

Incidencia de factores de riesgo en el cáncer mamario de la mujer uruguaya

Dr. José Pedro Perrier Fuentes¹, Br. Adriana Martínez Mrochkovski,
Br. Mariana Más Brochado

Resumen

Se presentan los resultados de un estudio retrospectivo para conocer la frecuencia de algunos de los llamados factores de riesgo de cáncer de mama en la mujer uruguaya.

Se estudiaron 1.000 historias; con cáncer mamario 500, pertenecientes al Instituto de Oncología del Ministerio de Salud Pública. Otras 500 sin cáncer de mama, pertenecientes a la Clínica Ginecotológica A de la Facultad de Medicina. Se recabaron en ambos casos los datos de: menarca menopausia, ciclos menstruales en años, embarazos, lactancia, enfermedades benignas y antecedentes familiares. Del mismo modo, la edad de aparición del cáncer en la serie que correspondía.

El promedio de edad fue de 58 años 4 meses para la población con cáncer y de 57 años 6 meses para la sin cáncer.

Los factores de riesgo estuvieron presentes en el 33,6% de la población con cáncer, contra un 24% en la sin cáncer, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La misma se basó exclusivamente en la frecuencia relativa de los antecedentes familiares, 10,8% en la serie con cáncer contra 3% en la sin cáncer ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre la incidencia de estos antecedentes si dividíamos la población con cáncer, en un grupo aparecido en la premenopausia y otro con cánceres de la postmenopausia. En base a ello concluimos que la importancia de este factor es igual durante toda la vida.

No se encontraron diferencias significativas para los otros factores de riesgo estudiados, no obstante comprobar que, dentro de la población con cáncer, el embarazo tiene un efecto protector para la mujer

en la postmenopausia, mientras que la menarca precoz predispondría a la aparición del cáncer en la vida genital activa.

Palabras clave: Neoplasma de mama – incidencia Uruguay

Summary

The results of a retrospective study designed to find out the frequency of some of the so-called risk factors for breast cancer in Uruguayan women are presented.

1000 cases were studied; 500 breast cancer cases from the Oncological Institute (Public Health Ministry) and the other 500 without breast cancer from the A Gynecological Clinic (Faculty of Medicine). In both cases the following data were collected: menarche, menopause, menstrual cycles for a period of years, pregnancies, breast feeding, benign diseases, and family history, as well as the age of cancer onset in the corresponding series. The average age was 58 years 4 months for the cancer population and 57 years 6 months for the non-cancer one.

Risk factors appeared in 33,6% of the cancer population, compared to 24% in the non-cancer one; this difference is statistically significant ($p < 0,05$). It was based exclusively on the relative frequency of family history (10,8% in the cancer series as opposed to 3% in the non-cancer one ($p < 0,05$).

There were no significant differences in the incidence of family history if the cancer population was divided into two groups: one in which cancer onset was pre-menopausal and another in which it was post-menopausal. Based on this fact we conclude that the importance of this factor remains constant through lifetime.

No significant differences were found for the other risk factors under study, although it was proved that in the cancer population pregnancy has a protective effect for women in the post-menopause, while early menarche would predispose to cancer onset in active genital life.

Trabajo de la Clínica Quirúrgica 1 de la Facultad de Medicina, del Instituto de Oncología del Ministerio de Salud Pública y de la Clínica Ginecotológica «A» de la Facultad de Medicina

¹ Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica

Trabajo presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 30 de julio de 1989.

Correspondencia: Dr. Perrier. Canelones 1370 ap. 101. Montevideo.

Tabla 1. Población con cáncer. Factores de riesgo 196

Un factor	145	29%
Dos factores	18	3.6%
Tres factores	5	1%
	168	33.6%

Introducción

Clásicamente se citan diversos factores como favorecedores del cáncer de mama en la mujer. Es de fundamental importancia conocer la incidencia de los mismos para saber si se justifica la creación de un grupo de seguimiento especial a efectos de la detección precoz del cáncer basados en su mayor riesgo.

Recientemente en reuniones internacionales se ha establecido que solo el 20 a 25% de las mujeres con cáncer de mama tenían uno o más factores de riesgo ⁽¹⁾.

