

**TRABAJO ORIGINAL**

**Epidemiología del Cáncer de Mama en el Distrito II**

**Autores:**

**Dr. D'Agostino R. O.**

**Dr. Castañeda A.**

**Dr. Di Iorio F. J.**

**Avellaneda, Abril de 2002.-**

## Indice

### ❖ *Prólogo..... 4*

### Capítulo 1 –

### ❖ *Introducción..... 5*

- 1) La Enfermedad
- 2) Reseña histórica
- 3) Epidemiología
- 4) Demografía del ca. de mama
  - a. edad y sexo
  - b. diferencias internacionales
  - c. raza
  - d. estrato social
  - e. tendencias seculares
- 5) Factores de riesgo
  - a. antecedentes médicos y familiares
  - b. factores menstruales y reproductores
  - c. radiaciones ionizantes
  - d. peso corporal y dieta
  - e. agentes virales
  - f. uso de hormonas con fines anticonceptivos y de tratamiento médico
  - g. alcohol
  - h. factores no asociados con un mayor riesgo
- 6) Explicaciones causales
  - a. iniciadores y promotores
- 7) Prevención
  - a. prevención primaria
  - b. tratamiento profiláctico
  - c. detección precoz

### - Capítulo 2 -

### ❖ *Estudios Epidemiológicos en el Distrito II..... 18*

**- Capítulo 3 -**

**❖ *Prevención Primaria del Cáncer de Mama.....27***

- 1) Intervenciones preventivas potenciales
  - a. reducción de la grasa en la dieta
  - b. vitamina A y sus derivados (retinoides)
  - c. efecto quimiopreventivo de la HPR
  - d. tamoxifeno
  - e. selenio

**- Capítulo 4 -**

**❖ *Estrategias para la Prevención del Cáncer de Mama..... 30***

- 1) Fase I: desarrollo de la hipótesis
- 2) Fase II: desarrollo de los métodos
- 3) Fase III: ensayos de intervención controlados
- 4) Fase IV: estudios en una población definida
- 5) Fase V: demostración e implementación

**- Capítulo 5 -**

**❖ *Ensayos Clínicos para la Prevención del Cáncer de Mama..... 33***

- 1) planificación
- 2) tamaño de la muestra
- 3) reclutamiento
- 4) adhesión al régimen prescrito
- 5) organización

**- Capítulo 6 -**

**❖ *Prevención secundaria del Cáncer de Mama..... 38***

**- Capítulo 7 -**

**❖ *Conclusiones..... 43***

## Prólogo

Desde hace más de treinta años, comenzamos y ejercimos la especialidad, hemos sido testigos y partícipes de los desafíos que ha presentado el cáncer de la mama, para las pacientes y para nosotros, los profesionales, comprometidos en lograr tratamientos cada vez más efectivos, para erradicar la enfermedad.

Vivimos estas tres últimas décadas, teniendo el privilegio de ser protagonistas de un período de cambios enormes en los métodos de diagnóstico y tratamiento:

En un principio, contábamos con la clínica, “soberana”, mientras experimentábamos con la radiología convencional. Algo más tarde, comenzamos a utilizar cada vez con mayor frecuencia la mamografía y la ecografía que pronto se convirtieron en aliados fundamentales para realizar los diagnósticos, pasando por las xerorradiografías y las termografías mamarias, entre otros métodos.

En relación a los tratamientos, transitamos bruscamente el cambio de la terapéutica quirúrgica Halsteadiana, cirugías radicales, mutilantes, con efectos psicosociales irreversibles, a tratamientos más conservadores, respetando primero pectorales y más tarde, gracias a diagnósticos más precoces, las cuadrantectomías, las segmentectomías, las tumorectomías, hasta las core –biopsias, que pueden combinar diagnóstico y tratamiento simultáneamente.

Las contribuciones de la endocrinología con la determinación de receptores hormonales, la inmunohistoquímica, con determinación de marcadores, y el desarrollo de los tratamientos quimioterápicos, con combinaciones de diferentes drogas, dieron como resultado mayores sobrevividas, períodos más prolongados libres de complicaciones, y seguimientos más efectivos y seguros para las pacientes portadoras de la enfermedad.

Por último, creemos que la inmunología y la genética, dirán la última palabra, sin embargo seguiremos haciendo el esfuerzo, para contener a nuestras pacientes, mejorarlas, y hasta curarlas, y la convicción de que, la difusión e intercambio permanente de nuestros conocimientos, seguramente modestos, ayudarán a los que continúen con la tarea, para que la misión tenga un final feliz.-

Abril de 2002.-

## Capítulo 1

### Introducción

#### 1) La Enfermedad

El cáncer de la mama, se ha convertido en una enfermedad de importancia creciente en todo el mundo. Las estimaciones, indican que en 1975, se diagnosticaron más de 500.000 casos nuevos, y que en el año 2000, la incidencia mundial superó el millón de casos anuales. Por cierto, en muchos lugares, no se han llevado registros fehacientes de la cantidad de casos estudiados, con lo que seguramente habría de aumentar significativamente los números antes mencionados.

La glándula mamaria, forma parte del aparato reproductor en la mujer. Su dependencia hormonal, explica la dinámica de estos órganos, los cambios en su estructura, la aparición de enfermedades relacionadas con las diferentes edades, los cambios cíclicos hormonales, el embarazo, la lactancia, y la menopausia.

Ha sido considerada una enfermedad de las mujeres, aunque puede afectar a los hombres, con resultados igualmente letales.

Siendo un órgano par (doble), aumenta la exposición a la enfermedad, y por ser un apéndice de la piel, es fácilmente accesible a la inspección y la palpación.

El cáncer de mama, es la causa más frecuente de mortalidad por neoplasia en el sexo femenino (*1 de cada 9 mujeres padecerá esta enfermedad, 1 de cada 3 consultará al médico por una enfermedad mamaria, y aproximadamente 1 de cada 5, será sometida a una biopsia*), pero los últimos adelantos en materia de diagnóstico y tratamiento, la posibilidad de la detección precoz y la aplicación de nuevos métodos y esquemas terapéuticos, nos permiten ver con optimismo el pronóstico de las pacientes.

Los índices más elevados, se consignaron en Europa y Estados Unidos, aunque en estos países, el índice de crecimiento de la incidencia es mucho más lento que en los países en vías de desarrollo de Asia y Sudamérica.

Es ciertamente erróneo, pensar que la causa de esta enfermedad es una sola. Su desarrollo representa un proceso de múltiples etapas, probablemente afectada cada una de ellas por numerosos factores.

*El desafío de la epidemiología, consiste en identificar las causas de esta enfermedad, que pareciera estar íntimamente ligado al desarrollo del nivel medio de vida. En esta tan apasionante especialidad, los epidemiólogos, han respondido a dicho desafío con una vastísima literatura científica, que unidos a los estudios de etiología, respuestas de los diferentes tratamientos y resultados, proporcionan un utilísimo instrumento para encarar el verdadero motivo de estos estudios: la prevención del cáncer de mama.*

El estudio de la patología mamaria, requiere fundamentalmente de la formación de un equipo de numerosos profesionales de diferentes disciplinas: ginecólogos, cirujanos, radiólogos, ecografistas, anatomopatólogos, oncólogos y radioterapeutas.

## **2) Reseña Histórica**

*Las enfermedades mamarias, con orígenes inciertos y enormes confusiones terapéuticas, han llamado la atención de médicos de todas las épocas.*

*La mayor parte de la historia del carcinoma de la mama, parece estar relacionada con el desarrollo del pensamiento, más que con la biología y la fisiopatología de la enfermedad, lo que permitió la aplicación de estos conceptos en la puesta en práctica de tratamientos cada vez más racionales.*

*La literatura médica, nos dice que el cáncer de la mama, ha sido una patología relativamente común y grave, tal como la conocemos en la actualidad, y estuvo siempre ligada al desarrollo de la cirugía, tratamiento primario y electivo para esa enfermedad.*

*En 1862, Edwin Smith, descubre en Tebas, Egipto, un papiro que está datado entre los años 3000 y 2500 a. C. Este documento egipcio, que mide aproximadamente 4,5 metros de largo, está escrito en ambos lados. La parte frontal, dedica 17 columnas con 48 casos que se refieren a la clínica quirúrgica. Se describen enfermedades mamarias como abscesos, traumatismos y heridas infectadas. El caso N° 45 probablemente represente la primera descripción de un caso de cáncer de mama. Dicha descripción concluye aseverando que se trata de una enfermedad para la cual no existe cura.*

*Hipócrates, ( 460-370 a.C.) al que debemos los primeros avances científicos, fue el primero en establecer la diferencia entre los tumores benignos y malignos, describió casos de cáncer de mama algunos asociados a derrames por el pezón, y no consta que recomendara ningún tipo de tratamiento quirúrgico para este tipo de patología, por el contrario, toda omisión de tratamiento, podía prolongar la vida de la paciente.*

*Celso, enciclopedista del siglo primero d.C., cuenta con la primera descripción clínica del cáncer de mama.*

*Más tarde, Galeno, ( 131-201 d.C.) describió también con detalle el cáncer de mama, aunque nunca mencionó las metástasis ni las causas de muerte. La medicina europea, respetó las descripciones anatómicas fisiológicas y clínicas de este médico griego, estudioso de la anatomía animal, hasta el Renacimiento, la época en que Vesalio ( 1514-1564), anátomo-cirujano flamenco, desarrolló nuevos conceptos al trabajar sobre anatomía humana, con lo que desplegó nuevos objetivos para la cirugía práctica.*

*Ambrose Paré (1510-1590), aconsejó utilizar ligaduras vasculares y evitar la cauterización y el aceite hirviente, además de describir la importancia de la tumefacción de los ganglios linfáticos axilares, en relación con el cáncer de la mama.*

*El siglo XVIII, denominado la Edad de la Luz, o la Edad de las Teorías y los Sistemas, se demoró en cambiar significativamente los conceptos fisiológicos y patológicos, aunque está abonado por enormes contribuciones en el terreno de los tratamientos quirúrgicos, conceptos de resección de piel, y ganglios axilares. Las mastectomías, fueron practicadas en gran número a principios de siglo, aunque esta práctica, fue declinando en la segunda mitad, como consecuencia de los resultados poco alentadores de supervivencia con altos grados de mutilación asociada.*

*El siglo XIX, es iluminado por dos aportes extraordinarios en el campo de la cirugía: en 1864 William T. G. Morton introduce la anestesia en los Estados Unidos, y en 1867, Joseph Lister desarrolla los principios de la antisepsia en Gran Bretaña.*

*Estos dos eventos, permiten comenzar a desterrar los dos fantasmas de la cirugía: el dolor y la sepsis.*

*De aquí en más sería demasiado enumerar detalladamente las extensas contribuciones de brillantes médicos y científicos. Recordar las contribuciones europeas de Samuel Young, James Elliot, James Syme, Sir James Paget ( en 1874 publicó un artículo en el que describe la enfermedad que grabaría para siempre su nombre en la historia de la cirugía), Robert Liston, Charles Moore, Joseph Lister, Alfred Armand Louis Marie Velpeau, Richard von Volkmann, Theodor Billroth, y sumarlas a los históricos aportes en los Estados Unidos donde trabajaron Joseph Pancoast, Samuel D. Gross, más tarde William Steward Halstead, Willie Meyer, Cushman D. Haagensen, Jerome A. Urban, Owen H. Wangensteen, y muchos más.*

*En la Argentina, numerosos cirujanos hicieron historia con honores,: en 1900, a los 30 años de edad, Alejandro Posadas se hace cargo interinamente de la Primera Cátedra de Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina de Buenos Aires. La cirugía argentina, alcanza su mayor prestigio entre los años 1915 y 1945 gracias a la labor de José Arce, Pedro Chutro y Enrique Finochietto. Recordamos entre otros a Rodolfo Roccatagliata, Oscar Ivanissevich, Ernesto Cornejo Saravia, Ricardo Finochietto, Alfredo Llambías, Augusto Covaro, Oscar Andrés Vaccarezza, José María Mesa, Jorge L. Viaggio, y la legión de cirujanos de la Escuela Quirúrgica Municipal para Graduados: por orden alfabético Aguilar, Albanese, Ayas, Borlenghi, Curutchet, Leoncio Fernandez, Gárriz, Lasala, Molmenti, Pataro, Troiano, Turco, Uriburu, Vilanova, Yoel, Zavaleta, entre otros, además de clínicos, ginecólogos, endocrinólogos, anatomopatólogos, investigadores, radioterapeutas, oncoterapeutas, etc., y solo por nombrar a algunos de*

los que deben ser evocados, que brillaron con sus aportes y que en el curso de sus trayectorias, proyectaron la imagen de la clínica y la cirugía de nuestro país.

