiroidea no parece influir en la supervivencia.



Test log rango  $p=0.495$

Figura 4.51.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según patología tiroidea.

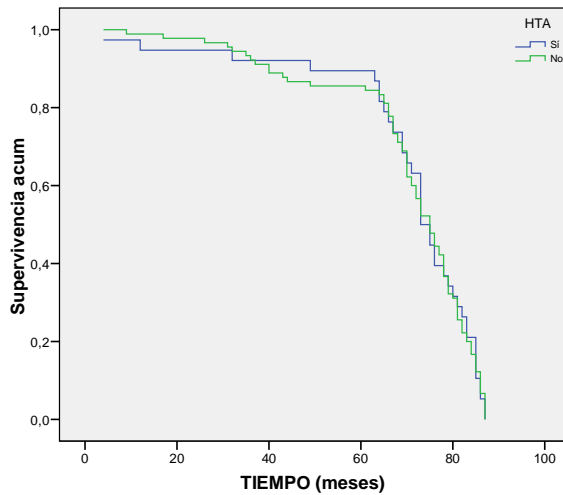
No se encontraron diferencias significativas.



Tabla 4.65. Media y mediana del tiempo de supervivencia según HTA.

HTA	Media			Mediana		
	Estimación	Error estándar	IC95%	Estimación	Error estándar	IC95%
Sí	70,632	3,014	64,725 76,538	73,000	1,761	69,548 76,452
No	70,367	1,794	66,851 73,882	75,000	1,723	71,623 78,377
Global	70,445	1,540	67,427 73,463	75,000	1,129	72,787 77,213

De nuevo, no se observa ninguna cambio en la supervivencia con presencia de HTA o sin ella.



Test log rango  $p=0.968$

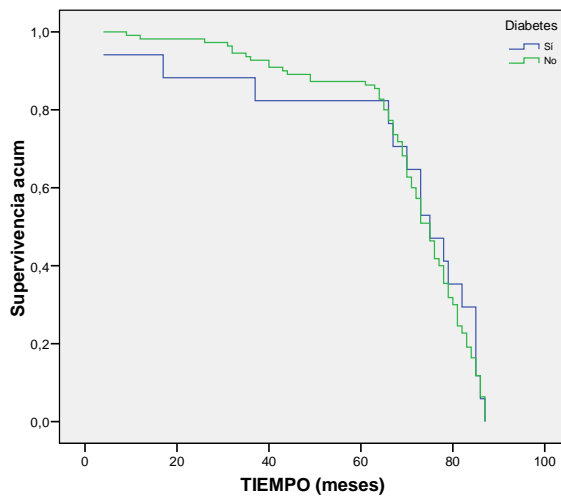
Figura 4.52.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según HTA.

Al comparar las curvas de supervivencia obtenidas según la presencia o ausencia de HTA, no se observan diferencias significativas.

Tabla 4.66. Media y mediana del tiempo de supervivencia según diabetes.

Diabetes	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
Sí	67,588	5,982	55,864	79,312	75,000	4,116	66,933	83,067
No	70,782	1,542	67,759	73,805	75,000	1,231	72,588	77,412
Global	70,354	1,549	67,318	73,391	75,000	1,124	72,797	77,203

En este caso, existe una menor supervivencia en aquellas pacientes con diabetes, aunque esta diferencia no se confirma en la media.



Test log rango  $p=0.684$

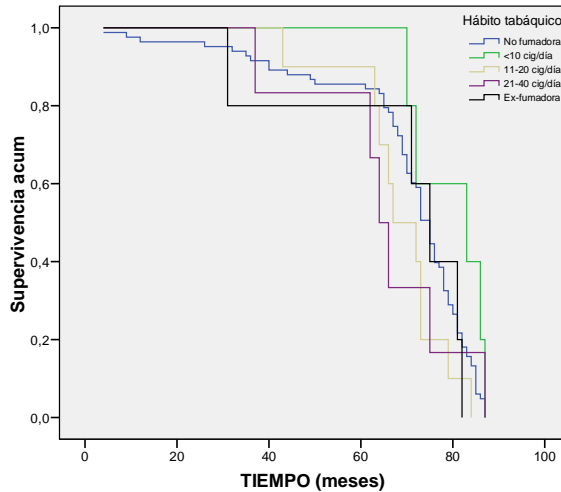
Figura 4.53.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según diabetes.

La curva de los pacientes sin diabetes se mantiene durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 4.67. Media y mediana del tiempo de supervivencia según hábito tabáquico.

Hábito tabáquico	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
No fumador	69,542	1,966	65,689	73,396	75,000	1,132	72,781	77,219
<10 Cir/Día	79,600	3,586	72,571	86,629	83,000	12,050	59,382	106,618
11-20 Cir/Día	68,400	3,516	61,509	75,291	67,000	4,743	57,703	76,297
21-40 Cir/Día	65,167	6,779	51,879	78,454	64,000	2,449	59,199	68,801
Ex-fumador	68,000	9,466	49,447	86,553	75,000	4,382	66,412	83,588
Global	69,587	1,636	66,381	72,793	73,000	,978	71,084	74,916

Exceptuando los pacientes que fuman menos de 10 cigarillos al día, la media de supervivencia del resto es muy similar.



Test log rango  $p=0.289$

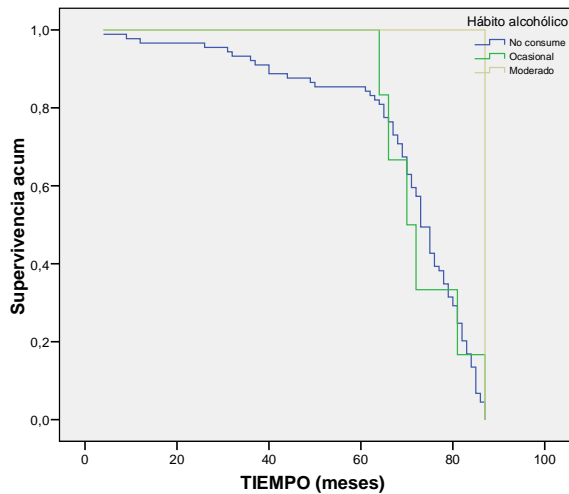
Figura 4.54.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribidos según hábito tabáquico.

Debido a las pocas pacientes fumadoras las curvas de supervivencia se presentan muy escalonadas, aún así, se observa la menor supervivencia de las pacientes que fuman entre 20-40 cigarrillos al día.

Tabla 4.68. Media y mediana del tiempo de supervivencia según hábito alcohólico.

Hábito Alcohólico	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
No	69,461	1,905	65,727	73,195	73,000	1,088	70,867	75,133
Ocasional	73,333	3,648	66,182	80,484	70,000	3,674	62,799	77,201
Moderado	87,000	,000	87,000	87,000	87,000	.	.	.
Global	69,885	1,790	66,378	73,393	73,000	1,130	70,785	75,215

La de mayor supervivencia es el grupo de consumo moderado aunque debido a su poca muestra no se ha podido calcular la mediana. La siguiente media de supervivencia mayor es la de aquellas con consumo ocasional.



Test log rango  $p=0.214$

Figura 4.55.- Curva de supervivencia para los pacientes con CM distribuidos según hábito alcohólico.

No se encontraron diferencias significativas.

## 4.5.2 Regresión de Cox

Tabla 4.69 Análisis mediante el modelo de regresión de Cox.

	Significación	RR	IC95%	
Abortos	0,057	1,51	0,99	2,31
Lactancia	0,340	1,48	0,66	3,34
Ant. cáncer	0,119	1,12	0,97	1,30
Ocupación	0,955	0,99	0,68	1,44

Con aquellas variables significativas en el análisis de supervivencia se realizó una regresión de Cox que dio como resultado la Tabla 4.69. Ninguna de las variables fue significativa, pero los abortos parecen tener alguna influencia sobre la supervivencia.

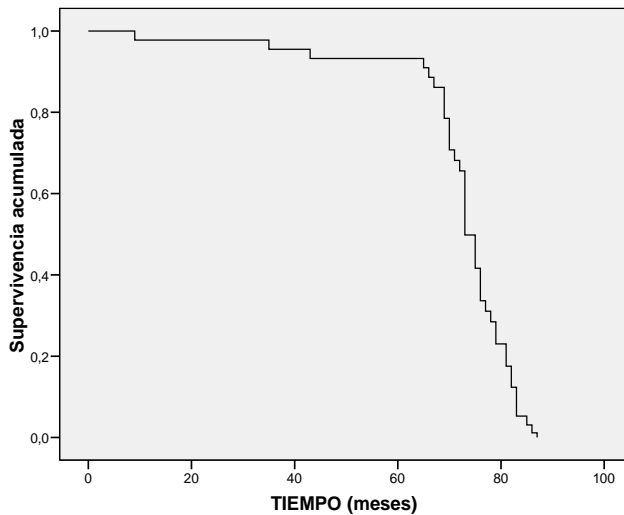


Figura 4.56.-Regresión de Cox

## **5. DISCUSIÓN**

## 5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y ANALÍTICO

### 5.1.1 Factores de riesgo

En España, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres<sup>10,15</sup>. Como se ha dicho, las tasas más elevadas por cáncer de mama se han observado en el Norte de Europa, mientras que nuestro país se sitúa comparativamente en un nivel de los más bajos de Europa<sup>15,40,73</sup>.

Actualmente, las investigaciones se dirigen hacia una reducción de la incidencia de cáncer de mama mediante una modificación de los factores de riesgo cuando sea posible<sup>15</sup>. Son los factores reproductivos los que podrían tener un papel destacado en su etiología pero con resultados contradictorios sobre su papel<sup>75,242,243</sup>.

En otro orden de cosas, junto con el incremento del cáncer de mama se observa en los últimos años un cambio social que influye en el comportamiento de la mujer. Este diferente estilo de vida puede modificar las características de presentación y reconocimiento de la enfermedad. Caracterizar los casos incidentes en el momento actual nos permitiría mejorar y anticiparnos al diagnóstico, máxime teniendo en cuenta que el diagnóstico en estadios tempranos está en relación con la supervivencia de la mujer, así como conocer aquellos factores que podríamos utilizar o modificar con el fin de mejorar la prevención primaria.

En este trabajo se han analizado todos estos factores, mediante un estudio de casos y controles, y de supervivencia, con el objetivo de caracterizar a estos pacientes, así como su supervivencia, y el papel que desempeñan en la aparición de la enfermedad ciertos factores asociados.

Aparte del sexo, la edad es el factor de riesgo más importante en el cáncer de mama. La incidencia de cáncer de mama se incrementa constantemente desde los 29 años a 40-50 años. Después de la menopausia, el riesgo continua aumentando hasta más de 75 años<sup>15,244</sup>. Este patrón sugiere la participación de las hormonas reproductivas en la etiología del CM, ya que tumores hormono-independientes no presentan

esos cambios en la incidencia durante el periodo reproductivo activo<sup>10</sup>. La edad media de aparición de cáncer de mama en nuestras pacientes fue de 57.25 años, similar a la de muchos estudios como el estudio de Zorzona y cols<sup>245</sup> con una media de 56 años. Se parte, por tanto, de una población con características comunes a otras, que mayoritariamente provienen del ambiente de la ciudad. Únicamente el 20% de las pacientes tienen menos de 45 años, con lo que con el Programa De Cribado Y Prevención Del Cáncer De Mama en la Comunidad Valenciana se hubieran detectado al 80% de las pacientes.

En nuestro estudio se observa una gran proporción de mujeres cuya ocupación laboral se desarrolla en el hogar (64.23%), siendo superior a la proporción de mujeres con esta ocupación en la ciudad de Valencia (58.92%). Este hecho podría relacionarse con un mayor riesgo de desarrollar CM en mujeres de estas características.