En Uruguay conocer estos datos nos pareció de significativa importancia. En primer lugar por no haber encontrado en la literatura disponible al respecto valores en cuanto a su incidencia. En segundo lugar, porque el cáncer de mama es en nuestro país la principal causa de muerte por cáncer en la mujer. En tercer lugar, porque en los censos de 1963 y 1976 hubo un incremento del 44% en las muertes por cáncer de mama pasando de una tasa de 23,1 al 30,5 muertes por cáncer de mama cada 100.000 habitantes ⁽²⁾.

A tales efectos iniciamos un estudio retrospectivo para establecer la frecuencia con que los llamados factores de riesgo o predisponentes se vieron en las pacientes que habían desarrollado dicho cáncer en Uruguay y las comparamos con la frecuencia con que se les encontraba en una población de similar edad, sin cáncer de mama.

Material y método

Se analizaron 500 historias de mujeres con cáncer de mama certificados histológicamente, tratados en el Instituto de Oncología del Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay y 500 historias de pacientes sin cáncer de mama de igual edad tratadas en los mismos años en la Clínica Ginecotológica del Hospital Pereira Rossell. Las mismas correspondieron al período 1981–1988.

De las historias se seleccionaron como factores de riesgo los datos de edad de aparición del cáncer, menarca, menopausia, duración en años de los ciclos genitales como expresión de los ciclos ovulatorios, embarazos, fecha del primer embarazo, lactancia, toma de anticonceptivos orales y duración del período

de ingestión, radioterapia, enfermedades benignas de mama (displasia, fibroquistes, adenosis); antecedentes familiares de cáncer mamario (madre, hermanas, tías, abuelas y primas).

No pudimos tener en cuenta para el análisis final, por no estar consignadas convenientemente en las historias, la radioterapia previa a la aparición del tumor, la fecha del primer embarazo y la ingestión o no de anticonceptivos orales y su duración. Por lo tanto pasamos a analizar el resto de los factores:

1. *Edad.* En nuestro país estudios previos ^(2,3) mostraron que la curva que relaciona edad con incidencia de cáncer es de tipo bimodal, con un primer pico alrededor de los 45 años y un segundo en torno a los 65 años; comportamiento similar a otras poblaciones occidentales.
2. *Factores hormonales.* Se acepta que hay mayor incidencia de cáncer de mama:
 - a) Cuando la menarca es precoz.
 - b) Cuando la menopausia es tardía.
 - c) Cuanto mayor el número de ciclos menstruales ovulatorios.

Nosotros consideramos a los efectos de nuestro estudio: a) como menarca precoz, la de aparición a los nueve años o menos. b) la menopausia tardía, a los 56 años o más. c) estimamos como número aumentado de ciclos ovulatorios menstruales a aquellas mujeres que tuvieron igual o más de 44 años entre la edad de la menarca y la menopausia.

Las cifras de menarca precoz igual o menor de nueve años y de menopausia tardía igual o menor de 56 años, si bien pueden resultar extremas, se tomaron luego de consultas sobre valores aceptados en nuestro medio ⁽⁴⁾.
3. *Embarazos y lactancia.* Comparamos la incidencia de cáncer entre las nulíparas y las que sí tuvieron embarazos; en cuanto a la lactancia si bien parecería no obrar como factor protector, igual lo estudiamos, en razón que clásicamente así se le acepta ^(2,5).
4. *Enfermedades benignas.* Pese a que se discute todavía el papel favorecedor o predisponente de las afecciones benignas, todos los autores señalan una mayor incidencia de cáncer en pacientes que tuvieron previamente patologías benignas del tipo displasia, enfermedad fibroquística y adenosis ^(2,5,6).
5. *Antecedentes familiares.* Es aceptado que la mujer con antecedentes familiares de cáncer de mama tiene de 3 a 4 veces más chances de desarrollar cáncer que otras que no lo tienen ^(5,7,8).

Establecida la incidencia absoluta de cada uno de los factores, determinamos cuál fue el porcentaje de pacientes con uno o más factores de riesgo. A su vez la incidencia relativa de cada uno de ellos comparándola con la población sin esos factores.