*Se concluyó que la cirugía por si sola no brindaba la posibilidad de tener esperanzas de cura para la enfermedad. Se buscaron otras modalidades terapéuticas, destinadas a mejorar los resultados de la cirugía, remplazarla o complementarla, y se desarrollaron campos como la radioterapia, la quimioterapia, la hormonoterapia, las respuestas inmunes, y sus relaciones con el campo de la fisiopatología, la anatomía patológica, y especialmente, el perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico.*

### **3) Epidemiología**

Relacionado con el estudio científico de las epidemias y las enfermedades epidémicas, en especial de los factores que influyen en la incidencia, distribución y control de las enfermedades infecciosas.

En general, corresponde al estudio del desarrollo de las enfermedades en las poblaciones humanas. Se define también como el estudio de la distribución de una enfermedad en una población, e incluye la frecuencia, mortalidad y factores de riesgo. Su meta final es el descubrimiento de las causas o de los indicios que conduzcan al conocimiento de la enfermedad.

Nuestro conocimiento e interpretación de las relaciones entre los factores externos, internos y los riesgos de padecer cáncer de mama, provienen fundamentalmente de las observaciones realizadas dentro del campo de la epidemiología. Estas observaciones, provienen del examen de la asociación entre la enfermedad, los factores físicos, biológicos, nutricionales, y entorno ambiental.

Sin embargo, la compleja naturaleza de estas investigaciones, dificultan la interpretación de los resultados obtenidos.

***Prevalencia:*** enumera la proporción de individuos, en una población, que padece la enfermedad en un momento dado, y estima la probabilidad o el riesgo de que otro individuo sea portador de dicha enfermedad.

***Incidencia:*** enumera la cantidad de nuevos casos desarrollados en una población de riesgo, y en un tiempo determinado.

El primer objetivo de la investigación epidemiológica, es establecer la relación entre los factores capaces de desencadenar la enfermedad (**exposición**) y dicha enfermedad.

El objetivo de la Salud Pública, es identificar esas “exposiciones” las cuales pueden ser evitadas e intercambiadas por métodos de prevención, con lo cual se reduciría la *prevalencia* e *incidencia* de la enfermedad en esa población. Esto requiere que efectivamente se determine que esa exposición aumenta el riesgo o es causa del padecimiento. De todas formas, reconocemos y se llega a la conclusión que las bases de la evidencia epidemiológica es estadística y mide solamente la probabilidad del padecimiento.

Los estudios epidemiológicos, pueden ser *experimentales*, y *no experimentales*. Los primeros, experimentales, más científicamente rigurosos, con intervención clínica y control individual de los resultados, pueden proveer evidencia de causas directas, demostrando que la exposición produce determinado resultado.

Los segundos, no experimentales, pueden solamente demostrar asociaciones entre exposición y resultados grupales, aunque no muestra específicamente causa y efecto.

La observación epidemiológica, debe poder intercambiar los estudios anteriores, en forma perpendicular en un momento determinado, o en forma horizontal, para estimar los riesgos en momentos y circunstancias diferentes.

En relación a la *muestra aleatoria*, ésta debe ser seleccionada con conocimiento previo, y consiste en lograr que cada elemento de la población en estudio, tenga una probabilidad igual e independiente de formar parte de la muestra, y que cada conjunto de elementos tenga igual posibilidad de ser considerado.

Esta muestra puede ser: 1) *estratificada*, (la población está dividida en clases o grupos homogéneos llamados estratos), donde el método óptimo para seleccionar los estratos consiste en hallar grupos con gran variabilidad entre estratos y pequeña variabilidad dentro de los mismos estratos, lo cual determina que se necesite un número relativamente pequeño de observaciones para determinar las características de cada subconjunto, o 2) *conglomerada*, ( en este caso las subdivisiones o clases se las llama conglomerados e idealmente cada conglomerado tiene las mismas características de la población), y con un criterio opuesto a la muestra estratificada, debe haber poca variabilidad entre los

conglomerados, pero una alta variabilidad dentro de cada conglomerado, de modo que cada uno de ellos represente adecuadamente a la población.

El estudio clínico randomizado, es el más efectivo tipo de investigación epidemiológica experimental, evaluando los efectos de una intervención, una droga, una nueva terapia o procedimiento médico. En este tipo de estudios, los grupos son pacientes identificados y elegidos dentro de los criterios de la muestra.

Por ejemplo, el reciente estudio randomizado más conocido en cáncer de mama, ha sido el efecto del tamoxifeno, que aunque mostró un significativo efecto inhibitorio de la droga sobre el cáncer de mama, no indicó otros resultados y condiciones. De hecho, más tarde se demostró que la droga en estudio aumentó el riesgo de desarrollar cáncer de útero e hígado, por lo que dejó de considerarse una droga milagrosa para la prevención del cáncer de la mama. Por otro lado, otras investigaciones han demostrado ser potencialmente útiles en los tratamientos, como por ejemplo, las conclusiones derivadas del estudio clínico randomizado comparando la mastectomía radical versus la lumpectomía, obteniendo como resultado intervenciones quirúrgicas menos invasivas y la disminución de las mastectomías.

Los estudios referidos a control de casos comparan poblaciones que padecen la enfermedad con aquellas que están libre de ella. De esta forma se realizan la mayoría de las investigaciones que examinan los efectos de los factores de riesgo sobre la incidencia de la enfermedad. Son relativamente económicas, y pueden realizarse en un escaso período de tiempo.

Además, se realizan estudios comparando poblaciones expuestas a uno o más factores, con otras que no lo están. Son conocidos como estudios prospectivos o “follow-up studies”.

Una importante consideración en la investigación epidemiológica, es el llamado *factor de confusión*, donde una observación, o la omisión de ella entre una causa, o tercer factor, interpuesto entre la exposición y los riesgos de desarrollar un efecto, deben ser controlados cuidadosamente antes de efectuar los resultados estadísticos, ya que podrían desarrollar lo que se conoce como *errores muestrales*.

Los estudios donde la unidad de observación es un grupo de personas o población (ciudades, provincias o países), son conocidos como estudios de

población. Los resultados de este tipo de investigaciones, es frecuentemente datos sobre la incidencia o tasa de mortalidad de una enfermedad específica, y la exposición es una medición de los promedios de los factores de riesgo que protagonizan los efectos. Estos estudios son valorados por contribuir en la descripción de las diferencias entre las distintas poblaciones o muestras y generar nuevas hipótesis para desarrollar futuras investigaciones.

#### **4) Demografía del Cáncer de Mama**

##### **a) Edad y sexo:**

La incidencia proporcional mujer / hombre, es 100 / 1 en todo el mundo. Se observa un aumento creciente de los índices de incidencia específica por edades, hasta la edad de la menopausia. La probabilidad de presentación, aumenta progresivamente desde los 30 años, y sigue un incremento formando dos picos de máxima incidencia: entre los 35 y 45 años y el segundo después de los 55 años. ( En Estados Unidos es la principal causa de muerte en las mujeres entre 40 y 44 años).

##### **b) Diferencias internacionales:**

Existe una variación de por lo menos 5 veces en la incidencia de la enfermedad, entre todos los países, aunque esta diferencia, tiende a disminuir. En los países en vías de desarrollo se reconocen índices menores que en los países altamente desarrollados ( Japón representa una notable excepción a esta regla ). También se reconocen diferencias en distintas regiones de un mismo país.

##### **c) Razas:**

El predominio de incidencia, corresponde claramente a las mujeres de raza blanca, aún dentro de una misma región, tratándose de inmigrantes, aunque con un índice mayor que en sus lugares de origen.

##### **d) Estrato social:**

La mortalidad por cáncer de mama, y también la incidencia de

aparición, es mayor en los estratos económicos más elevados, definidos sobre la base de salario, educación o profesión.

e) Tendencias seculares:

Si bien se han demostrado escasas variaciones en los índices de incidencia y mortalidad en los últimos 30 años, es posible apreciar una ligera tendencia creciente en todos los rangos de edades. Como ya hemos mencionado antes, esta tendencia es más elevada en países en vías de desarrollo de Asia, Europa Central y algunos países de Sudamérica. Esto último puede ser debido solamente a una mejoría en los métodos de registro y en la implementación de los programas de detección poblacional.

**5) Factores de Riesgo**

a) Antecedentes Médicos y Familiares:

El riesgo de desarrollar un segundo carcinoma en una misma paciente, aumenta 6 veces su número de posibilidades que en el resto de la población.

En aproximadamente el 0,5% de las pacientes que han padecido un cáncer de mama unilateral, es posible predecir el desarrollo de un segundo cáncer primario, cada año, durante por lo menos 15 años.

Con respecto a las enfermedades benignas de la mama, la enfermedad fibroquística, el fibroadenoma, etc. los datos indican índices poco claros, aunque la relación con la hiperplasia epitelial e indicios histológicos de calcificación, parecen indicar un aumento del riesgo. También el riesgo se asocia con cánceres previos de ovario o de endometrio.

Hay también descripción de patrones mamográficos benignos que parecen estar relacionados con un riesgo asociado al desarrollo de un cáncer (Wolfe).

Hay una evidente predisposición familiar, que aumenta en relación directa con el número de afectados en la misma familia, y aún mayor si dicho familiar, lo es de primer grado y sigue aumentando si dicha enfermedad apareció antes de la menopausia.

b) Factores menstruales y reproductores:

El riesgo está aumentado en los casos de menarca de aparición temprana y la instalación de

una menopausia tardía. La aparición de esta enfermedad, declina bruscamente con la aparición de la menopausia, de hecho, la menopausia artificial, inducida por un tratamiento médico tiene un efecto protector semejante al de una menopausia natural.

Se reconoce el efecto protector de un primer embarazo de término en una edad temprana, como así también el de una progenie numerosa confiere un cierto grado de protección adicional.

En dos investigaciones, se ha sugerido que el aborto durante el primer trimestre del embarazo antes del primer embarazo de término, se asocia con un riesgo sustancialmente aumentado, aunque esta conclusión no ha sido confirmada por otros estudios.

Se le atribuye también a la lactancia un efecto protector, considerando la asociación entre el cáncer de mama y una lactancia infructuosa.

#### c) Radiaciones Ionizantes:

Son contundentes los indicios de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre las mamas y el desarrollo del carcinoma, derivados de estudios de seguimiento de los sobrevivientes de las explosiones atómicas de Japón, y en mujeres expuestas a altas dosis de radiaciones ionizantes para el tratamiento de la tuberculosis y las mastitis.

#### d) Peso Corporal y Dieta:

El riesgo es directamente proporcional al peso corporal relativo y se asocia con una probabilidad mayor de incidencia de 1,5 a 2 veces. Aunque este riesgo aumentado, parece limitarse a las pacientes post-menopáusicas. En la premenopausia es posible relacionarlo con la mayor facilidad de diagnóstico en las mujeres más delgadas

Las investigaciones relacionadas con la ingesta de grasa animal y su relación con el cáncer de mama, no son concluyentes, y sus resultados equívocos.

#### e) Uso de Hormonas con fines Anticonceptivos y de Tratamiento Médico:

Aunque todavía no se tienen datos relativos suficientes, los anticonceptivos combinados orales, no parecen ejercer ningún efecto sobre el riesgo de padecer cáncer mamario, al ser utilizados por mujeres en la mitad de la edad reproductora,

aunque es posible que el riesgo aumente cuando son utilizados durante períodos prolongados desde edades muy tempranas o antes del primer embarazo a término.

Un leve aumento del riesgo, podría aparecer en mujeres perimenopáusicas o post-menopáusicas, sometidas al uso prolongado de estrógenos por tratamientos destinados a la reposición hormonal.

#### f) Alcohol:

Los estudios de caso-control, no parecen indicar un aumento del riesgo de incidencia. Algunos estudios que le atribuyen un aumento del riesgo, han sido observados por ausencia de información adecuada, escasez de la muestra, o grupos de mujeres poco representativos.

#### g) Factores no asociados con un mayor riesgo:

También considerados como factores libres de riesgo, como la ingesta de diazepam, la reserpina, las tinturas para el cabello, la colecistectomía y enfermedades tiroideas.