Esta afirmación se ratifica con el cálculo de riesgo, ya que la proporción es sensiblemente superior a la proporción obtenida en los controles (45.76%), dando como resultado que los trabajos técnicos y sin cualificación protegen del CM. Existe una gran controversia a la hora de explicar la influencia del nivel socioeconómico, el nivel de estudios y la ocupación laboral en el cáncer de mama. En algunos estudios, el aumento de la incidencia en clases más favorecidas (generalmente, con profesiones cualificadas) podría en parte relacionarse con las bajas tasas de natalidad y otras características reproductivas especiales de este grupo<sup>40,60,246</sup>. Sin embargo, en el estudio de Dalton et al. se obtuvo un aumento del riesgo en mujeres con baja educación, nivel socio-económico bajo, con lugar de residencia en las zonas rurales y con poco acceso a screening mamográfico<sup>246</sup>. Un estudio en pacientes con cáncer en Reino Unido mostró que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento fue mayor en los grupos de clase social baja<sup>247</sup>. Este retraso puede ser debido a bajos niveles de conocimiento de los síntomas y como resultado de un pobre acceso a los



servicios sanitarios. Éste podría ser un punto importante en el que incidir para conseguir la detección precoz del CM.

Por tanto, nuestro estudio da como resultado un efecto protector de la posesión de estudios medios o de trabajar en empleos no cualificados. El efecto protector de los estudios superiores no aparece como significativo.

La obesidad se ha considerado como un factor importante de riesgo especialmente en posmenopáusicas. Este hecho se puede explicar de varias formas. Puede ser por el papel que el tejido adiposo representa en la captación, almacenamiento y liberación de las hormonas sexuales. Estas hormonas al ser liberadas de nuevo a la circulación pueden haber sufrido modificaciones, como la aromatización de los andrógenos para su conversión en estrógenos, lo que determina un aumento de los estrógenos<sup>245</sup>. Otra posible explicación sería que la obesidad junto con la dieta puede provocar una hiperinsulinemia acompañada de una insulinoresistencia en los receptores celulares que al mantenerse produce una mayor concentración del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1), causando una mayor actividad proliferativa del tejido mamario<sup>17</sup>. Sin embargo, en mujeres premenopáusicas se ha identificado el alto IMC como un factor protector de la aparición de cáncer de mama<sup>241</sup>.

Las pacientes de nuestro estudio presentan un IMC superior a 30 en un 24.76% de los casos. El estudio de la SEEDO del año 2000, publicó que el porcentaje de mujeres españolas con IMC superior a 30 era de 15.75%<sup>247</sup>. Esta diferencia se corrobora con los controles, con un porcentaje del 18.10% con IMC superior a 30, aunque no se han podido obtener relaciones significativas de riesgo. Las mujeres valencianas presentan un IMC<25 en un 59.9% mientras que nuestros casos únicamente el 40.8% tienen un índice bajo. Aunque con los controles no se ha podido corroborar, los datos de la población valenciana parecen indicar un elevado IMC en las pacientes que son diagnosticadas de CM.

Los antecedentes familiares de CM son uno de los factores de riesgo más consistentes. Los resultados de los diversos estudios indican la

existencia de una tendencia en la evolución del riesgo según la cual el riesgo individual en relación con los antecedentes familiares disminuye progresivamente con la edad, pero sigue siendo del orden de doble de riesgo de la población general hasta por lo menos los 54 años<sup>16</sup>.

La proporción de pacientes con antecedentes de CM en primer grado es similar a la de otros estudios, el 11.41%. Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos mostró que el 12% de las mujeres con cáncer de mama tienen un al menos un miembro de la familia afectado y el 1% tiene uno o más<sup>86</sup>. También en el estudio de Zornoza obtienen un 14% de mujeres con antecedentes de CM<sup>245</sup>, así como en el de Lumachi se obtiene un 12.9%<sup>249</sup>. Sin embargo, la elevada proporción de pacientes que no presentan antecedentes familiares de CM nos indica la importante contribución en el riesgo de otros factores que habitualmente no son tenidos tan en cuenta en los cribados.

Se estudió la implicación de las patologías mamarias previas en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las patologías benignas de mama, particularmente las lesiones calificadas como proliferativas, se ha considerado que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>87,249</sup>. Comparado con mujeres con lesiones no proliferativas, aquellas mujeres cuyas biopsias muestran cambios proliferativos tiene de 2 a 5 veces más riesgo<sup>250</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio hacen pensar que así es. Más del 26% de nuestras pacientes habían tenido alguna patología mamaria y se obtuvo un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama de 2.40 frente a los controles, de acuerdo con estudios como el de Worsham et al<sup>87</sup>.

Se estudió también la contribución al riesgo en función del tipo de patología. El College of American Pathologists actualizó la clasificación de patología benigna de mama en función del riesgo de desarrollar cáncer de mama, obteniendo que no se observaba aumento del riesgo en las

patologías no proliferativas y sí en las proliferativas y los tumores benignos<sup>90</sup>.

En nuestro estudio, el tumor benigno se asoció con un incremento del riesgo, acorde con los estudios citados antes. En el estudio de Worsham et al., se obtuvo un RR entre 3 y 4 para tumores benignos<sup>87</sup>.

Patologías no proliferativas como el fibroma, la mastopatía fibroquística (habitualmente no proliferativa) y los traumatismos, no tuvieron un incremento significativo del riesgo de desarrollar cáncer de mama, e incluso el fibroma dio como resultado una reducción del riesgo de padecerlo.

La menarquia precoz constituye uno de los principales factores de riesgo endógenos para el cáncer de mama<sup>17</sup>, posiblemente debido a que incrementa los años de exposición a los estrógenos directamente relacionados con el riesgo de aparición del cáncer de mama<sup>51,78</sup>. Especialmente, una edad de menarquia precoz se considera asociada con un aumento del riesgo de CM, porque provoca un elevado número de ciclos y aumenta la exposición a hormonas sexuales<sup>67</sup>.

Aunque se observa una tendencia a una edad de la menarquia precoz (más del 50% de nuestras pacientes la tuvieron a los 12 o menos años), nuestro estudio no confirmó asociación de riesgo, como sucede en otros estudios.

Según la bibliografía, las mujeres con menopausia tardía presentaban mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>244</sup>. Este hecho podría obedecer a que una menopausia tardía incrementa también el tiempo de exposición a la progesterona. Por el contrario, una menopausia inducida quirúrgicamente (por un ovariectomía o histerectomía) antes de la edad de 35 años parece producir un descenso en el riesgo<sup>10,51</sup>.

Al estudiar si la menopausia influye en el riesgo de padecer cáncer de mama en nuestra población, se obtuvo que la menopausia por encima de los 55 años aumenta significativamente el riesgo (OR=2.63), en

consonancia con trabajos en los que se habla de un riesgo 2 veces más elevado para una menopausia avanzada<sup>75,251</sup>.

Es de destacar el hecho de que un 38.28% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama eran premenopáusicas, similar a la proporción obtenida en el estudio de Clavel-Chapelon et al. (43.4%)<sup>72</sup>, pero, superior a la de los trabajos de Díez Collar et al. (33.94%)<sup>17</sup> y de Lumachi et al. (29.99%)<sup>249</sup>. Este hecho nos podría indicar un avance en la edad de manifestación de la enfermedad.

Respecto al número de embarazos, la nuliparidad aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>63,244</sup> y disminuye con el número de embarazos<sup>51,245</sup>. Otros estudios indican que los siguientes embarazos a término también influyen en el riesgo disminuyéndolo<sup>51,252</sup>. Una explicación plausible para el efecto protector la provee el comportamiento biológico del cáncer de mama y la comparación con modelos experimentales animales<sup>253</sup>. Parece ser que el embarazo la diferenciación de las células mamarias preparadas para la lactancia, y en estas condiciones son menos susceptibles a una transformación carcinogénica<sup>239</sup>.

No se han obtenido relaciones de riesgo significativas que nos permitan corroborar los hallazgos de otros estudios. Sin embargo, el porcentaje de mujeres nuligestas es mayor en los casos, obteniéndose una ORc=0.64 (IC95%=0.41-1.01) para las mujeres con hijos. Este dato nos indica una tendencia disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad con la paridad.

Se ha de puntualizar que, según ciertos estudios, el efecto protector de la paridad únicamente se observa en embarazos que finalicen con el nacimiento de un feto viable<sup>80</sup>, ya que la diferenciación y crecimiento de las células mamarias no se interrumpe<sup>9</sup>. Por ello, se estudió el papel del número de hijos vivos en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, al estudiar la nuliparidad frente a las mujeres con hijos, se obtuvo una disminución del riesgo para aquellas mujeres que habían tenido al menos un hijo (ORc=0.58 (IC95%=0.38-0.89)). Estos resultados están de

acuerdo con multitud de estudios sobre el tema<sup>70,75,77</sup> y refuerzan la afirmación de que la paridad protege frente al CM.

En los países occidentales muchas mujeres posponen la decisión de quedarse embarazada por razones personales o profesionales, con lo que, según algunos estudios, incrementan el riesgo de cáncer de mama y reducen el periodo entre el nacimiento y el diagnóstico de la enfermedad<sup>254,255</sup>. Incluso, mujeres que tiene su primer hijo a una edad superior a los 30 años, tienen más riesgo de padecer cáncer de mama que las que no han tenido ninguno<sup>255</sup>. Por el contrario, mujeres que han tenido su primer hijo antes de los 24 años disminuyen el riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>256</sup>. Esta reducción, se debe presumiblemente, al hecho de que el nacimiento hace que las células madre de la mama se diferencien y se vuelvan resistentes o menos sensibles al estímulo carcinogénico<sup>233</sup>.

En nuestro trabajo se puede observar una tendencia a tener los hijos a mayor edad en los casos, que confirmaría lo dicho anteriormente, aunque no se encontraron relaciones de riesgo significativas.

De la misma forma, la edad a la que se tiene el último hijo podría tener influencia en el riesgo. Aunque menos estudiado, en estudios como el de Daling et al. se obtuvo que una edad de último embarazo  $\geq 30$  años aumentaba la mortalidad por cáncer de mama<sup>238</sup>. Más del 68% de nuestras pacientes tuvieron su último hijo por encima de los 30 años.

En nuestra población, la proporción de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que tuvieron su último hijo a una edad superior a los 34 años es superior a la de los controles, pero sin obtenerse relaciones significativas de riesgo. Parece marcar una tendencia para los casos de tener el último hijo a una edad avanzada.

Teniendo en cuenta que la reducción del riesgo únicamente se da en embarazos a término se estudió la influencia que los abortos pudieran tener en el riesgo. Durante el embarazo se produce una diferenciación de las células de la mama. La interrupción de la diferenciación de las células mamarias que tiene lugar en aborto, tanto espontáneo como inducido, se ha

sugerido que aumenta el riesgo de desarrollar CM<sup>9</sup>. En su serie Zornoza obtiene un 37% de abortos y diversos estudios parecen indicar la relación entre abortos y cáncer de mama, aunque no hay acuerdo sobre este punto<sup>245</sup>.

Se obtuvo que un 33.33% de las pacientes han sufrido al menos un aborto, superior a los controles, aunque no se pudo demostrar una aportación significativa al riesgo. Se ha de tener en cuenta que la mayor limitación ha sido desconocer si los abortos eran espontáneos o provocados.

Los estudios en las poblaciones de países occidentales han ofrecido resultados variables sobre la relación entre lactancia y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, los estudios en países donde la prevalencia de una lactancia prolongada es mayor, como Japón o China, han mostrado una reducción del riesgo con la lactancia<sup>236,257</sup>. Una revisión de 47 estudios llevados a cabo en 30 países, con alrededor de 50.000 mujeres con CM, y 97.000 controles, sugiere que la lactancia puede ser la responsable de 2/3 de la reducción de riesgo de CM<sup>85,258</sup>. En nuestro estudio, una elevada proporción de los casos (72.3%) había lactado, con lo que no se pudieron obtener resultados que afirmen o contradigan los trabajos anteriores.

Sobre la asociación del uso de ACO con el cáncer de mama hay resultados contradictorios. Es bien conocido que los anticonceptivos orales producen una estimulación de la actividad proliferativa de las células madre del epitelio lobular, mientras que la progesterona incrementa, a su vez, el crecimiento de las células alveolares<sup>10</sup>. Algunos estudios muestran incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres tomando anticonceptivos orales, independientemente de la dosis, edad del primer uso o tiempo de uso<sup>69,92</sup>. El mayor efecto se observó en mujeres que toman habitualmente anticonceptivos orales (24% de incremento en el riesgo) y el riesgo desciende tras no tomarlo más de 10 años<sup>10,69</sup>. También, otros estudios han observado un gran aumento del riesgo en mujeres que empezaron a usar esta medicación antes de los 25 años y con un uso

prolongado<sup>244</sup>. Por el contrario, al menos 4 estudios<sup>98-101</sup> no encontraron evidencia de un aumento del riesgo de cáncer de mama entre mujeres que usaron ACO.

