

FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS PARA CÁNCER DE MAMA

PACIENTES CON CÁNCER PATOLOGÍA BENIGNA NO PATOLOGÍA

DIMAS HERNÁNDEZ, RAFAEL BORGES, GLORIA MÁRQUEZ, LUIS BETANCOURT

ESCUELA DE MEDICINA JOSÉ MARÍA VARGAS, INSTITUTO DE BIOMEDICINA, INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI"

TRABAJO GANADOR DEL PREMIO DR. VÍCTOR BRITO A.

RESUMEN

OBJETIVOS: Estudio prospectivo caso-control de factores de riesgo conocidos para cáncer de mama en grupo de pacientes femeninas con cáncer de mama, patología mamaria benigna y sin patología mamaria, para definir criterios clínicos que permitan orientar a los médicos y pacientes. **MÉTODOS:** Se incluyeron 515 pacientes con cáncer de mama, 507 con patología mamaria benigna y 505 sin patología mamaria. Se recogieron, con entrevista personal, los siguientes factores de riesgo: historia familiar de cáncer de mama y ovario, exposición a hormonas femeninas (exógena y endógena), antecedentes de patología mamaria benigna. **RESULTADOS:** Los resultados significativos al comparar el grupo con cáncer de mama y el grupo sin patología mamaria fueron los siguientes: antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, edad de la menopausia, nuliparidad, edad del primer embarazo a término, número de abortos, lactancia y antecedente de patología mamaria benigna. El modelo de regresión logística demostró que las variables de mayor impacto fueron los antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario. Los resultados significativos al comparar el grupo con cáncer de mama y patología mamaria benigna fueron los siguientes: antecedente familiar de cáncer de mama "fuerte", ingestión de anticonceptivos orales, lactancia, terapia hormonal de reemplazo, antecedente de patología mamaria benigna. El modelo de regresión logística demostró que la variable de mayor impacto fue la lactancia. **CONCLUSIÓN:** Aunque algunos factores hormonales tuvieron importancia, la historia familiar de cáncer de mama, ovario, así como lactancia fueron los factores de mayor impacto.

PALABRAS CLAVE: Factores, riesgo, cáncer, mama, patología, mamaria, benigna

Recibido: 13/07/2009 Revisado: 16/08/2009
Aceptado para publicación: 03/11/2009

SUMMARY

OBJECTIVES: A prospective case-control study was done considering known breast cancer risks factors in a group of female patients with breast cancer, benign breast diseases and without breast disease. The main objective was defining clinical criteria's that help not only the physicians but also the patients with their parents about the clinical evaluation and the follow-up. **METHODS:** Five hundred fifteen patients with breast cancer, 507 with benign breast disease, and 505 without breast disease were included. We registered, through personal interview, the following risk factors: family history of breast and ovarian cancer, exposition to female hormones (exogenous and exogenous) and previous benign breast disease. **RESULTS:** The significant results when we compared the group of breast cancer with the group without breast disease were as follows: family history of breast and ovarian cancer, age at menopause, null parity, and age at first live birth, number of abortions, lactation and previous benign breast disease. Logistic regression model showed that the most important variables were: family history of breast and ovarian cancer. The significant results when we compared the group of breast cancer with the group of benign breast disease were as follows: "strong" family history of breast cancer, oral contraceptives ingestion, lactation, hormone-replacement therapy and previous benign breast disease. Logistic regression model showed that the most important variable was lactation. **CONCLUSION:** Although some hormonal factors were important, family history of breast and ovarian cancer, and lactation were the most important risk factors.

KEY WORDS: Risk, factors, breast, cancer, pathology, mammalian, benign.

Correspondencia: Dr. Dimas Hernández. Escuela de Medicina "José María Vargas. Esquina San Lorenzo, San José, Caracas, Venezuela. Tel: 02125629928
E-mail:dimas78@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud pública a nivel mundial y por lo tanto Venezuela no escapa de esa realidad ⁽¹⁾. En nuestro país, según cifras del Ministerio del Poder Popular para la Salud, para el año 2006 representó la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana ⁽²⁾; por tanto resulta de suma importancia el estudio de los factores de riesgo conocidos para desarrollar CM en las pacientes venezolanas. Entre los factores de riesgo se pueden mencionar el aumento de la edad, historia familiar, exposición a las hormonas femeninas (endógenas y exógenas), enfermedades benignas de la mama, factores dietéticos y ambientales. El aumento de la edad (> de 50 años) establece un riesgo relativo (RR) para desarrollar CM de 6,5, la historia familiar de CM un RR de 1,4 - 1,8, la exposición a las hormonas un RR de 1,2 - 2,2 y las enfermedades benignas de la mama un RR de 1,5- 4,4 ⁽³⁾. Además, se desconoce en gran parte la importancia de estos factores de riesgo en las pacientes con patología mamaria benigna (PMB). Por estas razones se realizó un estudio prospectivo caso-control de los factores de riesgo conocidos para desarrollar CM en un grupo de pacientes femeninas con CM, PMB y sin patología mamaria con el objeto de definir criterios clínicos que permitan orientar a los médicos y a los pacientes sobre las conductas a seguir no sólo en la paciente sino en su núcleo familiar.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo caso-control desde abril de 2006 a abril de 2008 en tres hospitales venezolanos, con sede en Caracas, donde acuden pacientes de estrato social similar: Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti", Maternidad "Concepción Palacios" y