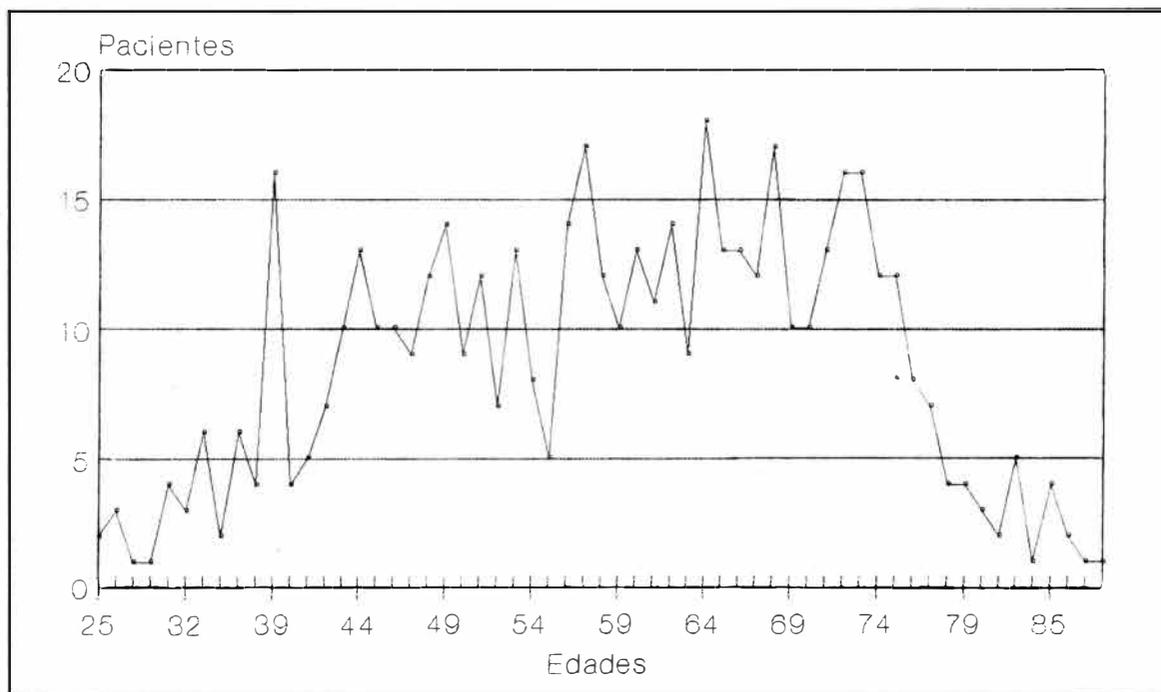


Figura 1. Gráfica de edades.

Tabla 2. Cuadro de incidencia de los diferentes factores estudiados

	Menarca precoz	Menop. tardía	C. Mens. Ovulat.	Nuli-paridad	Enf. benigna	Antec. Fam.
Menarca precoz	7	*	*	1		1
Menopausia tardía	*	4	* ▲ 4 ● ■ ∞	∞	■	▲ ●
Ciclos menstruales ovulatorios	*	* ● ▲ 4 ■ ∞		∞	■	▲ ● 1
Nuliparidad	1	∞	∞	61	4	7
Enfermedades benignas		■	■	4	27	
Antecedentes familiares	1	▲ ●	▲ ● 1	7		46

1. Factor corresponde a la diagonal recuadrada
 2. Factores corresponden a la coincidencia de las columnas verticales y horizontales
 3. Factores corresponden a las marcadas por diferentes figuras geométricas