En nuestro trabajo, tanto casos como controles consumieron ACO en una proporción muy similar, con lo que no se pudo encontrar ninguna evidencia de la relación entre el consumo de ACO y el riesgo de cáncer de mama.

El THS se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de mama<sup>74</sup>. Un meta-análisis demostró que el THS a largo plazo es el responsable un moderado exceso de cánceres de mama sobre los esperados en mujeres entre 50 y 70 años que no han tomado THS<sup>15,110</sup>. Sin embargo, otros autores opinan que la administración de hormonas exógenas no influye excesivamente en el riesgo de cáncer de mama<sup>15</sup>.

Nuestros resultados reflejaron una mayor proporción de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que habían recibido THS, pero estos datos no se reflejaron en un aumento del riesgo significativo. La limitación del tamaño de la muestra ha impedido obtener unos resultados, que a tenor de los datos, probablemente se hubieran conseguido.

Algunos estudios han demostrado que las pacientes con una ooforectomía bilateral antes de los 45 años tienen aproximadamente la mitad de riesgo de desarrollar CM de aquellas que tienen una menopausia natural a la edad de 55 años o más<sup>69</sup>. Similares resultados se han obtenido en las pacientes a las que se les ha realizado una histerectomía. En nuestro estudio la mayoría de las pacientes no ha tenido ninguna intervención ginecológica (72.51%). No se pudo extraer ninguna conclusión de los resultados obtenidos al comparar con los controles.

### **5.1.2 Factores clínicos relacionados con el diagnóstico**

Los datos obtenidos en nuestro estudio en cuanto a la detección del tumor, apoyan las recomendaciones de las autoridades sanitarias sobre la importancia del autoexamen mamario en la mujer. Prácticamente la mitad

de las pacientes de nuestro estudio se detectaron alguna alteración y acudieron a una visita médica, ya sea en un Centro de Prevención de Cáncer de Mama (CPCM), ya sea en otra institución sanitaria. No obstante, se aprecia la gran importancia de los CPCM en la prevención y detección de la enfermedad, ya que el 38% fueron detectadas en uno de estos centros.

El alto porcentaje de autodetección obtenido, es probablemente la explicación para la elevada proporción de pacientes diagnosticadas en estadios iniciales, con un 38% en estadio I. Los estadios avanzados (estadios IIIA, IIIB, IV) no alcanzaron el 20% de nuestra población. En otros estudios similares las proporciones son muy diferentes, siendo en el estudio de Valerdiz<sup>258</sup> de sólo el 17,6% en el estadio I y un 28.8% en estadios avanzados. En otro estudio, el 51.6% eran estadio localizado y el 45.7 no localizados<sup>259</sup>.

### **5.1.3 Situación de salud**

Aunque se han observado enfermedad tiroidea en pacientes con cáncer de mama, existe poco soporte epidemiológico para hablar de asociación. Tratamientos del hipertiroidismo con I<sup>131</sup> podrían estar asociados con un aumento del riesgo de cáncer de mama, pero la evidencia de esto no es concluyente. También hay estudios que sugieren que la hipofunción del tiroides puede incrementar el riesgo<sup>260,261</sup>. En nuestro estudio sólo se ha podido recoger la variable enfermedad tiroidea, que incluye el hiper y el hipotiroidismo. Los resultados obtenidos no aportan ninguna información significativa.

La hipertensión podría reducir el riesgo de cáncer de mama mediante un bloqueo del crecimiento estrógeno-dependiente del tumor a través de niveles elevados de  $\alpha$ -fetoproteína materna<sup>235</sup>. Tampoco se encontró ninguna relación de riesgo significativa que nos permita extraer conclusiones.

El cáncer de mama comparte varios factores de riesgo con la diabetes mellitus no insulino-dependiente, incluyendo una prevalencia



incrementada en mujeres, obesidad y, posiblemente, un efecto protector de la actividad física<sup>235</sup>. La insulina es un factor de crecimiento importante para las células del cáncer de mama cultivadas in vitro<sup>262</sup> y existen asociaciones entre riesgo de cáncer de mama con los niveles de péptido C (una precisa estimación de la secreción de insulina) y con la concentración circulante de IGF-1. En muchos estudios, sin embargo, no se ha visto asociación entre cáncer de mama y diabetes, pero un estudio reciente ha encontrado una modesta elevación del riesgo para cáncer posmenopáusico<sup>234,261</sup>.

Con los resultados obtenidos, no se puede afirmar nada, ya que no hubo relación significativa de riesgo.

#### **5.1.4 Hábitos tóxicos**

El papel del tabaco en la etiología del cáncer de mama ha sido estudiado durante varias décadas, ya que es uno de los pocos factores modificables que podrían contribuir al desarrollo de esta enfermedad<sup>263,264</sup>. Sin embargo, existe controversia sobre la asociación; mientras ciertos trabajos muestran una asociación nula o débil<sup>144</sup>, en otros estudios la asociación parece más fuerte en premenopáusicas<sup>265</sup>. También existen estudios en los que el tabaco sería protector, sobre todo en portadores de las mutaciones BCRA1 y BCRA2<sup>51</sup>. Así como otros en los que el tabaco disminuye la aparición de fibroma<sup>266</sup>.

En nuestro estudio, aunque la proporción de fumadoras es menor en los casos, no se obtiene relaciones significativas de riesgo, salvo en ex-fumadoras, que resulta como factor protector. En el estudio de Fentiman<sup>267</sup> se obtiene que las ex-fumadoras tienen mejor pronóstico que las no fumadoras. Existen estudios que examinan las características de las mujeres que han dejado de fumar y muestran que estas mujeres están más predispuestas a tener hijos y vivir con una pareja no fumadora<sup>268-270</sup>. El hecho de que los controles fumen más que los casos, puede estar relacionado más con una ocultación por parte de la enferma de este hábito al facultativo.

En la mayor parte de los estudios realizados en los últimos 30 años el consumo de alcohol se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama. La mujer que consume alcohol presenta niveles elevados de estrógenos y andrógenos que parecen ser uno de los mecanismos que subyacen a la asociación. La susceptibilidad de la mama al efecto del alcohol se ve afectado además por otros factores dietético, estilo de vida o características biológicas<sup>139</sup>. En otros estudios, la asociación entre alcohol y cáncer de mama se manifiesta a altos niveles de consumo<sup>237</sup>.

Los resultados de nuestro estudio, presentan una proporción mucho menor de consumidoras de alcohol en los casos, lo que convierte el alcohol, tanto tomado de forma ocasional como de forma moderada, en un factor protector del cáncer de mama. Semejante afirmación se opone a la mayor parte de la bibliografía revisada, con lo que creemos que la diferencia de consumo entre casos y controles se ve influida de nuevo por la poca disposición de la enferma a asumir consumo de alcohol delante de su médico, aunque este consumo sea mínimo. Por tanto, consideramos que los resultados no deberían tenerse en cuenta.

## 5.2 APLICACIÓN A LA MEJORA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE MAMA

Una vez realizado el estudio caso-control, se determinó el factor pronóstico de las variables significativas en dicho estudio mediante un análisis multivariante.

El análisis seleccionó como significativas dos variables la ocupación laboral y las patologías mamarias previas. De ellas, la ocupación laboral fue un factor protector, mientras que la patología mamaria apareció como un factor de riesgo de desarrollar CM. El resto de variables dejaron de tener significación.

El único criterio que se considera válido para seleccionar la población susceptible de participar en los programas de cribado de CM es la edad. De hecho, el Programa de Prevención del CM en la Comunitat Valenciana, siguiendo las recomendaciones de diferentes grupos de expertos y la experiencia de otros programas en España, se aplica aquellas mujeres con edad comprendida entre 45 y 69 años como único criterio de selección<sup>198</sup>.

Es sabido que las patologías mamarias benignas se asocian con el CM. Aquellas mujeres que sus biopsias muestran lesiones proliferativas sin atipia tienen de 1.5 a 2 veces más riesgo que aquellas mujeres con lesiones no proliferativas; y si se trata de hiperplasia atípica de 3.5 a 5 veces más<sup>271</sup>.

El papel del clínico sería descartar si existe una malignidad adyacente a la patología mamaria benigna y desarrollar una adecuada estrategia de cribado y prevención<sup>272</sup>.

Para confirmar los resultados obtenidos se decidió aplicar los diferentes modelos de análisis multivariante encontrados en la literatura, aportando al modelo la inclusión de la variable PMP.

Los ajustes realizados con los diferentes modelos confirman los resultados obtenidos en el ajuste con nuestros modelos, ya que la PMP se mantuvo como significativa en todos ellos, actuando, por tanto, de forma independiente en todos los ajustes.

A la luz de los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que la patología mamaria se presenta como un factor pronóstico de desarrollar enfermedad maligna, recomendamos incorporar la variable patología mamaria previa en los criterios de selección de mujeres para el cribado del CM.

### 5.3 APLICACIÓN DEL MÉTODO DE GAIL DE CÁLCULO DE RIESGO

Como ya se ha comentado, únicamente el 41.95% de las pacientes habrían sido detectadas antes del diagnóstico como de alto riesgo utilizando el método de Gail, lo cual hace discutible su utilidad en la población valenciana. Sin embargo, se estudió la distribución de los grupos de riesgo en función del factor estudiado.

Los resultados parecen indicar que una mayor edad aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama según el método propuesto por Gail, ya que prácticamente todas las mayores de 70 años son detectadas y el 64% del intervalo 61-70 años.

El modelo de Gail ha sido probado para predecir la incidencia de cáncer de mama en varias poblaciones. En general, según estudios previos, es relativamente preciso para mujeres a las que se les realiza una mamografía anual, pero sobreestiman el riesgo en mujeres jóvenes que no lo hacen<sup>80,157</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio no sucede así. A las pacientes menores de 40 años se las incluye en el grupo de riesgo moderado no siendo identificadas como de alto riesgo y, por tanto, no podrían haber accedido a programas de prevención. Por tanto, en nuestra población este modelo sería útil para pacientes mayores de 60 años.

En nuestro estudio la edad de la menarquia frente al riesgo no parece seguir ningún patrón de los esperados, ya que es en las que tuvieron la menarquia a edades mayores de 14 años, donde mayor proporción de pacientes con alto riesgo es detectada, lo que no se correlaciona con la bibliografía. De las pacientes con menarquia precoz casi el 60% no son detectadas.

Cruzando la edad del primer embarazo con el riesgo obtenemos que a edades tempranas se detectan pocas mujeres que tienen riesgo real, mientras que a medida que aumenta la edad del primer embarazo son detectadas más mujeres con riesgo por el método estudiado.

Es sabido que uno de los factores más consistentes para desarrollar cáncer de mama es la presencia de antecedentes familiares directos de

cáncer de mama<sup>16,80</sup>. El riesgo de desarrollar la enfermedad está fuertemente asociado al número y tipo de familiares afectados, así como a la edad a las que éstas fueron diagnosticadas<sup>51</sup>. Si tenemos en cuenta el tipo de parentesco familiar, los antecedentes de primer grado se relacionan con un mayor riesgo de aparición del tumor, mientras que los antecedentes familiares de segundo grado no influyen de manera importante. En cualquier caso los antecedentes maternos implican un mayor riesgo que los paternos<sup>17</sup>.

Cruzando los antecedentes de cáncer de mama con el riesgo según el método de Gail vemos que únicamente aquellas que tenían antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado (madre o hermana) hubieran sido detectadas y clasificadas como de alto riesgo en una proporción elevada (88.2%). Por el contrario, las pacientes sin antecedentes o con antecedentes de familiares de segundo grado habrían sido detectadas en una proporción mucho más baja. El método sería útil para las pacientes con antecedentes de cáncer de mama en primer grado y lo sería mucho menos para las demás, ya que los antecedentes en primer grado participan directamente en el cálculo del riesgo.

