



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

ANTECEDENTES FAMILIARES Y CANCERES

COLORRECTAL Y DE MAMA

**FAMILY HISTORY AND THE RISK OF COLORECTAL
AND BREAST CANCER**

Autor: Dña. Sandra Llorente Pelayo

Director: Dña. Trinidad Dierssen Sotos

Santander, Junio 2015

INDICE

1. Resumen.....	Pág. 3-4
2. Introducción.....	Pág. 5-9
3. Objetivos.....	Pág. 10
4. Metodología.....	Pág. 11-13
5. Resultados.....	Pág. 14-36
6. Discusión.....	Pág. 37- 45
7. Conclusiones.....	Pág. 46
8. Bibliografía.....	Pág. 47-50
9. Agradecimientos.....	Pág. 51

1. RESUMEN:

Antecedentes familiares y cánceres colorrectal y de mama.

Autor: Llorente S

INTRODUCCIÓN: Los antecedentes familiares (AF) de cáncer de colon (CCR) y de mama (CM) están asociados con un riesgo incrementado de cáncer en estas localizaciones. El objetivo de este estudio es analizar esta asociación y los factores que la modifican, así como la influencia de AF de otras localizaciones tumorales.

MÉTODOS: Se ha realizado un estudio de casos y controles, seleccionando casos incidentes de CCR o CM del área de influencia del hospital Valdecilla y controles elegidos al azar a partir de las listas de población asignada a dos centros de salud, emparejados por sexo y edad a los casos. Como medida de asociación se calcularon Odds Ratio (OR) ajustadas por potenciales confusores mediante regresión logística.

RESULTADOS: Globalmente los AF de cáncer duplicaron el riesgo de CCR (OR=2.08), presentando la mayor asociación los AF de CCR (OR=4.31) y digestivo (OR=2.59). No hubo asociación con otras localizaciones tumorales. Respecto al CM: el AF más fuertemente asociado fue el de CM (OR=5.28), aumentando dicha asociación en premenopáusicas y menores de 65 años. Globalmente, los AF de cáncer triplicaron el riesgo (OR=2.87). No encontramos asociación con AF en otras localizaciones.

CONCLUSIONES: Los AF de cáncer son un claro factor de riesgo para el desarrollo de CCR y CM, variando su influencia de forma importante en distintos subgrupos.

Palabras clave: antecedentes familiares, cáncer de colon, cáncer de mama.

ABSTRACT:

Family history and the risk of colorectal and breast cancer.

Author: Llorente S

BACKGROUND: Family history of colorectal and breast cancer has been associated with an increased personal risk of these cancers. The main objective is determining the association degree and the modifying factors, as well as the influence of family history of other cancers.

METHODS: We analyzed the association between family history and cancer risk by using a population-based case-control study. Cases were incident cases of colorectal and breast cancer who lived in the M. de Valdecilla Hospital area. Controls were randomly selected from lists of patients from Primary Care, matched with cases by age and sex. Odds Ratios (OR) were adjusted by the main confounding factors.

RESULTS: Concerning colorectal cancer, cancer family history is associated with a doubling of risk for colorectal cancer (OR=2.08) and this risk is greater for colorectal cancer family history (OR=4.31) and for family history of digestive tumours (OR=2.59). There is no relationship with family history of cancer in other locations. Regarding breast cancer, cancer family history almost increases the risk threefold (OR=2.87) and this risk is greater for breast cancer family history (OR=5.28), being stronger for premenopausal women and women aged below 65. There is no relationship with family history of cancer in other locations.

CONCLUSIONS: These results confirm that cancer family history is an important risk factor for colorectal and breast cancer development, with substantial variations between subgroups.

Keywords: family history, colorectal cancer, breast cancer.

2. INTRODUCCION

Cancer colorrectal

El cáncer de colon es el segundo cáncer más frecuente en los países desarrollados. Por su alta prevalencia y su repercusión en la mortalidad general (se calculan unas 694.000 defunciones al año a nivel mundial)¹, son numerosos los estudios alrededor de esta patología. Se han analizado diversos factores demográficos, ambientales y de estilo de vida como principales factores de riesgo del cáncer colorrectal, incluyéndose también en los estudios los factores hereditarios.

A nivel general se han identificado como factores de riesgo de cáncer colorrectal la dieta rica en grasas animales y pobre en fibra, el consumo de alcohol y de tabaco, la obesidad y la baja actividad física, factores hormonales y reproductivos (nuliparidad como factor de riesgo y terapia hormonal sustitutiva y anticonceptivos orales como factores protectores), las enfermedades inflamatorias intestinales y la historia familiar de cáncer colorrectal. Otros factores que se han propuesto son el consumo de café, los suplementos de ácido fólico, calcio y vitamina E como factores protectores y factores ambientales relacionados con subproductos de la desinfección del agua como factores de riesgo. Un metaanálisis² realizado en EEUU en 2013 basado en datos de 116 estudios realizados entre 1996 y 2010 señala como factores de riesgo más elevado de cáncer colorrectal la enfermedad inflamatoria intestinal y la historia familiar (en primer grado) de CCR, y como factores de riesgo moderado el IMC elevado, la ingesta de carne roja, el consumo de tabaco, la baja actividad física y el bajo consumo de vegetales y frutas. No se encuentra sin embargo asociación entre el CCR y el consumo de alcohol, la terapia de sustitución hormonal y el tratamiento con AINEs, factores que habían sido analizados en otros estudios con resultados significativos^{3,4,5}.

En este metaanálisis de 2013² se analiza la relación entre el cáncer colorrectal y la historia familiar, tomando como historia familiar de CCR la existencia de un caso de CCR en un familiar de primer grado (padre/madre, hijo/hija, hermano/hermana) y obteniendo una importante asociación (RR=1.79, IC 95%:1-60-2.02). La asociación de cáncer colorrectal e historia familiar en familiares de primer grado es conocida y ha sido demostrada por diversos estudios desde hace muchos años, de hecho en 1989 en el seno del Melbourne Colorrectal Cancer Study⁶ se obtenía ya una asociación estadísticamente significativa, otorgándose en ese estudio un riesgo relativo de 2.13 (IC 95%: 1.53-2.96). Otros estudios posteriores han corroborado estos resultados y han dado un paso más analizando la variabilidad en la asociación según el número de familiares de primer grado afectados, encontrándose en todos ellos que el riesgo relativo era mayor en los pacientes que tenían más de un familiar afectado (RR en torno a dos en los casos con un único familiar de primer grado y entre 2.75 y 3.97 para dos o más familiares de primer grado)^{7,8,9}. También diversos estudios han querido analizar si la fuerza de asociación variaba según si el familiar afectado era padre o hermano obteniéndose en la mayoría de los casos una asociación mayor en el caso de los hermanos^{10,11,12,13}. *Le Marchand et al.*¹⁰ encontraban una OR de 2.0 para padres frente a 3.1 para hermanos y *Boardman LA, et al.*¹³ un RR de 1.5 para padres frente a 2.67 para hermanos. Por el contrario *Newcomb P, et al.*⁸ observaban un mayor riesgo

en el caso de los padres que de los hermanos' si bien esta investigación difería del resto en que se había realizado exclusivamente en población femenina.

Los estudios sobre antecedentes familiares en el cáncer colorrectal también han analizado si había diferencias en el grado de asociación en función de la edad de los pacientes con el cáncer colorrectal, demostrándose que la presencia de antecedentes familiares es más común en los cánceres de inicio temprano (fundamentalmente en menores de 50 años)^{11,14}. *Fuchs Cs, et al.*⁷ encuentran que en los pacientes de menos de 45 años el riesgo relativo de CCR es de 5.27 descendiendo con la edad para acercarse a 1 en los mayores de 65 años; y *Le Marchand et al.*¹⁰ obtienen una odds ratio de 4.1 para los pacientes de menos de 55 años, de 2.9 para los pacientes de 55-64 años y de 1.9 para los de más de 56 años.

La localización del tumor también se ha visto que se relaciona de forma diferente con la historia familiar aunque hay discrepancias entre los distintos estudios. *Kune GA et al.*⁶ sobre los datos del Melbourne Colorrectal Cancer Study, y *Slattery et al.*¹⁴ realizado en población del estado de Utah, encuentran que la asociación con historia familiar es menor para los cánceres de colon que para los de recto; mientras que *Marchand et al.*¹⁰ sobre la población de Hawaii, obtiene los resultados opuestos. Por otro lado tanto *Slattery et al.* como *Marchand et al.* concuerdan en que la asociación es mayor para los cánceres del colon derecho que para los del colon izquierdo.

El tamaño del tumor también se ha visto relacionado de forma diferente con los antecedentes familiares. *Boutron et al.*¹⁵ en un estudio sobre las implicaciones de la historia familiar en la secuencia adenoma-carcinoma, observa cómo en los pacientes con adenomas de pequeño tamaño y en los pacientes sin pólipos la asociación con historia familiar es igual, mientras que en los pacientes con adenomas de mayor tamaño hay mayor frecuencia de antecedentes familiares de CCR.