Hospital Vargas. Se utilizó el programa *EpiInfo* 3.3.2, del centro de control de enfermedades de Atlanta (EE.UU), actualización 2006, para calcular el tamaño de la muestra requerida para detectar un RR de 1,5; el tamaño obtenido fue de 500 pacientes por grupo del estudio. Se incluyeron 515 pacientes femeninas con CM, 507 con PMB y 505 sin patología mamaria. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. Se utilizó un instrumento diseñado para registrar a través de un entrevista personal: nombre del hospital, número de historia, fecha, nombre de la paciente, edad, ocupación, dirección, teléfono, diagnóstico de patología mamaria, número de biopsia, antecedentes familiares de CM: número de familiares, parentesco, edad cuando se diagnosticó el cáncer; antecedente familiar de cáncer de ovario: número de familiares, parentesco, edad cuando se diagnosticó el cáncer; antecedentes hormonales: menstruación, edad de la menarquía, número de embarazos a término, edad del primer embarazo a término, número de abortos, edad de la menopausia, lactancia, ingestión de anticonceptivos orales (ACO), terapia hormonal de reemplazo (THR); y antecedente de patología mamaria benigna. Referente a los antecedentes familiares de CM, se calificó como "fuerte" la presencia de un familiar en primer grado menor de 50 años con CM o 2 o más familiares con CM siendo al menos uno de primer grado. Cualquier otro antecedente familiar de CM se catalogó como "débil" ⁽⁴⁾. Con respecto al antecedente familiar de cáncer de ovario, se definió como "fuerte" el tener un familiar de primer grado con cáncer de ovario y como "débil" cualquier otro familiar con cáncer de ovario. La edad de la menopausia se consideró 48 años en aquellas pacientes en quienes se realizó histerectomía sin ooforectomía a temprana edad basado en datos de Yabur y col. ⁽⁵⁾ quien reportó que el promedio de edad de la menopausia en la mujer venezolana es de 48 años. Se tomó como antecedente positivo de patología mamaria cuando la paciente informó

que le habían realizado un estudio previo por punción con aguja fina y/o biopsia y el resultado fue patología benigna.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizó el programa EpiInfo 3.3.2, del centro de control de enfermedades de Atlanta, (EE.UU), actualización 2006, el cual permite el análisis de una base de datos en *Excel*. Como medida descriptiva para datos cuantitativos se empleó la media aritmética para una distribución normal y la mediana para una distribución no normal, y como medidas de dispersión la varianza y la desviación estándar. Los porcentajes se emplearon para describir los datos cualitativos. Se utilizó para evaluar el riesgo la razón de la diferencia (*Odds Ratio*, OR) y el RR con un intervalo de confianza (IC) de un 95 %. Se emplearon los siguientes ensayos estadísticos: Chi-cuadrado para la asociación lineal de gran número de observaciones, el test exacto de Fisher para un número pequeño de observaciones, el test de Student para la evaluación de las medias aritméticas y el test de la mediana para una distribución no normal. Además, se utilizó un modelo de regresión logística no condicional para evaluar las variables significativas del estudio y de esta manera determinar aquella con mayor impacto. Valores de P de dos colas $\leq 0,05$ fueron considerados significativos ⁽⁶⁾.

RESULTADOS

DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA MAMARIA

La condición fibroquística representó la PMB más frecuente (58,7 %) y en segundo lugar el fibroadenoma (21,1 %) (Cuadro 1). Referente a la patología maligna el 78,6 % de las pacientes tuvieron un carcinoma ductal infiltrante y en segundo lugar un carcinoma lobulillar (7,6 %) (Cuadro 2).

EDAD DE LAS PACIENTES

El promedio de edad del grupo con PMB fue 51,43 años y con CM 54,47 años ($P=0,000002$), el grupo control mostró una edad promedio de 47,20 años cuya diferencia también resultó significativa ($P=0,000001$) cuando se comparó con el grupo con CM. A pesar de las diferencias significativas, observamos que el 83,1 % de las pacientes con PMB se ubicaron entre 40 y 69 años; así como el 82,2 % de las pacientes con CM y el 68,3 % de las pacientes del grupo control (Cuadro 3).

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE MAMA

No encontramos diferencia en el número de pacientes con antecedentes familiares de CM entre las pacientes con CM y PMB (OR, 0,99; IC 95 %, 0,72-1,35; $P=0,51$), en cambio hubo una diferencia muy significativa al comparar el grupo con CM y el grupo control (OR, 5,67; IC 95 %, 3,40 - 9,53; $P=0,0000001$) (Cuadro 4). Al dividir los antecedentes familiares de CM en “débil” o “fuerte”, encontramos una diferencia significativa al comparar el grupo con CM con el grupo de PMB (OR, 2,59; IC 95 %, 1,27- 5,31; $P=0,004$) (Cuadro 5).

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE OVARIO

No hubo diferencia significativa en el número de pacientes con antecedentes familiares de cáncer de ovario entre el grupo con CM y el grupo con PMB (OR, 1,21; IC 95 %, 0,86 - 1,71; $P=0,15$); pero sí encontramos diferencia al comparar el grupo con CM y el grupo control (OR, 8,01; IC 95 %, 4,18- 15,65; $P=0,0000001$) (Cuadro 6). También analizamos el antecedente familiar de cáncer de ovario según fuera “débil” o “fuerte” en el grupo con CM y el grupo con PMB, y aunque observamos un mayor número de pacientes en el grupo con CM con el antecedente “fuerte”, éste no alcanzó significancia estadística (OR, 1,11; IC 95 %, 0,81-1,58; $P=0,28$) (Cuadro 7). Hubo 25 pacientes con CM que tenían

Cuadro 1. Diagnóstico de patología mamaria benigna

Diagnóstico	Número de pacientes	%
Condición fibroquística	298	58,7
Fibroadenoma	107	21,1
Ectasia ductal	47	9,3
Papiloma	20	3,9
Hiperplasia ductal atípica	12	2,4
Mastitis	11	2,2
Lipoma	4	0,8
Tumor filodes benigno	3	0,6
Ectasia canalicular	2	0,4
Necrosis adiposa	2	0,4
Enfermedad de Reclus	1	0,2
Total	507	100,0

Cuadro 2. Diagnóstico de patología mamaria maligna

Diagnóstico	Número de pacientes	%
Carcinoma ductal infiltrante	405	78,6
Carcinoma lobulillar	39	7,6
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	35	6,8
Carcinoma papilar	13	2,5
Carcinoma mucinoso	6	1,2
Carcinoma indiferenciado	5	0,9
Carcinoma	4	0,8
Carcinoma medular	2	0,4
Tumor filodes maligno	2	0,4
Carcinoma inflamatorio	1	0,2
Carcinoma epidermoide	1	0,2
Liposarcoma	1	0,2
Enfermedad de Paget	1	0,2
Total	515	100,0

Cuadro 3. Edad de las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

Edad (años)	Cáncer de mama		Patología mamaria benigna		Control	
	n	%	n	%	n	%
< 25	1	0,2	14	2,8	42	8,3
25 – 29	7	1,4	5	1,0	25	5,0
30 – 34	6	1,2	12	2,4	26	5,3
35 -39	22	4,3	30	5,9	33	6,5
40 – 44	48	9,3	52	10,2	59	11,7
45 – 49	82	15,9	96	18,9	88	17,4
50 – 54	102	19,8	108	21,3	101	20,0
55 – 59	87	16,9	73	14,4	53	10,4
60 – 64	60	11,6	58	11,4	24	4,7
65- 69	48	9,3	35	6,9	21	4,1
70 – 74	25	4,9	16	3,2	11	2,2
75 – 79	17	3,3	7	1,4	12	2,4
80 - >	10	1,9	1	0,2	10	2,0
Total	515	100,0	507	100,0	505	100,0

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama (promedio, 54,77 años; varianza, 127,11) vs. patología mamaria benigna (promedio, 51,43 años; varianza, 126,08), $P = 0,000002$; cáncer vs. control (promedio, 47,20 años; varianza, 201,20), $P = 0,000001$.