En el cálculo del riesgo mediante el método de Gail está incluida la variable número de biopsias. En últimos estudios se ha visto que una biopsia mamaria por cualquier razón está asociada con un incremento del riesgo<sup>9</sup>. Esto es particularmente importante, pues mujeres a las que se les realiza una biopsia por anomalías asintomáticas encontradas en mamografías podrían crear un “pool” de mujeres de alto riesgo. Sin embargo, ha sido cuestionada su inclusión en un método de cuantificación del riesgo, ya que puede ser un factor de confusión, dado que las biopsias están recomendadas más a menudo para aquellas mujeres que están consideradas de riesgo alto<sup>80</sup>.

En nuestra población, se observa una mayor cantidad de mujeres detectadas como de alto riesgo si éstas han sufrido una biopsia (56.52%)

siendo únicamente de alto riesgo el 38.14% si no se les ha realizado una biopsia.

Por otra parte, se evaluaron otros criterios considerados por la bibliografía como factores de riesgo, para ver su posible aportación en una valoración del riesgo.

En nuestro estudio no parece tener relación alguna el cálculo del riesgo con el estadio, ya que detecta, como de alto riesgo, como máximo poco más del 50%, excepto el carcinoma in situ.

Las mujeres con menopausia tardía presentan mayor riesgo para cáncer de mama<sup>244</sup>. El hecho de que esta variable, reconocida ampliamente como factor de riesgo, no esté recogida en el cálculo del riesgo según el método de Gail es uno de los puntos de controversia sobre la utilidad del método<sup>9</sup>.

De nuevo coincide que la mayor proporción de mujeres detectadas de alto riesgo son aquellas que tenían mayor riesgo según la bibliografía, es decir, aquellas que han tenido la menopausia tardía. Las de menopausia más precoz se detectan en menor proporción y no se podría considerar útil el método, pues deja pacientes con gran riesgo sin posibilidad de ser incluidas en programas de prevención.

En nuestro estudio no parece haber una relación entre los riesgos calculados y el número de embarazos ya que no se detectan especialmente más aquellas que no tuvieron hijos aunque a priori habrían de tener más riesgo.

Teniendo en cuenta que, como se ha dicho, la reducción del riesgo únicamente se da en embarazos a término se estudió la existencia de abortos. Aunque la diferencia no es significativa, parece que no hubieran sido clasificadas como de alto riesgo las mujeres con abortos.

En cuanto a la edad del último embarazo cuando mayor es la edad, mayor proporción de pacientes son incluidas en el grupo de alto riesgo, aunque sin diferencias significativas, siendo las de mayores de 34 años las que mayor riesgo tienen según la bibliografía<sup>51,115</sup>.

Aunque en las encuestas a mujeres diagnosticadas de cáncer de mama se incluyen los antecedentes familiares de otros cánceres diferentes del de mama<sup>115</sup>, no se ha observado en el estudio ninguna correlación con el riesgo, ni en cánceres ginecológicos ni en el resto de cánceres, ya que aquellas que no tenían antecedentes han sido identificadas como de alto riesgo en mayor proporción.

Sobre la asociación del uso de anticonceptivos orales con el cáncer de mama, en nuestro estudio aquellas que tomaron anticonceptivos no son identificadas en su mayoría (77.78%) como de alto riesgo por el método de Gail ( $p=0.016$ ) cuando por la bibliografía tendrían que tener un mayor riesgo.

La obesidad se ha considerado como un factor importante de riesgo especialmente en posmenopáusicas. El método de Gail no identifica a más mujeres obesas como de alto riesgo, pero de nuevo la proporción es muy baja, con lo que tampoco incluiría a las mujeres con este factor de riesgo.

En muchos estudios no se ha visto asociación entre cáncer de mama y diabetes, pero un estudio reciente ha encontrado una modesta elevación del riesgo para cáncer posmenopáusicos<sup>235</sup>. En nuestra población de estudio se corrobora esta última afirmación, ya que el método de Gail identifica como de alto riesgo en una proporción mayor a aquellas que tienen diabetes, aunque las diferencias no son significativas.

Las pacientes con hipertensión en nuestro estudio son identificadas como de alto riesgo en mayor proporción que las no hipertensas, lo que indica que el método de Gail no se adapta a los factores de riesgo aceptados en la bibliografía.

En nuestro estudio, son identificadas más mujeres que no tienen ningún problema tiroideo, con lo que el método de Gail deja fuera a la mayoría de pacientes con problemas tiroideos y riesgo real de cáncer de mama.

Se ha de concluir que, a tenor de los resultados, el método de Gail no parece adaptarse a la población valenciana pues sólo habría detectado



al 41% de las pacientes que han desarrollado un cáncer de mama. En nuestra población sería útil para mujeres de edades avanzadas con antecedentes de cáncer de mama. Las mujeres jóvenes quedan fuera de la identificación y por lo tanto de la prevención.

Podría ser necesario añadir otros factores de riesgo al método de Gail para que pudiera detectar más pacientes de nuestro ámbito. No hay que descartar que las diferencias entre la población valenciana y la norteamericana en estilo de vida, comportamiento, cultura y otros factores, puedan influir en los resultados y hacer que el método no sea plenamente aplicable. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que, aunque la muestra es importante, serían necesarios más estudios para consolidar los resultados obtenidos.

## 5.4 ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA

En series de pacientes no tratados, como la del Middlesex Hospital de Inglaterra, Bloom et al. informaron de un grupo de 250 pacientes entre 1805 y 1933. Los pacientes no fueron tratados por ningún tipo de cirugía, radioterapia u hormonoterapia. La media de supervivencia en estas circunstancias fue de 2.7 años. El 28% de las pacientes no tratadas sobrevivió 5 años y únicamente el 4% sobrevivió 10 años<sup>30</sup>.

Actualmente, con los tratamientos disponibles, el cáncer de mama es un tumor de los que mejor pronóstico tienen y por lo tanto estas pacientes pueden fallecer por otras causas diferentes a esta enfermedad.

La mayoría de todos los cánceres de mama se diagnostican habitualmente en estadios localizados, asociado, en los EEUU, con una supervivencia a los 5 años del 97%. Sin embargo, en estadios diseminados disminuye esta supervivencia al 81% en regional, y sólo al 26% en metastásico<sup>13</sup>.

El incremento de la supervivencia, que se observa en muchos países desarrollados, no se interpreta fácilmente: puede ser debido a un mejor tratamiento, a un diagnóstico precoz o simplemente a sesgo por el adelanto del diagnóstico (lead-time bias). El aumento del diagnóstico puede inflar tanto la incidencia como la mortalidad<sup>273</sup>. En el estudio de Sant et al.<sup>274</sup> utilizando, los datos del EURO CARE y la mortalidad de la OMS, obtuvo los siguientes resultados para países europeos:

1. Países con aumento de la supervivencia, con aumento de la incidencia y descenso o estabilidad de la mortalidad (Suecia y Finlandia).
2. Países con ligero aumento de la supervivencia, un marcado aumento de la incidencia y ligero descenso de la mortalidad (Dinamarca, Holanda y Francia).
3. Países con aumento de la supervivencia, estabilización de la incidencia y marcado descenso de la mortalidad (Reino Unido).

4. Países con marcado aumento de la supervivencia, con aumento moderado de la incidencia y descenso o estabilidad de la mortalidad (España e Italia).
5. Países con estabilización de la supervivencia y con aumento de la incidencia y de la mortalidad (Estonia).

En aquellos países en los que el aumento de la supervivencia va acompañado de un descenso o estabilidad de la mortalidad se puede interpretar como una mejora real para el paciente, atribuible a la mejora en el tratamiento del cáncer.

En el Análisis de supervivencia del registro poblacional de cáncer de Mama de Castellón del 2001<sup>275</sup> se observa un aumento de riesgo de fallecer por cáncer de mama de un 73.4% si la detección se hace por un método diferente al programa de cribado. Respecto a los antecedentes familiares, no se detectan diferencias entre no tener antecedentes y tenerlos de primer o de segundo grado, sin embargo, existe un aumento de riesgo, del 55.7%, entre no tener antecedentes y tenerlos en otras localizaciones tumorales. Se observa que cuanto mayor es el tamaño del tumor, mayor riesgo de fallecer por cáncer de mama. La metástasis al inicio supone un aumento de riesgo del 259.4%. Tener receptores hormonales estrogénicos positivos disminuye el riesgo, de fallecer por cáncer de mama, en un 61%. Recibir tratamiento con hormonoterapia supone reducir el riesgo en un 37%. Reproducir de nuevo el cáncer en la mama durante el seguimiento aumenta el riesgo un 60% y por último, el factor que peor pronóstico tiene es generar una metástasis durante el seguimiento, que produce un aumento de riesgo de un 993.2%.

En nuestro caso, debido a que todas las pacientes pertenecen a un mismo Departamento sanitario y comparten un mismo acceso a los servicios sanitarios, la influencia que sobre la supervivencia tuviera el tratamiento está minimizada, ya que a todas las pacientes le han sido aplicadas unos protocolos de tratamiento similares, con los mejores cuidados posibles en

cada momento. Por tanto, las variaciones de la supervivencia observadas deben ser debidas a otras variables que no son el tratamiento.

Analizando las medias de supervivencia por Kaplan-Meier se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con la ocupación, los antecedentes de otros cánceres, los abortos y la lactancia, con lo que dichos factores participan en la modificación de la supervivencia de las pacientes.

Posteriormente, se intentó determinar el papel de determinadas variables como diferenciadores de subgrupos de población según su supervivencia. Para ello, en primer lugar se calcularon las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, que estiman la probabilidad de que ocurra la muerte para cada tiempo, junto con el correspondiente error estándar. Se calculó también el test log rango para comprobar si existían diferencias significativas entre las curvas.

Se ha de tener en cuenta el limitado número de pacientes del estudio a las que se ha podido hacer el seguimiento de supervivencia (únicamente se pudieron conseguir datos de las pacientes del Hospital Clínic de Valencia), lo que hace que los resultados no sean estadísticamente significativos, aunque no por ello dejan de tener relevancia.

En el estudio de Gentil-Brevet et al<sup>276</sup>, la variable ocupación fue un factor pronóstico independiente de la supervivencia total: a mayor estatus ocupacional, mejora la supervivencia, como también ocurre en otros estudios<sup>277,278</sup>. Las mujeres de estatus ocupacional bajo, a menudo son extranjeras, acuden con menor frecuencia a los programas de cribado y presentan un estadio más avanzado al diagnóstico. Se les practica con menor asiduidad una cirugía conservadora, terapia hormonal y quimioterapia, en particular en caso de extensión a los nodos linfáticos axilares<sup>278</sup>.

En nuestro estudio son los trabajos no cualificados los que tienen menor supervivencia y los trabajos que requieren estudios superiores los

que mejor supervivencia presentan, lo que concordaría con los estudios comentados. Sin embargo, las labores del hogar presentan una supervivencia similar a los estudios superiores. El hecho de no disponer de otras características socio-económicas de las mujeres (como nivel educacional, ingresos y accesibilidad a recursos sanitarios) que pueden influir en los resultados podría justificar las diferencias con los estudios aportados.

Una amplia evidencia sugiere que la obesidad y el sobrepeso tienen un efecto adverso sobre la supervivencia global. Obesidad presenta el doble de riesgo de recurrencia y muerte entre los supervivientes de cáncer de mama<sup>280</sup>. Sin embargo, existen estudios que asocian la menor supervivencia a mujeres obesas que reciben THS, y no en mujeres obesas únicamente<sup>281</sup>.

El grupo de mujeres con  $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$  presentan en nuestro estudio la mayor supervivencia y la curva se mantiene durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia, lo cual estaría de acuerdo con la mayoría de los estudios. Por el contrario, son las pacientes con IMC entre 30 y 40  $\text{Kg/m}^2$  las de menor supervivencia. Este dato refuerza la idea de que la obesidad empeora la supervivencia.

Es bien conocido que existe un componente genético en la etiología del CM, pero no lo es tanto su influencia en la supervivencia. En un estudio de Hartman et al.<sup>282</sup> de 2007, la supervivencia a los 5 años de las hijas cuyas madres habían muerto de CM fue del 87%, mientras la de aquellas cuya madre con CM seguía viva fue del 91%. El estudio concluye que el pronóstico de una mujer predice la supervivencia de sus familiares en primer grado.