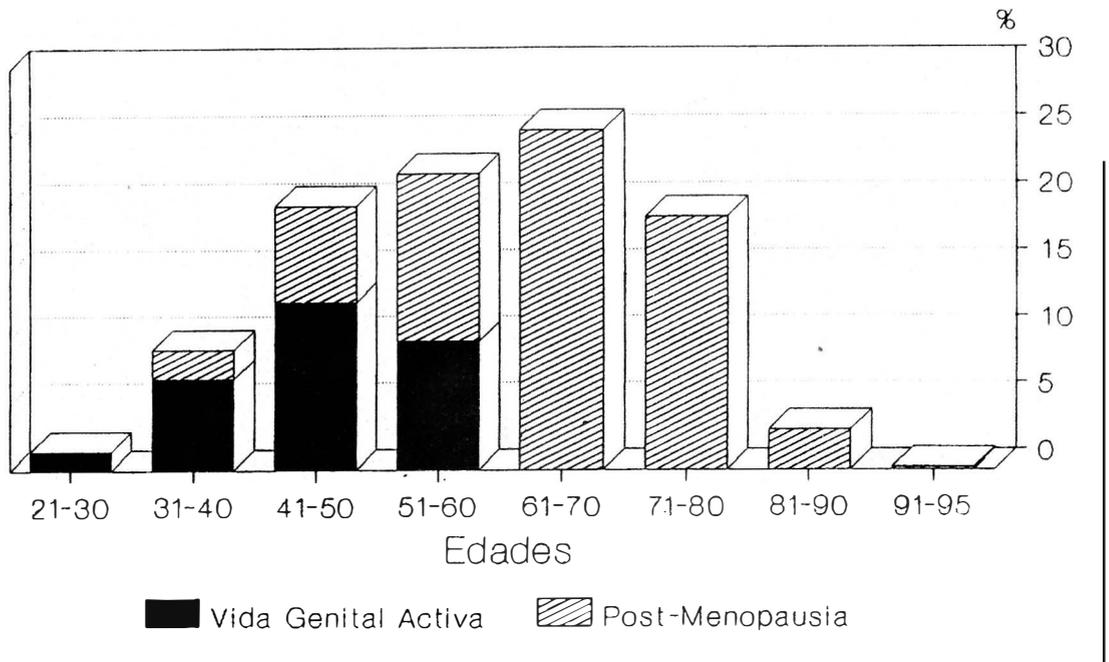


Figura 2. Gráfica de edades. En decenios.

Subdividimos la población en las pacientes en que el cáncer se diagnosticó durante la vida genital activa y aquellas en las que se diagnosticó después de la menopausia. Comparamos la incidencia de los factores de riesgo en estos dos subgrupos para ver si habían diferencias significativas.

Comparamos todos estos valores con los mismos obtenidos en la población sin cáncer de mama.

Resultados

La edad de aparición promedio del cáncer en las 500 historias clínicas analizadas fue de 58 años 4 meses, con un rango de 25 a 94 años. En la figura 1 representamos la gráfica por edades y en la figura 2 las agrupamos según decenios. En esta segunda gráfica se comprueba que el porcentaje de edades se mantiene en forma constante entre los 41 y 80 años siendo máximo en la séptima década de la vida con 25.4%.

Del total de pacientes analizados, 33.6% tenían uno o más de los factores de riesgo estudiados. Un solo factor estuvo en el 29% (145 pacientes), 2 factores en el 3.6% (18 pacientes) y 3 factores en el 1% (5 pacientes) (Tablas 1 y 2).

La frecuencia relativa de cada uno de los factores fue la siguiente:

- La menarca tuvo un promedio de edad de 12 años

8 meses con un rango entre los 7 y 21 años; a los nueve años o menos se vio en el 2% de los casos. Estos fueron considerados como menarca precoz.

- La menopausia estuvo presente en el 76% de la población estudiada (380 pacientes) con edad promedio de 44 años 7 meses y un rango entre 23 años (por causa quirúrgica) y 63 años. La menopausia tardía —a los 56 años o más— se vio en trece pacientes que representan el 2.6% de la serie total y el 3.44% de todos los cánceres post-menopáusicos.
- En cuanto a período de duración de los ciclos menstruales ovulatorios (entre menarca y menopausia) su duración tuvo un promedio de 37 años y 2 meses con un rango entre 7 y 53 años. Con ciclos menstruales ovulatorios iguales o mayores a 44 años, los que fueron considerados como prolongados, hubo 10 pacientes que representan 2% del total y el 2.63% de las que completaron su ciclo menstrual.
- El 85.4% de la serie total (427 casos) habían tenido por lo menos un embarazo. No consideramos si los mismos llegaron a término o no. De esta manera, sabemos que el 14% (73 casos) que expresan la nuliparidad de la serie es más seguro en cuanto a la frecuencia de no gestación. De las 427 pacientes que tuvieron embarazos, solo el 11.7% (50 casos) no habían amamantado.
- En lo que se refiere a las enfermedades benignas

Tabla 3. Población sin cáncer. Factores de riesgo 139

Un factor	103	20.6%
Dos factores	15	3%
Tres factores	2	0.4%
	120	24%

de mama, el 6.4% (32 pacientes) las habían tenido. La enfermedad fibroquística se vio en 22 pacientes (4.4% de la serie total), la displasia en 10 pacientes (2%) y un caso de adenosis (0.2%).