Cuadro 4. Antecedentes familiares de cáncer de mama en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Con antecedente		Sin antecedente	
	n	%	n	%
Cáncer de mama	101	19,6	414	80,4
Patología mamaria benigna	100	19,7	407	80,3
Control	21	4,2	484	95,8
Total	222	14,6	1 305	85,4

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 0,99; IC, 0,72 -1,35; P = 0,51; cáncer de mama vs. control, OR, 5,67; IC, 3,40- 9,53; P = 0,0000001.

Cuadro 5. Antecedentes familiares de cáncer de mama agrupados en “débil” o “fuerte” en las pacientes con cáncer de mama y patología mamaria benigna.

	Débil		Fuerte	
	n	%	n	%
Cáncer de mama	66	65,3	35	34,7
Patología mamaria benigna	83	83,0	17	17,0
Total	149	74,1	52	25,9

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 2,59; IC, 1,27-5,31; P = 0,004.

simultáneamente antecedentes familiares de CM y ovario comparado con 16 pacientes en el grupo con PMB, esta diferencia no fue significativa (OR, 1,19; IC 95 %, 0,87 - 1,61; P = 0,18).

EDAD DE LA MENARQUÍA

El promedio de edad de la menarquía fue bastante similar en los tres grupos (CM, 12,76 años; PBM, 13,0 años; control, 12,72 años), no

se obtuvo significancia estadística, y observamos que la mayoría de las pacientes tuvieron una edad promedio entre 11 y 13 años (Cuadro 8). Además, se estudió el RR para tener CM si la menarquía ocurría a una edad < 12 años vs > de 13 años; encontramos un RR de 1,17 (95 % IC, 0,83 - 1,64; P = 0,36).

EDAD DE LA MENOPAUSIA

No hubo diferencia en el promedio de edad de la menopausia entre el grupo con CM y el grupo con PMB (CM, 47,76 años; PMB, 47,81 años; P = 0,9); en cambio, encontramos un promedio de edad discretamente más alto en el grupo control (48,8 años) al compararlo con el promedio de edad del grupo con CM (P = 0,033) (Cuadro 9). Observamos además que la mayoría de las pacientes tuvieron su menopausia entre los 45 y 54 años.

NÚMERO DE EMBARAZOS A TÉRMINO

Los promedios del número de embarazos a término fueron bastantes similares en los tres grupos de estudio, no encontramos ninguna diferencia, (CM, 3,63; PMB, 3,26; control, 3,63)

Cuadro 6. Antecedentes familiares de cáncer de ovario en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Con antecedente		Sin antecedente	
	n	%	n	%
Cáncer de mama	84	16,3	431	83,7
Patología mamaria benigna	70	15,8	437	84,2
Control	12	2,4	493	97,6
Total	166	10,9	1 361	89,1

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 1,21; IC, 0,86-1,71; P = 0,15; cáncer de mama vs. control, OR, 5,67; IC, 3,40- 9,53, P = 0,0000001.

Cuadro 7. Antecedentes familiares de cáncer de ovario agrupados en “Débil” o “Fuerte” en las pacientes con cáncer de mama y patología mamaria benigna.

	Débil		Fuerte	
	n	%	n	%
Cáncer de mama	29	34,5	55	65,5
Patología mamaria benigna	36	51,4	34	48,6

Total 65 42,2 89 57,8

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 1,11; IC, 0,81-1,58; P = 0,28.

(CM vs. PMB, P= 0,14; CM vs. control, P = 0,98) (Cuadro 10).

NULIPARIDAD

El número de pacientes nulíparas en el grupo con CM y PMB fue similar, 48 y 50 respectivamente (OR, 0,98; IC 95 %, 0,63 -1,52; P = 0,93); en cambio, el número de pacientes nulíparas en el grupo con CM casi triplicó el número de nulíparas en el grupo control (n: 17), esta diferencia fue altamente significativa (OR, 2,95; IC 95 %, 1,62 - 5,42; P = 0,00009).

Cuadro 8. Edad de la menarquía en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control

Edad (años)	Cáncer de mama		Patología mamaria benigna		Control	
	n	%	n	%	n	%
8 - 10	35	6,8	20	3,9	36	7,1
11- 13	328	63,7	325	64,1	335	66,3
14 - 16	140	27,2	145	28,6	125	24,8
17 - 19	12	2,3	17	3,4	9	1,8
Total	515	100,0	507	100,0	505	100,0

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama (promedio, 12,76 años; varianza, 5,14) vs. patología mamaria benigna (promedio, 13,0 años; varianza 7,34), P = 0,14; cáncer de mama vs. control (promedio, 12,72 años; varianza, 2,44), P = 0,75.

Cuadro 9. Edad de la menopausia en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

Edad (años)	Cáncer de mama		Patología mamaria benigna		Control	
	n	%	n	%	n	%
30 - 34	6	1,5	10	3,1	1	0,4
35 - 39	23	5,5	15	4,7	1	0,4
40 - 44	48	11,7	32	10,0	26	9,3
45 - 49	137	33,2	102	31,8	112	40,0
50 - 54	180	43,6	148	46,3	133	47,5
55 - 59	19	4,5	13	4,1	7	2,4
Total	413	100,0	320	100,0	280	100,0

n, número; %, porcentaje; cáncer de mama (promedio, 47,76 años; varianza, 27,73) vs. patología mamaria benigna (promedio, 47,81 años; varianza 28,82), P = 0,9; cáncer de mama vs. control (promedio, 48,80; varianza 10,33), P = 0,003.