Otro estudio afirma que cuando la supervivencia de las hijas con CM fue analizada de acuerdo con la supervivencia de la madre, hubo concordancia en el pronóstico<sup>283</sup>.

En nuestra población no se cumple esta tendencia, ya que son aquellas pacientes con antecedentes las que tienen mayor supervivencia.

Aunque las curvas de primer y segundo grado se mantienen más tiempo en una supervivencia cercana al 100%, la gran diferencia en número de pacientes en cada grupo puede influir en estos resultados.

La patología mamaria es un reconocido factor de riesgo para desarrollar CM, que engloba diferentes tipos de patologías, las más comunes de las cuales son los quistes y los fibroadenomas.

En un estudio de Chun et al. la enfermedad macroquística, una patología mamaria benigna muy común, no se asoció con una disminución de la supervivencia<sup>284</sup>. En otros estudios la hiperplasia se ha asociado estadísticamente con una peor supervivencia<sup>285</sup>. E incluso, existen resultados en los que las mujeres que han tenido una patología mamaria benigna previa al desarrollo del CM tienen una mejor supervivencia que las que no<sup>286</sup>.

En nuestro estudio, las pacientes con patología mamaria previa tienen una supervivencia ligeramente inferior que las que no, lo que podría asociar esta variable con un peor pronóstico.

De la misma manera, las pacientes a las que se les ha realizado una biopsia, por sospecha de alguna patología mamaria, también tienen una supervivencia inferior.

Los factores hormonales están implicados en la progresión del tumor, y es posible que los factores que influyen en la aparición del CM, influyan también en su pronóstico. En un trabajo de 2008 que estudia la influencia de los factores de riesgo menstruales en la supervivencia en CM postmenopáusico, la edad de la menarquia precoz se asoció con una disminución de la supervivencia, con un 72% más de probabilidades de morir en los próximos 5 años<sup>287</sup>.

Trivers et al. asocian una edad precoz de la menarquia con un modesto aumento de la mortalidad<sup>288</sup>. Otros estudios, como el de Mohle-Boetani et al., no encuentran ninguna asociación<sup>289</sup>.

En nuestra población, fue la edad de la menarquia menor de 12 años la que menor supervivencia tuvo, siendo la de mayor de 14 años la que mayor, en consonancia con diversos estudios presentados.

El trabajo de Korzeniowski encuentra que la menopausia tardía está asociada con una menor supervivencia comparado con mujeres con menopausia entre los 46 y 54 años<sup>290</sup>. Sin embargo, multitud de trabajos no encuentran ninguna asociación<sup>289,291,292</sup>.

En nuestro estudio, sin encontrarse diferencias significativas, a medida que aumenta la edad de la menopausia, aumenta la supervivencia. Se ha de tener en cuenta la poca población con menopausia mayor de 55 años que hace poco representativos los resultados para este grupo de edad. Para el resto las diferencias son mínimas y no se encontró asociación.

Daling et al. no encuentran asociación entre embarazos y mortalidad, no así entre tener hijos vivos o no tenerlos, ya que las mujeres con al menos un hijo tienen un 40% más probabilidades de morir de su enfermedad en los siguientes 5 años. También encuentra una ligera disminución de la supervivencia para mujeres con más de 1 hijo comparado con nulíparas<sup>204</sup>.

Barnett et al. encuentran que la supervivencia es similar para mujeres nulíparas y no nulíparas. Sin embargo, como en otros estudios, encuentran peor supervivencia en mujeres con 4 o más partos<sup>288,291</sup>. En otros estudios la mortalidad es mayor en las mujeres que han tenido hijos que en las que no<sup>289</sup>.

En nuestro estudio, no se puede afirmar que los embarazos influyan en la supervivencia de las pacientes, aunque parece que las mujeres que no han tenido embarazos o sólo 1 tengan una mayor supervivencia.

Sin embargo, aunque sin diferencias significativas, las mujeres con más de 3 hijos tienen menor supervivencia en nuestro estudio, y son las nulíparas las que viven durante más tiempo. Todo esto estaría de acuerdo con la bibliografía encontrada. Sin embargo, se debe tener en cuenta el

efecto negativo sobre el pronóstico de la proximidad en el tiempo entre el último parto y el diagnóstico, más corto en las mujeres con más hijos.

Varios estudios relacionan una edad temprana para el primer parto con un menor pronóstico<sup>293,294</sup>. Otros estudios no encuentran ninguna asociación<sup>291</sup>. Por el contrario, Daling et al. encuentran una mayor mortalidad en pacientes con su primer hijo a una edad mayor de 30 años<sup>204</sup>. El mismo resultado se obtiene en otros trabajos<sup>288,289</sup>.

Nuestra población presenta una mayor supervivencia en las mujeres cuyo primer embarazo fue antes de los 20 años, aunque el escaso número de pacientes incluidos en ese grupo hace que el resultado sea poco representativo. El resto de edades no se asocia con la supervivencia.

Existen estudios con un aumento de la mortalidad en mujeres con el último embarazo a una edad superior a los 30 años<sup>204,295</sup>.

Los resultados de nuestro estudio no corroboran lo obtenido en otros trabajos, ya que es la edad de nacimiento del último hijo superior a los 34 años la que mayor supervivencia tiene, aunque los resultados no son significativos.

En los estudios de Olsson et al. el aborto a una edad joven se relaciona con unas características del tumor asociadas a una baja supervivencia<sup>296,297</sup>. Sin embargo otros muchos estudios no encuentran ninguna asociación<sup>204,288,291</sup>.

En nuestro estudio aunque existe una ligera mejor supervivencia para las pacientes que han sufrido algún aborto, ésta no es significativa, por tanto, no parece tener relación con la supervivencia.

Ciertos estudios sugieren un papel de la lactancia en la prolongación de la supervivencia<sup>298</sup>. Por el contrario, en otros estudios no se asocia a la supervivencia<sup>288</sup>.

Nuestros resultados están en la línea de que la lactancia aumenta la supervivencia, manteniéndose durante más tiempo cercana al 100% de supervivencia.



Existe controversia sobre la influencia del consumo de ACO sobre la supervivencia, existiendo estudios que demuestran su relación y otros no. En los trabajos de Mohle-Boetani y Barnett no encuentran asociación entre ACO y supervivencia<sup>289,291</sup>. Sin embargo, otros encuentran una mejora de la supervivencia para los que utilizan ACO<sup>298,299</sup>. Un estudio relaciona el pronóstico negativo con el consumo de anticonceptivos en una edad temprana<sup>300</sup>.

En nuestro trabajo no se ha obtenido asociación, pero, en consonancia con estos últimos estudios, se obtiene una ligera mayor supervivencia en aquellas pacientes que consumen o han consumido ACO, aunque los resultados no son significativos.

Un estudio randomizado comparando pacientes que utilizan THS con pacientes que no encontró tumores más grandes y enfermedad más avanzada en las que utilizan THS<sup>299</sup>. Sin embargo, muchos estudios observacionales han sugerido que el CM en pacientes que utilizan THS tiene características pronósticas favorables<sup>301,302</sup>. Barnett obtiene una mayor supervivencia para THS de duración mayor de 4 años frente a las que no lo han tomado nunca<sup>291</sup>.

De nuevo, aunque en nuestro estudio no se encuentran datos significativos que demuestren la asociación entre THS y la supervivencia, se observa una tendencia a una mayor supervivencia en las que han tomado THS frente a las que no.

Es interesante observar en nuestro estudio, como las pacientes que se autodetectan la lesión y acuden a una revisión donde se les diagnostica el tumor son las que mayor supervivencia tienen. Sin embargo, las que son detectadas en una revisión en un CPCM o en otros centros sanitarios tienen menor supervivencia. Este hecho refuerza la importancia del autoexamen mamario que es recomendado por las autoridades sanitarias, ya que la pronta detección de la lesión va asociada a un menor estadio al diagnóstico, enfermedad menos avanzada y un mejor pronóstico.

De hecho, en diversos estudios un estadio avanzado al diagnóstico se asocia con un peor pronóstico y supervivencia<sup>291</sup>.

Aunque por la limitada muestra los resultados no son significativos, se observa que a medida que avanza el estadio la supervivencia es menor, apoyando las afirmaciones anteriores.

Aunque en diversos estudios se indica que son factores de riesgo de CM, en nuestro estudio no se ha obtenido asociación entre patología tiroidea y HTA con la supervivencia. En cambio, con la diabetes hay una ligera asociación pero sin resultados significativos.

La asociación del tabaco con la supervivencia en pacientes con CM se ha estudiado en distintos estudios. Yu et al. encuentran un efecto predictivo de la supervivencia para el consumo de tabaco en pacientes con CM<sup>302</sup>. Calle et al. también encuentran esta relación e incluso sugieren que las pacientes fumadoras deberían dirigirse a CPC<sup>303</sup>.

En nuestra población, la incidencia del consumo de tabaco es muy baja, con lo que los resultados no son significativos y no se pueden extraer conclusiones.

Lo mismo ocurre con el consumo de alcohol, que aunque en estudios un consumo moderado de alcohol se asocia con una prolongación de la supervivencia<sup>291</sup>, debido a la poca población que consume alcohol en nuestro estudio los resultados no son interpretables.

Una vez concluido el análisis de los diferentes factores que podrían tener influencia sobre la supervivencia de los pacientes, se procedió al estudio del análisis multivariante de los mismos a partir de las variables estudiadas en el análisis univariante de la supervivencia. Este análisis se realizó mediante una regresión de Cox con las variables significativas en el primer análisis de supervivencia. Las variables explicativas que entraron fueron las siguientes: abortos, lactancia, antecedentes de cáncer y ocupación laboral. Ninguna variable resultó significativa, aunque abortos previos mostró una clara tendencia a la asociación. Esta regresión se

evaluó considerando como evento el fallecimiento de la paciente sin distinguir la causa de muerte.

A la hora de analizar el estudio hay que tener en cuenta el carácter retrospectivo del mismo lo que impone, por una parte ciertas limitaciones a la hora de interpretar los resultados y por otra la incapacidad de acceso a determinados datos por la ausencia de los mismos en la recopilación de datos efectuada por el facultativo. Así, por ejemplo se desconoce la causa de muerte, importante para obtener resultados más precisos que contribuyan a identificar políticas de intervención en el proceso asistencial, que mejoren la supervivencia del cáncer. Del mismo modo, no se ha podido evaluar la influencia del alcohol ya que los datos presentes en las historias eran difícilmente interpretables.

La realización de un estudio retrospectivo a partir de historias clínicas también impide, por otra parte, la posibilidad de analizar determinados datos por no estar registrados en las historias clínicas de los pacientes. Así no hemos podido evaluar la influencia del aborto inducido o no en la aparición de CM, ya que ha sido imposible discernir entre los dos tipos, ya que dicho dato no estaba presente en las historias. Del mismo modo, no se ha podido evaluar la influencia del alcohol ya que los datos presentes en las historias eran difícilmente interpretables. Tampoco se han podido recoger todos los datos de todas las pacientes por el mismo motivo.

Por otro lado, ha sido imposible recoger la situación de las pacientes necesaria para los estudios de supervivencia para aquellas pacientes de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, ya que dicha información no estaba disponible.

Destacar el hecho de que este estudio se ha realizado en una única área sanitaria, lo que asegura el mismo acceso a los servicios sanitarios de toda la población, y sobre todo el hecho de que el estudio se ha realizado sobre casos incidentes. El uso de casos incidentes presenta varias ventajas en comparación con el uso de casos prevalentes: a) disminución del sesgo de memoria porque el sujeto puede recordar mejor la experiencia pasada

por ser más reciente; b) la supervivencia del enfermo no está condicionada por los factores de riesgo como pudiera ocurrir en los casos prevalentes; y c) es menos probable que los casos incidentes hayan modificado la exposición al factor de riesgo como resultado de la enfermedad.