- Los antecedentes familiares de cáncer de mama estuvieron presentes en 54 pacientes (10.8%), 15 de ellas (3.0%) en la madre, 28 (5.6%) en la hermana, 2 (0.4%) en la abuela, 12 (2.4%) en las tías y 2 (0.4%) en las primas. El 85.18% (46 pacientes) tenía un solo familiar con antecedentes de cáncer de mama, mientras que el 14.81% (8 pacientes) tenía más de un familiar con él.

Comparamos los resultados obtenidos en las pacientes con cáncer, con aquellos de las 500 pacientes sin cáncer. El promedio de edad de este segundo grupo fue de 57 años y 6 meses, con un rango entre 25 y 92 años, lo que hace comparables ambas poblaciones.

En las pacientes sin cáncer el 24% tenía uno o más de los factores de riesgo estudiados (120 pacientes). Un solo factor en el 20.6% de los casos (103 pacientes); 2 factores en el 3% (15 pacientes) y 3 factores en el 0.4% (2 pacientes) (Tabla 3).

- La frecuencia relativa de cada uno de los factores fue la siguiente: la menarca tuvo un promedio de edad de 13 años con un rango entre 8 y 19 años. A los 9 años o menos se vio en el 1.4% de los casos (7 pacientes).

- La menopausia estuvo presente en el 66% de la población estudiada (330 pacientes) con edad promedio de 47 años 11 meses y un rango entre 24 y 60 años.

La menopausia tardía, a los 56 años o más se vio en 18 pacientes (3.6%) de la serie total y el 5.45% de las post-menopáusicas.

- La duración de los períodos menstruales osciló entre 10 y 48 años, con un promedio de 35 años y 7 meses. Con ciclos menstruales que duraron 44 años o más, los que consideramos como prolongados, hubo 12 pacientes, 2.4% del total y el 3.63% de las que completaron su ciclo sexual.
- Solo 57 pacientes no habían tenido ningún embarazo (11.4%). El resto, 443 pacientes (88.6%) habían tenido por lo menos un embarazo. De las que tuvieron embarazos, el 11.28% no habían amantado (50 pacientes).
- En cuanto a enfermedades benignas de la mama, las mismas estuvieron presentes en el 6% de la serie (30 pacientes). La enfermedad fibroquística en 16 casos (3.2% del total); las displasias en 13 casos (2.6%) y la adenosis en 1 caso (0.2%).
- Los antecedentes familiares de cáncer de mama estuvieron presentes en 15 pacientes (3%). En las madres 7 veces (1.4%); en las hermanas 7 veces (1.4%); en las tías 3 veces (6%) y en las abuelas una vez (0.2%). Ninguna tenía más de un antecedente familiar.

Discusión

La edad promedio de diagnóstico de cáncer de mama en nuestro medio está en 58 años 4 meses, superior a los 54 años de Leis⁽⁹⁾, 52.3 años de Haagensen⁽¹⁰⁾ y 55 años de Bernardello⁽⁵⁾ y es inferior a los 61 años de Do-

Tabla 4.

	Con cáncer	500	Sin cáncer	500	x
Factores de riesgo	168	33.6%	120	24.0%	$\chi^2 = 11,23$ $p < 0,05$
Menarca precoz	10	2.0%	7	1.4%	No significativo
Menopausia tardía ≥ 56 años	13	2.6%	18	3.6%	No significativo
Ciclos genitales prolongados ≥ 44 años	10	2.0%	12	2.4%	No significativo
Nuliparidad	73	14.6%	57	11.4%	No significativo
Embarazos	427	85.4%	443	88.6%	No significativo
No lactancia (% s/embarazos)	50	11.7%	50	11.3%	No significativo
Enfermedades benignas	32	6.4%	30	6.0%	No significativo
Antecedentes familiares	54	10.8%	15	3.0%	$\chi^2 = 23,67$ $p < 0,05$

Tabla 5.