Finalmente, algunos de los estudios sobre herencia familiar en el cáncer colorrectal han ampliado su margen de búsqueda intentando relacionarlo con historia familiar de cánceres en otras localizaciones. *Boutron et al.*¹⁵ encontraron que tanto la historia familiar de CCR como la historia familiar de otros cánceres era más frecuente en los pacientes con cáncer colorrectal que en los controles poblacionales. Concretamente la historia familiar de otros cánceres se dio en el 35.7% de los casos frente al 21.4% de los controles ($p < 0.001$). Estos cánceres fueron sobretodo otros tipos de tumores digestivos, tumores de mama y útero y tumores pulmonares. Contrario a esto fue el resultado obtenido por el grupo de trabajo de *Centonze S. Et al.*¹⁶ quienes en su estudio no encontraron un aumento del riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con historia familiar de otros tumores que no fueran del área digestiva. En esta misma línea, *Boardman et al.*¹³ en su estudio sobre pacientes con CCR obtuvieron un aumento del riesgo de CCR pero no de otros cánceres en los familiares de estos pacientes.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres y una importante causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados. En Europa en el año 2012 se detectaron 464.000 nuevos casos de cáncer de mama siendo el cáncer más frecuente seguido del cáncer colorrectal, el cáncer de próstata y el cáncer de pulmón. En cuanto a mortalidad, es la tercera causa de muerte por cáncer detrás de pulmón y colon, causando 131.000 muertes en el año 2012¹⁷.

Entre los factores de riesgo más importantes de cáncer de mama se encuentran la edad, la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad o el primer embarazo a edad tardía, la obesidad en postmenopausicas, la historia familiar de cáncer de mama, características histológicas del tejido mamario benigno, determinados patrones mamográficos, factores hormonales exógenos y consumo de alcohol¹⁸. Todos estos factores de riesgo han sido ampliamente estudiados y explican una parte importante del total de casos de cáncer de mama, aunque no su totalidad. En la actualidad hay sobre todo dos vías de investigación al respecto, una sobre los genes de susceptibilidad y otra sobre los carcinógenos mamarios ambientales procedentes de la contaminación y de productos comercializados: compuestos orgánicos persistentes (PCBs, DDT), hidrocarburos aromáticos policíclicos, solventes orgánicos, etc.¹⁹

La historia familiar de cáncer de mama como factor de riesgo se ha estudiado ampliamente durante décadas y en la actualidad es uno de los pilares que guían el manejo del cribado de esta patología. Está ampliamente aceptado que las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama tienen un riesgo más elevado de padecer cáncer de mama, hecho que ha sido demostrado por numerosos estudios usando distintos tipos de diseños. No obstante, dentro de este aumento del riesgo, hay una serie de variables que influyen: tipo de lazo familiar, número de familiares afectados, edad de desarrollo del tumor, etc. *Hulka Bs*¹⁸, en el año 1996, demuestran que el riesgo de cáncer de mama es más alto en los familiares de las mujeres con cáncer de mama que en los controles y que este riesgo aumenta con la disminución de la edad de diagnóstico del caso índice, la existencia de otros familiares afectados y la existencia de cáncer de mama bilateral en el caso índice. En esta misma línea *Pharoah PD, et al.*²⁰ en un metaanálisis basado en 72 estudios encuentran que el riesgo relativo de cáncer de mama para mujeres con un familiar afecto es de 1.9 (IC 95% 1.7-2.0), variando de 2.1 si se trata de un familiar de primer grado a 1.5 si es de segundo grado. También establecen diferencias en función de si el familiar afectado es madre, hermana, hija o madre+hermana, obteniendo unos RR de 2.0, 2.3, 1.5 y 3.6 respectivamente. De estos datos deduce que no hay grandes diferencias entre madre o hermana, que hay menos casos en las hijas (probablemente por la influencia de la edad) y que el riesgo es mayor si el número de familiares de primer grado afectados es mayor, concordando con lo dicho por *Hulka Bs*¹⁸. El estudio también demuestra que el riesgo aumenta en las pacientes con cánceres de menos de 50 años y cuando alguno de los familiares es diagnosticado antes de esa edad. Otro análisis de 2001 basado en 52 estudios epidemiológicos llevado a cabo por el *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*²¹, obtiene resultados ciertamente similares a los ya aportados por los estudios anteriores. En su análisis el riesgo aumenta con el número de familiares de primer grado afectados: las ratios fueron de 1.8 (IC 99% 1.69-1.91) para las mujeres con

un familiar afecto, 2.93 (2.36-3.64) para las mujeres con dos familiares afectados y 3.90 (2.03-7.49) para las mujeres con tres o más familiares afectados. No encuentran diferencias importantes en función de si el familiar afecto es la hermana o la madre. Coinciden también con *Pharoah et al.*²⁰ en que el riesgo es mayor en las pacientes con cánceres a edad más joven y cuando los familiares tienen formas de cáncer de inicio temprano.

Todos estos estudios que se han venido realizando durante muchos años en la actualidad se han visto desplazados por estudios mucho más orientados a la genética que hay detrás de la heredabilidad familiar. A día de hoy se conocen aproximadamente 100 genes cuyas mutaciones predisponen a uno o más tipos de cáncer²². En el caso concreto del cáncer de mama, desde el descubrimiento en 1994 del BRCA1 y poco después del BRCA2 se ha avanzado mucho en la genética del cáncer. Estos dos genes se heredan de forma autosómica dominante con una penetrancia del 80%²³ y son los responsables fundamentales de los cánceres de mama hereditarios que se dan por lo general a una edad más temprana y con un fenotipo más agresivo. Su descubrimiento y análisis ha supuesto un avance muy importante de cara a un mejor diagnóstico y manejo de las mujeres con mutaciones en estos genes pero es importante tener en cuenta que solo suponen aproximadamente un 40% de todos los cánceres de mama con fuerte historia familiar²⁴. El resto del porcentaje lo forman otros genes asociados con un riesgo moderado-bajo de cáncer de mama, algunos de ellos conocidos y otros aún por conocer, y que componen un modelo de herencia poligénica.

A día de hoy conocemos la implicación en el cáncer de mama de genes de alta penetrancia responsables de los síndromes hereditarios (BRCA1, BRCA2, PTEN y P53), genes implicados en la reparación del DNA que confieren un riesgo moderado de cáncer de mama (CHECK2, ATM, BRIP1 (FANCI), PALB2 (FANCD1) y RAD51C (FANCD2) y alelos de baja penetrancia que se han identificado gracias a estudios GWAS9. Actualmente solo se utilizan en la práctica clínica los genes de alta penetrancia aunque en un futuro puede que se amplíen, teniéndose en cuenta la herencia poligénica a la hora de plantear el cribado²⁵⁻²⁶⁻²⁷

Es conocido que las mujeres con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y cáncer de ovario así como otros tipos de cánceres. En las mujeres con mutaciones deletéreas en BRCA1 el riesgo de cáncer de mama a los 70 años se estima en torno al 40-87% y el de ovario en torno a 16-68% según los datos aportados por Barnes et al.²⁸ En las mujeres con mutaciones en BRCA2 el riesgo está en torno al 40-84% para cáncer de mama y 11-27% para cáncer de ovario. La penetrancia de estos genes varía con la edad de desarrollo del tumor. Los datos aportados por Antoniou et al.²⁹ son bastante similares: en las mujeres con mutaciones en el BRCA1 el riesgo de cáncer de mama a los 70 años que obtienen es de un 65% (44-78%) y de un 39% (18-54%) para cáncer de ovario. En cuanto a mutaciones en el BRCA2 los valores estimados fueron del 45% (31-56%) para mama y del 11% (2.4-19%) para ovario. También observaron que el riesgo era dependiente de la edad pero solo para el BRCA1, no para el BRCA2.

La relación entre genes BRCA y cáncer de mama y ovario es clara por ello sería lógico encontrar en las pacientes con importante historia familiar de cáncer de ovario un

aumento del riesgo de cáncer de mama y viceversa. Respecto a otros tipos de cánceres relacionados con el BRCA cabe citar el cáncer de trompas de Falopio y de peritoneo³⁰, el cáncer de páncreas³¹ y el cáncer de próstata en hombres³². En hombres con mutaciones en el BRCA2 se ha visto un aumento del riesgo de cáncer de mama, páncreas y próstata³³

A pesar de todos estos datos y de todos los estudios que se han hecho al respecto, la realidad es que muchas de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama que se realizan test genéticos no tienen mutaciones en BRCA1/BRCA2³⁴. En estas mujeres también se han hecho algunos estudios específicos que han demostrado que el riesgo de cáncer de mama en ellas es cuatro-cinco veces más frecuente que en la población general, aunque el conocimiento es mucho menor que en las pacientes con mutaciones de los genes BRCA.

3. OBJETIVOS

A lo largo de los años numerosos estudios han demostrado la implicación de los antecedentes familiares en el desarrollo de cáncer colorrectal y de mama con resultados variables en función de la población de estudio, el tipo de antecedente familiar, la edad, etc. El objetivo principal de este estudio es analizar el grado de asociación que existe en la población de Cantabria entre los antecedentes familiares de cáncer y el desarrollo de cáncer colorrectal y de mama. También se persigue como objetivo dilucidar la relación de estos dos tumores con los antecedentes familiares de tumores de otras localizaciones, relación que no ha quedado suficientemente aclarada dentro del panorama científico actual.

4. METODOLOGIA

Diseño del estudio

Se trata de un diseño de casos y controles desarrollado en el seno del estudio MCC que es un estudio multicaso-control poblacional llevado a cabo en España entre septiembre de 2008 y diciembre de 2013 impulsado por el Instituto de Salud Carlos III y el CIBER de Epidemiología y Salud Pública y financiado por el CIBERESP y el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) entre otras agencias de financiación. En el estudio MCC participan doce provincias de once comunidades autónomas entre las que figura Cantabria, que es la comunidad de donde se han recogido los datos para el estudio

En el marco del MCC se recogen datos sobre los factores ambientales y genéticos asociados con los tumores colorrectales, de mama, de esófago, de próstata y leucemias linfáticas crónicas (LLC). El presente estudio versa sobre los datos relativos a los cánceres colorrectal y de mama. Esta selección se ha hecho en base a que son los dos tumores de mayor prevalencia en nuestro medio lo que permite obtener un mayor volumen de datos sobre el que trabajar, algo importante al tratarse de una población poco extensa como la de la comunidad de Cantabria. Por otro lado son dos tumores en los que se ha observado importante agregabilidad familiar susceptible de ser estudiada.