## **6. CONCLUSIONES**

1. Las patologías benignas de mama, particularmente las lesiones proliferativas, se ha observado que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Por ello, sería recomendable considerar su incorporación dentro de los criterios de selección de mujeres para el cribado del cáncer de mama.
2. El método de detección precoz del cáncer de mama de Gail no parece adaptarse a la población valenciana, pues sólo habría detectado al 41% de las pacientes que han desarrollado un cáncer de mama. En nuestra población sería útil para mujeres de edades avanzadas con antecedentes de cáncer de mama. Las mujeres jóvenes quedan fuera de la identificación y por lo tanto de la prevención.
3. Los resultados de nuestro estudio en cuanto a la detección del precoz del cáncer de mama, apoyan las recomendaciones de las autoridades sanitarias sobre la importancia del autoexamen mamario en la mujer. Prácticamente la mitad de las pacientes de nuestro estudio se detectaron alguna alteración y acudieron a una visita médica.
4. Se obtuvo una disminución del riesgo para aquellas mujeres que habían tenido al menos un hijo, lo que confirma la paridad como un importante factor protector de cáncer de mama.
5. La menopausia por encima de los 55 años aumenta significativamente el riesgo, lo que podría permitir incrementar los esfuerzos en estas pacientes para mejorar el acceso a las campañas de screening y con ello mejorar el diagnóstico precoz.

6. Se ha detectado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres cuya ocupación laboral se desarrolla en el hogar.

7. Se identificó un papel en la supervivencia de los pacientes de la ocupación, los abortos y la lactancia.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Page DL, Anderson TJ: Diagnostic histopathology of the breast. London:Churchill Livingstone,1987.
2. Powell DE, Stelling CB: Enfermedades de la mama. Diagnóstico y detección. Madrid: Editorial Doyma 1997; p. 3-8.
3. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1879-86
4. Rubin, Phillip. Oncología Clínica. Elsevier España, 2003.
5. El cáncer en el mundo. Fundación Científica de la AECC. 2006.
6. Berrocal A, Jalón J, González M. Biología de la célula neoplásica (I). Principios de la carcinogénesis. Oncología clínica. Fundamentos y patología general. Ed. Interamericana-MC Graw Hill. 1997. Madrid.
7. 10 años de Programa de Prevención de Cáncer de Mama en la Comunidad Valenciana. Valencia. Conselleria de Sanidad, 2002.
8. Powell DE, Stelling CB: Enfermedades de la mama. Diagnóstico y detección. Madrid: Editorial Doyma 1997; p. 3-8.
9. Harris J., Lippman M., Morrow M. Hellman S, eds. Diseases of the breast. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1996.
10. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk- where do we stand in 2005? J Cell Mol Med 2005;9(1):208-221.
11. Canavesé G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Estienne M, Moresco L et al. Pre-operative localization of non-palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. Eur J Surg Oncol. 1995; 21: 47-9.
12. San Julián M, Zarnoz A, Rotellar F, Espi A, Zornoza G. Imágenes mamarias anormales no palpables. Rev. Senología y Patología Mamaria. 1997; 10 (2): 106- 21.
13. Breast cancer. Facts and Figures 2005-2006. American Cancer Society. 2005.
14. NIH Consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 1991;265: 391-5.

15. Biglia N, Defabiani E, Ponzone R, Mariani L, Marengo D, Sismondi P. Management of risk of breast carcinoma in postmenopausal women. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:69-83.
16. de Sanjosé S. Epidemiología del cáncer de mama. Factores de riesgo. *Clin. Invest. Gin. Obst.* 1998; 25 (2), 2-7
17. Díez MC, Ortega P, Villanueva R, Albaladejo V, Astasio P, Calle ME. Características epidemiológicas relacionadas con el cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas. *Med Clin* 2000; 115, 281-286
18. McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J NatCancer Inst* 1991; 83: 154-5.
19. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:309–330.
20. Collins V, Loeffler R, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol.* 1956; 76: 988-98.
21. Von Fournier D, Weber E, Hoeffken W, Bauer M, Kubli F, Barth V. Growth rate of 147 mammary carcinomas. *Cancer.* 1980; 45: 2198-207.
22. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res.* 1988; 48: 7067-71.
23. Haagensen C. *Diseases of the breast*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986:656
24. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983;51:1333.
25. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 13.464 breast cancer cases. *Cancer.* 1989; 63: 181-7
26. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.

27. Handley RS. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl.* 1975;57: 59-66.
28. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg.* 1985; 202: 702-7.
29. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984;49:709.
30. Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J.* 1962; 2: 213-21.
31. Fox M. On the diagnosis and treatment of breast cancer. *JAMA.* 1979; 241: 489-94.
32. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: *AJCC cancer staging manual*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott–Raven, 1997:171.
33. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the breast Fitzgibbons et al *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1026-1033.
34. College of American Pathologists, Cancer Protocols and Checklist, disponible en <http://www.cap.org>. (acceso 23 de noviembre de 2009).
35. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third Edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, January 2001.
36. Oncoguía de cáncer de mama. Comunidad Valenciana. Valencia. Conselleria de Sanidad, 2005.
37. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Teppo, L., Thomas, D.B. *Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII.* IARC Scientific Publication, No 155. 2002.

38. J Ferlay, P Autier, M Boniol, M Heanue, M Colombet, and P Boyle  
Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006.  
*Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
39. Mortalidad por cáncer en España- Año 2005. Fundación Científica de la AECC. 2006.
40. Morales MM, Jiménez MC, Llopis A. La mortalidad por cáncer de mama entre provincias en relación con factores socioeconómicos, tasa de natalidad y edad del primer embarazo a término. *Oncología* 2003; 26 (6), 135-141.
41. Pollán M, Ramis R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez D, Lope V, García-Pérez J, Carrasco JM, García-Mendizábal MJ, López-Abente G. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer*. 2007;7:78.
42. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCARE Working Group. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):931-91.
43. Boyle P, Maisonneuve P, Autier P. Towards cancer control in women. *J Epidem Biostat*. 1998; 3: 137-68.3.
44. Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R. Informe epidemiològic sobre el càncer de mama a les comarques de Girona (1994-95). Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona. Servei Català de la salut. 1998.
45. Mortalidad de la Comunidad Valenciana. Instituto nacional de Estadística. 2005.
46. Impacto del Cáncer en la Comunidad Valenciana. Análisis de la situación 91-2000. Servicio de Epidemiología Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat 2001
47. Pollán M, Ramis R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez D, Lope V et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer*. 2007;7:78.

48. Registro de Mortalidad de la Comunidad Valenciana. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat, 2001.
49. Programa de Prevención de Cáncer de Mama. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat. 2001.
50. Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pogsiri MJ, Sherman J, Obrams GI. Breast cancers and pesticides in Hawai: the need for further study. *Environ Health Perspective*. 1997; 105 (suppl 3): 679-83.
51. Falkenberry SS, Legare RD. Risk factors for breast cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002 ;29(1):159-72.
52. Pike MC, Spicer DV, Dalimoush L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1991;15:48-65.
53. Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Risk factors for breast cancer in elderly women. *Am J Epidemiol*. 2004;160(9):868-75.
54. Análisis de mortalidad de la Comunidad Valenciana. Direcció General de Salut Pública. Generalitat Valenciana. 2001.
55. González-Merlo, J. / González Bosquet, J. Ginecología oncológica. Elsevier-Masson. 2000.
56. Menvielle G, Luce D, Geoffroy-Perez B, Chastang JF, Leclerc A. Social inequalities and cancer mortality in France, 1975-1990. *Cancer Causes Control*. 2005;16(5):501-13.
57. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival. *Br J Cancer*. 2005;92(7):1279-82.
58. Davidson PL, Bastani R, Nakazono TT, Carreon DC. Role of community risk factors and resources on breast carcinoma stage at diagnosis. *Cancer*. 2005;103(5):922-30.
59. Liu MJ, Hawk H, Gershman ST, Smith SM, Karacek R, Woodford ML, Ayanian JZ. The effects of a National Breast and Cervical Cancer

- Early Detection Program on social disparities in breast cancer diagnosis and treatment in Massachusetts. *Cancer Causes Control*. 2005;16(1):27-33.
60. Danø H, Hansen KD, Jensen P, Petersen JH, Jacobsen R, Ewertz M, Lyng E. Fertility pattern does not explain social gradient in breast cancer in Denmark. *Int J Cancer*. 2004;111(3):451-6.
  61. Wojcik BE, Spinks MK, Optenberg SA. Breast carcinoma survival analysis for African American and white women in an equal-access health care system. *Cancer*. 1998; 82: 1310-8.56.
  62. Lannin DR, Mathews HF, Mitchell J, Swanson MS, Edwards MS. Influence of socioeconomic and cultural factors on racial differences in late-stage presentation of breast cancer. *JAMA*. 1998; 279: 1801-7.
  63. Clavel-Chapelon F and the E3N-EPIC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort French women. *Br J Cancer* 2002; 86(5), 723-727.
  64. Peeters PH, Verbeek AL, Krol A, Matthyssen MM, de Waard F. Age at menarche and breast cancer risk in nulliparous women. *Breast Cancer Res Treat*. 1995;33: 55-61.
  65. Fioretti F, Tavani A, Bosetti C, La Vecchia C, Negri E, Barbone F, et al. Risk factors for breast cancer in nulliparous women. *Br J Cancer*. 1999;79(11-12):1923-8.
  66. Stoll BA. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(2):83-7.
  67. Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2008;167(2):230-9.
  68. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7: 783-9.

69. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.
70. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624-8.
71. Chavez-MacGregor M, van Gils CH, van der Schouw YT, Monninkhof E, van Noord PA, Peeters PH. Lifetime cumulative number of menstrual cycles and serum sex hormone levels in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108(1):101-12.
72. Clavel-Chapelon F; E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control*. 2002;13(9):831-8.
73. Viladiu P, Izquierdo A, De Sanjosé S, Bosch X. A breast cancer case-control study in Girona, Spain. Endocrine, familial and lifestyle factors. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:329-35.
74. Águas F, Martins A, Gomes TP, de Sousa M, Silva DP; Portuguese Menopause Society and Portuguese Gynaecology Society. Prophylaxis approach to a-symptomatic post-menopausal women: breast cancer. *Maturitas*. 2005;52 Suppl 1:S23-31.
75. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:233–243.
76. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case control study in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1996; 12: 449-53.
77. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002;7(1):3-15.

78. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Moridsen HT, Westergaard T, Melbye M. Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1998; 78: 1529-33.
79. Rosner B, Colditz G. Extended mathematical model of breast cancer incidence in the Nurses' Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1996;88: 359–364.
80. Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G. Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surgical Oncology* 2002;10:183-192.
81. Mahue-Giangreco M, Ursin G, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Induced abortion, miscarriage, and breast cancer risk of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(3):209-14.
82. Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and metaanalysis. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50:481-96.
83. Russo J, Russo IH. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. *Cancer Lett* 1995;90:81–89.
84. Rea. MF. Benefits of breastfeeding and women's health. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(5 Suppl):S142-S146.
85. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95
86. Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Iceland cohort study. *Am J Epidemiol* 2001;154:37-42.
87. Worsham MJ, Abrams J, Raju U, Kapke A, Lu M, Cheng J, Mott D, Wolman SR. Breast cancer incidence in a cohort of women with



- benign breast disease from a multiethnic, primary health care population. *Breast J.* 2007;13(2):115-21.
88. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(3):229-37.
  89. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.* 1985;312:146-51.
  90. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer. An update of the 1985 Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:1053-5.
  91. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
  92. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WT, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, Schaapveld M, de Vries EG. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet.* 2002;39 (4):225-42.
  93. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE et al. Assessment and counselling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA.* 1995; 273: 577-85.
  94. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):676-89.
  95. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;21-28;378(6559):789-92.
  96. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited

- predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA. 1997;277(12):997-1003.
97. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Contraception 1996;54(3 Suppl):1S-106S.
  98. Horn PL, Thompson WD: Risk of contralateral breast cancer: Associations with histologic, clinical, and therapeutic factors. Cancer 1988;62:412-424.
  99. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. Am J Epidemiol 1992;136:925-936.
  100. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007;105:195-207.
  101. Li CI, Malone KE, Porter PL, Daling JR. Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women. Br J Cancer 89:513-518, 2003.
  102. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002;346:2025-2032.
  103. Wingo PA, Lee NC, Ory HW, Beral V, Peterson HB, Rhodes P. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. Obstet Gynecol. 1991; 78: 161-70.
  104. Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. Breast Cancer Res Treat. 1998; 50: 175-84.
  105. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW et al. Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer. Cancer Causes Control. 1996; 7: 525-32.

106. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Amadori D, Filiberti R et al. Oral contraceptives and breast cancer: a cooperative Italian Study. *Int J Cancer*. 1995; 17: 163-7.
107. Figueiredo JC, Bernstein L, Capanu M, Malone KE, Lynch CF, Anton-Culver H, et al. Oral contraceptives, postmenopausal hormones, and risk of asynchronous bilateral breast cancer: the WECARE Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1411-8.
108. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat*. 1982; 2: 5-73.122.
109. Skegg DCG, Noonan EA, Paul C, Spears GF, Meirik O, Thomas DB. Depotmedroxyprogesterone and breast cancer-a pooled analysis of the World Health Organization and new Zealand Studies. *JAMA*. 1995; 273: 799-804.
110. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
111. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:552-553.
112. Lee SA, Ross RK, Pike MC. An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2005;92:2049-2058.
113. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-111.
114. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of oestrogens and progestins and the risk

- of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1589-93.
115. Tavani A, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Hormone replacement treatment and breast cancer risk: an age-specific analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 11-4.
  116. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer.* 1999;81(3):339-44.
  117. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2000;283(4):485-91
  118. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control.* 1996; 7:449-57.
  119. Brinton LA, Brogan DR, Coates RJ, Swanson CA, Potischman N, Stanford JL. Breast cancer risk among women under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Menopause.* 1998; 5:145-51.
  120. Merzenich H, Boeing H, Wahrendorf J. Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *Am J Epidemiol* 1993;138: 217–224.
  121. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004;111(5):762-71.
  122. Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2001;10(1):15-32.
  123. Ballard-Barbash R, Hunsberger S, Alciati MH, Blair SN, Goodwin PJ, McTiernan A et al. Physical activity, weight control, and breast cancer

- risk and survival: clinical trial rationale and design considerations. *Natl Cancer Inst.* 2009;101(9):630-43.
124. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(16):1218-26.
  125. Kumar NB, Lyman GH, Allen K, Cox CE, Shapira DV. Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer.* 1995; 76: 243-9.143.
  126. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA.* 1997;278: 1407-11.
  127. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(6):347-71.
  128. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective 2007. Washington, DC: World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research; 2007.
  129. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martín LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89:1672–1685.
  130. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH; Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:629–642.
  131. Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:451–462.
  132. Byers T. Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer.* 1994; 74: 288-95.

133. Bagga D, Ashley JM, Geffrey SP, Wang HJ, Barnard RJ, Korenman S et al. Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. Implication for breast cancer prevention. *Cancer*. 1995; 76: 2491-6.
134. Lee I, Oguma, Y. Physical activity. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>rd</sup> ed. Nueva York, NY: Oxford University Press;2006:449-467.
135. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res*. 2004;6(5):213-8.
136. Vogel VG. Breast cancer risk factors and preventive approaches to breast cancer. En: *Cancer in women*. Kavanagh JJ, Singletary SE, Einhorn N, De Petrillo AD. Massachusetts: Blackwell Science Inc.; 1998: 58-91.
137. Coutelle C, Höhn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrochi P, Roth HJ et al. Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. *Int J Oncol*. 2004;25(4):1127-32.
138. Poschl G., Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol* 2004;39:155-165.
139. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer. *JAMA* 2001;286:2143-2151.
140. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998; 279: 535-40.
141. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 923-9.
142. Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Splansky GL, Cupples LA, Ellison RC. Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 93-101.

143. Vaeth PA, Satariano WA. Alcohol consumption and breast cancer stage at diagnosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22: 928-34.
144. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Wakai K, Kondo T, Niwa Y et al. Active smoking, passive smoking, and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *J Epidemiol.* 2008;18(2):77-83.
145. Baron JA, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Storer BE, Clapp RW, et al. Cigarette smoking and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 399-403.
146. Braga C, Negri E, La Vecchia C, Filiberti R, Franceschi S. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1996; 5: 159-64.
147. Palmer JR, Rosenberg L, Clarke EA, Stolley PD, Warshauer ME, Zauber AG et al. Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. *Am J Epidemiol.* 1991;134: 1-13.
148. Bennis K, Conrad C, Sabroe S, Sorensen HT. Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ.* 1995; 310: 1431-3.
149. Lash TL, Aschengrau A. Active and pasive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1999; 149: 5-12.
150. Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, Hankinson S, Rosner BA, Holmes M, Willett WC, Colditz GA; Nurses' Health Study. Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. *Epidemiology.* 2002;13(2):138-45.
151. Mc Guire WI. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Nat Cancer Inst.* 1991;83 154-5.
152. H Denley, S E Pinder, C W Elston, A H S Lee, I O Ellis Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. *J Clin Pathol* 2001;54:20–24.
153. Bland Copeland III. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. *Edit Med Panamericana* 1993; 407-25.

154. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107(3): 309–330.
155. Ojeda B, Maroto P, Alonso MC, López JJ. Factores pronósticos en el cáncer de mama con ganglios negativos. Revisión de la literatura. *Neoplasia*;1997;14 (5): 175-80.
156. Taplin S, Thompson RS, Schnitzer F, Anderman C, Immanuel V. Revisions in the risk-based breast cancer screening program at Group Health Cooperative. *Cancer* 1990;66:812-818.
157. Taplin S., Thompson R. S., Schnitzer F., Anderman C., Immanuel V. Revisions in the risk-based breast cancer screening program at Group Health Cooperative. *Cancer (Phila.)*, 66: 812-818, 1990
158. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. BRCA 1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *J. Am. Med. Assoc.* 1998;279:922-929.
159. McTiernan A, Gilligan M, Redmond C. Assessing individual risk for breast cancer: risky business. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:547-556.
160. McTiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, Bowen D, Burke W, Culver JB, et al. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2001;10:333-338.
161. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.
162. Dunn BK, Ford LG. From adjuvant therapy to breast cancer prevention: BCPT and STAR. *Breast J.* 2001;7(3):144-57.



163. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73(3):643-51.
164. L. Salleras, A. Domínguez y M.D. Forés Los métodos de la medicina clínica preventiva (y III). *Cribados Med Clin (Barc)* 1994; 102 Supl: 26-34.
165. Banks, W.N.: A brief history of operations practiced for cancer of the breast. *Brit. Med. J.* 1. 1962;5-10.
166. Halsted W.S.: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns ...Hospital from June 1889 to January 1984. *JohnsHopkings Hosp. Bull.* 1894; 4: 297 - 350.
167. Patey, D.H., Dyson, M.D.: Prognosis of carcinoma of the breast in relation totipe of operation performed. *Br. J. Cancer*. 1948;2: 7 - 13.
168. Madden, J.L.: Modified radical mastectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1965;121: 1221 - 30.
169. Fisher B., Baver M., Margolese R., Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five years results of a randomizedclinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with orwithout radiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:665.
170. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681-95.
171. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breastconserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997;3:6-12.
172. V. Kataja<sup>1</sup> & M. Castiglione. Primary breast cancer: ESMO ClinicalRecommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009;20 (Supplement 4): iv10–iv14.

173. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-21.
174. Whelan TJ. Use of conventional radiation therapy as part of breast-conserving treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:1718-25.
175. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
176. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.
177. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.
178. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, Fitzgerald TJ, Laurie F, Turrisi AJ, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. *J Clin Oncol* 2005;23:30-40.
179. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-9.
180. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-6.
181. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on

- recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
182. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991;9:2134-40.
  183. Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, Hiller L, Bathers S, Spooner D, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:4.
  184. Leonard RC, Lind M, Twelves C, Coleman R, van BS, Wilson C, et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1076-83.
  185. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
  186. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.
  187. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Effects of improvements in chemotherapy on disease-free and overall survival of estrogen-receptor negative, node-positive breast cancer: 20-year experience of the CALGB& U.S. Breast Intergroup. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:s17.

188. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
189. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Robidoux A, Kahlenberg MS, Margolese RG, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res.Treat.* 2004;88(suppl 1):S16.
190. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Kerbrat P, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 2004;88(suppl 1):S16.
191. Haskell CM, Green SJ, Sledge GW, Shapiro CL, Ingle JN, Lew D, et al. Phase III comparison of adjuvant high-dose doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) versus sequential doxorubicin followed by cyclophosphamide (A->) in breast cancer patients with 0-3 positive nodes (intergroup 0137) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002
192. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999;17:3374-88.
193. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15.

194. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
195. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
196. Albain K, Green SJ, Ravdin PM, Cobau CD, Levine EG, Ingle JN, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002.
197. Wang HH, Ducatman BS: Fine needle aspiration of the breast. A probabilistic approach to diagnosis of carcinoma. *Acta Cytol* 1998, 42:285-289.
198. Fletcher SW, O'Malley MS, Eart JL, Morgan TM, Lin S, Degnan D. How best to teach women breast self-examination. *Ann Intern Med.* 1990; 112:772-779.
199. American College of radiology (ACR). Practice guideline for the performance of diagnostic mammography. ACR. 2002 and 2004.
200. Comisión Europea. Guía para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen (Protección radiológica 118). Luxemburgo: Oficina de publicaciones oficiales de las comunidades Europeas. 2000.
201. Kerlikowske, K. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273: 149-154.
202. Vizcaino I., Gadea L., Andreo L., Salas D., Ruiz-Perales F., Cuevas D. et al. Short-term Follow-up Results in 795 Non palpable Probably Benign Lesions Detected at Screening Mammography” *Radiology* 2001; 219: 475-483.
203. Smith TJ, Davidson NE, Shapiro DV; Grunfeld E; Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 1998. Update of

- Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. *J. Clin. Oncol* 1999; 17: 1080 –1082.
204. Burke W, Daly M, Garber J. Recommendations for follow-up cancer of individuals with an inherited predisposition to cancer. BRCA 1 and BRCA2. *JAMA* 1997; 277:997-1003.
205. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative analysis 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.
206. Mehta TS. Current uses of ultrasound in the evaluation of the breast. *Radiol Clin N Am* 341 (2003): 841-856.
207. Rahbar, G., Sie, AC., Hansen GC., Prince JS., Melany ML., Reynolds, HE., Jackson VP., Sayre JW., Bassett, LW.: Benign versus Malignant Solid Breast Masses: US Differentiation. *Radiology* 1999; 213: 889-894.
208. O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, et al. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87: 110-112 European Breast Cancer Working Group.
209. Klijanienko J, Coté JF, Thibault F, Zafrani B, Meunier M, Clough K, et al. Ultrasound guided the needle aspiration cytology of non palpable breast lesions. Institute Curie's experience with 198 histological correlated cases. *Cancer* 1998; 84: 36-41.
210. Buchbinder SS, Gurell DS, Tarlow MM, Salvatore M, Suhrland MJ, Kader K. Role of US guided fine-needle aspiration with on-site cytopathologic evaluation in management of non palpable breast lesions. *Acad Radiol* 2001; 8 (4): 322-327.
211. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology*. 1991; 180: 403-407

212. Fine RE, Whitworth PW, Kim JA, Harness JK, Boyd BA, Burak WE. Low-risk palpable breast masses removed using a vacuum-assisted hand-held device. *The Am J of Surg* 186(2003): 362-367.
213. Lifrange E, Dondelinger RF, Fridman V, Colin C. En bloc excision of non palpable breast lesions using the advanced breast biopsy instrumentation system: an alternative to needle guided surgery?. *Eur Radiol* 2001; 11: 796- 801
214. Rosen EL, Vo TT. Metallic clip deployment during stereotactic breast biopsy: retrospective analysis. *Radiology*. 2001; 218 :510-516.
215. Kruger BM, Burrowes P, MacGregor JH. Accuracy of marker clip placement alter mammotome breast biopsy. *Can Assoc Radiol J*. 2002;53(3):137-40.
216. Alonso-Bartolome P, Ortega Garcia E, Garijo Ayensa F, de Juan Ferre A, Vega Bolivar A. Utility of the tumor bed marker in patients with breast cancer receiving induction chemotherapy. *Acta Radiol*. 2002; 43 :29-33.
217. Thurfjell E. Pneumocystography in non palpable breast cysts: effect on remission rate. *Ups J Med Sci*. 2001;106(2):111-115.
218. Brancato B, Zappa M, Bricolo D, Catarzi S, Risso G, Bonardi R, et al. Role of ultrasound-guided fine needle cytology of axillary lymph nodes in breast carcinoma staging. *Radiol Med (Torino)*. 2004;108(4):345-55.
219. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifiro G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 ;89:159-63.
220. Slawson SH and Johnson, BA. Ductography: How To and What If?. *Radiographics* 2001;21:133-150.
221. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, Revisión sistemática y Meta -análisis. AETS-Instituto de Salud Carlos III, Madrid 2004.

