

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores ambientales y genéticos asociados al cáncer de mama en féminas del área de salud "28 de Septiembre"

Environmental and genetic factors associated with breast cancer in women from "28 de Septiembre" health area

MsC. Antonio César Núñez Copo,¹ MsC. Carmen Iliana Frómeta Montoya² y Dra. Tamara Rubio González³

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Asesoramiento Genético. Instructor. Centro Municipal de Genética Médica, Santiago de Cuba, Cuba.

² Licenciada en Enfermería. Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica, avenida 24 de Febrero No.402, Santiago de Cuba, Cuba.

³ Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesora Asistente. Centro Provincial de Genética Médica, avenida 24 de Febrero No.402, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El cáncer de mama ocupa, tanto por el número de pacientes diagnosticadas como fallecidas por esta causa, uno de los primeros lugares en el mundo y también en Cuba; razones estas que justificaron la realización de un estudio analítico observacional de casos y controles en el área de salud "28 de Septiembre" de Santiago de Cuba durante el cuatrimestre enero-abril de 2009, que incluyó a 40 mujeres con cáncer mamario (consideradas como casos), registradas en el Servicio de Patología de Mama y seleccionadas mediante un muestreo aleatorio simple, así como a 80 controles sin este diagnóstico, para determinar los posibles factores ambientales y genéticos que pudieron haber influido en la aparición de esta neoplasia. Se aplicó la prueba de Ji al cuadrado, con un nivel de significación de 0,05 y se calculó la oportunidad relativa (*odds ratio*) para evaluar la magnitud de asociación entre variables y por intervalo de confianza. Se halló asociación de antecedentes patológicos familiares de ese tipo de cáncer en los casos, sobre todo en parientes de primer grado y más significativo en el grupo con la enfermedad, en el que también se observó más comúnmente agregación familiar de la afección. Se concluyó que esa formación neoplásica fue más frecuente en mujeres de 51 a 65 años, con menopausia tardía y hábitos tóxicos.

Palabras clave: mujer, cáncer de mama, factores ambientales y genéticos, agregación familiar, atención primaria de salud

ABSTRACT

Breast cancer, for the number of diagnosed patients and those dead by this cause, is in one of the first positions in the world and also in Cuba; reasons why an analytic observational case-control study in "28 de Septiembre" health area of Santiago de Cuba was carried out from January to April 2009, which included 40 women with breast cancer (considered as cases), who were recorded in the Service of Breast

Pathology and selected by a simple random sampling, as well as 80 controls without this diagnosis, to determine possible environmental and genetic factors influencing the occurrence of this malignancy. The chi-square test was performed with a significance of 0,05, and odds ratio was calculated to evaluate the extent of association between variates and by confidence interval. An association of family medical history of this type of cancer was found in the cases, particularly in first-degree relatives and more significantly in the group with this disease, in which disease family aggregation was also observed more commonly. It is concluded that this malignancy was more frequent in women between 51 and 65 years with late menopause and toxic habits.

Key words: woman, breast cancer, environmental and genetic factors, family aggregation, primary health care

INTRODUCCIÓN

Actualmente, una tercera parte de la población mundial padece una enfermedad maligna al menos una vez en su vida, entre ellas el cáncer de mama (CaMa), que ocupa uno de los primeros lugares como problema de salud pública.¹⁻³

Según datos preliminares, en Santiago de Cuba fueron diagnosticadas 282 y 149 pacientes con este tipo de neoplasia en el 2008, para tasas respectivas de 5,38 y 5,86 x 1 000 en la provincia y municipio del mismo nombre; período durante el cual fallecieron por esa causa 105 y 57, respectivamente (Departamento de Estadísticas Provincial. Anuario estadístico. Santiago de Cuba, 2008).