Selección de los casos y controles

La selección de casos y controles para el estudio se hace a partir de la población de Cantabria concretamente del área de influencia del Hospital Marqués de Valdecilla.

Para la selección de casos se consideraron pacientes de entre 20 y 85 años recientemente diagnosticados de cáncer colorrectal o de mama (casos incidentes), con tumor histológicamente confirmado y residentes en el área de influencia del hospital Valdecilla, como mínimo 6 meses antes de la selección. Aquellos pacientes con impedimentos para la comunicación (mentalmente incapacitados, con problemas de habla), físicamente incapacitados o con diagnóstico previo de cáncer de la misma localización, fueron excluidos del estudio.

Para la identificación de los casos de cáncer colorrectal se acudió a la plantilla de programación quirúrgica y a los listados de admisiones de Urgencias. Para recuperar posibles pérdidas se revisaron los listados de Anatomía Patológica y del servicio de Gastroenterología. También se revisaron los listados de los pacientes de Oncología Médica. Los casos identificados de esta forma fueron invitados a participar en el estudio vía telefónica o aprovechando alguna cita médica.

Los casos de cáncer de mama fueron identificados a través de las listas quirúrgicas de los servicios de Ginecología y Cirugía General. Para identificar a aquellos casos no operables y las posibles pérdidas se recogieron los listados de Anatomía Patológica y se contó con la colaboración de los servicios implicados en el tratamiento. Los casos encontrados fueron invitados a participar en el estudio del mismo modo que los casos de CCR.

Los controles poblacionales fueron seleccionados al azar a partir de las listas de población asignada a los médicos de familia de los Centros de Atención Primaria escogidos para el estudio, emparejados por sexo y edad a los casos. Los criterios de inclusión para los controles fueron edad entre 20-85 años y residencia dentro del área de influencia del hospital Valdecilla, como mínimo 6 meses antes de la selección, quedando excluidos del estudio aquellos controles con impedimentos para la comunicación (mentalmente incapacitados, con problemas de habla) o físicamente incapacitados para participar en el estudio.

Para reclutar a los controles se les llamó por teléfono en nombre de su médico de familia y se les invitó a concertar una cita para la entrevista y la recogida de muestras en el Centro de Atención Primaria. Para cada control se seleccionaron al azar 5 personas emparejadas por edad, sexo y área hospitalaria que se intentaron contactar telefónicamente hasta un máximo de 5 veces en diferentes momentos del día. Si el contacto con la primera de estas 5 personas no era posible se pasaba a la siguiente persona de la lista.

Tasa de respuesta

La tasa de respuesta fue calculada dividiendo los sujetos entrevistados entre el total de sujetos, incluidos los que rechazaron participar. A nivel nacional para los casos esta tasa fue 68% en cáncer de colon y 71% en cáncer de mama y para los controles 53% de media, variando según las comunidades (ratio de 30-77%). En el 22% de los sujetos el contacto telefónico no fue posible debido a errores en el número de teléfono o a ausencia de respuesta.

Recogida de la información

La información sobre la exposición fue recogida a través de un cuestionario estructurado e informatizado administrado por entrevistadores entrenados durante una entrevista personal de aproximadamente 70 minutos de duración (rango de 30-130). Estos cuestionarios incluyeron información sobre factores socio-demográficos, historia personal y datos antropométricos, tabaquismo, ocupación, actividad física, historia residencial y consumo y uso del agua, historia médica y uso de fármacos, hábitos de tomar el sol y hábitos de sueño, productos de higiene y cosméticos, historia médica, historia familiar, medida del contorno de la cintura y cadera y longitud de los dedos y sintomatología. Además en el seno del MCC también se pasó un cuestionario de dieta y se recogieron muestras biológicas para la utilización de biomarcadores.

La información recogida sobre la historia familiar incluía a padres, hermanos, hijos, abuelos y tíos de los casos y los controles poblacionales. Los datos que se reclutaron fueron el sexo, el lugar de nacimiento, la edad o la edad de fallecimiento y la causa de muerte en caso de que no estuviera vivo, si padece o padeció cáncer, algún tumor maligno o diabetes y el tipo de tumor que era, la edad de diagnóstico y el hospital en que fue tratado.

Análisis estadístico

La descripción de las variables cuantitativas se ha expresado como media y desviación estándar (DE) y la de variables cualitativas con porcentajes.

Para evaluar la asociación entre antecedentes familiares de cáncer (valorado globalmente y según localización) y el desarrollo de cancer colorrectal o de mama se ha utilizado como medida de fuerza de asociación la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%, estimada mediante regresión logística incondicional. Las variables de ajuste en el análisis han sido, en ambos tipos de tumores: sexo, edad, área de residencia, nivel educativo, tabaquismo e IMC. Para el cáncer de mama se han añadido además en el ajuste: edad al primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos, consumo de anticonceptivos orales y menopausia. Todos los análisis se han realizado a dos colas con un nivel de significación de 0.05. El paquete estadístico utilizado para el análisis ha sido el STATA vs 12.0.

5. RESULTADOS

Descripción de la muestra

En este estudio participan un total de 293 casos (151 casos de cáncer colorrectal y 142 casos de cáncer de mama) y 378 controles, de edades entre 20 y 85 años y residentes en el área de influencia del Hospital Marqués de Valdecila (Cantabria).

Comenzando por el subgrupo de cáncer colorrectal, la tabla 1 muestra las principales características descriptivas de la distribución de casos y controles. Respecto al sexo, 99 casos (65.56%) y 188 controles (52.96%) son varones y 52 casos (34.44%) y 167 controles (47.04%) son mujeres, presentando una media de edad muy similar, de 65 años en los casos y 62 años en los controles. Al valorar estilos de vida como dieta, alcohol o tabaco, ambos grupos presentan también una similar distribución en cuanto a IMC, consumo de carne, de fruta y de verduras. Respecto al tabaquismo, 21 casos (13.91%) y 88 controles (24.79%) son fumadores, 74 casos (49.01%) y 98 controles (27.61%) son exfumadores y 56 casos (37.09%) y 121 controles (34.08%) nunca han fumado. La media de consumo de alcohol es de 36 g/día en los casos y 17 g/día en los controles y la media de consumo energético de 1994 kcal/día en los casos y 1846 kcal/día en los controles.

El nivel educativo se distribuye de la siguiente forma en casos y controles: 29 casos (19.21%) y 58 controles (16.34%) no tienen estudios primarios, 57 casos (37.75%) y 121 controles (34.08%) tienen estudios primarios, 39 casos (25.83%) y 108 controles (30.32%) tienen estudios secundarios y 26 casos (17.22%) y 68 controles (19.15%) cuentan con estudios universitarios.

Respecto a los antecedentes familiares, 37 casos (24.67%) y 29 controles (8.17%) presentan AF de cáncer colorrectal en familiares de primer grado, 1 caso (0.67%) y ningún control (0.00%) presentan AF de segundo grado y 5 casos (3.33%) y 3 controles (0.85%) presentan AF de otros grados. La ausencia de AF de cáncer la refieren 107 casos (71.33%) y 323 controles (90.99%).

Respecto al cáncer de mama (tabla 2), en este estudio sólo se han incluido mujeres. La edad media de los casos es de 53 años frente a los 55 años de los controles, sin que existan diferencias significativas ($p=0.1833$). Los grupos presentan también una similar distribución en cuanto a IMC, consumo de carne, consumo de fruta y consumo de verduras. Respecto al tabaquismo 36 casos (25.53%) y 44 controles (23.40%) son fumadoras, 44 casos (31.32%) y 31 controles (16.49%) exfumadoras y 61 casos (43.26%) y 113 controles (60.11%) nunca han fumado. En cuanto al consumo de alcohol, la media de los casos es de 9.26 g/día y la media de los controles 5.21 g/día. El consumo de calorías es de media 1851 kcal/día en los casos y 1684 kcal/día en los controles.

En cuanto al nivel educativo, entre los controles la proporción de mujeres con bajo nivel de instrucción triplica la de los casos (19.68% frente a 6.38%). No observan diferencias importantes en el resto de niveles educativos.

Por último, respecto a los antecedentes familiares, 14 casos (10.07%) y 12 controles (6.38%) presentan AF de cáncer de mama en familiares de primer grado, 5 casos (3.60%) y ningún control (0.00%) presentan AF de segundo grado y 14 casos (10.07%) y 3 controles (1.60%) presentan AF de otros grados. La ausencia de AF de cáncer la refieren 106 casos (76.26%) y 173 controles (92.02%).

Influencia de los antecedentes familiares de cáncer sobre el desarrollo de cáncer colorrectal

Los resultados del análisis estadístico se presentan tanto a nivel general como según el tipo de antecedente familiar (primer grado/otros grados).

En la relación entre antecedentes familiares (AF) de cáncer y riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal se observa que los AF de cáncer duplican el riesgo de desarrollo de CCR (OR=2.08). Al estratificar por potenciales confusores, se observa que tanto en varones (OR=2.73) como en el subgrupo de población con sobrepeso/obesidad (OR=2.35) aumenta discretamente la fuerza de asociación, manteniéndose la significación estadística (Tabla 3).