El estrés psicológico, no parece haber demostrado un efecto negativo, si bien su inclusión en este grupo es menos claro, debido a su relación en el desarrollo tórpido de la evolución de pacientes diagnosticadas y tratadas y sus efectos negativos en el pronóstico de las mismas.

El tabaquismo no implica un aumento del riesgo, aunque tampoco debe ser considerado un hábito protector.

### **6) Explicaciones Causales**

#### Iniciadores y Promotores:

Si reducimos el análisis a su categoría más simple, dividiríamos el proceso en dos etapas: 1) iniciación y 2) desarrollo, lo cual no descarta la posibilidad de que una misma “sustancia” actúe como iniciadora de una etapa y como promotora de fases posteriores (concepto válido para las radiaciones ionizantes). En algunos casos, se ha observado que es la consecuencia de *la inactivación de genes que tienen la función de*

*supresión, por lo cual las células no pueden detener su proliferación, lo que produce diferencias morfológicas y estructurales que conducen a cambios metabólicos, muchos de los cuales pueden ser ya detectados. Se han identificado hasta el momento aproximadamente 50 oncogenes distintos.* En el futuro, la identificación y conocimiento de estos oncogenes, su comportamiento, la detección de las mutaciones y el reconocimiento de las sustancias con capacidad carcinogénica, ayudará a disponer de una correcta detección e identificación del cáncer de mama en su inicio, cuando aún no ha producido síntomas, lo que permitirá suprimir la enfermedad con éxito.

## **7) Prevención**

¿Es posible que los estudios epidemiológicos contribuyan a la prevención del cáncer de la mama? Es altamente improbable que todas las mujeres decidan procrear un gran número de hijos, o que se embaracen inmediatamente después de la menarca para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Estas investigaciones, sin embargo han identificado tres áreas dentro de las cuales es posible desarrollar ciertas posibilidades de prevención:

### **a) Prevención Primaria:**

La posibilidad de la prevención primaria, es ciertamente limitada y debe estar relacionada con profundos cambios sociales. *Podemos prevenir la irradiación innecesaria del tórax o las mamas, se puede aconsejar el amamantamiento a las futuras madres, y también podemos recomendar la disminución de la ingesta de grasas.* Como no podemos afirmar con certeza de que el uso de anticonceptivos orales antes del primer embarazo aumente ciertamente el riesgo, no es posible determinar la abstención del uso de los mismos, sobre todo teniendo en cuenta las consecuencias sociales que esto determinaría. Lo mismo en relación a los tratamientos supletorios con estrógenos, por los efectos beneficiosos que acarrea en relación a otras patologías

### **b) Tratamiento profiláctico:**

La utilización en forma profiláctica de agentes antiestrogénicos

como el tamoxifeno (el hidrocarburo simple: trifeniletileno), recomendado en pacientes que se encuentran bajo tratamiento por verse afectadas por un cáncer de mama, con evidentes efectos beneficiosos en relación al pronóstico de las mismas, indicación que sería inaceptable en mujeres sanas premenopáusicas por su asociación con efectos secundarios perjudiciales. Se acepta que la implementación de este tratamiento, podría lograr la disminución de un 30% la aparición de la enfermedad en mujeres de alto riesgo, aunque trasladado a la población total, enfrentaríamos la dificultad de determinar el nivel de alto riesgo en general y en particular de cada uno de los factores e identificar a las mujeres que deben ser tratadas.

c) Detección Precoz:

*La contribución epidemiológica que refiere y determina los grupos de alto riesgo, es uno de los más importantes aportes de la especialidad. Esto está íntimamente relacionado con la posibilidad de la identificación precoz o temprana que conlleva el tratamiento de un estadio con mayores probabilidades de curación.*

Kalache y Vessey, propusieron cuatro aspectos a considerar en relación a los factores de riesgo :

- 1) el factor tiene gran valor predictivo ?
- 2) el factor es identificable de forma fácil y confiable ?
- 3) el factor se encuentra comunmente ?
- 4) que relación tiene un factor de riesgo con los otros ?

Si estos interrogantes son aplicados, aparte de la edad, sexo, y país de residencia, solamente los antecedentes familiares y los antecedentes de un cáncer de mama previo en la paciente, cumplen con satisfacción los requisitos planteados. Estos grupos son seguidos estrechamente para que eventualmente sean considerados para la aplicación de un tratamiento profiláctico a largo plazo.

Los factores débilmente predictivos, no permiten discriminar entre los casos de cáncer y las mujeres sanas.

*La mamografía, es efectiva en la disminución del índice de mortalidad en las mujeres mayores de 50 años en un orden aproximado del 30%, lo cual brinda un extraordinaria y optimista perspectiva de futuro, ya que la detección*

*poblacional basada solamente en la edad, conduciría a la reducción global de la mortalidad en aproximadamente un 10% en los próximos años.*

## Capítulo 2

### Estudios Epidemiológicos en el Distrito II

El Distrito II está compuesto por ocho partidos, con una superficie de 830 km<sup>2</sup> y con una tasa de crecimiento intercensal (81/91/00) promedio de 16.18.

Tiene una densidad integrada promedio de 4.780,42 habitantes / km<sup>2</sup>. Con valores extremos de 10.412,47 h/km<sup>2</sup> ( Lanús ) y 1.237,85 h/km<sup>2</sup> ( Florencio Varela ). La mayor parte de los habitantes lo hace en zonas urbanas : 98%, quedando solamente el 2% para las poblaciones rurales. La mortalidad general anual es del 8,07%.

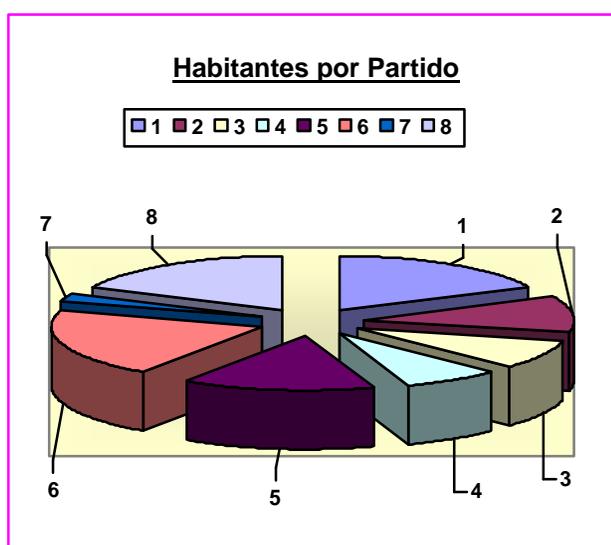
El número de Establecimientos Públicos Asistenciales es de 308, y lo componen 288 Unidades Sanitarias, 6 Hospitales Municipales y 14 Hospitales Provinciales

#### Distrito II: Establecimientos Públicos Asistenciales

<u>Hospitales Provinciales</u>	<u>14</u>
<u>Hospitales Municipales</u>	<u>6</u>
<u>Unidades Sanitarias</u>	<u>288</u>
<b><u>Total de Establecimientos:</u></b>	<b><u>308</u></b>

#### Distrito II: partidos y número de habitantes

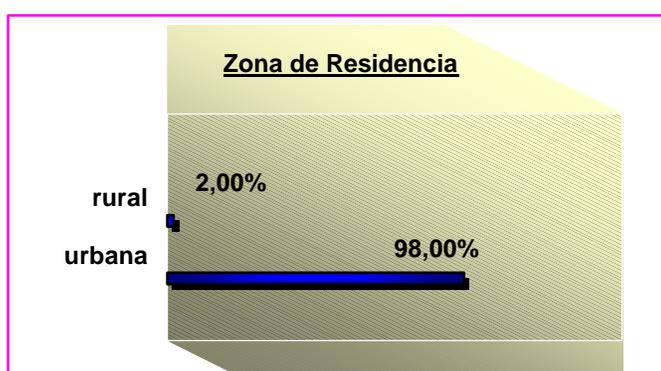
1. *Almirante Brown:* 538.534
2. *Avellaneda:* 325.329
3. *Berazategui:* 257.395
4. *Florencio Varela:* 225.748
5. *Lanús:* 440.731
6. *Lomas de Zamora:* 608.826
7. *Presidente Perón:* 68.935
8. *Quilmes:* 545.190



Total de habitantes: **3.010.688**

#### Distrito II: Distribución de la población

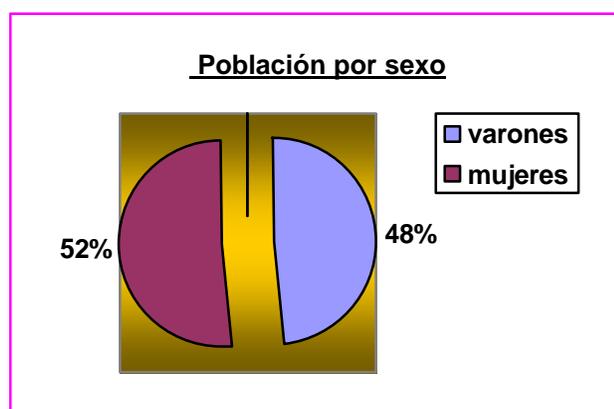
	%
Urbana:	98%
Rural:	2%



**Distrito II : Población por sexo**

Varones: 1.451.073

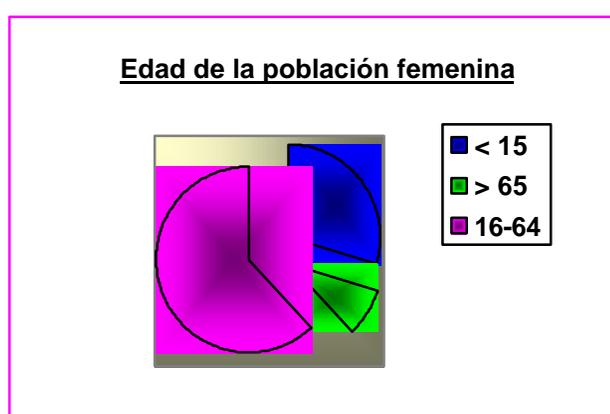
Mujeres: 1.559.615

Total: **3.010.688****Distrito II: Porcentaje de mujeres por edad**

&lt; 15 años: 29,82%

&gt; 65 años: 8,2%

16 – 64 años: 61,98%

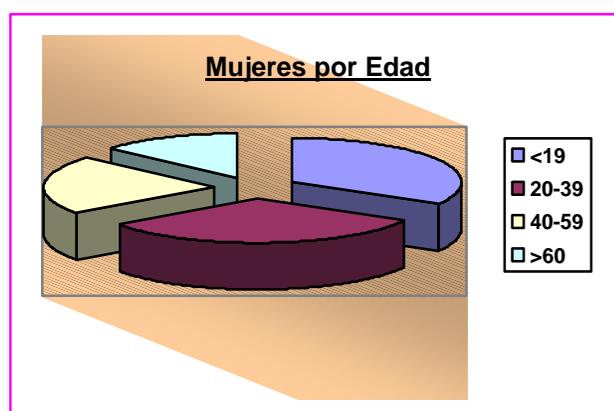
**Distrito II: Cantidad / edad**

&lt; 19 años: 520.217

20-39 años: 493.968

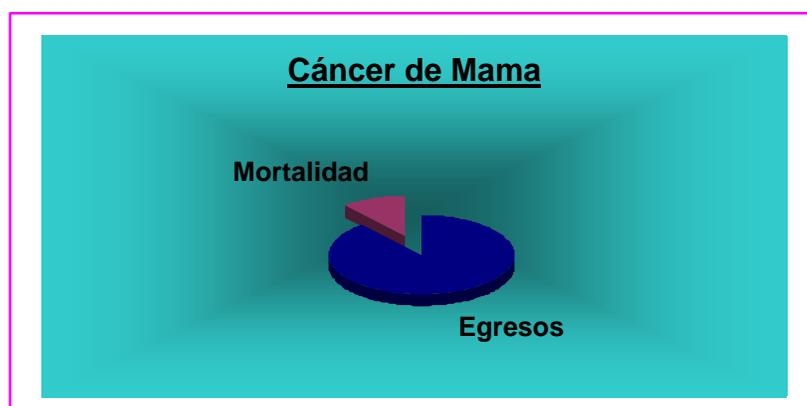
40-59 años: 335.986

&gt;60 años: 209.444

Total: **1.559.615****Distrito II: Ca. de Mama / Egresos Hospitalarios / por Diagnóstico / Mortalidad****Año 2000**