EDAD DEL PRIMER EMBARAZO A TÉRMINO

El promedio de la edad del primer embarazo a término en las pacientes con PMB fue discretamente inferior al compararlo con los pacientes con CM (PMB, 21,96 años; CM, 22,25 años) pero no tuvo significancia estadística ($P=0,41$), a diferencia de la comparación de los promedios del grupo con CM y el grupo control (20,3 años) la cual resultó altamente significativa ($P=0,000001$) (Cuadro 11). Además, se estudió el RR para tener CM si la edad del primer embarazo a término ocurrió en una paciente < 20 años o > 30 años; encontramos un RR de 0,83 (IC 95 %, 0,47 – 1,45; $P = 0,48$).

NÚMERO DE ABORTOS

Se encontró que el promedio del número de abortos en las pacientes con CM (0,6790) fue bastante similar en el grupo de PMB (0,6396),

por lo tanto la diferencia no fue significativa ($P = 0,18$). Si comparamos el promedio del grupo con CM con el promedio del grupo control (0,5089) observamos una cifra inferior en este último, diferencia que resultó significativa ($P = 0,024$) (Cuadro 12).

INGESTIÓN DE ANTICONCEPTIVOS ORALES (ACO)

Se observó un mayor número de pacientes con PMB que ingirieron ACO al compararlo con el grupo con CM, este valor resultó significativo (OR, 0,79; IC 95 %, 0,61- 1,01; $P= 0,035$); en cambio no hubo diferencia en la ingestión de ACO entre el grupo con CM y el grupo control (OR, 0,97; IC 95 %, 0,75- 1,25; $P=0,82$) (Cuadro 13).

LACTANCIA

El número de pacientes que lactaron fue superior tanto en el grupo con PMB y el

Cuadro 10. Número de embarazos a término en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Cáncer de mama		Patología mamaria benigna		Control	
	n	%	n	%	n	%
Número de embarazos						
0	48	9,3	50	9,9	17	3,4
1	52	10,1	51	10,1	69	13,7
2	93	18,1	106	20,9	91	18,0
3	94	18,3	106	20,9	123	24,3
4	80	15,5	78	15,3	76	15,0
5	53	10,3	42	8,3	36	7,1
6	36	7,0	26	5,1	40	7,9
7	17	3,3	20	3,9	13	2,6
8	14	2,7	10	2,0	11	2,2
9	9	1,7	9	1,8	6	1,2
10	6	1,2	6	1,2	10	2,0
11 y >	13	2,5	3	0,6	13	2,6
Total	515	100,0	507	100,0	505	100,0

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama (promedio, 3,63 embarazos; varianza, 5,14) vs. patología mamaria benigna (promedio, 3,26 embarazos; varianza, 7,91), $P = 0,14$; cáncer de mama vs. control (promedio, 3,63 embarazos; varianza, 6,31), $P = 0,98$.

Cuadro 11. Edad del primer embarazo a término en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Cáncer de mama		Patología mamaria benigna		Control	
	n	%	n	%	n	%
Edad (años)						
< - 16	16	3,4	21	4,6	50	10,3
16 - 19	162	34,7	168	36,8	213	43,6
20 - 24	153	32,8	144	31,5	136	27,9
25 - 29	88	18,8	81	17,7	65	13,3
30 - 34	34	7,3	29	6,3	18	3,7
35 - >	14	3,0	14	3,1	6	1,2

Total 467 100,0 457 100,0 488 100,0

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama (promedio, 22,25 años; varianza, 27,54) vs. patología mamaria benigna (promedio, 21,96 años; varianza, 30,12), $P = 0,41$; cáncer de mama vs. control (promedio, 20,30 años; varianza, 21,26), $P = 0,000001$.

grupo control al compararlos con el grupo con CM siendo respectivamente las diferencias significativas (OR, 0,57; IC 95 %, 0,43- 0,77; $P = 0,00013$; OR, 0,65; IC 95 %, 0,49- 0,88; $P = 0,03$) (Cuadro 14). Además, se evaluó la influencia de la lactancia en el grupo con CM y PMB dividido en ≤ 50 años y > 50 años. La diferencia se mantuvo significativa en ambos grupos respectivamente (OR, 0,57; IC 95 %,

0,36- 0,90; $P = 0,0116$; OR, 0,58; IC 95 %, 0,40 - 0,84; $P = 0,0025$) (Cuadro 15).

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO (THR)

Se realizó un análisis de las mujeres posmenopáusicas de los tres grupos de estudio. Se encontró que las pacientes con PMB tuvieron mayor THR que las pacientes con CM, siendo

Cuadro 12. Número de abortos en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Cáncer de mama		Patología mamaria benigna		Control	
	n	%	n	%	n	%
Número de abortos						
0	310	60,2	314	61,9	317	62,8
1	127	24,6	127	25,0	138	27,3
2	54	10,6	46	9,1	34	6,7
3	14	2,7		14	2,8	13 2,6
4	5	0,9	3	0,6	3	0,6
5	2	0,4	2	0,4	-	-
6	1	0,2	1	0,2	-	-
7	1	0,2	-	-	-	-
8	1	0,2	-	-	-	-
Total	515	100,0	507	100,0	505	100,0

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama (promedio, 0,6790 abortos; varianza 1,51) vs. patología mamaria benigna (promedio, 0,6396 abortos; varianza, 0,94), $P = 0,18$; cáncer de mama vs. Control (promedio, 0,5089 abortos; varianza, 0,61), $P = 0,024$.

Cuadro 13. Ingestión de anticonceptivos orales en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Si		No	
	n	%	n	%
Cáncer de mama	236	45,8	279	54,2
Patología mamaria benigna	262	51,6	245	48,4
Control	235	46,5	270	53,5
Total	733	48,0	794	52,0

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 0,79; IC, 0,61-1,01; P = 0,035 ; cáncer de mama vs. control, OR, 0,97; IC, 0,75-1,25, P = 0,82.

significativa la diferencia (OR, 0,49; IC 95 %, 0,35-0,69; P = 0,000001). No hubo diferencias entre el grupo con CM y el grupo control (OR, 0,99; IC 95 %, 0,64- 1,59; P = 0,97) (Cuadro 16). Además se estudió la duración de la THR entre el grupo con CM y PMB. Se observó una distribución “no normal” con rangos de tiempo muy amplios, por lo cual se utilizó el test de la mediana pero no se encontró ninguna diferencia (P = 0,13) (Cuadro 17).