Analizando separadamente los AF de primer grado se mantiene la asociación observada en el análisis global (OR=2.06). Sin embargo, al estratificar por potenciales factores de confusión la fuerza de asociación aumenta en los varones (OR=2.83) y en la población con sobrepeso/obesidad (OR=2.41), manteniéndose la significación estadística. Al analizar la influencia de otros AF de cáncer (segundo o tercer grado) se observa que aumentan de forma importante el riesgo de CCR en la subpoblación de menores de 65 años, aunque la estimación presenta un amplio intervalo de confianza (OR=16.02(1.56-164.47)) (Tabla 4).

Al evaluar la influencia de antecedentes familiares de distintos tipos de cáncer, se observa en primer lugar que los AF de CCR cuadruplican el riesgo de desarrollo de CCR (OR=4.31). Estratificando los datos por sexo, el riesgo es mayor para los varones (OR=4.92), que para las mujeres (OR=3.99); y por edades, el riesgo es mayor en la población menor de 65 años (OR=5.35), que en los mayores (OR=3.48). Al estratificar por IMC se observa como la fuerza de asociación aumenta mucho en la población sin sobrepeso (OR=9.04), manteniéndose en todo momento la significación estadística (Tabla 5).

Si los datos se analizan en base al tipo de antecedente familiar se observa que tener AF de CCR en familiares de primer grado mantiene la asociación observada anteriormente (OR=4.03), aumentando discretamente en los varones (OR=4.54), en menores de 65 años (OR=5.39) y en los más delgados (OR=6.78) manteniéndose en todos los casos la significación estadística. También se observa que los AF de CCR en familiares de más de primer grado multiplican por 7 el riesgo de CCR (OR=7.10). Esta asociación aumenta especialmente en mayores de 65 años (OR=26.83), si bien en ambos casos, el IC es muy amplio (Tabla 6).

Siguiendo con tumores de localización digestiva, no se encuentra relación con los antecedentes familiares de cáncer de estómago (Tabla 7) tomados globalmente ni

tampoco si se analizan los datos en función de los distintos grados de familiaridad (Tabla 8).

Al analizar globalmente los antecedentes familiares de cáncer digestivo y el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal se puede ver que duplican el riesgo de desarrollo de CCR (OR=2.59). Al estratificar por grupo de edad se observa una modificación del efecto de los AF, que multiplican por 4 el riesgo en los más jóvenes, mientras que lo aumenta un 71% en los mayores de 65 años. Por último, tanto en mujeres (OR=2.90) como en la población sin sobrepeso (OR=2.86) aumenta discretamente la asociación, manteniéndose la significación estadística (tabla 9).

Analizando los datos en función del tipo de antecedente familiar se observa que los AF de cáncer digestivo en familiares de primer grado multiplican por 2.7 el riesgo de CCR y que esta fuerza de asociación aumenta de forma importante en el subgrupo de <65 años (OR=3.72) y más discretamente en los varones (OR=2.89) y en aquellos con IMC<25(OR=3.02), manteniéndose la significación (Tabla 10).

Respecto a la relación entre antecedentes familiares de cáncer de mama y el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal no se encuentra asociación significativa ni a nivel general (Tabla 11) ni al analizar los datos en función del tipo de antecedente familiar (Tabla 12).

Tampoco los antecedentes familiares de cáncer de próstata se asocian al desarrollo de cáncer colorrectal (Tablas 13 y 14).

Finalmente en la relación entre antecedentes familiares de leucemia y riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal se observa que los AF de leucemia multiplican por 6 el riesgo de desarrollo de CCR (OR=6.55). Al estratificar por posibles factores de confusión, se observa que tanto en mujeres (OR=30.63) como en la población de menos de 65 años (OR=26.79) aumenta notablemente la fuerza de asociación, manteniéndose la significación estadística, si bien en ambos casos los intervalos de confianza son muy amplios (Tabla 15).

Analizando los datos en función del tipo de antecedente familiar se observa que los AF de leucemia en familiares de primer grado, aumentan la fuerza de asociación observada en el análisis global, multiplicando por 8 el riesgo de CCR (OR=8.17) (Tabla 16).

Influencia de los antecedentes familiares de cáncer sobre el desarrollo de cáncer de mama

En el análisis de la influencia de los antecedentes familiares de cáncer se presentan los resultados para cáncer de cualquier localización y para tumores hormono-dependientes (mama y próstata) tanto a nivel general como según el tipo de antecedente familiar (primer grado/otros grados). Para el resto de localizaciones tumorales, dado el bajo tamaño muestral existente en la mayoría de los estratos, los resultados se presentan únicamente a nivel general.

En la relación entre antecedentes familiares de cáncer y riesgo de desarrollo de cáncer de mama los AF de cáncer prácticamente triplican el riesgo de desarrollo de cáncer de mama (OR=2.87). Al estratificar por potenciales confusores, se observa que en las mujeres de menos de 65 años (OR=4.52), en las premenopáusicas (OR=8.16) y en las mujeres con sobrepeso/obesidad (OR=4.12), aumenta notablemente la fuerza de asociación, manteniéndose la significación estadística. Se observa también que la fuerza de asociación es mayor en la subpoblación de mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales I y II (OR=6.16), con significación estadística (Tabla 17). Si se analizan los datos en función de tipo de antecedente familiar los de primer grado duplican el riesgo (OR=2.44), aumentando de forma importante esta asociación en los subgrupos más jóvenes (OR=28.14), en tumores diagnosticados en estadios iniciales (OR=5.15) y cáncer ductal (OR=3.81). Respecto a los AF de 2º o 3er grado de cáncer aumentan de forma importante la asociación tanto globalmente (OR=20.07), como en los subgrupos de premenopáusicas (OR=36.42), estadios iniciales (OR=51.02), cáncer ductal (OR=94.99) y estrógenos+(21.01). si bien en todos estos casos con IC muy amplios (Tabla 18).

Respecto a la relación entre antecedentes familiares de cáncer de mama y riesgo de desarrollo de cáncer de mama se observa que multiplican por 5 el riesgo de desarrollo de cáncer de mama (OR=5.28). Al estratificar por potenciales confusores, se puede ver que tanto en las mujeres premenopáusicas (OR=12.93) como en el subgrupo de población sin sobrepeso (OR=18.40) aumenta notablemente la fuerza de asociación, manteniéndose la significación estadística. (Tabla 19). Analizando los datos por el tipo de antecedente familiar no se observa asociación con los de primer grado, mientras que los AF de más de primer grado multiplican por 5 el riesgo (OR=5.28), aumentando esta asociación de forma importante en mujeres sin sobrepeso (OR=52.93), en premenopausicas (OR=19.33), de localización ductal (OR=10.13) y con receptores estrogénicos positivos (OR=13.09) (Tabla 20).

En la relación entre antecedentes familiares de cáncer de próstata y riesgo de desarrollo de cáncer de mama se observa que los AF de cáncer de próstata aumentan el riesgo de cáncer de mama en la población de mujeres mayores de 65 años (OR=16.13) y, aunque con menor fuerza de asociación en el caso de las mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales I y II (OR=4.31) (Tabla 21). Analizando los datos según el tipo de antecedente familiar, se observa que los AF de primer grado multiplican por 9 el riesgo de cáncer de mama en mujeres con tumores ERB2+ (OR=9.92) (Tabla 22).

No se encuentra asociación significativa en la relación entre antecedentes familiares de cáncer colorrectal (Tabla 23) o de estómago (Tabla 24) y el desarrollo de cáncer de mama. Sin embargo, al analizar globalmente los antecedentes familiares de cáncer digestivo y el desarrollo de cáncer de mama, aunque no se observa asociación a nivel general, sí se encuentra un asociación significativa en las mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos I y II (OR=2.93) (Tabla 25).

Finalmente en la relación entre antecedentes familiares de leucemia y riesgo de desarrollo de cáncer de mama tampoco asociación significativa (Tabla 26).

Tabla 1. Descripción de la población de estudio de CCR: casos y controles

Variable	Casos	Controles	P
Sexo			0.009
Hombre	99 (65.56%)	188 (52.96%)	
Mujer	52 (34.44%)	167 (47.04%)	
Edad, media±DE	65.28 ± 10.17	61.62 ± 10.99	0.0005
AF de CCR			<0.001
No AF de CCR	107 (71.33%)	323 (90.99%)	
Primer grado	37 (24.67%)	29 (8.17%)	
Segundo grado	1 (0.67%)	0 (0.00%)	
Otros grados	5 (3.33%)	3 (0.85%)	
Nivel educativo, n (%)			0.595
Menos de primarios	29 (19.21%)	58 (16.34%)	
Primarios	57 (37.75%)	121 (34.08%)	
Secundarios	39 (25.83%)	108 (30.32%)	
Universidad	26 (17.22%)	68 (19.15%)	
Tabaquismo, n (%)			<0.0001
Nunca	56 (37.09%)	169 (47.61%)	
Ex-fumador	74 (49.01%)	98 (27.61%)	
Fumador	21 (13.91%)	88 (24.79%)	
IMC, n (%)			0.229
Bajo peso	7 (4.64%)	8 (2.25%)	
Normal	52 (34.44%)	130 (36.62%)	
Sobrepeso	70 (46.36%)	147 (41.41%)	
Obesidad	22 (14.57%)	70 (19.72%)	
Consumo energético total, media±DE(kcal/día)	1994.38 ± 666.24	1846.28 ± 640.31	0.0346
Consumo de alcohol, media±DE (g/día)	36.25 ± 44.04	17.16 ± 25.59	<0.0001
Consumo de carne roja, media±DE (g/día)	32.86 ± 32.06	28.79 ± 23.05	0.1478
Consumo de fruta, media±DE (g/día)	306.88 ± 206.85	313.08 ± 219.85	0.7905
Consumo de verduras, media±DE(g/día)	123.19 ± 65.09	135.78 ± 92.46	0.1729