Diagnóstico Ca. Mama : 388

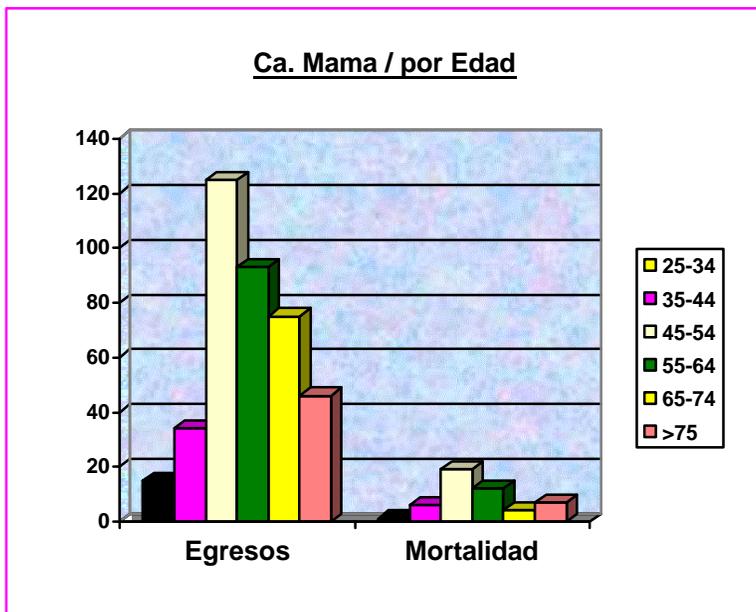
Mortalidad por Ca. Mama: 49



**Distrito II: Egresos / Mortalidad / por Edad**

**Año 2000**

<u>Edad</u>	<u>Egresos</u>	<u>Mortalidad</u>
<u>25-34</u>	<u>15</u>	<u>1</u>
<u>35-44</u>	<u>34</u>	<u>6</u>
<u>45-54</u>	<u>125</u>	<u>19</u>
<u>55-64</u>	<u>93</u>	<u>12</u>
<u>65-74</u>	<u>75</u>	<u>4</u>
<u>&gt;75</u>	<u>46</u>	<u>7</u>
<u>Total</u>	<u>388</u>	<u>49</u>



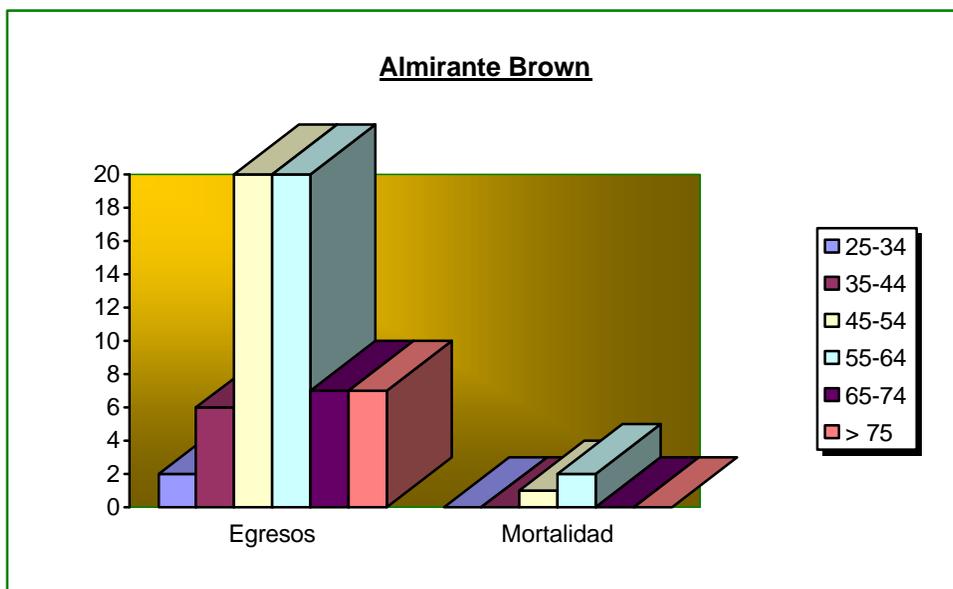
**Distrito II: Cáncer de Mama / por Distrito / Egresos y Mortalidad / por Edad**

**Año 2000**

\*\* ( Todos los Partidos excepto el de Presidente Perón del cual no se han tenido datos)

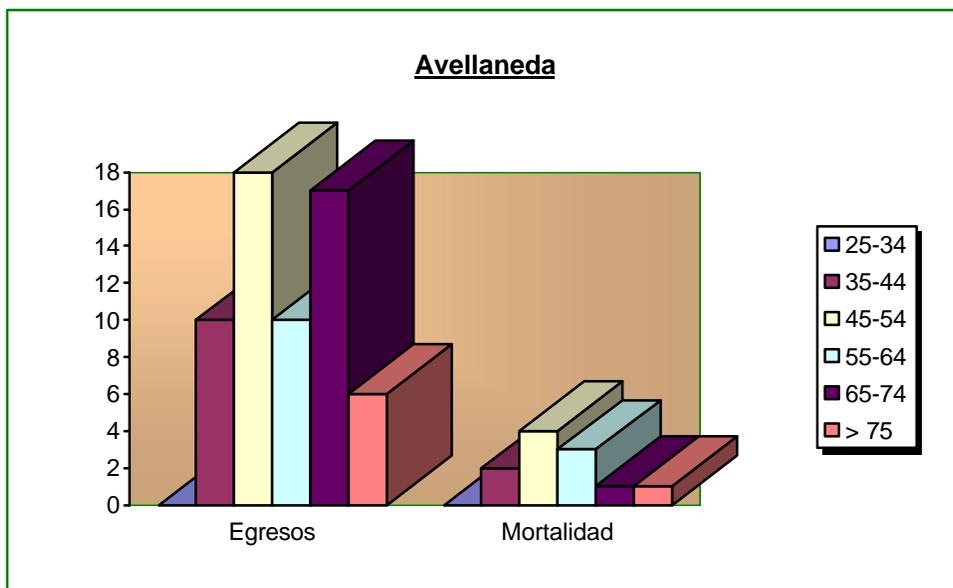
**Almirante Brown**

<u>edad</u>	<u>e / m</u>
25-34:	2 / 0
35-44:	6 / 0
45-54:	20 / 1
55-64:	20 / 2
65-74:	7 / 0
> 75:	7 / 0
<u>Total:</u>	<u>62 / 3</u>



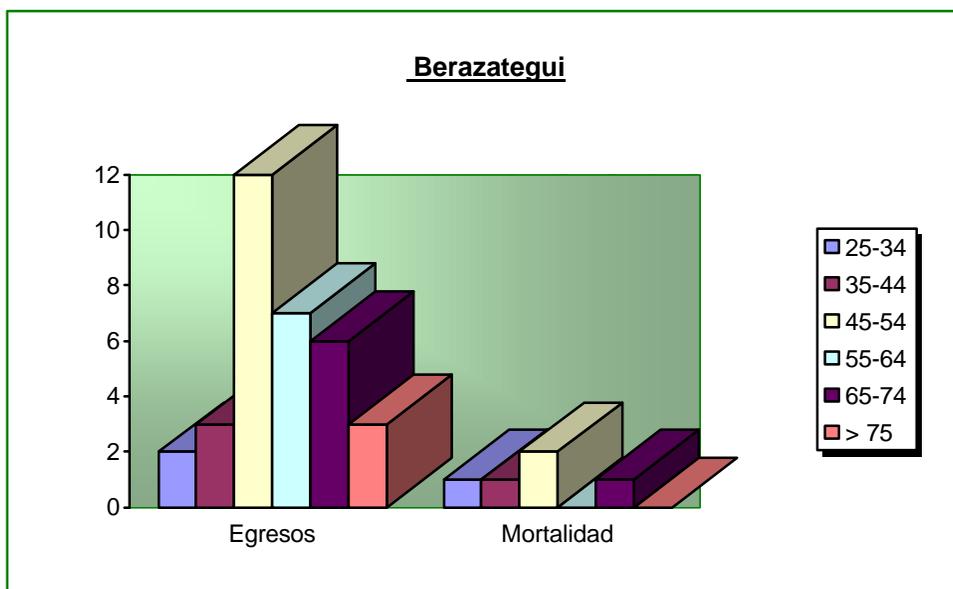
**Avellaneda**

<b>edad</b>	<b>e / m</b>
25-34:	0 / 0
35-44:	10 / 2
45-54:	18 / 4
55-64:	10 / 3
65-74:	17 / 1
> 75:	6 / 1
<i>Total:</i>	<i>61 / 11</i>



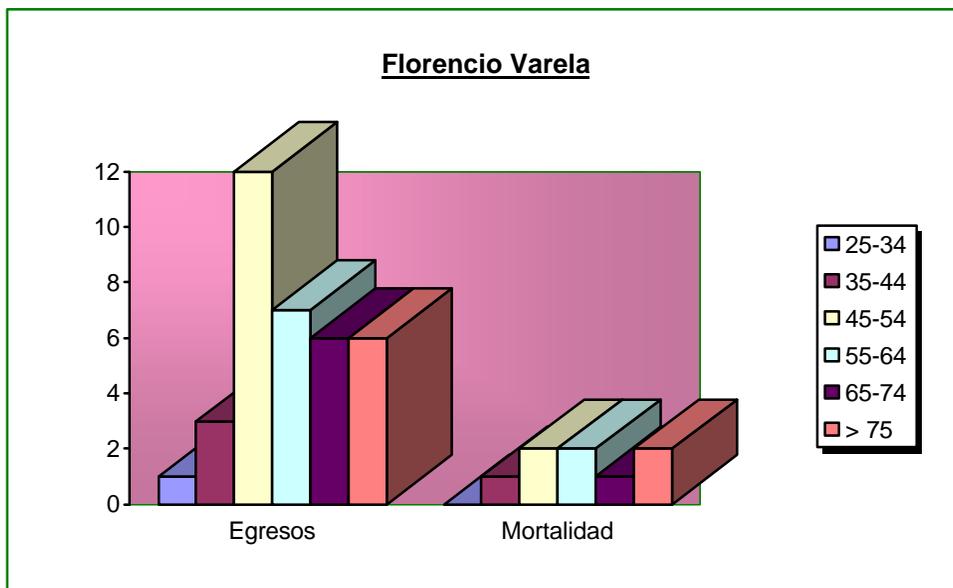
**Berazategui**

<b>edad</b>	<b>e / m</b>
25-34:	2 / 1
35-44:	3 / 1
45-54:	12 / 2
55-64:	7 / 0
65-74:	6 / 1
> 75:	3 / 0
<i>Total:</i>	<i>33 / 5</i>



**Florencio Varela**

<b>edad</b>	<b>e / m</b>
25-34:	1 / 0
35-44:	3 / 1
45-54:	12 / 2
55-64:	7 / 2
65-74:	6 / 1
> 75:	6 / 2
<i>Total:</i>	<i>35 / 8</i>