Cuadro 15. Lactancia en las pacientes con cáncer de mama y patología mamaria benigna en el grupo ≤ 50 años y > 50 años.

	≤ 50 años		> 50 años		Si		No	
	Si		No					
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cáncer de mama	136	71,2	55	28,8	221	68,2	103	31,8
Patología mamaria benigna	181	81,2	42	18,8	221	78,4	61	21,6
Total	317	76,6	97	23,4	442	72,9	164	27,1

N, número de pacientes; %, porcentaje; ≤ 50 años cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 0,57; IC, 0,36-0,90; P = 0,0116; > 50 años cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 0,58; IC, 0,40-0,84; P = 0,0025.

Cuadro 14. Lactancia en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Si		No	
	N	%	n	%
Cáncer de mama	357	69,3	158	30,7
Patología mamaria benigna	404	79,7	103	20,3
Control	392	77,6	113	22,4
Total	1 153	75,5	374	24,5

N, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 0,57; IC, 0,43- 0,77, P = 0,00013; cáncer de mama vs. control, OR, 0,65; IC, 0,49- 0,88; P = 0,03.

ANTECEDENTE DE PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA

El grupo con PMB tuvo el mayor número de pacientes con antecedente de punción y/o biopsia de lesión mamaria benigna previa, al ser comparado con el grupo con CM (OR, 0,43; IC 95 %, 0,30- 0,61; P = 0,0000032). Cuando comparamos el grupo con CM con el grupo control, observamos que solamente 5 pacientes del grupo control tenían el antecedente (OR, 14,13; IC 95 %, 5,41- 40,17; P = 0,0000001) (Cuadro 18).

ESTUDIO DE LA VARIABLE EDAD Y MENSTRUACIÓN DE ACUERDO A CM Y PMB

Al analizar la relación de la edad y presencia de la menstruación de acuerdo a la presencia de CM o PMB encontramos que en pacientes ≤ 50 años hubo un mayor número de pacientes con menstruación que tenían CM (OR, 0,34; IC 95 %,

Cuadro 16. Uso de la terapia hormonal de reemplazo en las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Si		No	
	n	%	n	%
Cáncer de mama	66	16,0	347	84,0
Patología mamaria benigna	95	29,7	225	70,3
Control	45	16,1	235	83,9
Total	206	20,3	807	79,7

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 0,49; IC, 0,35 - 0,69; P = 0,000001; cáncer de mama vs. control, OR, 0,99; IC, 0,64 - 1,59; P = 0,97.

Cuadro 17. Duración de la terapia hormonal de reemplazo en las pacientes con cáncer de mama y patología mamaria benigna.

Tiempo (años)	Cáncer de mama		Patología mamaria benigna	
	n	%	n	%
< 1	25	37,9	34	35,8
1 - 2	13	19,7	24	25,3
3 - 4	6	9,1	15	15,8
5 - 6	9	13,6	10	10,5
7 - >	13	19,7	12	12,6
Total	66	100,0	95	100,0

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, P = 0,13.

0,32 - 0,52; P = 0,000000081); en cambio en pacientes > 50 años tuvimos un número muy bajo de pacientes con menstruación y CM (OR, 3,84, IC 95 %, 1,42 - 10,91; P = 0,0022) (Cuadro 19).

FRECUENCIA DE CM EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS Y POSMENOPÁUSICAS, ≤ 50 AÑOS Y > 50 AÑOS

Hubo 413 pacientes (80,2 %) con CM en las pacientes posmenopáusicas comparado con 102 (19,8 %) en las premenopáusicas (OR, 2,37; IC 95 %, 1,77- 3,17; P = 0,0000001) y por lo tanto también hubo un mayor número de pacientes con CM en el grupo > 50 años (324; 62,9 %) al compararlo con el grupo de pacientes ≤ 50 años (191; 37,1 %) (OR, 1,34; IC 95 %, 1,04- 1,74; P = 0,021).

REGRESIÓN LOGÍSTICA

Inicialmente se compararon las variables significativas de los tres grupos de estudio: CM, PMB y control. Las variables de mayor impacto fueron: antecedentes familiares de CM (OR, 1,79; IC 95 %, 1,31- 2,43, P = 0,0002), antecedentes

Cuadro 18. Antecedente de patología mamaria benigna en las pacientes con cáncer de mama, patología mamaria benigna y grupo control.

	Si		No	
	n	%	n	%
Cáncer de mama	54	10,5	461	89,5
Patología mamaria benigna	108	21,3	399	78,7
Control	5	1,0	500	99,0
Total	167	10,9	1 360	89,1

n, número de pacientes; %, porcentaje; cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 0,43; IC, 0,30- 0,61; P = 0,0000032; cáncer de mama vs. control, OR, 14,13; IC, 5,41- 40,17; P = 0,0000001.

Cuadro 19. Estudio de las variables edad y menstruación de acuerdo a cáncer de mama y patología mamaria benigna.

Edad (años)	n	Cáncer de mama menstruación				Patología mamaria benigna menstruación			
		Si n	%	No n	%	Si n	%	No n	%
≤ 50	161	64,4	89	35,6	63	38,2	102	61,8	
> 50	6	1,8	319	98,2	19	6,7	263	93,3	
Total	167	29,0	408	71,0	79	17,8	365	82,2	

n, número de pacientes; %, porcentaje; ≤ 50 años cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 0,34; IC, 0,32-0,52; P = 0,000000081; > 50 años cáncer de mama vs. patología mamaria benigna, OR, 3,84; IC, 1,42-10,91; P = 0,0022.

familiares de cáncer de ovario (OR, 2,13; IC 95 %, 1,51 – 3,01; P=0,0001) y la lactancia (OR, 1,64; IC 95 %, 1,39 – 2,7; P = 0,0005). Luego se compararon las variables significativas del grupo con CM y PMB, se obtuvo la lactancia como la variable de mayor impacto (OR, 2,29; IC 95 %, 1,60- 3,28; P=0,0001). Finalmente se compararon las variables significativas del grupo con CM y el grupo control; se encontraron los antecedentes familiares de CM (OR, 5,77; IC 95 % 3,42 – 9,73; P = 0,0001) y antecedentes familiares de cáncer de ovario como las variables de mayor impacto (OR, 7,96; IC 95 %, 4,12- 15,36; P = 0,0001).

DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo fundamental incluir un grupo de PMB y CM en un estudio prospectivo caso-control, para evaluar los factores de riesgo conocidos para CM en el mismo período; además, no encontramos referencias internacionales ni nacionales de un proyecto planteado con la misma finalidad. Los tres grupos incluyeron un total de 1 527 pacientes

provenientes de hospitales que atienden a una población similar desde el punto de vista de asistencia médica preventiva, social y educativa. El promedio de edad del grupo con PMB fue inferior al grupo con CM, lo cual se explica porque la PMB comienza a temprana edad, como en la adolescencia donde encontramos frecuentemente fibroadenomas ⁽⁷⁾. Aunque la diferencia entre el grupo con CM y el grupo control también fue significativa, tenemos que la mayoría de las pacientes se encontraban en el grupo de edad entre 40 y 69 años. La historia familiar de cáncer de mama ha sido reconocida desde hace mucho tiempo como un factor de riesgo para su aparición. La mayoría de las mujeres diagnosticadas con CM no tienen un miembro de la familia con la enfermedad, y solamente de un 5 % a 10 % tienen realmente una predisposición hereditaria. El riesgo global de desarrollar CM se incrementa de 1,5 a 3 veces si la mujer tiene su mamá o una hermana con CM ⁽⁸⁾. La historia familiar, sin embargo, es un factor heterogéneo, debido a las implicaciones dependientes del número de familiares con CM, el parentesco, la edad del diagnóstico, y el número

de familiares no afectados. Por ejemplo, el riesgo es bajo en una paciente cuya madre tuvo CM a una edad avanzada y no tiene otros miembros de la familia con CM. En cambio, una paciente está en mayor riesgo de desarrollar CM si tiene varios miembros de la familia con CM a edad temprana⁽⁹⁾. Nosotros no encontramos diferencia en la historia familiar de CM entre el grupo de PMB y CM cuando se evaluó solamente la presencia o no del antecedente. Ahora, cuando se estudió el antecedente familiar de CM de acuerdo a si era “fuerte” o “débil”⁽⁴⁾, encontramos un mayor número de pacientes con un antecedente “fuerte” en el grupo con CM. Además, fue muy significativa la presencia del antecedente familiar de CM al comparar el grupo con CM con el grupo control. Existen varios genes que han sido implicados en el desarrollo de CM hereditario; sin embargo, su frecuencia no es alta. Solamente entre un 10 % a un 20 % de las pacientes con CM tienen mutaciones en el gen BRCA1 o BRCA2⁽¹⁰⁾, y un 2 % a 3 % mutaciones en los genes TP53, STK11/LKB1 y PTEN⁽¹¹⁾. Posiblemente haya otras mutaciones en otros genes aún no identificadas para poder explicar un gran número de pacientes con historia familiar de CM. En la actualidad también se han detectado mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 que establecen un riesgo para desarrollar cáncer de ovario entre un 15 % a 40 %⁽¹²⁾, por lo tanto el antecedente familiar de cáncer de ovario en una paciente con CM tiene importancia. Nosotros no encontramos una diferencia significativa con la presencia o no del antecedente de cáncer de ovario, ni cuando se clasificó en “fuerte” o “débil”, al comparar el grupo con CM y PMB; en cambio, la diferencia fue altamente significativa al comparar el grupo con CM con el grupo control, lo que sugiere posiblemente la participación de mutaciones en genes aún no identificados⁽¹¹⁾. Existen fuertes evidencias de que la exposición a estrógenos es un factor de riesgo importante para el desarrollo de CM. El mecanismo de carcinogénesis inducido por el estrógeno incluye el metabolismo del estrógeno

para la producción de metabolitos genotóxicos y mutagénicos que estimulan el crecimiento tisular, por lo tanto, el estudio de los factores hormonales es determinante para definir factores de riesgo en el desarrollo del CM⁽¹³⁾. En el trabajo no observamos diferencia en la edad de la menarquía en los tres grupos, sin embargo, otros estudios han encontrado que una menarquía a edad temprana establece un factor de riesgo para el desarrollo de CM (edad de la menarquía < 12 años vs. \geq 14 años; RR, 1,2-1,5). Además, está demostrado que existe una disminución de riesgo para desarrollar CM de un 20 % por año que se retrase la aparición de la menarquía⁽¹⁴⁾. Hay que hacer notar que nuestra población de estudio es diferente a poblaciones de otras latitudes, y que las pacientes en áreas tropicales tienen un promedio de edad de la menarquía inferior a pacientes de clima frío. No sabemos en estos momentos la influencia de estos factores en nuestro trabajo. La edad de la menopausia en el grupo con PMB fue bastante similar al grupo con CM, lo cual sugiere que la influencia de este factor no es diferente para el desarrollo de ambas patologías. En cambio, si hubo una diferencia significativa en el promedio de edad de la menopausia en el grupo con CM y el grupo control, siendo este último mayor, sin embargo, la diferencia fue solamente de 1,04 años, por tanto el tiempo mayor de exposición a los estrógenos es pequeño. Estudios previos han demostrado que el riesgo para desarrollar CM se incrementa realmente cuando la menopausia ocurre en pacientes \geq 55 años, donde existe un mayor tiempo de exposición a los estrógenos⁽¹⁵⁾. Con referencia a la asociación entre riesgo de CM y embarazo resulta más compleja. La edad del primer embarazo a término claramente influye en el riesgo de CM. Basado en estudios epidemiológicos, se ha demostrado que mujeres que tuvieron su primer embarazo a los 30 años tienen de 2 a 5 veces más riesgo de desarrollar CM que aquellas cuyo primer embarazo a término ocurrió a los 18 años⁽¹⁶⁾. Se ha observado que el tiempo entre el primer embarazo a término y