Tabla 2. Descripción de la población de estudio de cáncer de mama: casos y controles

Variable	Casos	Controles	P
Edad, media±DE	53.66 ± 12.03	55.51 ± 12.77	0.1833
AF de cáncer mama			<0.001
No AF cáncer	106 (76.26%)	173 (92.02%)	
Primer grado	14 (10.07%)	12 (6.38%)	
Segundo grado	5 (3.60%)	0 (0.00%)	
Otros grados	14 (10.07%)	3 (1.60%)	
Nivel educativo, n (%)			0.007
Menos de primarios	9 (6.38%)	37 (19.68%)	
Primarios	48 (34.04%)	60 (31.91%)	
Secundarios	52 (36.88%)	55 (29.26%)	
Universidad	32 (22.70%)	36 (19.15%)	
Tabaquismo, n (%)			0.002
Nunca	61 (43.26%)	113 (60.11%)	
Ex-fumador	44 (31.21%)	31 (16.49%)	
Fumador	36 (25.53%)	44 (23.40%)	
IMC, n (%)			0.255
Bajo peso	2 (1.42%)	8 (4.26%)	
Normal	76 (53.90%)	92 (48.94%)	
Sobrepeso	46 (32.62%)	56 (29.79%)	
Obesidad	17 (12.06%)	32 (17.02%)	
Consumo energético total, media±DE(kcal/día)	1851.38 ± 570.48	1684.43 ± 579.39	0.0190
Consumo de alcohol, media±de (g/día)	9.26 ± 14.80	5.21 ± 9.40	0.0064
Consumo de carne roja, media± DE (g/día)	25.70 ± 17.30	23.41 ± 19.22	0.3129
Consumo de fruta, media± DE (g/día)	330.18 ± 213.89	337.96 ± 216.91	0.7692
Consumo de verduras, media± DE (g/día)	172.72 ± 132.29	159.63 ± 101.57	0.3577

Tabla 3. Relación entre antecedentes familiares de cáncer y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	P
GLOBAL		Sí	102 (70.83%)	174 (52.73%)	2.08 (1.35-3.21)	0.0010
		No	42 (29.17%)	156 (47.27%)		
SEXO	Hombres	Sí	69 (74.19%)	92 (51.69%)	2.73 (1.54-4.84)	0.0006
		No	24 (25.81%)	86 (48.31%)		
	Mujeres	Sí	33 (64.71%)	82 (53.95%)	1.54 (0.76-3.13)	0.2313
		No	18 (35.29%)	70 (46.05%)		
EDAD	<65 años	Sí	47 (68.12%)	83 (48.26%)	2.08 (1.11-3.90)	0.0230
		No	22 (31.88%)	89 (51.74%)		
	>=65 años	Sí	55 (73.33%)	91 (57.99%)	2.11 (1.12-3.98)	0.0206
		No	20 (26.67%)	67 (42.41%)		
IMC	<25	Sí	37 (67.27%)	67 (52.34%)	1.64 (0.79-3.40)	0.1827
		No	18 (32.73%)	61 (47.66%)		
	>=25	Sí	65 (73.03%)	107 (52.97%)	2.35 (1.34-4.11)	0.0029
		No	24 (26.97%)	95 (47.03%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 4. Relación entre grado de antecedente familiar de cáncer y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	P
GLOBAL		No AF	42 (29.17%)	156 (47.27%)	1.00	0.0013
		1er grado	94 (65.28%)	164 (49.70%)	2.06 (1.33-3.20)	
		Otros	8 (5.56%)	10(3.03%)	2.33(0.83-6.59)	
SEXO	Hombres	No AF	24 (25.81%)	86 (48.31%)	1.00	0.0005
		1er grado	63 (67.74%)	82 (46.07%)	2.83 (1.58- 5.07)	
		Otros	6(6.45)	10 (5.62)	2.00 (0.62- 6.40)	
	Mujeres	No AF	18 (35.29%)	70 (41.92%)	1.00	0.2890
		1er grado	31 (60.78%)	82 (49.10%)	1.47(0.72-2.99)	
		Otros	2 (3.92)	0 (0,00%)	-	
EDAD	<65 años	No AF	22 (31.88%)	89 (51.74%)	1.00	0.0497
		1er grado	42 (60.87%)	82 (47.67%)	1.89 (1.00- 3.58)	
		Otros	5(7.25%)	1 (0.58%)	16.02 (1.56-164.47)	
	>=65 años	No AF	20 (26.67%)	67 (42.41%)	1.00	0.0157
		1er grado	52 (69.33%)	82 (51.90%)	2.20 (1.16-4.18)	
		Otros	3 (4.00%)	9(5.70%)	1.23 (0.28- 5.44)	
IMC	<25	No AF	18 (32.73%)	61 (47.66%)	1.00	0.2521
		1er grado	34 (61.82%)	66 (51.56%)	1.54 (0.74-3.21)	
		Otros	3 (5.45%)	1(0.78%)	7.89 (0.65- 95.47)	
	>=25	No AF	24 (26.97%)	95 (47.03%)	1.00	0.0025
		1er grado	60 (67.42%)	98 (48.51%)	2.41 (1.36-4.26)	
		Otros	5(5.63%)	9(4.46%)	1.76 (0.52 - 5.97)	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 5. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de colon y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	P
GLOBAL		Sí	43 (28.67%)	32 (9.01%)	4.31 (2.52-7.36)	0.0000
		No	107 (71.33%)	323 (90.99%)		
SEXO	Hombres	Sí	31 (31.63%)	18 (9.57%)	4.92 (2.48-9.73)	0.0000
		No	67 (68.37%)	170 (90.43%)		
	Mujeres	Sí	12 (23.08%)	14 (8.38%)	3.99 (1.59- 10.05)	0.0033
		No	40 (76.92%)	153 (91.62%)		
EDAD	<65 años	Sí	19 (24.36%)	16 (9.41%)	5.35 (2.43-11.77)	<0.001
		No	59 (75.64%)	154 (90.59%)		
	>=65 años	Sí	24 (33.33%)	16 (8.65%)	3.48 (1.56-7.72)	<0.002
		No	48 (66.67%)	169 (91.35%)		
IMC	<25	Sí	18 (31.03%)	10 (7.25%)	9.04 (3.31-24.70)	<0.001
		No	40 (68.97%)	128 (92.75%)		
	>=25	Sí	25 (27.17%)	22 (10.14%)	3.35 (1.74-6.44)	0.0003
		No	67 (72.83%)	195 (89.86%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador ,IMC

Tabla 6. Relación entre grado de antecedente familiar de cáncer de colon y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	107 (71.73%)	323 (90.99%)	1.00	
		1er grado	37 (24.67%)	29 (8.17%)	4.03 (2.30-7.08)	0.0000
		Otros	6(4.00%)	3(0.85)	7.10 (1.68-30.03)	0.0078
SEXO	Hombres	No AF	67 (68.37%)	170 (90.43%)	1.00	
		1er grado	26 (26.53%)	16 (8.51%)	4.54 (2.20-9.35)	<0.001
		Otros	5(28.53%)	2(1.06%)	8.02 (1.45- 44.29)	0.017
	Mujeres	No AF	40 (76.92%)	153 (91.62%)	1.00	
		1er grado	11 (21.15%)	13 (7.78%)	4.20 (1.61 10.98)	0.003
		Otros	1 (1.92%)	1(0.60%)	2.32 (0.13- 42.37)	0.569
EDAD	<65 años	No AF	48 (66.67%)	169 (91.35%)	1.00	
		1er grado	21 (29.17%)	14 (7.57%)	5.39 (2.35-12.36)	0.0001
		Otros	3(4.17%)	2(1.08%)	5.13(0.71-37.28)	0.1060
	>=65 años	No AF	59 (75.64%)	154 (90.59%)	1.00	
		1er grado	16 (20.51%)	15 (8.82%)	2.78 (1.20- 6.41)	0.0167
		Otros	3 (3.85%)	1(0.59%)	26.83 (1.97-365.09)	0.0135
IMC	<25	No AF	40 (68.97%)	128 (92.75%)	1.00	
		1er grado	15 (25.86%)	10 (7.25%)	6.78 (2.39 19.21)	0.0003
		Otros	3 (5.17%)	0 (0.00%)	-	
	>=25	No AF	67 (72.83%)	195 (89.86%)	1.00	
		1er grado	22 (23.91%)	19 (8.76%)	3.44 (1.72- 6.87)	0.0005
		Otros	3 (3.26%)	3(1.38%)	2.82 (0.53- 15.10)	0.2261