**Lanús**

**edad e / m**

25-34: 3 / 0

35-44: 5 / 2

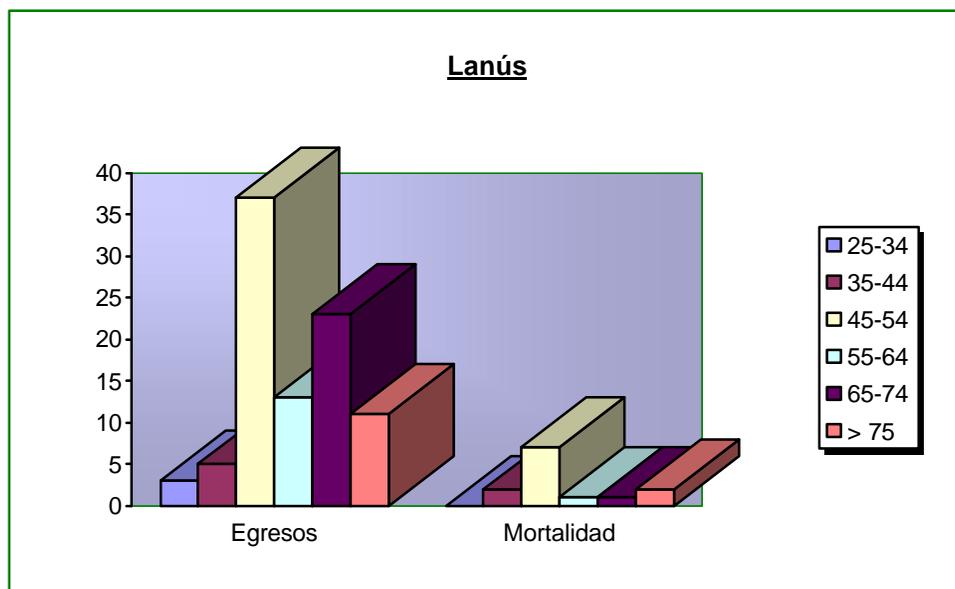
45-54: 37 / 7

55-64: 13 / 1

65-74: 23 / 1

> 75: 11 / 2

*Total: 92 / 13*



**Lomas de Zamora**

**edad e / m**

25-34: 0 / 0

35-44: 3 / 0

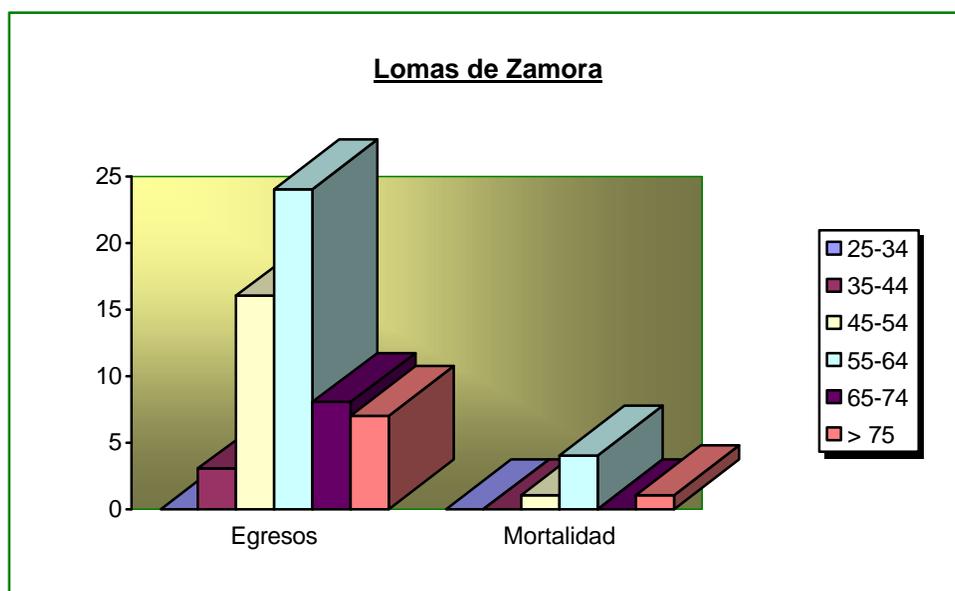
45-54: 16 / 1

55-64: 24 / 4

65-74: 8 / 0

> 75: 7 / 1

*Total: 58 / 6*



**Quilmes**

**edad e / m**

25-34: 7 / 0

35-44: 4 / 0

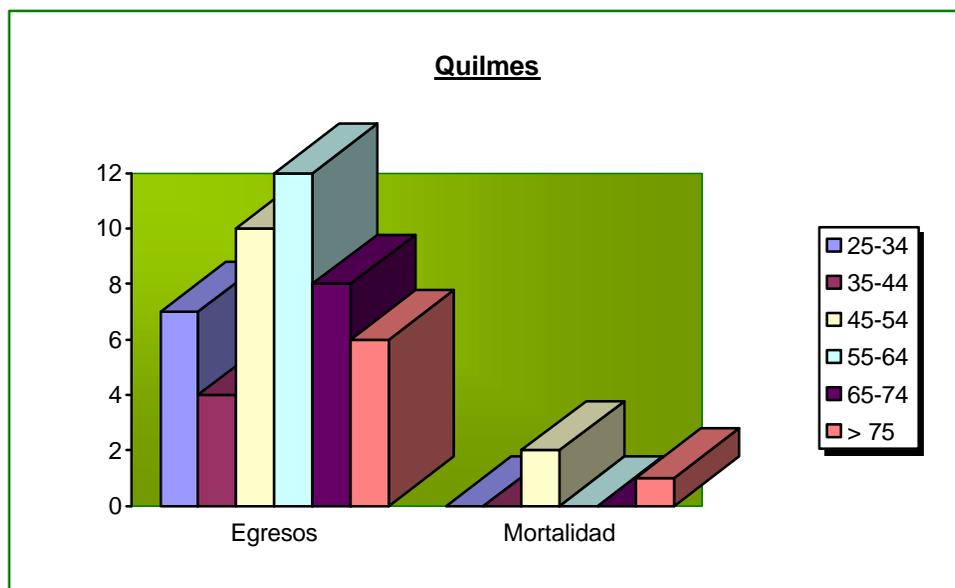
45-54: 10 / 2

55-64: 12 / 0

65-74: 8 / 0

> 75: 6 / 1

*Total: 47 / 3*



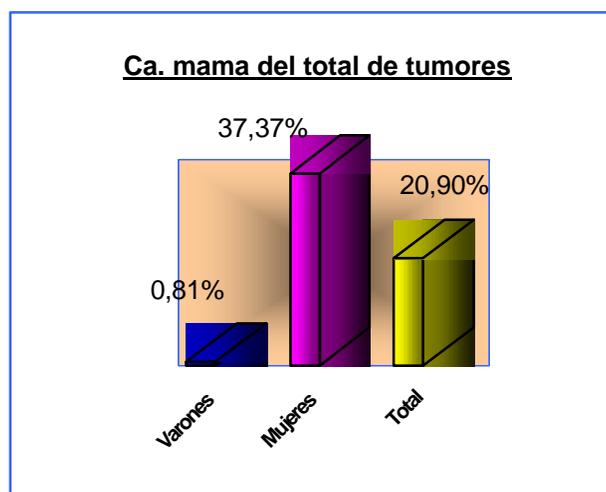
**Casos Incidentes agrupados y distribuidos por sexo. Región Sanitaria VI**

**Hospitales Públicos. 1997/2000**

<b>Ca. Mama</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Varones</b>	<b>Total</b>
Número de casos	<b>602</b>	<b>4</b>	<b>606</b>
Porcentaje	<b>37,37%</b>	<b>0,81%</b>	<b>20,09%</b>

**Cancer de Mama / casos incidentes / sexo**

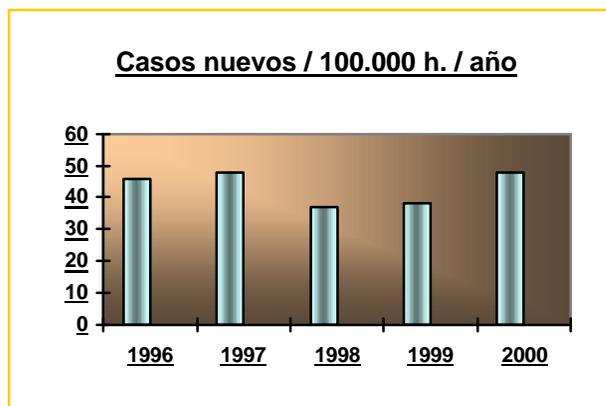
	<b>n°</b>	<b>%</b>
Varones:	4	0,81%
Mujeres:	602	37,37%
Total:	606	20,09%



*Referencia: Casos incidentes agrupados por sexo. Total de 2.899 tumores malignos de las diferentes localizaciones. Región Sanitaria VI. Htales. Públicos. 1977/2000.*

**Cáncer de Mama: casos nuevos / 100.000 habitantes / año**

1996:	46
1997:	48
1998:	37
1999:	38
2000:	48



*Referencia: Región Sanitaria XI*

**Cáncer: / localizaciones más frecuentes / ambos sexos**

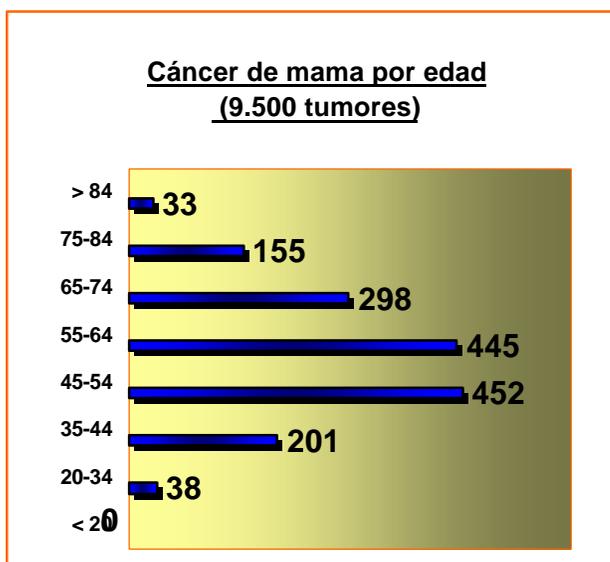
Mama:	15,83%
Colorecto:	11,02%
Utero:	8,24%
Broncopulmonar:	7,81%
Linfático:	5,62%
Vejiga:	4,27%
Piel:	4,18%
Próstata:	3,36%



Referencia: Regiones Sanitarias I a X – 1997-2000

**Cáncer de Mama: por edad / 9.500 tumores / todas las localizaciones**

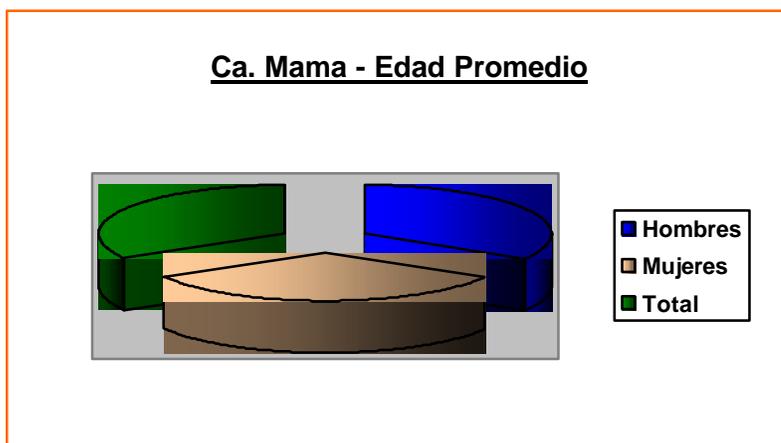
< 20 años.	0
20-34 años:	38
35-44 años:	201
45-54 años:	452
55-64 años:	445
65-74 años:	298
75-84 años:	155
> 84 años:	33
Total:	1.622



Referencia: Regiones Sanitarias I a X – 1997-2000 - Cáncer de mama: 1.622 del total de 9.500

**Casos Incidentes / Cáncer de Mama / Edad Promedio**

Hombres:	58,41
Mujeres:	57,60
Total:	58,01



Referencia: Regiones Sanitarias I a X – 1997-2000

**Cáncer de Mama / Casos Incidentes / Edad y Sexo ( N° y % )**

<u>Edades</u>	<u>Hombres</u>		<u>Mujeres</u>		<u>Total</u>	
	<u>N°</u>	<u>%</u>	<u>N°</u>	<u>%</u>	<u>N°</u>	<u>%</u>
<u>&lt; 20</u>	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
<u>20-34</u>	1	5,88 %	37	2,31 %	38	2,34 %
<u>35-44</u>	3	17,65 %	198	12,34 %	201	12,39 %
<u>45-54</u>	1	5,88 %	<u>451</u>	<u>28,01 %</u>	<u>452</u>	<u>27,87 %</u>
<u>55-64</u>	<u>6</u>	<u>35,29 %</u>	439	27,35 %	445	27,44 %
<u>65-74</u>	4	23,53 %	294	18,32 %	298	18,37 %
<u>75-84</u>	1	5,88 %	154	9,6 %	155	9,56 %
<u>&gt; 85</u>	1	5,88 %	32	1,99 %	33	2,03 %
	<u>17</u>		<u>1605</u>		<u>1622</u>	