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en el sexo femenino y hoy día la segunda causa de muerte en la mujer. Se caracteriza por una gran heterogeneidad histórica, clínica y genética, relacionada con transiciones demográficas y epidemiológicas en los países, envejecimiento poblacional, mayor exposición a los factores de riesgo reproductivos, inadecuados estilos de vida y diferencias biológicas. Se considera que entre 5-10 % tiene un carácter heredofamiliar en todos los casos notificados, de los cuales solo 1 % se atribuye a síndromes genéticos y los restantes porcentajes a alteraciones de los genes BRCA 1 y 2, dada la probabilidad de padecer la enfermedad por determinados factores como edad, cargas genéticas y antecedentes patológicos familiares (APF),⁴⁻⁶ aunque también por cambios conductuales y hábitos dietéticos durante y después de la gestación.⁷⁻⁹ Así opina un ginecoobstetra capitalino (Peña RL. Bases genéticas del cáncer [trabajo para optar por el título de especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia]. 2005. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro", Ciudad de La Habana).

Motivados por la incidencia de esa enfermedad en la población santiaguera, los autores de este trabajo se propusieron determinar los posibles factores ambientales y genéticos que pudieron haber influido en la génesis de la neoplasia mamaria.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles, cuyo universo estuvo integrado por 68 mujeres con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama (CaMa), atendidas en la consulta especializada del área de salud "28 de Septiembre" de Santiago de Cuba durante el período enero-abril de 2009.

Mediante un muestreo aleatorio simple fue seleccionada una muestra de 40 pacientes, mientras que por apareamiento 2 x 1 se escogió a otras 80 mujeres, pero sin la enfermedad, teniendo en cuenta para ello: edad, color de la piel y pertenencia al mismo consultorio médico, con vista a garantizar la homogeneidad respecto al ambiente.

Para evaluar los factores no genéticos se contemplaron las siguientes variables epidemiológicas: color de la piel (blanca, negra y mestiza), edad de la menarquia (precoz si ocurrió antes de los 12 años), menopausia (precoz antes de los 50 y tardía después de esa edad), paridad (nula si no hubo descendencia, primípara si tuvo un primer parto y múltipara si fueron 2 ó más), lactancia materna (si la practicó y durante qué tiempo) y edad a la que tuvo su primer hijo (antes de los 20 años o después de los 30). De igual modo se consideraron otros indicadores relacionados con el origen de la enfermedad: hábitos tóxicos (café, tabaco, alcohol y dieta rica en grasa animal), si los mantenía o había abandonado; uso de anticonceptivos orales y antecedentes personales de lesiones benignas mamarias (displasias, fibroadenosis u otros).

Con vista a identificar los factores genéticos en las integrantes de la casuística se analizó la agregación familiar, lo cual obligó a indagar sobre los APF de cáncer de mama cuando una o más de sus miembros presentaban la masa tumoral. Posteriormente se hizo un árbol genealógico de cada familia, que incluyó el grado de parentesco, con la intención de calibrar la magnitud (mayor o menor) de la predisposición hereditaria en ambos grupos.

Una vez obtenida la información necesaria se procesó a través del paquete estadístico SPSS versión 10.1 y con sus resultados se confeccionaron tablas de 2 entradas, donde se aplicó el porcentaje como medida de frecuencia relativa. También se utilizaron la prueba de Ji al cuadrado, con un nivel de significación de 0,05; el intervalo de confianza (IC) con 95 % de confiabilidad, en busca de asociación o no con respecto a los casos, así como la oportunidad relativa u *odds ratio* (OR) puntualmente y por intervalos de confianza para evaluar la magnitud de asociación entre variables.

RESULTADOS

De las mujeres estudiadas, 26 (65,0 %) tenían entre 51-65 años cuando se les diagnosticó la enfermedad, con predominio en las de piel mestiza (19, para 47,5 %). La asociación de los hábitos tóxicos con el cáncer de mama no resultó significativa ($p > 0,05$), pues tanto casos (82,5 %) como controles (73,7 %) estuvieron expuestas a sus efectos dañinos.

En 35 de los casos (87,5 %) y 69 de las tomadas como controles (86,2 %), la menarquia se produjo después de los 12 años; y en ese mismo orden, la menopausia tardía tuvo lugar en 28 de las incluidas en el primer grupo (70,0 %) y en 49 de las contempladas en el segundo (61,2 %); pero sin valores significativos.

Las múltiparas primaron en los casos (26, para 65,0 %) y controles (50, para 62,5 %), mientras que 17 (42,5 %) y 33 (41,2 %), respectivamente, tuvieron su primer hijo entre los 21-30 años de edad; sin embargo, en 30,0 % de las 40 ello ocurrió antes de los 20 años y en 36,2 % de las 80 después de los 30. De las primeras, el mayor número lactó entre 1-3 meses (15, para 37,5 %); y de las segundas, entre 4-6 (33, para 41,2 %).