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador ,IMC

Tabla 7. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de estómago y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	14 (9.33%)	29 (8.17%)	1.18 (0.59-2.36)	0.6412
		No	136 (90.67%)	326 (91.83%)		
SEXO	Hombres	Sí	9 (9.18%)	18 (9.57%)	1.01 (0.42-2.43)	0.9807
		No	89 (90.82%)	170 (90.43%)		
	Mujeres	Sí	5 (9.62%)	11 (6.59%)	1.30 (0.40-4.19)	0.6600
		No	47 (90.38%)	156 (93.41%)		
EDAD	<65 años	Sí	6 (8.33%)	10 (5.41%)	1.95 (0.63-6.03)	0.2481
		No	66 (91.67%)	175 (94.59%)		
	>=65 años	Sí	8 (10.26%)	19 (11.18%)	1.04 (0.41-2.63)	0.9383
		No	70 (89.74%)	151 (88.82%)		
IMC	<25	Sí	2 (3.45%)	11 (7.97%)	0.20 (0.04-1.07)	0.0596
		No	56 (96.55%)	127 (92.03%)		
	>=25	Sí	12 (13.04%)	18 (8.29%)	1.79 (0.80-4.01)	0.1555
		No	80 (86.96%)	199 (91.71%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 8. Relación entre grado de antecedente familiar de cáncer de estómago y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	136 (90.67%)	326 (91.83%)	1.00	
		1er grado	12 (8.00%)	20 (5.63%)	1.45 (0.67-3.15)	0.3422
		Otros	2 (1.33%)	9 (2.54%)	0.54 (0.11-2.72)	0.4581
SEXO	Hombres	No AF	89 (90.82%)	170 (90.43%)	1.00	
		1er grado	7 (7.14%)	9 (4.79%)	1.47 (0.50-4.28)	0.4814
	Mujeres	No AF	47 (90.38%)	156 (93.41%)	1.00	
		1er grado	5 (9.62%)	11 (6.59%)	1.30 (0.40-4.19)	0.6600
EDAD	<65 años	No AF	66 (91.67%)	175 (94.59%)	1.00	
		1er grado	4 (5.56%)	8 (4.32%)	1.46 (0.40-5.42)	0.5682
	>=65 años	No AF	70 (89.74%)	151 (88.82%)	1.00	
		1er grado	8 (10.26%)	12 (7.06%)	1.46 (0.54-3.94)	0.4526
IMC	<25	No AF	56 (96.55%)	127 (92.03%)	1.00	0.1580
		1er grado	2 (3.45%)	9 (6.52%)	0.28 (0.05-1.64)	
	>=25	No AF	80 (86.96%)	199 (91.71%)	1.00	
		1er grado	10 (10.87%)	11 (5.07%)	2.35 (0.93-5.93)	0.0708

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 9. Relación entre antecedentes familiares de cáncer digestivo y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	67 (44.67%)	83 (23.38%)	2.59 (1.69-3.95)	0.0000
		No	83 (55.33%)	272 (76.62%)		
SEXO	Hombres	Sí	45 (45.92%)	49 (26.06%)	2.49 (1.45-4.27)	0.0009
		No	53 (54.08%)	139 (73.94%)		
	Mujeres	Sí	22 (42.31%)	34 (20.36%)	2.90 (1.42-5.92)	0.0035
		No	30 (57.69%)	133 (79.64%)		
EDAD	<65 años	Sí	35 (48.61%)	34 (18.38%)	4.17 (2.17-8.00)	<0.001
		No	37 (51.39%)	151 (81.62%)		
	>=65 años	Sí	32 (41.03%)	49 (28.82%)	1.71 (0.94-3.09)	0.0772
		No	46 (58.97%)	121 (71.18%)		
IMC	<25	Sí	25 (43.10%)	28 (20.29%)	2.86 (1.36-6.00)	0.0056
		No	33 (56.90%)	110 (79.71%)		
	>=25	Sí	42 (45.65%)	55 (25.35%)	2.42 (1.43-4.12)	0.0011
		No	50 (54.35%)	162 (74.65%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 10. Relación entre grado de antecedente familiar de cáncer digestivo y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	83 (55.33%)	272 (76.62%)	1.00	<0.001
		1er grado	60 (40.00%)	70 (19.72%)	2.74 (1.76-4.26)	
		Otros	7 (4.67%)	13 (3.66%)	1.70 (0.62-4.64)	
SEXO	Hombres	No AF	53 (54.08%)	139 (73.94%)	1.00	0.0003
		1er grado	40 (40.82%)	37 (19.68%)	2.89 (1.63-5.12)	
	Mujeres	No AF	30 (57.69%)	133 (79.64%)	1.00	0.0067
		1er grado	20 (38.46%)	33 (19.76%)	2.75 (1.32-5.72)	
EDAD	<65 años	No AF	37 (51.39%)	151 (81.62%)	1.00	0.0001
		1er grado	30 (41.67%)	31 (16.76%)	3.72(1.89-7.32)	
	>=65 años	No AF	46 (58.97%)	121 (71.18%)	1.00	0.0362
		1er grado	30 (38.46%)	39 (22.94%)	1.94 (1.04-3.59)	
IMC	<25	No AF	33 (56.90%)	110 (79.71%)	1.00	0.042
		1er grado	24 (41.38%)	26 (18.84%)	3.02 (1.42 - 6.45)	
	>=25	No AF	50 (54.35%)	162 (74.65%)	1.00	0.0008
		1er grado	36 (39.13%)	44 (20.28%)	2.62 (1.49-4.59)	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 11. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de mama y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	13 (8.67%)	31 (8.73%)	0.97 (0.48-1.94)	0.9256
		No	137 (91.33%)	324 (91.27%)		
SEXO	Hombres	Sí	10 (10.20%)	19 (10.11%)	1.01 (0.44-2.32)	0.9770
		No	88 (89.80%)	169 (89.89%)		
	Mujeres	Sí	3 (5.77%)	12 (7.19%)	0.86 (0.21-3.53)	0.8306
		No	49 (94.23%)	155 (92.81%)		
EDAD	<65 años	Sí	6 (8.33%)	14 (7.57%)	1.05 (0.40-2.74)	0.9256
		No	66 (91.67%)	171 (92.43%)		
	>=65 años	Sí	7 (8.97%)	17 (10.00%)	0.69 (0.23-2.07)	0.5110
		No	71 (91.03%)	153 (90.00%)		
IMC	<25	Sí	4 (6.90%)	13 (9.42%)	0.97 (0.28-3.31)	0.9605
		No	54 (93.10%)	125 (90.58%)		
	>=25	Sí	9 (9.78%)	18 (8.29%)	1.09 (0.46-2.60)	0.8385
		No	83 (90.22%)	199 (91.71%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 12. Relación entre grado de antecedente familiar de cáncer de mama y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	137 (91.33%)	324 (91.27%)	1.00	
		1er grado	10 (6.67%)	29 (8.17%)	0.80 (0.37-1.71)	0.5598
		Otro grado	3 (2.00%)	2 (0.56%)	3.47 (0.54-22.52)	0.1917
SEXO	Hombres	No AF	88 (89.80%)	169 (89.89%)	1.00	
		1er grado	8 (8.16%)	18 (9.57%)	0.85 (0.35-2.07)	0.7195
	Mujeres	No AF	49 (94.23%)	155 (92.81%)	1.00	
		1er grado	2 (3.85%)	11 (6.59%)	0.66 (0.13- 3.41)	0.6235
EDAD	<65 años	No AF	66 (91.67%)	171 (92.43%)	1.00	
		1er grado	4 (5.56%)	13 (7.03%)	0.52 (0.15- 1.78)	0.2946
	>=65 años	No AF	71 (91.03%)	153 (90.00%)	1.00	
		1er grado	6 (7.69%)	16 (9.41%)	0.88 (0.32- 2.43)	0.8072
IMC	<25	No AF	54 (93.10%)	125 (90.58%)	1.00	
		1er grado	2 (3.45%)	13 (9.42%)	0.44 (0.09- 2.17)	0.3160
	>=25	No AF	83 (90.22%)	199 (91.71%)	1.00	
		1er grado	8 (8.70%)	16 (7.37%)	1.12 (0.45- 2.79)	0.8094

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 13. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de próstata y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	10 (6.67%)	22 (6.20%)	0.93 (0.42-2.08)	0.8649
		No	140 (93.33%)	333 (93.80%)		
SEXO	Hombres	Sí	6 (6.12%)	13 (6.91%)	0.80 (0.29-2.24)	0.6720
		No	92 (93.88%)	175 (93.09%)		
	Mujeres	Sí	4 (7.69%)	9 (5.39%)	1.36 (0.38-4.94)	0.6382
		No	48 (92.31%)	158 (94.61%)		
EDAD	<65 años	Sí	4 (5.56%)	7 (3.78%)	1.82 (0.46-7.14)	0.3901
		No	68 (94.44%)	178 (96.22%)		
	>=65 años	Sí	6 (7.69%)	15 (8.82%)	0.78 (0.28-2.19)	0.6421
		No	72 (92.31%)	155 (91.18%)		
IMC	<25	Sí	5 (8.62%)	8 (5.80%)	1.32 (0.36-4.88)	0.6773
		No	53 (91.38%)	130 (94.20%)		
	>=25	Sí	5 (5.43%)	14 (6.45%)	0.75 (0.26-2.20)	0.6063
		No	87 (94.57%)	203 (93.55%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 14. Relación entre grado de antecedente familiar de cáncer de próstata y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	140 (93.33%)	333 (93.80%)	1.00	
		1er grado	9 (6.00%)	21 (5.92%)	0.91 (0.40-2.11)	0.8335
		Otros	1 (0.67%)	1 (0.28%)	1.19(0.07-0.041.00)	0.9036
SEXO	Hombres	No AF	92 (93.88%)	175 (93.09%)	1.00	
		1er grado	5 (5.10%)	13 (6.91%)	0.69 (0.23-2.06)	0.5116
	Mujeres	No AF	48 (92.31%)	158 (94.61%)	1.00	
		1er grado	4 (7.69%)	8 (4.79%)	1.69 (0.45- 6.31)	0.4323
EDAD	<65 años	No AF	68 (94.44%)	178 (96.22%)	1.00	
		1er grado	4 (5.56%)	6 (3.24%)	2.62 (0.65- 10.67)	0.1778
	>=65 años	No AF	72 (92.31%)	155 (91.18%)	1.00	
		1er grado	5 (6.41%)	15 (8.82%)	0.68 (0.23- 2.01)	0.4837
IMC	<25	No AF	53 (91.38%)	130 (94.20%)	1.00	
		1er grado	5 (8.62%)	8 (5.80%)	1.32 (0.36- 4.88)	0.6773
	>=25	No AF	87 (94.57%)	203 (93.55%)	1.00	
		1er grado	4 (4.35%)	13 (5.99%)	0.68 (0.21- 2.18)	0.5164