Referencia: Regiones Sanitarias I a X – Total de 9.500 tumores - 1997-2000

**Actualización. Total Semestral de Egresos con Diagnóstico de Ca. Mama.****Distrito II. 1er. Semestre 2001**

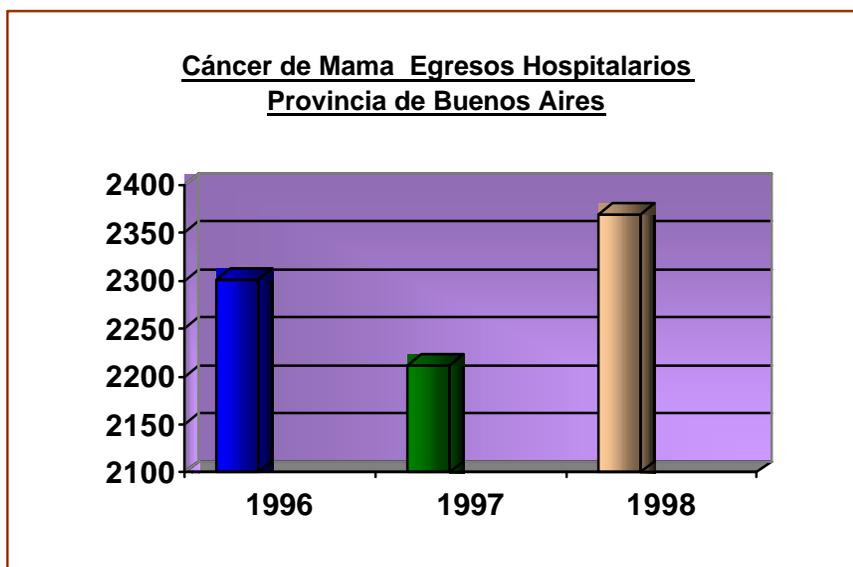
<u>Partido</u>	<u>Diagnóstico Principal</u>	<u>Diagnóstico Secundario</u>
<u>Almirante Brown</u>	23	1
<u>Avellaneda</u>	<u>80</u>	<u>8</u>
<u>Berazategui</u>	16	0
<u>Florencio Varela</u>	8	0
<u>Lanús</u>	<u>52</u>	<u>17</u>
<u>Lomas de Zamora</u>	11	0
<u>Quilmes</u>	23	0
<b><u>Total</u></b>	<b><u>213</u></b>	<b><u>26</u></b>

Referencia: Estadística. Región Sanitaria VI.

**Provincia de Buenos Aires**

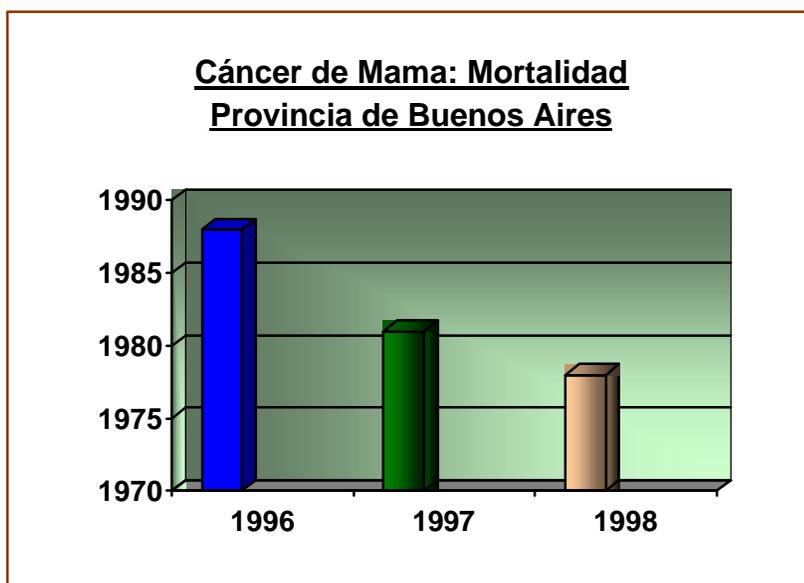
**Cáncer de Mama / Egresos Hospitalarios**

<i>año</i>	<i>egresos</i>
1996:	2301
1997:	2212
1998:	2369



**Cáncer de Mama / Mortalidad**

<i>año</i>	<i>mortalidad</i>
1996:	1988
1997:	1981
1998:	1978



**Fuentes y Referencias:**

- \*\* *Perspectiva Epidemiológica – Argentina 1996 ” - Ministerio de Salud y Acción Social- Organización Panamericana de la Salud- 1998.-*
- \*\* *Subprograma Provincial de Prevención Secundaria del Cáncer de Mama Dirección Provincial de Medicina Preventiva – Dirección Patologías Prevalentes – PROGEMA Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires – 1999.-*
- \*\* *Registro Provincial del Cáncer ” - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires – Fundación FUNDOMAR Período 1996 – 2000.-*
- \*\* *Dirección de Estadísticas – Zona Sanitaria VI Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.-*

## Capítulo 3

### Prevención Primaria del Cáncer de Mama

Debemos considerar el hecho de que por el momento, la prevención primaria del cáncer de la mama, no deja de ser una aspiración ideal.

Las investigaciones epidemiológicas y de laboratorio, nos permitirían evaluar estrategias de prevención, siempre que estas medidas, estén exentas de riesgo y sean potencialmente efectivas, para lograr el efecto biológico de reducir la incidencia de la enfermedad.

En grupos de riesgo conocido, se pueden obtener resultados que nos permitan la aplicación de determinados métodos en la población general.

La implementación de dichos métodos, sin embargo, acarrearán complejos problemas que deben ser tenidos en cuenta: toxicidad, seguridad, factibilidad, estrategia de la planificación y estadística, la colaboración de los sujetos, duración de los estudios y consideraciones éticas.

Para comenzar, tenemos un desafío interesante: ni siquiera es clara la causa de la aparición del cáncer, y la asociamos a diferentes factores de riesgo que son difíciles de definir y de cuantificar. Si bien estimamos que 1 de cada 9 mujeres, puede desarrollar un cáncer de mama en toda su vida, también hemos determinado que solamente un 25% de ellas están relacionadas con un factor de riesgo conocido o identificado.

***Teniendo en cuenta los anteriores factores, los esfuerzos deben estar dirigidos hacia poblaciones de riesgos definidos.***

Actualmente, debemos reconocer que el único método posible de prevención primaria para el cáncer de la mama, sería la mastectomía radical bilateral. Esta propuesta mutilante y drástica, tendría relativa indicación en mujeres con riesgo definido, ya que contamos ahora con métodos menos radicales e incruentos, mucho más atractivos para el grupo de riesgo como para la población en general y que permiten reducir la incidencia de padecer la enfermedad.

### 1) Intervenciones preventivas potenciales

**a) Reducción de las grasas en la dieta:** de todos los componentes de la dieta estudiados, surge por los estudios epidemiológicos y de laboratorio, una relación causal entre la ingesta de grasa y la incidencia de cáncer de mama. Pero a pesar de los datos derivados de estudios en animales experimentales, no se ha logrado determinar el efecto de las grasas como factor carcinogénico en los tejidos mamarios humanos.

**b) Vitamina A y sus derivados ( retinoides):** la vitamina A (retinol) y sus derivados o análogos, ejercen un efecto significativo sobre el crecimiento general y la diferenciación del tejido epitelial. Teniendo en cuenta que el cáncer de mama proviene de una anormal diferenciación de las células epiteliales, los retinoides podrían tener un efecto inhibitorio o corrector sobre esa mutación, como lo han demostrado estudios experimentales in vitro e in vivo. Aunque uno de los mayores obstáculos, lo representa el hecho de que los retinoides, utilizados en forma prolongada, son almacenados en el hígado y pueden provocar hepatotoxicidad.

**c) Efecto quimiopreventivo de la HPR (retinoide sintético: N-(4-difenil)-retinamida):** Son menos tóxicos los retinoides sintéticos, y han demostrado in vitro e in vivo, la capacidad de prevenir la carcinogénesis. Así se ha determinado que se concentran en un mayor nivel en el hígado de la rata, y tejidos expuestos a factores carcinogénicos, o disminuyen la incidencia de lesiones preneoplásicas provocadas en tejidos experimentales.

**d) Tamoxifeno:** este derivado del trifeniletileno, tiene una actividad antiestrogénica que condujo a utilizar esta sustancia en el tratamiento del cáncer avanzado de la mama. Los estudios in vitro, demuestran una acción inhibitoria sobre los tejidos precursores de tumores, e in vivo ha demostrado inducir una reducción de los tumores establecidos. En los animales de laboratorio, demostró una eficacia similar a la ovariectomía en la reducción del desarrollo de cáncer de mama en la rata. También se lo ha utilizado como inductor de la ovulación en mujeres estériles.

Por ahora , no se ha llevado a cabo ningún estudio de prevención del cáncer de mama en el que se utilice un agente antiestrogénico.

Se reconoce un efecto beneficioso en la mujer al aumentar el período de supervivencia, libre de recidivas. La epidemiología sugiere los efectos beneficiosos de la ovariectomía antes de los 45 años, por lo que tratándose del tamoxifeno, debiera ser utilizado en el período premenopáusico, aunque desarrollaría el problema teórico de acelerar la osteoporosis, aumentar el riesgo de padecer un cáncer de endometrio o adelantar la aparición de efectos colaterales tales como calores súbitos, náuseas, dismenorreas, sequedad vaginal y alteraciones de la piel.

**e) Selenio:** este oligoelemento, ha sido identificado como un factor potencialmente regulador de la carcinogénesis. Estudios epidemiológicos desarrollados en Estados Unidos, investigaron el contenido de selenio en el suelo y el forraje y su relación con el cáncer de mama. *La mortalidad demostró una reducción en los lugares donde el contenido de selenio era mayor comparados con las áreas de bajo contenido.*

Schrauzer y col. calcularon la ingesta de selenio en 27 países, y comprobaron que se relacionaba inversamente con el índice global de mortalidad por cánceres entre los que se incluyeron los de mama, ovario y colon.

También, se determinaron niveles bajos de selenio sérico en pacientes con cáncer de mama, en relación con pacientes control con enfermedades benignas, aunque también se ha sugerido que estos niveles corresponden a una consecuencia de la enfermedad y no están relacionados con el cáncer en forma causal.

*Debemos recordar sin embargo que el selenio, es el más tóxico de un subgrupo de metaloides del grupo IV (subgrupo que incluye: oxígeno, azufre, selenio, polonio y telurio). Es detoxificado en el hígado y se elimina por la orina. En niveles tóxicos y en forma de dietilselenida es eliminado por los pulmones. Produce dispepsias, efectos sociopatológicos, cansancio e irritabilidad. Es transmitido al feto a través de la placenta,. Se asocia a efectos teratogénicos, abortos espontáneos. Se han descrito diversos mecanismos de acción del selenio como quimiopreventor de la carcinogénesis, pero aún dista mucho de ser utilizado como tal.*

## **Capítulo 4**

### **Estrategias para la Prevención del Cáncer de Mama**

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (N.C.I.), en 1982 reorganizó y revisó sus programas en la División de Prevención y Control del Cáncer (D.C.P.C.), lo que permitió desarrollar modelos estratégicos para coordinar las diferentes corrientes de investigación.

Es necesario periódicamente reformular, y actualizar los programas de prevención y control del cáncer. Se deben coordinar las diferentes corrientes de investigación, y estos programas deben estar dirigidos a la prevención de aquellos cánceres que producen mayor morbilidad y mortalidad, y deben incluirse los cánceres entre los cuales se han podido determinar poblaciones pasibles de padecer la enfermedad y factores de riesgo potenciales asociados con factores comunes de exposición. *En el cáncer de mama, no han podido establecerse hasta el momento, factores ambientales debidamente documentados, aunque se tienen datos epidemiológicos y de laboratorio que nos indican la posibilidad de la participación de factores genéticos, endócrinos y dietéticos.*

Greenwald describió una metodología para la implementación de la prevención del cáncer, que se compone de cinco fases secuenciales de estrategia.

#### **1) Fase I: Desarrollo de la Hipótesis**

La evaluación de los datos epidemiológicos y de laboratorio, pueden sugerir una intervención potencial para reducir la incidencia de una patología en particular. Se formula la hipótesis para evaluar la eficacia de las intervenciones. Esto permite la evaluación mediante el ensayo clínico de la eficacia del método, para reducir los índices de morbilidad y mortalidad por cáncer en una población definida.

#### **2) Fase II: Desarrollo de los Métodos**

Debemos desarrollar una metodología apropiada para garantizar la puesta en práctica de elementos certeros y válidos en el ensayo.

- a) Desarrollo del abordaje para el reclutamiento y obtención del consentimiento para el ensayo de prevención.
- b) Identificación de factores psicosociales que pueden afectar el proceso y el grado de adhesión del ensayo.
- c) Actitud estratégica para lograr la adhesión durante el curso del ensayo.