	Premenopausia					Postmenopausia				
	Con cáncer	120	Sin cáncer	170	x	Con cáncer	380	Sin cáncer	330	x
Factores de riesgo	30	25.0%	26	15.3%	$X^2 = 4,25$ $p < 0,05$	165	43.4%	113	34.2%	$X^2 = 6,24$ $p < 0,05$
Menarca precoz	5	4.2%	4	2.4%	No signif.	5	1.3%	3	0.9%	No signif.
Menopausia tardía ≥ 56 años				13	3.4%	18	5.5%	No signif.		
Ciclos genitales prolongados ≥ 44 años				10	2.6%	12	3.6%	No signif.		
Nuliparidad	5	4.2%	3	1.8%	No signif.	68	17.9%	54	16.4%	No signif.
Embarazos	115	95.8%	167	98.2%		312	82.1%	276	83.6%	No signif.
No lactancia (% s/embarazos)	11	9.6%	20	12.0%	No signif.	39	12.5%	30	10.9%	No signif.
Enfermedades benignas	6	5.0%	12	7.1%	No signif.	26	6.8%	18	5.5%	No signif.
Antecedentes familiares	14	11.7%	7	4.1%	$X^2 = 5,96$ $p < 0,05$	43	11.3%	8	2.4%	$X^2 = 20,94$ $p < 0,05$

negan⁽¹¹⁾. El factor de retardo en la consulta puede estar incidiendo en este valor. No obstante, creemos que obedece más al hecho que la población de nuestro país es cada vez de mayor edad promedio.

Observando los gráficos de las edades, parecía haber desaparecido el primer pico de incidencia de 45 años según estadísticas anteriores^(2,3) a favor de la homogenización de la incidencia a partir de los 50 años hasta los 70 años. Lo que sí es evidente es que a los 40 años aumenta en forma muy importante el riesgo de cáncer de mama en la mujer uruguaya.

Una de las justificaciones que se da del primer pico de frecuencia en edades alrededor de los 45 años es que obedece al cáncer hormonodependiente vinculado a los cambios hormonales de la menopausia. Pese a que la edad promedio de la menopausia de las mujeres que tuvieron cáncer fue casualmente en las cercanías de los 45 años (44 años y 7 meses), la frecuencia aparecida en estas edades fue menor a las de edades subsiguientes, por lo cual habría que buscar otras explicaciones. Si bien la mayoría de las estadísticas no hacen referencia a la incidencia de los

Tabla 6

	Premenopausia		Postmenopausia		
	Con cáncer	120	Con cáncer	380	x
Factores de riesgo	30	25.0%	165	43.4%	$X^2 = 6,24$ $p < 0,05$
Menarca precoz	5	4.2%	5	1.3% ^a	$X^2 = 3,78$ $p < 0,05$
Menopausia tardía ≥ 56 años			13	3.4%	
Ciclos genitales prolongados ≥ 44 años			10	2.6%	
Nuliparidad	5	4.2%	68	17.9%	$X^2 = 13,78$ $p < 0,05$
Embarazos	115	95.8%	312	82.1%	$X^2 = 13,78$ $p < 0,05$
Enfermedades benignas	6	5.0%	26	6.8%	No significativo
Antecedentes familiares	14	11.7%	43	11.3%	No significativo

factores de riesgo, en el total de pacientes que desarrollaron cáncer, el 33.6% de nuestro medio es significativamente más alto que el 20–25% citado en las últimas reuniones internacionales ⁽¹⁾.

No obstante, si comparamos la incidencia de los factores de riesgo en la población femenina del Uruguay que tuvo cáncer de mama con una población de similar edad que no lo desarrolló, encontramos una diferencia significativa estadísticamente en el primer grupo, 33.6% contra 24% (p menor de 0.05%) (Tabla 4).

Si analizamos cada uno de los factores por separado, comprobamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en las dos poblaciones en lo referente a: menarca precoz en menopausia tardía, ciclos genitales prolongados, embarazos, lactancia o enfermedades benignas.

La diferencia se hace significativa a expensas de los antecedentes familiares. En las que se desarrollaron cáncer su frecuencia fue del 10.8% mientras que solo fue del 3% para la población normal siendo p menor de 0.05 con χ^2 de 23.67 (Tabla 4).

Si dividimos las pacientes de ambos grupos en aquellas en vida genital activa y la que estaban en menopausia y comparamos los factores de riesgo, comprobamos los mismos hechos. Las que desarrollaron cáncer de mama tenían factores de riesgo más alto, con diferencia estadísticamente significativa, pero en ambos grupos a expensas de los antecedentes familiares (Tabla 5).