En ambos grupos, 31 y 68 no consumían anticonceptivos orales, para 77,5 y 85,9 %, respectivamente, con un ligero incremento de la frecuencia en las que sí los usaban entre los casos (9, para 22,5 %), sin que ello resultara significativo ($p > 0,05$).

Se halló el precedente de lesiones benignas mamarias en 34 de las primeras (85,0 %) y 76 de las segundas (95,0 %), para una OR = 0,30 y $p > 0,05$; valores estadísticos reveladores de la no asociación entre esta variable y la formación del tumor.

En 33 de los 40 casos (82,5 %) existía el antecedente familiar de cáncer mamario, pero no así en los controles (solo en 15, para 18,7 %), con un nivel de significación de $p < 0,01$, una OR=20,43 y un IC=6,93; 62,96, lo cual evidenciaba que los familiares de las integrantes del primer grupo tenían 20 veces más probabilidades de padecer la enfermedad que las componentes del segundo.

Al analizar la posible influencia de la agregación familiar como factor genético en la aparición de la neoplasia (**tabla 1**), se obtuvo que en los familiares de los casos había 2,60 veces más probabilidades de ocurrencia que en las parientes de los controles.

Tabla 1. *Agregación familiar*

Familiares expuestos	Afectados	No afectados	Total
De los casos	53	201	254
De los controles	33	325	358
Total	86	526	612

$p < 0,01$
OR=2,60
IC=1,59; 4,26

En la **tabla 2** se distribuye el grado de parentesco de las personas afectadas con la paciente. En ella se muestra cómo a medida que aumentaba la proporción de genes en común a compartir con el caso índice, también lo hacía la frecuencia de aparición de la enfermedad en los familiares de los casos, en tanto lo contrario ocurría en los controles, cuyos familiares de tercer grado representaban la mayoría.

Tabla 2. *Grado de parentesco de los familiares afectados en ambos grupos*

Grado de parentesco	Casos		Controles	
	Afectados	% *	Afectados	% **
Primero	32	60,3	5	15,0
Segundo	17	32,0	12	36,3
Tercero	4	7,5	16	48,4
Total	53	100,0	33	100,0

* Calculado sobre la base del total de familiares afectados en ambos grupos

DISCUSIÓN

La principal condición de riesgo de aparición del cáncer mamario es la edad avanzada, presumiblemente atribuible a factores hormonales endógenos o exógenos,^{7, 10} con 2 % a los 50 años y 10 % a los 80. En esta casuística, la enfermedad se diagnosticó con primacía entre los 51-65 años; hallazgos similares a los de Edwards,¹¹ quien afirmaba en su artículo que alrededor de 18 % de los diagnósticos de esta afección se estableció en mujeres de 40-49 años y 77 % en las de 50 y más; sin embargo, en otra investigación sobre el tema se encontró que 38,1 % de 21 casos pertenecían al grupo etario más joven (33-42 años).¹²

Según estudios epidemiológicos,¹³ la incidencia de CaMa se atribuye, entre otros factores, a diferencias biológicas entre grupos étnicos y raciales; las mujeres de piel blanca tienen una probabilidad ligeramente mayor de padecer cáncer de mama que las de color negro, aunque en estas últimas el riesgo de fallecer por esa causa es más elevado, debido a que en ellas se presentan tumores más "agresivos". En tal sentido no fue posible comparar los resultados, puesto que en esta serie primaron las mestizas entre las afectadas, lo cual se explica por el gran mestizaje existente en la población oriental de Cuba.

No hay génesis conocida del cáncer de mama, pero se sabe que en su aparición influyen factores ambientales como la alimentación y el estilo de vida, además de otros favorecedores como el consumo de tabaco, la ingestión de una dieta pobre en fibras o la adicción al alcohol.^{8, 11, 14} La influencia de los hábitos tóxicos en la formación de tumores no ha sido totalmente comprobada, como tampoco pudo hacerse en la muestra escogida, a pesar de que el mayor número de casos y controles los practicaban de una forma u otra.