Se debe garantizar la validez y la certeza de los datos obtenidos lo que requiere un considerable grado de investigación metodológica.

Teniendo en cuenta que el ensayo es puesto en práctica en poblaciones relativamente sanas, deben evaluarse los efectos colaterales que pudieran afectarlas.

La intervención, debe destacar la ausencia de riesgos, pues se espera que dicha intervención sea puesta en práctica en una gran cantidad de mujeres sanas durante un largo período de tiempo.

### **3) Fase III: Ensayos de Intervención Controlados**

Estos ensayos, evalúan la hipótesis desarrollada en la fase I utilizando la metodología determinada en la fase II. Se considera la eficacia de la intervención preventiva en el grupo de sujetos seleccionados, con el objeto de evaluar e interpretar la eficacia.

En principio, se requiere que los primeros grupos sean más homogéneos y seleccionados para poder estudiarlos en detalle, y aunque no sea enteramente representativo de la población general, permite una mayor comprensión entre estos grupos seleccionados aleatorios y los controles sin intervención. Por ejemplo, podría requerir la separación geográfica, la utilización de placebos, etc.

### **4) Fase IV: Estudios en una Población Definida**

En esta fase se evalúa cuantitativamente los efectos de la intervención, en estos grupos de población que *deben ser representativos de la población final que se desea estudiar*, de manera que puedan inferirse datos válidos, a partir de los resultados, para luego generalizarlo a la totalidad de la población.

En el cáncer de mama, se puede *seleccionar la población en base a factores de riesgo: antecedentes familiares, falta de lactancia, nuliparidad, biopsias previas, edad de la menarca y la menopausia, etc.*

*Los criterios de elección deben ser amplios y debe haber un grado de estímulo para que la comunidad participe.*

#### **5) Fase V: Demostración e Implementación**

Si la intervención demostró ser eficaz en la fase IV, puede implementarse en la comunidad y luego evaluar el impacto de la intervención sobre la salud.

Se alcanza esta fase, luego de prolongados estudios y evaluaciones que fueron llevados a cabo en las fases precedentes y hayan proporcionado los resultados que justifiquen la toma de decisiones.

*Al final de esta fase, debe demostrarse la reducción de los índices de morbilidad y mortalidad por cáncer en una población de características conocidas.*

## Capítulo 5

### Ensayos Clínicos para la Prevención del Cáncer de Mama

#### 1) Planificación

El ensayo destinado a demostrar la reducción de la incidencia de morbilidad y mortalidad, debe ser conceptualmente simple y controlado al azar y a doble ciego.

- a) La muestra debe ser lo suficientemente grande para detectar efectos terapéuticos o preventivos beneficiosos.
- b) El tamaño adecuado, debe permitir controlar los factores de confusión conocidos o desconocidos.
- c) Deben poder evaluarse factores críticos, como eventos que ocurren durante la intervención y las diferencias de adhesión al ensayo entre los grupos seleccionados.
- d) Con el fin de incrementar la aparición de los eventos, podemos introducir un período de seguimiento muy prolongado, o como alternativa, se pueden seleccionar grupos de alto riesgo, en el cual los eventos tienen mayores posibilidades de aparecer con frecuencia.
- e) La ventaja del seguimiento prolongado, dado que los datos de evaluación se acumulan en forma exponencial y no aritmética, es la posibilidad de obtener datos significativos que pueden no estar presentes en las etapas tempranas del ensayo.
- f) Es conveniente contar con parámetros bioquímicos correlacionados con el riesgo, ya que los niveles bioquímicos basales, podrían definir cuales son los grupos que pueden o no beneficiarse con la intervención.

La planificación de un ensayo al azar es fundamental para lograr la máxima cantidad de información disponible del tamaño de la muestra.

A su vez la planificación factorial tipo 2 x 2 distribuye en forma aleatoria a los sujetos de la muestra, los podemos seleccionar entre grupos A y B para determinar aspectos específicos de un problema y a su vez cada uno de ellos podemos subdividirlo en grupos Alfa y Beta a fin de determinar algunos otros aspectos científicos del problema. Esto permite evaluar y resolver dos problemas no relacionados

entre sí en un solo ensayo y sin incrementar significativamente el costo. Permite además evaluar más de dos aspectos terapéuticos simultáneamente. También la planificación factorial puede ejercer un efecto positivo en la adhesión de los participantes del ensayo.

El equilibrio entre los deseos del investigador de evaluar una hipótesis y los resultados potenciales del ensayo, pueden derivar en un problema ético complejo, de manera que es esencial que exista un suficiente grado de duda acerca del sujeto a evaluar, por lo que será necesario el uso de placebos, o de grupos en los que a la mitad de los sujetos no les sean aplicados las medidas de intervención.

## **2) Tamaño de la Muestra**

Para determinar el tamaño de la muestra, es necesario anticipar el resultado probable, o al menos, especificar la importancia que el resultado obtenido tenga sobre la población a estudiar.

El tamaño del conjunto de sujetos, dependerá del tipo de estudio de prevención a realizar:

- a) aplicación de terapéuticas en lesiones in situ que tiene por objeto detectar regresiones.
- b) intervención en poblaciones de alto riesgo.
- c) ensayos realizados sobre la población en general, pudiendo ésta ser definida por edad y / o sexo.

En el terreno del cáncer de mama, sería efectivo, determinar al menos una reducción de los índices de un valor de alrededor del 25 %, y dicho porcentaje sería considerado significativamente importante.

Como es ilógico prevenir los casos prevalentes, es decir aquellas pacientes que ya son portadoras de un cáncer y aún no ha sido no detectado, podría confundir los resultados en relación a los casos incidentes. Podemos adoptar algunas opciones:

- a) eliminar estos casos al comienzo del ensayo (exámen clínico y mamografía).
- b) aumentar el tamaño de la muestra con el fin de depreciar la inclusión de los casos prevalentes.

- c) descartar los casos detectados en las fases tempranas del estudio.

También debemos prever el abandono prematuro del estudio por parte de los sujetos incluidos, que debe considerarse aproximadamente del 20 % en poblaciones desarrolladas.

### **3) Reclutamiento**

Para alcanzar los tamaños de la muestra que han sido anticipados, es absolutamente necesario la participación de múltiples centros de atención especializada.

El conjunto de individuos o participantes potenciales, es conocido como el *subgrupo* de población que cumple con los requisitos preliminares del estudio. Los sujetos identificados, dentro de este subgrupo se denominan *contactos*, y la fuente de estos contactos, será el centro médico donde se lleva a cabo el estudio, otras instituciones asociadas, unidades externas, grupos de pacientes, programas de detección en la población, etc.

Los contactos, deben ser evaluados para considerar el cumplimiento de los criterios previamente establecidos y su posibilidad de inclusión en el subgrupo de estudio. De manera que muchas veces el tiempo de esta selección para lograr el tamaño de la muestra, prolongue el tiempo previsto para obtener el reclutamiento. Debemos esperar que los casos promisorios en cualquier estudio clínico, debe ser dividido por diez, y también considerar que el tiempo requerido para el ensayo, debe ser posiblemente duplicado.

También en el caso de ensayos multicéntricos, deben ser consideradas las diferencias entre los distintos centros médicos, la diferente cantidad de pacientes examinados, diferentes tipos de pacientes, con sus variantes socioeconómicas y la diferencia en el enfoque para la participación de los sujetos.

Tangrea J.A., describió los siguientes factores para lograr un reclutamiento exitoso entre los distintos centros médicos que participan del estudio:

- a) formular un esquema de reclutamiento abarcatorio.
- b) desarrollar una estructura organizativa que sustente los esfuerzos relacionados con el reclutamiento.
- c) establecer objetivos de reclutamiento viables.

d) monitoreo y retroalimentación del progreso del reclutamiento.

Estos principios, permiten estimar detalladamente la magnitud del esfuerzo del reclutamiento, la identificación de los investigadores, el establecimiento de objetivos a largo plazo y a plazo intermedio, y la rápida retroalimentación de los datos relacionados en cada centro en lo que se refiere al progreso en el contexto del ensayo. Esto último, permite que cada centro reevalúe su política de reclutamiento y eventualmente lo modifique en relación a sus necesidades.

#### **4) Adhesión al Régimen Prescripto**

Debemos tener en cuenta dos factores que deben ser considerados para seleccionar adecuadamente el tamaño de la muestra:

- 1) los sujetos asignados a un grupo de no intervención pueden incluirse por sí mismo en un grupo de intervención específico.
- 2) un grupo tratado con placebo, puede interrumpir el tratamiento.

La implementación de un período de prerrandomización (*run-in*), por ejemplo un período de ensayo de un mes de duración con la utilización de placebo, antes de la distribución aleatoria por grupos, podría permitir identificar a los pacientes que probablemente no se adhieran al régimen prescripto (*compliance*), de manera que posteriormente pueden ser descartados del estudio.

Es importante además que los sujetos se identifiquen con el ensayo más que con el agente en estudio, aunque si bien este pudiera considerarse un concepto abstracto, es importante para evitar la migración de pacientes de un grupo a otro.

La adhesión al régimen prescripto debe ser constantemente evaluada: cuestionarios, recuentos, número y frecuencia de controles, etc.

#### **5) Organización**

La fuente ideal para reclutar sujetos interesados en participar en los ensayos, son los centros de detección poblacional o detección temprana.

El desarrollo de los estudios epidemiológicos para la prevención del cáncer de mama, permitirá una mayor comprensión en las etapas de consentimiento y adhesión al régimen prescripto. Actualmente no satisfacen nuestros conocimientos

relacionados con la participación de la población sana en los programas preventivos y de detección precoz.

*Indudablemente, estos enfoques pueden tener un valor mayor y un efecto más significativo sobre el control del cáncer de mama, que la suma de los esfuerzos realizados en los últimos 200 años, para tratar la enfermedad ya establecida.*

## Capítulo 6

### Prevención Secundaria del Cáncer de Mama

En la actualidad, no es posible determinar principios y métodos definitivos en relación a la prevención primaria del cáncer de la mama. En relación a algunas medidas preventivas sugeridas, (disminución de la grasa en la dieta, ingesta de fibras, etc.) no hay pruebas definitivas de que estas u otras indicaciones, efectivamente disminuyan la incidencia de la enfermedad. En relación a algunos medicamentos en estudio, no es prudente por el momento, prescribir algunos de las drogas en estudio, hasta no contar con pruebas suficientes en relación a la tolerancia y eficacia de las mismas.

La epidemiología, estudia la distribución de la enfermedad en la población, su frecuencia, su morbi-mortalidad y los factores de riesgo relacionados.

*Es de extrema importancia destacar que la prevención secundaria, basada en el autoexamen mamario, los controles periódicos, la mamografía y la ecografía mamaria, son el pilar fundamental que conduce a la posibilidad cierta de modificar la morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer de mama.*

Un importante número de mujeres, está en riesgo de padecer un cáncer de mama, de manera que debiéramos tipificar este tipo de pacientes de riesgo, evaluarlas, y confrontarlas clínica y socialmente con esa posibilidad, considerar los parámetros a estudiar, y cuales son los problemas a enfrentar en la práctica clínica diaria.

El estudio de los factores de riesgo, indican la posibilidad de padecer la enfermedad y no implica necesariamente el padecimiento de la misma, pero teniendo en cuenta que aproximadamente un 25% de las mujeres padecerán de cáncer, y de éstas, un 25% seran tumores malignos de las mamas, debe ser necesario reconocer los factores, y enfatizar en el control estricto de las mujeres que se identifiquen con los mismos, de manera que ciertamente en caso de verse afectadas por la patología, esta será diagnosticada en períodos tempranos y hasta subclínicos, lo que conduce a intervenciones más conservadoras, pronósticos altamente favorables, muchas veces curación definitiva, con el menor costo de tratamiento, y el mayor beneficio desde el punto de vista estético y psicosocial de las pacientes.