los embarazos siguientes modifica el riesgo para desarrollar CM; el riesgo disminuye mientras más corto sea el tiempo entre el primer y segundo embarazo a término ⁽¹⁷⁾. Existen evidencias de un incremento transitorio del riesgo para desarrollar CM después del primer embarazo el cual se disipa con los embarazos siguientes ^(18,19). Datos experimentales obtenidos en animales demuestran la gran diferenciación del tejido mamario con el primer embarazo a término ⁽²⁰⁾ y su resistencia al efecto de carcinógenos ⁽²¹⁾. Russo y col. ⁽²²⁾ usando modelos animales de CM han demostrado la gran susceptibilidad del tejido mamario a la transformación neoplásica frente a carcinógenos antes del primer embarazo; además, se ha observado que el proceso de diferenciación del tejido mamario no finaliza con el primer embarazo sino se completa con los embarazos siguientes. Nosotros no encontramos diferencia en cuanto al promedio de edad del primer embarazo a término y el promedio del número de embarazos entre el grupo con PMB y el grupo con CM, demostrando que la influencia es similar en ambas patologías. Al evaluar el promedio de edad del primer embarazo a término entre el grupo con CM y el grupo control, la diferencia fue altamente significativa, siendo menor el promedio de edad del grupo control, lo cual concuerda con los datos reportados previamente ⁽¹⁶⁾. El promedio del número de embarazos a término fue similar entre el grupo con CM y el grupo control, lo cual indica que este factor no influyó como riesgo para el desarrollo del CM; sin embargo, no evaluamos el papel que jugó el intervalo de tiempo entre cada uno de los embarazos a término como factor de riesgo ⁽¹⁷⁾. Las mujeres nulíparas tienen mayor riesgo de desarrollar CM que aquellas mujeres que han parido, el RR es 1,4. Esto es debido a la falta de diferenciación de las células de la glándula mamaria las cuales son más susceptibles a la transformación neoplásica ⁽¹⁷⁾. No encontramos diferencia en el número de nulíparas entre el grupo con PMB y CM, lo cual sugiere que este factor no influye en forma diferencial

en ambas patologías, pero si fue altamente significativa la diferencia entre el grupo con CM y el grupo control, lo cual indica la participación de la falta de diferenciación de las células mamarias en el desarrollo del CM. Los datos que existen sobre la influencia del aborto en el desarrollo del CM son controversiales. Estudio de meta-análisis que incluyó 23 trabajos, evaluó el efecto del aborto inducido sobre el desarrollo del CM y encontró un riesgo aumentado de 1,3 en las pacientes con aborto inducido ⁽²³⁾, posteriormente Melbye y col. ⁽²⁴⁾ realizaron un estudio incluyendo toda la población de Dinamarca. La información se obtuvo a través del registro oficial donde es mandatorio tener reportados todos los abortos inducidos. Este estudio no encontró ningún efecto sobre el riesgo de desarrollar CM. Estudios en animales han sugerido que la diferenciación terminal de las glándulas mamarias es menor en embarazos que terminan en aborto que en embarazos a término. Durante un embarazo a término el epitelio mamario desarrolla un proceso completo de diferenciación y maduración en preparación para la lactancia; en esta maduración completa es menos probable que se desarrolle una transformación maligna. Cuando se interrumpe un embarazo, el epitelio expuesto a altos niveles de estrógeno no experimenta un proceso completo de maduración y está más en riesgo de presentar mutaciones, las cuales no pueden ser reparadas, y esto puede conducir a una transformación maligna ⁽¹⁹⁾. Nuestro trabajo difiere de los anteriores en el hecho que nosotros estudiamos el número de abortos, sin tener en consideración la edad del embarazo y si el aborto era espontáneo o inducido. Es de hacer notar, que en nuestro país no existe una legislación como la tienen los daneses desde 1973, quienes legalizaron el aborto y establecieron un registro obligatorio. Por estas razones, los abortos en nuestras pacientes han debido ser en su mayoría espontáneos. El promedio del número de abortos en las pacientes con PMB y con CM fue similar; en cambio, el grupo control tuvo un promedio del número de

abortos significativamente menor al ser comparado con el grupo con CM. En estos últimos resultados ha podido influir la falta de diferenciación de la célula de la glándula mamaria en el desarrollo del CM. Con referencia a ingestión de ACO, en metaanálisis que incluyó 54 estudios, el riesgo para desarrollar CM fue discretamente elevado^(1,24) en aquellas pacientes que tomaban ACO al compararlo con el grupo de pacientes que nunca habían ingerido ACO⁽²⁵⁾. Posteriormente, Marchbanks y col.⁽²⁶⁾ reportaron un RR de 1,0 para desarrollar CM en el grupo que ingirió ACO; no hubo tampoco ningún riesgo con base al tiempo de ingestión ni a la dosis del estrógeno. No hubo ninguna diferencia en el grupo de CM y control referente a la ingestión de ACO, lo cual concuerda con el trabajo de Marchbanks y col.⁽²⁶⁾. Las pacientes con PMB ingirieron más ACO significativamente que las pacientes con CM, esto podría haber contribuido en el desarrollo de la PMB⁽⁷⁾. La evidencia de una asociación entre lactancia y reducción del riesgo de CM son limitadas e inconsistentes. MacMahon y col.⁽²⁷⁾ en 1970 no encontraron ningún efecto de protección contra el CM en las mujeres que lactaron. Posteriormente, Newcomb y col.⁽²⁸⁾ encontraron un efecto beneficioso de la lactancia solamente en el grupo de pacientes premenopáusicas. Todos estos datos dan información limitada ya que influyen los siguientes factores: tiempo de la lactancia y número de veces al día, lo cual ha cambiado a lo largo de los años como indicación de los pediatras. Aunque en nuestro trabajo no se analizó el tiempo de la lactancia, si encontramos un mayor número de pacientes tanto en el grupo de PMB y el grupo control que lactaron y la diferencia con el grupo con CM fue significativa, probablemente ejerciendo un efecto protector sobre el desarrollo del CM. Nuestros resultados también fueron analizados tanto en el grupo ≤ 50 años y > 50 años en el grupo con CM y PMB. La diferencia se mantuvo en ambos subgrupos, ejerciendo la lactancia un efecto protector, a diferencia del estudio de Newcomb y col.⁽²⁸⁾.