En México, si bien Romieu⁶ constató que tanto el alcoholismo como las altas concentraciones de vitamina D repercutían en el aumento de la incidencia de cáncer mamario, contrariamente a ello, Marchioni¹⁰ halló en su estudio sobre patrones dietéticos en regiones del noreste de Brasil, que la comida tradicional del brasileño, consistente en arroz y frijol, parecía proteger contra el CaMa. Al respecto, Guevara y Chacaltana¹² aseveran que solo ser obeso (a) o beber alcohol caracterizaba a la mayoría de sus pacientes.

Los factores hormonales son determinantes en el desarrollo de este tipo de tumor, de ahí que la edad temprana de la menarquía (antes de los 12 años) o la menopausia tardía (después de los 50) y acudir al uso de hormonas luego de esa fase, incrementan el riesgo de presentarlo.⁷ A diferencia de lo planteado en la bibliografía médica, en las mujeres estudiadas por los autores de este trabajo, ambos procesos ocurrieron tardíamente en ambos grupos; por tanto, no fueron significativos como mecanismos causantes de esa enfermedad.

De hecho, la nuliparidad, la edad tardía de la madre al concebir su primer embarazo y los cortos períodos de lactancia materna han sido relacionados con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama;^{8, 9, 13} sin embargo, tanto la paridad como la prolongación del amamantamiento, en particular del que se ofrece al primogénito, suelen vincularse con una menor probabilidad de aparición.^{7, 15} En esta casuística, casi todas las integrantes de ambos grupos eran multíparas, parieron su primer hijo a una edad adecuada para la reproducción (21-30 años) y lactaron solo en los primeros 3 meses los casos (37,5 %) y hasta los 6 los controles, de modo que ello no devino un factor protector contra la formación neoplásica.

En los documentos revisados sobre la materia^{12, 16} se apunta que el antecedente de afecciones mamarias benignas es un elemento previo al diagnóstico del CaMa; información obtenida en la mayoría de las féminas de ambos grupos, pero sin valor significativo. También Guevara y Chacaltana¹² sustentan que ese dato fue referido por apenas 14,3 % de sus 21 pacientes.

Aproximadamente en 70 % de las mujeres con cáncer de mama no existe precedente familiar de la enfermedad; en 15-20 % pudiera hallarse que 1 ó 2 parientes la han padecido y en 5-10 % es bastante probable que la familia experimente un alto riesgo de presentarla.^{17, 18} En la serie del área de salud "28 de Septiembre", 82,5 % de los casos tenían antecedente patológico familiar de 1 ó 2 parientes con esa neoplasia, lo cual equivalía a considerarlo como un factor de riesgo significativo.

Cuando en una paciente se diagnostica cáncer mamario a una edad mucho más joven que la habitual (por ejemplo, antes de los 30 años), se estima que pudiera existir una presumible predisposición hereditaria y que, por tanto, el riesgo y el de sus familiares directos (hermanas, madre e hijas) de padecerlo, es significativamente superior al de la población en general.^{17,18} No había féminas con esas características en la muestra estudiada.

Según se ha demostrado, cuando una mujer carece de antecedentes familiares de cáncer de mama, el riesgo de que el tumor se desarrolle en su organismo, aumenta con la edad en una proporción aproximada de 8 %; sin embargo, cuando un familiar de primer grado lo ha padecido (hermana, madre o hija), la probabilidad de aparición es de alrededor de 13 % a lo largo de la vida; cuando hay 2 parientes, de cerca de 21 %; y cuando suman 3 ó más, la formación de la neoplasia en otra integrante de la familia supera 30 % como resultado de una predisposición hereditaria al cáncer mamario.^{17,19}