**Factores de alto riesgo para cáncer de mama** (\* Dr. Torres Trujillo R.)

<b>Factor</b>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Bajo riesgo</b>	<b>Magnitud de riesgo</b>
<i>Edad</i>	> 45 años	< 45 años	<b>X X X</b>
<i>Paridad</i>	nulípara	multípara	<b>X</b>
<i>1º embarazo</i>	> 30 años	< 30 años	<b>X X</b>
<i>Constitución</i>	obesa	delgada	<b>X X</b>
<i>Menarca</i>	temprana	tardía	<b>X</b>
<i>Menopausia</i>	tardía	temprana	<b>X</b>
<i>Ant. familiares ca. mama</i>	si	<	<b>X X X</b>
<i>Ant. ca. mama</i>	si	<	<b>X X X</b>
<i>Ca. ovario/endometrio</i>	si	<	<b>X X</b>
<i>Radiaciones en tórax</i>	si	<	<b>X X</b>

Nos hacemos entonces partícipes interesados de programas tales como el “ Subprograma Provincial de Prevención Secundaria del Cáncer de Mama ”, adaptado del “ Programa Nacional de Control del Cáncer ” que en su edición de Abril de 1999, expuso claramente los siguientes objetivos:

Generales:

- a) Reducir la mortalidad por cáncer de mama.
- b) Dismunuir la discapacidad por cáncer de mama.
- c) Mejorar la calidad de vida y la sobrevida global de las mujeres portadoras de cáncer de mama.

Específicos:

- a) Diagnóstico de la situación del cáncer de mama.
- b) Redes de detección, diagnóstico y tratamiento por región, comprometiando a los sectores de atención primaria.
- c) Adecuar los recursos humanos.
- d) Proveer los tratamientos adecuados.
- e) Supervisar, auditar y evaluar el desarrollo del programa.

- f) Organizar un sistema de registro, control y seguimiento.
- g) Concientizar a los profesionales no relacionados para no perder oportunidades de control.
- h) Participar a todos los sectores sociales en todos los niveles de gestión del programa.
- i) Concientizar a la población sobre controles periódicos y factores de riesgo.
- j) Solventar la continuidad del programa.
- k) Estimular y solventar la investigación científica.

En la **estrategia de difusión poblacional**, se recomiendan algunos de los siguientes mensajes:

- > El cáncer de mama inicial es curable.
- > El cáncer es curable si se diagnostica precozmente.
- > El cáncer inicial no duele, no da síntomas ni signos clínicos.
- > El diagnóstico precoz, conserva la mama.
- > El autoexamen no es suficiente, debe realizar controles clínicos y radiológicos periódicos.
- > El control logra la curación del cáncer.

El ensayo clínico adecuado, consiste en contar con un equipo experimentado, con gran idoneidad en los procedimientos comentados. Ellos contribuyen a la planificación e implementación de los medios necesarios para llevar a cabo el ensayo.

El elemento central es el objetivo del estudio, y los tipos de formularios, siguen un orden o secuencia que permite evaluar la recolección de los resultados. Todo el trabajo de un procedimiento de intervención, la recolección de datos y su posterior análisis, depende del protocolo escrito.

#### A) Formularios de recolección:

- 1) de datos de estudio
- 2) hoja de registro
- 3) de respuesta

- 4) de seguimiento
- 5) otros

#### B) Banco de datos

Los pacientes son ingresados desde lugares remotos, donde se evalúan los criterios de selección, pero este procedimiento también es llevado a cabo por un organismo central con experiencia en planificación de ensayos, recolección de datos, control de calidad y computación de dichos resultados. Esta evaluación puede resultar excesiva y tomar mucho tiempo, y en la actualidad contamos con la posibilidad de integrar los llamados sistemas “data base” distribuidos, lo que permite la comunicación del “ huésped ” con la central. Esto permite el control y procesamiento instantáneo de los datos, así como la rápida exposición de las dudas, datos ausentes, incompatibles o desactualizados.

#### C) Procedimientos de control de calidad

La participación obligada de múltiples y variados centros que participarán en el estudio, obliga a monitorear el estudio, con el fin de garantizar los diversos factores que componen el programa en ejecución. Estos controles pueden ser de edición, de compatibilidad o de rango.

En el capítulo 1, punto 7 : Prevención a) detección precoz, resaltamos la importancia de los exámenes periódicos y de la mamografía en el presente y futuro de nuestras potenciales pacientes, por lo que nos repetimos:

***La contribución epidemiológica que refiere y determina los grupos de alto riesgo, es uno de los más importantes aportes de la especialidad. Esto está íntimamente relacionado con la posibilidad de la identificación precoz o temprana que conlleva el tratamiento de un estadio con mayores probabilidades de curación.***

El programa de estudios mamográficos periódicos es algo discutido, aunque el acuerdo actual es mayoritario en realizar a mujeres asintomáticas, su primer mamografía entre los 30 y 35 años, estando programadas las siguientes cada dos años entre los 40 y 50 años y anualmente después de los 50 años. Con exámenes clínicos periódicos dos veces por año, desde la pubertad.

*La mamografía, es efectiva en la disminución del índice de mortalidad en las mujeres mayores de 50 años en un orden aproximado del 30%, lo cual brinda una extraordinaria y optimista perspectiva de futuro, ya que la detección poblacional basada solamente en la edad, conduciría a la reducción global de la mortalidad en aproximadamente un 10% en los próximos años.*

De manera que creemos que la implementación de programas de autoselección de mujeres para participar en la efectiva prevención de esta tan frecuente y relevante enfermedad son:

- 1) los exámenes periódicos
- 2) la enseñanza del autoexamen mamario
- 3) el estudio mamográfico periódico correspondiente
- 4) la permanente actualización de los diferentes centros y profesionales
- 5) la absoluta necesidad de llevar a cabo los procedimientos
- 6) registrarlos
- 7) comunicarlos de manera centralizada

Esto, garantizará sin lugar a dudas los resultados beneficiosos que esperamos, para erradicar o curar definitivamente esta patología, que ha sido y es, un desafío permanente para la medicina y la humanidad.

## Capítulo 7

### Conclusiones

*El tratamiento ideal de cualquier enfermedad, es sin lugar a dudas cualquier forma de vacuna o procedimiento que evite la aparición de la misma.*

*En el tratamiento definitivo del cáncer de la mama, hasta que ésto ocurra, todos nuestros esfuerzos están dirigidos al diagnóstico precoz, es decir a detectar la enfermedad en sus comienzos, algo que se logra solamente con el conocimiento de la patología por parte de quienes la padecen, de las ventajas de la detección temprana, la visita periódica al médico o especialista, los estudios que se realizan como rutina de diagnóstico, planes de exámenes colectivos organizados en poblaciones de riesgo, etc.*

*Todo esto, puede ser conducido a través de la difusión permanente de las actualizaciones médicas y profilácticas relacionadas con la enfermedad, llegando a los medios más populares, de la manera más seria y responsable posible.*

**Bibliografía**

- 1) Adair F. – Berg G. – Joubert L. – Robbins G.F. – “ Long term follow-up of breast cancer patients: the 30-years report ”  
Cancer 33: 1145-1150 – 1974.-
- 2) Anderson D.E. – “ Genetic study of breast cancer identification of a high risk group ”  
Cancer 34 1090-1097- 1974.-
- 3) Berg J.W. – “ Clinical implications of risk factors of breast cancer ”  
Cancer – 53:589 – 1984.-
- 4) Bland K.I. – Copeland III E.M. – “ La Mama ”  
Editorial Médica Panamericana – 1995.-
- 5) Brain C. – “ Family history of breast cancer as a risk indicator for the disease ”  
Am.J. Epidemiol. – 111:301 – 1980.-
- 6) Brinton L.A.- Hoover R.- Fraumeni J.F. – “ Epidemiology of minimal breast cancer ”  
JAMA – 249 (4) – 483-487 – 1983.-
- 7) Buell D.N. – “ Potential hazards of selenium as a chemopreventive agent ”  
Semin. Oncol. 10: 311-321 – 1983.-
- 8) Chaudry M.A. – Millis R.R. – Hoskins E.O. – “ Bilateral primary breast cancer: a prospective study os disease incidence. ”  
Br. J. Surg. 71- 711-714 – 1984.-
- 9) Cornell University – “ Program on Breast Cancer and Environmental Risk Factors in New York State ( BCERF) ” – 1998.-
- 10) Dirección de Estadísticas  
Zona Sanitaria VI – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires
- 11) Feig S. – “ Radiaton risk from mammography. Is it clinically significant ? ”  
A.J.R. – 143:469 – 1984.-
- 12) Farewell B.T. – “ The combined effects of breast cancer risks factors ”  
Cancer 40:931-936 – 1977.-
- 13) Forrest A.P. – Roberts M. M. – “ Screening for breast cancer ”  
Br. Hosp. Med. – 2:18-22 – 1980.-
- 14) Gazet J.C. – “ Tamoxifen prophylaxis ”  
Lancet – i:263 – 1986.-
- 15) Graham S. – “ Alcohol and breast cancer ”  
N. England J. Med. – 316 – 19:1211-1212 – 1987.-
- 16) Haagensen C.D. – “ Enfermedades de la mama ”  
Ed. Beta - 2da. Edición – 1973.-
- 17) Harnett Donald L. - Murphy James L. – “ Introducción al análisis estadístico ”  
Addison-Wesley Iberoamericana – 1987.-
- 18) Henderson B.E. – Pike M.C. – Ross R.K. – “ Epidemiology and risk Factors ”  
Bonadonna G.(ed.): Breast Cancer: Diagnosis and Management  
New York – John Wiley – 1984.-
- 19) Henderson I.C. – “ Risk factors for breast cancer development ”  
Cancer – 7:2127 – 1993.-
- 20) Kelsey J.L. – “ A review of the epidemiology of human breast cancer ”  
Epidemiol. Rev. – 1:74 – 1979.-
- 21) Kopans D. B. – “ La Mama en Imagen ”  
Marban Libros S.L. – 1996.-
- 22) London S.J. – “ A prospective study of bening breast disease and risk of breast cancer ”  
Jama – 267:941 – 1992.-
- 23) McMahan B. – “ Age at first birth and breast cancer risk ”  
Bull World Health Organ - 43:209 - 1970

- 24) McMahan B. – Lin T.M. – Lowe C.R. – “ Lactation and cancer of de breast. A summary of an international study ”  
Bull World Health Organ – 42:185 – 1970.-
- 25) McTiernan A. – Thomas D.B. – “ Evidence for a protective effect of lactation on the risk of breast cancer in young women ”  
Am. J. Epidemiol. – 124 – 3:353-358 – 1986.-
- 26) Margossian J. – Bernardello E. – “ Mamografía ”  
Editorial Ascune Hnos. – 1994.-
- 27) Miller A.B. – Bulbrook R.D. – “ UICC: multidiciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer ”  
Int. J. Cancer – 37:173-177 – 1986.-
- 28) Page D.L. – Dupont W.D. – “ Anatomic indicators (histologic and cytologic) of increared breast cancer risk ”  
Br.Cancer Res. Treat – 28:157 – 1993.-
- 29) Pike M.C. – Henderson B.E. – Casagrande J.T. – “ Oral contraceptive use and early abortion as risks factors for breast cancer in young womens ”  
Br. J. Cancer 43:72-76 – 1981.-
- 30) Rohan T.E. – Bain C.J. – “ Diet in the etiology of breast cancer ”  
Epidemiol. Rev. 9:120 – 1987.-
- 31) Ruiz Domingo E. – “ Manual de Patología Mamaria ”  
Editorial JIMS – 1993.-
- 32) Subprograma Provincial de Prevención Secundaria del Cáncer de Mama  
Dirección Provincial de Medicina Preventiva – Dirección Patologías Prevalentes – PROGEMA  
Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires – 1999.-
- 33) Tabar L. – Gad A. – Holmberg L.H. – “ Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography ”  
Lancet – 1:829 – 1985.-
- 34) Tangrea J.A. – “ Recruitmen: A perspective for multicenter clinical trials ”  
Sestili A (ed.) : Chemoprevention Clinical Trials Publications. 85-2715.  
Bethesda, M.D., pp 44-48 - 1984.-
- 35) Torres Trujillo R. – “ Tumores de la Mama ”  
McGraw-Hill Interamericana – 1999.-
- 36) Uriburu J.V. – “ La Mama ”  
Ed. Cientifica Argentina – 1957.-
- 37) WillettW.C. – Browne M.L. – Bain C. – “ Relative weght and risk of breast cancer among premenopausal women ”  
Am. J. Epidemiol. – 122- 5:731-740 – 1985.-
- 38) Williams W.R. – Anderson D.E. – “ Genetic epidemiology of breast cancer: segregation analysis of 200 Danish pedigree ”  
Genet. Epidemiol. 1:7-20 – 1984.-
- 39) Wingo P.A. – Layde P.M. – The risk of replacement therapy ”  
JAMA – 257:209 – 1987.-
- 40) Wolfe J.N. – “ Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal patterns ”  
Cancer – 37:2486-2492 – 1976.-