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 15. Relación entre grado de antecedente familiar de leucemia y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	7 (4.67%)	3 (0.85%)	6.55 (1.52-28.13)	0.0115
		No	143 (95.33%)	352 (99.15%)		
SEXO	Hombres	Sí	4 (4.08%)	2 (1.06%)	3.26 (0.54-19.79)	0.1984
		No	94 (95.92%)	186 (98.94%)		
	Mujeres	Sí	3 (5.77%)	1 (0.60%)	30.63 (2.08-451.02)	0.0126
		No	49 (94.23%)	166 (99.40%)		
EDAD	<65 años	Sí	5 (6.94%)	1 (0.54%)	26.79 (2.79-257.51)	0.0044
		No	67 (93.06%)	184 (99.46%)		
	>=65 años	Sí	2 (2.56%)	2 (1.18%)	1.29 (0.16-10.26)	0.8089
		No	76 (97.44%)	168 (98.84%)		
IMC	<25	Sí	4 (6.90%)	3 (2.17%)	2.26 (0.41-12.40)	0.3499
		No	54 (93.10%)	135 (97.83%)		
	>=25	Sí	3 (3.26%)	0 (0.00%)	-	
		No	89 (96.74%)	217 (100.00%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 16. Relación entre grado de antecedente familiar de leucemia y cáncer de colon

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	143 (95.33%)	352 (99.15%)	1.00	0.0150
		1er grado	6 (4.00%)	2 (0.56%)	8.17 (1.50-44.36)	
		Otros	1 (0.67%)	1 (0.28%)	2.92 (0.13- 64.62)	
SEXO	Hombres	No AF	94 (95.92%)	186 (98.94%)	1.00	0.0806
		1er grado	4 (4.08%)	1 (0.53%)	7.74 (0.78-76.85)	
	Mujeres	No AF	49 (94.23%)	166 (99.40%)	1.00	0.0917
		1er grado	2 (3.85%)	1 (0.60%)	11.58 (0.67-199.41)	
EDAD	<65 años	No AF	67 (93.06%)	184 (99.46%)	1.00	0.0124
		1er grado	4 (5.56%)	1 (0.54%)	19.32 (1.89-196.97)	
	>=65 años	No AF	76 (97.44%)	168 (98.82%)	1.00	0.5093
		1er grado	2 (2.56%)	1 (0.59%)	2.33 (0.19-28.65)	
IMC	<25	No AF	54 (93.10%)	135 (97.83%)	1.00	0.1393
		1er grado	4 (6.60%)	2 (1.45%)	4.30 (0.62-29.82)	
	>=25	No AF	89 (96.74%)	217 (100.00%)	1.00	
		1er grado	2 (2.17%)	0 (0.00%)	-	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador, IMC

Tabla 17. Relación entre antecedentes familiares de cáncer y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	106 (77.94%)	91 (52.60%)	2.87	0.0159
		No	30 (22.06%)	82 (47.40%)	(1.22-6.77)	
	<65 años	Sí	20 (74.07%)	31 (59.62%)	4.52	0.0065
		No	7 (25.93%)	21 (40.38%)	(1.52-13.39)	
	>=65 años	Sí	86 (78.90%)	60 (49.59%)	0.78	0.7899
		No	23 (21.10%)	61 (50.41%)	(0.12-4.87)	
MENOPAUSIA	Premenopáusicas	Sí	54 (79.41%)	36 (52.17%)	8.16	0.0386
		No	14 (20.59%)	33 (47.83%)	(1.12-59.65)	
	Postmenopáusicas	Sí	52 (76.47%)	55 (52.88%)	1.83	0.2421
		No	16 (23.53%)	49 (47.12%)	(0.66-5.05)	
IMC	<25	Sí	58 (76.31%)	51 (55.43%)	3.09	0.1741
		No	18 (23.68%)	41 (44.57%)	(0.61-15.77)	
	>=25	Sí	48 (80.00%)	40 (49.38%)	4.12	0.0195
		No	12 (20.00%)	41 (50.62%)	(1.26-13.51)	
ESTADIO	1-2	Sí	61 (76.25%)	91 (52.60%)	6.16	0.0043
		No	19 (23.75%)	82 (47.40%)	(1.77-21.48)	
	3-4	Sí	8 (66.67%)	91 (52.60%)	1.55	0.7154
		No	4 (33.33%)	82 (47.40%)	(0.15-16.06)	
C.DUCTAL	SI	Sí	65 (81.25%)	91 (52.60%)	4.26	0.0121
		No	15 (18.75%)	82 (47.40%)	(1.37-13.9)	
	NO	Sí	17 (62.96%)	91 (52.60%)	2.30	0.2789
		No	10 (37.04%)	82 (47.40%)	(0.51-10.41)	
RECEPTORES	Receptores estr +	Sí	57 (74.03%)	91 (52.60%)	2.71 (0.88-	0.0812
		No	20 (95.97%)	82 (47.40%)	8.32)	
	Receptores ERB2 +	Sí	20 (80.00%)	91 (52.60%)	5.47 (0.96-	0.0562
		No	5 (20.00%)	82 (47.40%)	31.30)	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 18. Relación entre tipo de antecedente familiar de cáncer y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	30 (22.06%)	82 (47.40%)	1.00	
		1er grado	78 (57.35%)	90 (52.02%)	2.44 (1.02-5.83)	0.0440
		Otros	28(20.59%)	1 (0.58%)	20.07(2.09-192.94)	0.009
EDAD	<65 años	No AF	23 (20.54%)	61 (46.92%)	3.79 (1.27-11.32)	0.017
		1er grado	61 (54.46%)	59 (45.38%)	28.14(2.51-315.92)	0.007
		Otros	25 (22.94%)	1(0.83%)	-	
	≥65 años	No AF	7 (25.93%)	21 (36.21%)	1	
		1er grado	17 (62.96%)	31 (53.45%)	0.50 (0.07-3.37)	0.4770
		Otros	3(11.11%)	0(0.00%)	-	
MENOPAUSIA	Pre-menopausias	No AF	14 (19.72%)	33 (44.00%)	1	
		1er grado	37 (52.11%)	35 (46.67%)	5.64 (0.80-44.32)	0.0879
		Otros	17 (54.41%)	1(1.45%)	36,42 (1.76-752.05)	0.0199
	Post-menopausias	No AF	16 (23.53%)	49 (43.36%)	1.00	
		1er grado	41 (60.29%)	55 (48.67%)	1.53 (0.55-4.25)	0.4093
		Otros	11 (16.18%)	0(0.00%)	-	
IMC	<25	No AF	18 (23.08%)	41 (41.00%)	1.00	
		1er grado	41 (52.56%)	50 (50.00%)	2.61 (0.53-12.86)	0.238
		Otros	17(22.37%)	1(1.09%)	13.69(0.53-354.69)	0.115
	≥25	No AF	12 (19.67%)	41 (46.59%)	1.00	
		1er grado	37 (60.66%)	40 (45.45%)	3.15 (0.93-10.70)	0.0658
		Otros	11 (18.33%)	0 (0.00%)	-	
ESTADIO	1-2	No AF	19(23.75%)	82 (47.40%)	1.00	
		1er grado	43(53.75%)	90 (52.02%)	5.15 (1.49-17.84)	0.0096
		Otros	18(22.50%)	1 (0.58%)	51.02 (3.71-701-47)	0.0033
	3-4	No AF	4 (33.33%)	82 (47.40%)	1.00	
		1er grado	6 (50.00%)	90 (52.027%)	1.02 (0.09-11.38)	0.9867
		Otros	2(16.67%)	1 (0.58%)	10.69 (0.14-839.38)	0.2871
C.DUCTAL	SI	No AF	15 (18.75%)	82 (47.40%)	1.00	
		1er grado	49 (61.25%)	90 (52.02%)	3.81 (1.23-11.82)	0.0208
		Otros	16(20.00%)	1(0.58%)	16.47(1.16-233.00)	0.0385
	NO	No AF	10 (37.04%)	82 (47.40%)	1.00	
		1er grado	10 (37.04%)	90 (52.02%)	1.13 (0.21-6.12)	0.8908
		Otros	7(25.93%)	1 (0.58%)	94.99 (5.39-1637.76)	0.0019
RECEPTORES	Estr +	No AF	20 (25.97%)	82 (43.62%)	1.00	
		1er grado	40 (51.95%)	90 (47.87%)	2.15 (0.69-6.67)	0.1849
		Otros	17 (22.08%)	1(0.58%)	21.01(1.79-246.65)	0.0154
	ERB2 +	No AF	5 (20.00%)	82 (43.62%)	1.00	
		1er grado	18 (72.00%)	90 (47.87%)	4.95 (0.86-28.55)	0.0733
		Otros	2(8.00%)	1(0.58%)	18.66 (0.51-677.40)	0.1104