A los efectos, 60,3 % de los familiares de primer grado de los casos habían padecido CaMa; pero ese predominio se encontró en las parientes de tercer grado de las del grupo control, lo cual pudiera supuestamente explicarse por el hecho de que se trataba de casos esporádicos acumulados o de mecanismos casuales de la genética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marchetti P, Di Rocco CZ, Ricevuto E, Bisegna R, Cianci G, Calista F, et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl 1):27-34.
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15280184>> [consulta: 12 julio 2009].
2. Vargas de Falcón A. Pesquisa genética en el cáncer de mama y ovario: Consecuencias prácticas. *Med Interna (Caracas)* 2001;17(4):213-22.
3. Gómez DF. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. *Rev Méd Clín Condes* 2006;17(4):149-63.
4. Rubio González T, Verdecia Jarque, M. Asesoramiento genético en el cáncer de mama. <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_1_06/san13106.htm> [consulta: 21 noviembre 2009].
5. Martínez Montañez OG, Uribe Zúñiga P, Hernández Ávila M. Políticas públicas para la detección del cáncer de mama en México. *Salud Pública Méx* 2009; 51(supl 2).
<http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800028&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta: 21 noviembre 2009].
6. Romieu I, Lajous M. El papel de la obesidad, la actividad física y los factores dietéticos en el riesgo de cáncer de mama: la experiencia mexicana. *Salud Pública Méx* 2009;51(supl 2):172-80.
<http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800007&lng=es&nrm=iso> [consulta: 8 enero 2010].
7. Torres Mejía G, Ángeles Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud Pública Méx* 2009;51(supl 2):161-71.
<http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800006&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta: 8 enero 2010].

8. Marchioni ML, Leite de Lima EF, Fisberg RM. Dietary patterns and risk of breast cancer: a case-control study in the Northeast of Brazil. *Rev Soc Bras Aliment Nutr* 2008;33(1):31-4.
<<http://lildbi.bireme.br/lildbi/docsonline/lilacs/dietary.pdf>> [consulta: 21 noviembre 2009].
9. Peralta Musre O. Cáncer de mama: epidemiología y factores de riesgo. *Cuad Méd Soc (Santiago de Chile)* 2007;47(1):18-30
<<http://www.colegiomedico.cl/Portals/0/files/biblioteca/publicaciones/cuadernos/471.pdf>> [consulta: 8 enero 2010].
10. Paiva CE, Sakamoto Ribeiro B, Alvarenga Godinho A, Portes Meirelles RS, Vignoli Guzella da Silva E, D´Addazio Marques G, et al. Fatores de risco para câncer de mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(2):231-7. <http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v02/pdf/artigo3.pdf> [consulta: 12 julio 2009].
11. Edwards BK, Howe HL, Ríes LA, Thum MJ, Rosenberg HM, Yansick R, et al. Annual report to the nation of the status of cancer 1973-1999, featuring implication of age and aging on U.S. cancer burden. *Cáncer* 2002;94(10):2766-72.
12. Guevara Castilla G, Chacaltana Mendoza A. Características del cáncer de mama en el Hospital Regional de Ica. *Acta Med Perú* 2003;20(2):72-5.
<http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/acta_medica/2003_n2/pdf/a04.pdf> [consulta: 8 enero 2010].
13. Porter LP. Cáncer de mama en el mundo. *Salud Pública Méx* 2009; 51(Supl. 2):s141-s6. <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0036-36342009000800003&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta: 12 julio 2009].
14. Pona N, Calderón A, Cambarieri S, Sanguinetti F. Primer programa de detección precoz de cáncer mamario en la República de Argentina: *Screening* en 40 000 mujeres. *Rev Argent Radiol* 2005;69(2):93-106.
15. Tavares Jeane Saskya C, Trad Leny AB. Metáforas e significados do câncer de mama na perspectiva de cinco famílias afetadas. *Cad Saúde Pública* 2005;21(2):426-35.
16. Melo MC de, Menezes MFB. Aconselhamento genético direcionado às clientes com diagnóstico de câncer de mama e seus familiares *Nursing (São Paulo)* 2008; 10(118):125-31.
17. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer del Seno (mama).
<<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno>> [consulta: 19 febrero 2009].
18. Marafon Cleidemar M. Genética do câncer de mama hereditário. *Rev Ciênc Méd Biol* 2007;6(1):86-90.
19. La historia familiar como factor de riesgo.
<<http://www.cancermama.org/doc.php?op=consejo>> [consulta: 19 febrero 2009].

MEDISAN 2011; 15(2):169

Recibido: 26 de enero de 2010

Aprobado: 18 de febrero de 2010

MSc. Antonio César Núñez Copo. Centro Municipal de Genética Médica, Santiago de Cuba, Cuba.

Dirección electrónica: copo68@medired.scu.sld.cu