222. Wang HH, Ducatman BS. Fine needle aspiration of the breast. A probabilistic approach to diagnosis of carcinoma. *Acta Cytol* 1998, 42:285-289.
223. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Liberis VA, Skaphida PG, Tsikouras PN, Galazios GC. Cytologic diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Acta Cytol* 2000, 44:18-22.
224. Collaco LM, de Lima RS, Werner B, Torres LF. Value of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions. *Acta Cytol* 1999, 43:587-592.
225. Sloane J. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening. Non-operative diagnosis. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third edition. Edited by N Perry MB, C de Wolf, S Törnberg, J Schouten, European Commission, 2001, pp 159-172.
226. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Non malignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002, 26:1095-1110.
227. Hoda SA, Rosen PP. Practical considerations in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. *Am J Clin Pathol* 2002, 118:101-108.
228. Kaneko S, Gerasimova T, Butler WM, Cupples TE, Guerry PL, Greene GR, Young SR. The use of FISH on breast core needle samples for the presurgical assessment of HER-2 oncogene status. *Exp Mol Pathol* 2002, 73:61-66.
229. Memoria del Hospital Clínic Universitari, 2001 [Monografia]. Hospital Clínic Universitari (València) València: Conselleria de Sanitat i Consum 2002.
230. Padró Municipal d'Habitants 2001. Oficina d'Estadística. Ajuntament de Valencia.
231. Departamento de Salud 5: Memoria, 2005 [Monografia]. Comunitat Valenciana. Agència Valenciana de Salut. Departament 5; Hospital



- Clínic Universitari (València); Hospital Malva-Rosa (València). València : Conselleria de Sanitat, 2007.
232. Encuesta de salud de la Comunidad Valenciana 2005. Conselleria de Sanitat, 2007.
233. Weiss HA, Brinton LA, Potischman NA, Brogan D, Coates RJ, Gammon MD, et al. Breast cancer risk in young women and history of selected medical conditions. *Int J Epidemiol.* 1999;28(5):816-23.
234. Zheng T, Duan L, Liu Y, Zhang B, Wang Y, Chen Y. Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China. *Am J Epidemiol.* 2000;152(12):1129-35.
235. Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control.* 2000;11(3):239-47.
236. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Anderson BO, Porter PL. The relation of reproductive factors to mortality from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(3):235-41.
237. Thalib L, Doi SA, Hall P. Multiple births and breast cancer prognosis: a population based study. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(7):613-7.
238. Chavez-MacGregor M, Elias SG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Van Gils CH, Monninkhof E et al. Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(4):799-804.
239. Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166(21):2395-402.
240. Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(2):116-23.
241. Shantakumar S, Terry MB, Teitelbaum SL, Britton JA, Millikan RC, Moorman PG, Neugut AI, Gammon MD. Reproductive factors and

- breast cancer risk among older women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102(3):365-74.
242. Mortalidad por Cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2003.
243. Henderson IC. Risk factors for breast cancer development. *Cancer* 1993;17(6 Suppl):2127-40.
244. Tovar-Guzmán V, Hernández-Girón C, Lazcano-Ponce E, Romieu I, Hernández Avila M. Breast cancer in Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. *Rev. Saúde Pública* 2000; 34 (2), 113-9.
245. Zornoza G, De Villa V, Torramade I, Balém E, Díez-Caballero A. Epidemiología del Cáncer de Mama. Análisis de algunos factores en poblaciones de riesgo. *Cir. Ibero-Amer* 1994 Vol. 2, Nº 3-4, 118-126.
246. Dalton SO, Düring M, Ross L, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, Johansen C. The relation between socioeconomic and demographic factors and tumour stage in women diagnosed with breast cancer in Denmark, 1983-1999. *Br J Cancer.* 2006;95(5):653-9.
247. Neal RD, Allgar VL. Sociodemographic factors and delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the "National Survey of NHS Patients: Cancer". *Br J Cancer.* 2005;92(11):1971-5.
248. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al.; Grupo colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc).* 2003;120(16):608-12.
249. Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Basso U, Paris M, Basso SM et al. Breast cancer risk in healthy and symptomatic women: results of a multivariate analysis. A case-control study. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(8):416-20.

250. Baer HJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Byrne C, Willett WC, Rosner B et al. Early life factors and incidence of proliferative benign breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Dec;14(12):2889-97.
251. MacMahon B. Reproduction and cancer of the breast. *Cancer* 1993;71:3185-3188.
252. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005;7(3):131-42.
253. Russo IH, Russo J. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environ Health Perspect.* 1996;104(9):938-67.
254. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Nørgård B, Lash TL, Rothman KJ et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(1):142-6.
255. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer.* 2005;92(1):167-75.
256. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;38(3):305-11.
257. Rea MF. Benefits of breastfeeding and women's health. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(5 Suppl):S142-6.
258. Valerdiz S, Menéndez MJ, Sola J, Martín J, Pardo J. Cáncer de mama en El Bierzo: características clínico-patológicas y factores pronósticos. *Oncología* 1995;18(12):610-618.
259. Largent JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Effect of reproductive factors on stage, grade and hormone receptor status in early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):R541-54
260. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):48-65.

261. Moseson M, Koenig KL, Shore RE, Pasternack BS. The influence of medical conditions associated with hormones on the risk of breast cancer. *Int J Epidemiol.* 1993;22(6):1000-9.
262. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control.* 1996;7(6):605-25.
263. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234-45.
264. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(10 Pt 1):953-71.
265. Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund E et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):61-6.
266. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of cigarette smoking and risk of fibroadenoma. *J Epidemiol Biostat.* 1999;4(4):297-302.
267. Fentiman IS, Allen DS, Hamed H. Smoking and prognosis in women with breast cancer. *Int J Clin Pract* 2005, 59, 9, 1051–1054.
268. Matheny KB, Weatherman KE. Predictors of smoking cessation and maintenance. *J Clin Psychol* 1998; 54: 223–35.
269. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 1995; 333: 1214–6.
270. Becona E, Vazquez FL. Smoking cessation and weight gain in smokers participating in a behavioural treatment at 3-year follow-up. *Psychological Reports* 1998; 82: 999–1005.
271. Baer HJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Byrne C, Willett WC, Rosner B et al. Early life factors and incidence of proliferative benign breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(12):2889-97.

272. Kiluk JV, Acs G, Hoover SJ. High-Risk Benign Breast Lesions: Current Strategies in Management. *Cancer Control*. 2007;14(4):321-9.
273. Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1659-67.
274. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2006;119(10):2417-22.
275. M. Alacreu, M. A. Martínez-Beneito, A. Torrella, C. Armero, A. Frau, I. Melchor, et al. Análisis de supervivencia del registro poblacional de cáncer de Mama de la Provincia de Castellón. Disponible en [http://www.uv.es/gudo/GUDO2/resumen\\_Alacreu.pdf](http://www.uv.es/gudo/GUDO2/resumen_Alacreu.pdf).
276. Gentil-Brevet J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Chaplain G, Velten M et al. The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study. *Br J Cancer*. 2008; 98(1): 217–224.
277. Lagerlund M, Bellocco R, Karlsson P, Tejler G, Lambe M. Socio-economic factors and breast cancer survival—a population-based cohort study (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2005;16:419–430.
278. Downing A, Prakash K, Gilthorpe MS, Mikeljevic JS, Forman D. Socioeconomic background in relation to stage at diagnosis, treatment and survival in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:836–840.
279. Bouchardy C, Verkooijen HM, Fioretta G. Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. *Int J Cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1145-51.
280. Ballard-Barbash R., Friedenreich C, Slattery M, Thune I. Obesity and body composition. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press;2006:422-448.

281. Rosenberg L, Czene K, Hall P. Obesity and poor breast cancer prognosis: an illusion because of hormone replacement therapy? *Br J Cancer*. 2009;100(9):1486-91.
282. Hartman M, Lindström L, Dickman PW, Adami HO, Hall P, Czene K. Is breast cancer prognosis inherited? *Breast Cancer Res* 2007;9(3):R39
283. Hemminki K, Ji J, Försti A, Sundquist J, Lenner P. Survival in breast cancer is familial. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(1):177-82.
284. Chun J, Joseph KA, El-Tamer M, Rundle A, Jacobson J, Schnabel F. Cohort study of women at risk for breast cancer and gross cystic disease. *Am J Surg*. 2005;190(4):583-7.
285. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Moore FR, Jarvis C, Williams EM et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(4):421-30.
286. Ahmed S, Tartter PI, Jothy S, Brower ST, Bratton J. The prognostic significance of previous benign breast disease for women with carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1996;183(2):101-4.
287. Orgéas CC, Hall P, Rosenberg LU, Czene K. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Research* 2008, 10:R107
288. Trivers KF, Gammon MD, Abrahamson PE, Lund MJ, Flagg EW, Kaufman JS, et al. Association between reproductive factors and breast cancer survival in younger women. *Breast Cancer Res Treat* 2007, 103:93-102.
289. Mohle-Boetani JC, Grosser S, Whittemore AS, Malec M, Kampert JB, Paffenbarger RS Jr: Body size, reproductive factors, and breast cancer survival. *Prev Med* 1988, 17:634-642.
290. Korzeniowski S, Dyba T: Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. *Cancer* 1994, 74:1591-1594.

291. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BA, Pharoah PD: Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008, 26:3310-3316.
292. Schouten LJ, Hopperets PS, Jager JJ, Volovics L, Wils JA, Verbeek AL, Blijham GH: Prognostic significance of etiological risk factors in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997, 43:217-223.
293. Schouten LJ, Hopperets PS, Jager JJ, Volovics L, Wils JA, Verbeek AL, et al. Prognostic significance of etiological risk factors in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:217-223.
294. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Mouridsen HT, Westergaard T, Melbye M. Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. *Br J Cancer* 1998;78:1529-1533.
295. Olson, S. H., Zauber, A. G., Tang, J., and Harlap, S. Relation of time since last birth and parity to survival of young women with breast cancer. *Epidemiology* 1998;9:669–671.
296. Olsson, H., Borg, A., Ferno, M., Ranstam, J., and Sigurdsson, H. Her-2/neu and INT2 proto-oncogene amplification in malignant breast tumors in relation to reproductive factors and exposure to exogenous hormones. *J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)* 1991;83: 1483–1487.
297. Olsson, H., Ranstam, H., Baldetorp, B., Ewers, S-B., Ferno, M., Killander, D., and Sigurdsson, H. Proliferation and DNA ploidy in malignant breast tumors in relation to early oral contraceptive use and early abortions. *Cancer (Phila.)* 1991;67: 1285–1290.
298. Largent JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Effect of reproductive factors on stage, grade and hormone receptor status in early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):R541-54.
299. Holmberg L, Lund E, Bergstrom R, Adami HO, Meirik O. Oral contraceptives and prognosis in breast cancer: Effects of duration, latency, recency, age at first use and relation to parity and body mass index in young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:351-354.

300. Ranstam J, Olsson H, Garne JP, Aspegren K, Janzon L. Survival in breast cancer and age at start of oral contraceptive usage. *Anticancer Res* 1991;11:2043-2046.
301. Nanda K, Bastian LA, Schulz K: Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:325-334.
302. Yu GP, Ostroff JS, Zhang ZF, Tang J, Schantz SP. Smoking history and cancer patient survival: A hospital cancer registry study. *Cancer Detect Prev* 1997;21:497-509.
303. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994;139:1001-1007.



## **8. ARTÍCULOS PUBLICADOS**

1. Ismael Pascual Pastor Climente, María M. Morales Suárez-Varela, Agustín Llopis González y José F. Magraner Gil. Aplicación del método de Gail de cálculo de riesgo de cáncer de mama a la población valenciana. Clin Transl Oncol. 2005;7(8):336-43.

2. Ismael Pascual Pastor Climente, María M. Morales Suárez-Varela, José F. Magraner Gil y Agustín Llopis González. Gynecological characteristics related to breast cancer in pre and postmenopausal women. Clin Transl Oncol. 2006;8(6):416-22.