Posteriormente estudiamos los factores de riesgo solamente en las pacientes que tuvieron cáncer de mama y enfrentamos las que lo hicieron en la vida genital activa con las que lo hicieron en la post-menopausia. En ambos grupos estudiamos factor por factor.

Así comprobamos que:

1. La menarca precoz fue un antecedente más frecuente en las que desarrollaron cáncer en la vida genital activa y la diferencia, con respecto a su incidencia en las del grupo post-menopáusico fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Ver Tabla 6).
2. En cuanto a la incidencia de embarazos, en el grupo de la post-menopausia, el antecedente de no gestaciones fue mucho más frecuente (17.89%), diferencia estadísticamente significativa con respecto a su frecuencia en las que desarrollaron cáncer en la vida genital activa (4.16%) (p menor 0.05). Ello deja ver cómo el embarazo tendría un efecto «protector» de la posibilidad de desarrollar cáncer de mama.
3. No se encontraron diferencias significativas estadísticamente entre las mujeres con cáncer y el momento de aparición del mismo relacionados a sus antecedentes de enfermedades benignas (Tabla 6)
4. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el momento de aparición del cáncer y sus antecedentes familiares (Tabla 6), pero como éste fue el único factor de riesgo que sí tuvo diferencias significativas con respecto a la población normal, podemos decir que su influencia favorecedora actúa durante todos los períodos de la vida con igual importancia.

Conclusiones

Del estudio efectuado se comprueba:

1. Que la edad promedio de detección del cáncer (58.4 años) es mayor a la de la mayoría de las series consultadas.
2. Hay una desaparición de la curva bimodal presente en estudios anteriores con una frecuencia bastante pareja que oscila entre 19 y 25.4% en la quinta, sexta, séptima y octava década de la vida.
3. La incidencia de los factores de riesgo de 33.6% es más alta que la encontrada en la población normal (24%). Esta diferencia es estadísticamente significativa. Pero de los factores estudiados el único que tiene valor y que explica esa diferencia significativa es el antecedente familiar de cáncer de mama.
4. Los antecedentes familiares tienen una incidencia constante durante toda la vida, ya que no se halla diferencia comparando su frecuencia en la población que desarrolló cáncer en la vida genital activa y en la post-menopausia.
5. La menarca precoz, si bien en el conjunto sería un factor de significancia, parecería tener influencia significativa en la vida genital activa, perdiendo importancia como factor de riesgo en la post-menopausia.
6. Se comprueba un efecto «protector» del embarazo en la frecuencia del cáncer. La incidencia del cáncer en mujeres que no tuvieron embarazos es significativamente más alta en la post-menopausia.
7. Las enfermedades benignas de la mama y la lactancia no se mostraron como factores favorecedores del cáncer.
8. Si se quisiera establecer una población para ser controlada por el riesgo de desarrollar cáncer de mama, debería hacerse basados en los antecedentes familiares

Bibliografía

1. **Marchand D.** En factores de riesgo y detección del cáncer de mama. Mesa Redonda. 5º Congreso Internacional de Mastología, Bs. As. Argentina. Oct 1988.
2. **Vasallo A, Ottati A.** Magnitud del problema. Aspectos

- epidemiológicos. En: Viola A, Muse I. Cáncer de mama. Montevideo: Dep. Pub. Universidad de la Rep. 1981.
3. **Valls A, Lerena A, Ricchiardi N.** Epidemiología del cáncer de mama en el Uruguay. *Cir. Uruguay* 1984; 54: 168.
 4. **Rebufello J.** Comunicación personal.
 5. **Bernardello ET.** Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Rev Argent Cir* 1984; 57(Nº extraord): 142.
 6. **Delgado F, Sanguinetti J, Larre Borges U.** Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Montevideo. Librería médica, 1988; v. 2 Nº 5.
 7. **Bremond A.** Synthèse des facteurs de risque. *Senologie* 1979; 4: 257.
 8. **Lilienfield AM.** The epidemiology of breast cancer. *Cancer* 1963; 23: 1503.
 9. **Leis HP (Jr).** Risk factor for breast cancer, an uptake. *Breast* 1980; 6: 21.
 10. **Haagensen CD.** Diseases of the breast. Philadelphia: CW Saunders, 1971.
 11. **Donegan WL.** Epidemiología. En: Cáncer de mama. Donegan WL, Spratt JS, Bs. As.: Méd. Panamericana, 1982: 22.