El uso de la THR ha mostrado un incremento en el riesgo de desarrollar CM (RR, 1,32; IC 95 %, 1,14- 1,54)⁽²⁹⁾. Un metaanálisis de 51 estudios de cohorte y casos-control que incluyeron más de 52 000 mujeres posmenopáusicas con CM, no encontraron que el uso de la THR por corto tiempo (< 5 años) aumentaba el riesgo de desarrollar CM. En cambio, el riesgo de desarrollar CM se incrementó en un 35 % en aquellas mujeres posmenopáusicas que ingirieron estrógenos por ≥ 5 años. La combinación del estrógeno con el progestágeno se ha demostrado que aumenta en mayor grado el riesgo de desarrollar CM, con respecto al estrógeno solo. Esto se debe a que los progestágenos aumentan la proliferación celular en el tejido mamario⁽³⁰⁾. Además, está demostrado que aquellas pacientes posmenopáusicas quienes reciben estrógenos con/sin progestágenos por 7 años o más tienen un RR de 1,70 (IC 95 %, 1,06 – 2,72) para desarrollar PMB⁽³¹⁾. En nuestro trabajo hubo un mayor número de pacientes en el grupo de PMB que ingirió THR, al compararlo con el grupo con CM, esta diferencia resultó significativa. No hubo diferencia entre el grupo con CM y el grupo control en cuanto a la ingestión de THR. La duración de la THR fue muy variable pues más del 50 % de las pacientes con CM y PMB la tomaron entre menos de un año hasta dos años. En nuestro estudio la ingestión de THR no representó un factor de riesgo para CM, el riesgo se pone de manifiesto cuando se ingiere la THR por más de 5 años o más, pero probablemente si influyó en el desarrollo, tanto de CM como de PMB, en el grupo de 12,6 % de pacientes quienes recibieron la THR por 7 años o más. En pacientes con PMB el RR de toda la cohorte para desarrollar CM es de 1,56 (IC 95 %, 1,45-1,68), en casos de hiperplasia atípica el RR es de 4,24 (IC 95 %, 3,26- 5,41), en hiperplasia sin atipia es de 1,88 (IC 95 %, 1,66 – 2,12) y en lesiones no proliferativas es de 1,27 (IC 95 %, 1,15-1,41)⁽⁴⁾. En nuestro estudio no tuvimos el resultado de anatomía patológica de las pacientes con antecedentes de patología mamaria, pero si

tuvimos la información que el resultado era una enfermedad benigna de la mama. El grupo con diagnóstico actual de PMB tuvo con mayor frecuencia el antecedente previo de enfermedad benigna de la mama al compararlo con el grupo con CM, siendo significativa la diferencia, eso sugiere que el antecedente positivo puede ser un factor de riesgo para que la paciente continúe presentando PMB con mayor frecuencia. La diferencia entre el grupo con CM y el grupo control fue también altamente significativa, en este caso se observó claramente que el antecedente positivo, sin tener el resultado de anatomía patológica que sugiriera una lesión proliferativa, podría también ser considerado como factor de riesgo que pueda contribuir con el desarrollo de CM. Las variables de edad y menstruación fueron estudiadas simultáneamente para evaluar su impacto en el desarrollo del CM. Encontramos que en pacientes ≤ 50 años se puede establecer riesgo para tener CM la presencia de menstruación; en cambio, en > 50 años la presencia de menstruación puede definir un factor de protección. Además se realizó un análisis de regresión logística para definir las variables de mayor impacto. En nuestro estudio los antecedentes familiares de CM y ovario, así

como la lactancia fueron los factores de riesgo más relevantes. Aunque algunos factores hormonales fueron significativos, no tuvieron el impacto de los mencionados previamente ⁽³⁾.

Finalmente podemos concluir que nuestro trabajo demostró la importancia del antecedente familiar de cáncer de ovario como factor de riesgo para desarrollar CM así como también la lactancia como factor de protección en las pacientes >50 años. Además, el estudio de estos factores de riesgo cobra cada día más importancia hasta el punto de evaluar su presencia y ver si se afecta la sobrevida de las pacientes con CM ⁽³²⁾.

AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración prestada por el personal del Servicio de Patología Mamaria del Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" así como a su cuerpo directivo y comité de ética quienes permitieron la realización de esta investigación.

FINANCIAMIENTO

Ley Orgánica de Ciencia Tecnología e Innovación (LOCTI), Ministerio de Ciencia y Tecnología, Caracas, Venezuela.

REFERENCIAS

1. Pan American Health Organization. Health Statistics from the Americas. EE.UU. 2006.
2. Anuario de Mortalidad 2006. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Caracas, Venezuela, Disponible en: URL:<http://www.msds.gob.ve>.
3. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2000;342:564-571.
4. Hartman LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degenim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:229-237.
5. Yabur JA. Epidemiología de la menopausia en Venezuela. En: Terán Dávila J, Febres Febres F, editores. Medicina del climaterio y la menopausia, Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.1-14.
6. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology*, Maryland: Baltimore; 1996.
7. Santen RJ, Mantel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med*. 2005;353:275-285.
8. Madigan MP, Ziegler RG, Banichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well established risk factors. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:1681-1685.
9. Slatettery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer database. *JAMA*. 1993;270:1563-1568.

10. Ziogas A, Gildea M, Cohen P, Bringman D, Taylor TH, Seminara D, et al. Cancer risk estimates for family members of a population-based family registry for breast and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent*. 2000;9:103-111.
11. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:2339-2347.
12. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1365-1372.
13. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:270-282.
14. Rockhill B, Weinberg CR, Newman B. Population are attributing the fraction estimation for established breast cancer risk factors: Considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *Am J Epidemiol*. 1998;147:826-833.
15. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Kreger BE, Splansky GL, Freund KM, et al. Family breast cancer history and mammography. *Am J Epidemiol*. 2001;154:916-923.
16. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*. 1985;122:904-914.
17. Rosner B, Colditz GA. Nurses' Health Study: Log-incidence mathematical model of breast cancer incident. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:359-364.
18. Rosner B, Colditz GA, Pillel WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994;139:819-835.
19. Lambe M, Hsieh C-C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami H-O. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*. 1994;331:5-9.
20. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat*. 1982;2:5-73.
21. Russo J, Russo IH. Influence of differentiation and cell kinetics on the susceptibility of the rat mammary gland to carcinogenesis. *Cancer Res*. 1980;40:2677-2687.
22. Russo IH, Russo J. Physiological bases of breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev*. 1993;2 (Suppl 3):101-111.
23. Brind J, Chichilla VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: A comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50:481-496.
24. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:81-85.
25. 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.
26. 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.
27. MacMahon B, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, et al. Lactation and cancer of the breast: A summary of an international study. *Bull World Health Organ*. 1970;42:185-194.
28. Newcomb PA, Storer BE, Lomgnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:81-87.
29. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestin's and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332:1589-1593.
30. Manson JA, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2001;345:34-40.
31. Rohan TE, Millar AB. Hormone-replacement therapy and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. *Eur J Cancer Prev*. 1999;8:123-130.
32. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BAJ, Pharoah PDP. Risk factors for the incidence of breast cancer: Do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol*. 2008;26:3310-3316.