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 19. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de mama y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	33 (23.74%)	15 (7.98%)	5.28	0.0500
		No	106 (76.26%)	173 (92.02%)	(1.00-27.90)	
EDAD	<65 años	Sí	31 (27.68%)	11 (8.46%)	5.58	0.0516
		No	81 (72.32%)	119 (91.54%)	(0.99-31.45)	
	>=65 años	Sí	2 (7.41%)	4 (6.90%)	1.26	0.9017
		No	25 (92.59%)	54 (93.10%)	(0.03-47.49)	
MENOPAUSIA	Premenopáusicas	Sí	23 (32.39%)	7 (9.33%)	12.93	0.0468
		No	48 (67.61%)	68 (90.67%)	(1.04-161.21)	
	Postmenopáusicas	Sí	10 (14.71%)	8 (7.08%)	1.17	0.9177
		No	58 (85.29%)	105 (92.92%)	(0.06-22.20)	
IMC	<25	Sí	24 (30.77%)	9 (9.00%)	18.40	0.0297
		No	54 (69.23%)	91 (91.00%)	(1.33-254.19)	
	>=25	Sí	9 (14.75%)	6 (6.82%)	3.70	0.3461
		No	52 (85.25%)	82 (93.18%)	(0.24-56.41)	
ESTADIO	1-2	Sí	17 (20.48%)	15 (7.98%)	5.83	0.0510
		No	66 (79.52%)	173 (92.02%)	(0.99-34.25)	
	3-4	Sí	1 (8.33%)	15 (7.98%)	1.00	
		No	11 (91.67%)	173 (92.02%)	-	
C.DUCTAL	SI	Sí	19 (23.17%)	15 (7.98%)	5.81 (0.95-	0.0569
		No	63 (76.83%)	173 (92.02%)	35.58)	
	NO	Sí	4 (14.81%)	15 (7.98%)	1.32 (0.07-	0.8572
		No	23 (85.19%)	173 (92.02%)	26.64)	
RECEPTORES	Receptores estr +	Sí	19 (24.05%)	15 (7.98%)	4.87 (0.75-	0.0962
		No	60 (75.95%)	173 (92.02%)	31.42)	
	Receptores ERB2 +	Sí	4 (16.00%)	15 (7.98%)	2.23 (0.15-	0.5615
		No	21 (84.00%)	173 (92.02%)	33.19)	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 20. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de mama y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	106 (76.26%)	173 (92.02)	1.00	
		1er grado	14 (10.07%)	12 (6.38%)	0.90 (0.24-3.44)	0.877
		Otros	19 (13.67%)	3 (1.60%)	5.28 (1.00-27.90)	0.050
EDAD	<65 años	No AF	81 (72.32%)	119 (91.54%)	1	1
		1er grado	12 (10.71%)	8 (6.15%)	0.84 (0.17-4.09)	0.8321
		Otros	19 (16.96%)	3 (2.31%)	10.17 (1.92- 53.71)	0.0063
	>=65 años	No AF	25 (92.59%)	54 (93.10%)	1	0.9017
	1er grado	2 (7.41%)	4 (6.90%)	1.26 (0.03- 47.49)		
	Otros	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-		
MENOPAUSIA	Pre-menopausias	No AF	48 (67.61%)	68 (90.67%)	1.00	
		1er grado	9 (12.68%)	5 (6.67%)	1.09 (0.11-10.97)	0.9409
		Otros	14 (19.72%)	2 (2.67%)	19.33 (1.64-227.36)	0.0185
	Post-menopausias	No AF	58 (85.29%)	105 (92.92%)	1.00	
	1er grado	5 (7.35%)	7 (6.19%)	0.89 (0.13-5.98)	0.9013	
	Otros	5 (7.35%)	1 (0.88%)	6.32(0.54-74.37)	0.1427	
IMC	<25	No AF	54 (69.23%)	91 (91.00%)	1.00	
		1er grado	9 (11.54%)	7 (7.00%)	1.52 (0.14-16.90)	0.7326
		Otros	15 (19.23%)	2 (2.00%)	52.93 (3.69-760.11)	0.0035
	>=25	No AF	52 (85.25%)	82 (93.18%)	1.00	
	1er grado	5 (8.20%)	5 (5.68%)	1.43 (0.15-14.15)	0.7585	
	Otros	4 (6.56%)	1 (1.14%)	5.58 (0.38-82.28)	0.2107	
ESTADIO	1-2	No AF	66 (79.52%)	173 (92.02%)	1.00	
		1er grado	5 (6.02%)	12 (6.38%)	0.62 (0.10-3.72)	0.5972
		Otros	12 (14.46%)	3 (1.60%)	14.19 (2.51-80.32)	0.0027
	3-4	No AF	11 (91.67%)	173 (92.02%)	1.00	
	1er grado	1 (8.33%)	12 (6.38%)	-		
	Otros	0 (0.00%)	3 (1.60%)	-		
C.DUCTAL	SI	No AF	63 (76.83%)	173 (92.02%)	1.00	
		1er grado	8 (9.76%)	12 (6.38%)	1.13 (0.22-5.67)	0.8836
		Otros	11 (13.41%)	3 (1.60%)	10.13(1.79-57.38)	0.0089
	NO	No AF	23 (85.19%)	173 (92.02%)	1.00	
	1er grado	1 (3.70%)	12 (6.38%)	0.75 (0.06-9.45)	0.8254	
	Otros	3 (11.11%)	3 (1.60%)	5.02 (0.42-60.10)	0.2029	
RECEPTORES	Estr +	No AF	60 (75.95%)	173 (92.02%)	1.00	
		1er grado	8 (10.13%)	12 (6.38%)	1.30 (0.28-6.03)	0.7371
		Otros	11 (13.92%)	3 (1.60%)	13.09 (2.24-76.35)	0.0043
	ERB2 +	No AF	21 (84.00%)	173 (92.02%)	1.00	
	1er grado	1 (4.00%)	12 (6.38%)	-		
	Otros	3 (12.00%)	3 (1.60%)	2.23 (0.15-33.19)	0.5615	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 21. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de próstata y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	P
GLOBAL		Sí	16 (11.51%)	10 (5.32%)	2.80	0.0997
		No	123 (88.49%)	178 (94.68%)	(0.82-9.50)	
EDAD	<65 años	Sí	13 (11.61%)	7 (5.38%)	1.81	0.4214
		No	99 (88.39%)	123 (94.62%)	(0.43-7.64)	
	>=65 años	Sí	3 (11.11%)	3 (5.17%)	16.13	0.0417
		No	24 (88.89%)	55 (94.83%)	(1.11-234.36)	
MENOPAUSIA	Premenopáusicas	Sí	7 (9.86%)	3 (4.00%)	1.00	
		No	64 (90.14%)	72 (96.00%)	-	
	Postmenopáusicas	Sí	9 (13.24%)	7 (6.19%)	1.77	0.4426
		No	59 (86.76%)	106 (93.81%)	(0.41-7.56)	
IMC	<25	Sí	9 (11.54%)	6 (6.00%)	2.50	0.4788
		No	69 (88.46%)	94 (94.00%)	(0.20-31.77)	
	>=25	Sí	7 (11.48%)	4 (4.55%)	2.65	0.2449
		No	54 (88.52%)	84 (95.45%)	(0.51-13.65)	
ESTADIO	1-2	Sí	11 (13.25%)	10 (5.32%)	4.31	0.0346
		No	72 (86.75%)	178 (94.68%)	(1.11-16.73)	
	3-4	Sí	1 (8.33%)	10 (5.32%)	1.00	
		No	11 (91.67%)	178 (94.68%)	-	
C.DUCTAL	SI	Sí	12 (14.63%)	10 (5.32%)	3.65 (0.93-	0.0636
		No	70 (85.37%)	178 (94.68%)	14.34)	
	NO	Sí	2 (7.41%)	10 (5.32%)	3.91 (0.43-	9.2248
		No	25 (92.59%)	178 (94.68%)	35.46)	
RECEPTORES	Receptores estr +	Sí	7 (8.86%)	10 (5.32%)	2.64 (0.52-	0.2414
		No	72 (91.14%)	178 (94.68%)	13.40)	
	Receptores ERB2 +	Sí	4 (16.00%)	10 (5.32%)	7.49 (0.88-	0.0647
		No	21 (84.00%)	178 (94.68%)	63.36)	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 22. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de próstata y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		No AF	123 (88.49%)	178 (94.68%)	1.00	
		1er grado	12 (8.63%)	9 (4.79%)	2.80 (0.70-11.17)	0.1450
		Otros	4 (2.88%)	1 (0.53%)	2,78 (0.24-31.81)	0.4103
EDAD	<65 años	No AF	99 (88.39%)	123 (94.62%)	1.00	
		1er grado	11 (9.82%)	6 (4.62%)	2.50 (0.50-12.58)	0.2650
		Otros	2 (1.78%)	1 (0.77%)	0.15 (0.00-6.89)	0.3307
	≥65 años	No AF	24 (88.89%)	55 (94.83%)	1.00	
		1er grado	1 (3.70%)	3 (5.17%)	3.99 (0.11-143.70)	0.4489
		Otros	2 (7.40%)	0 (0.00%)	.	
MENOPAUSIA	Pre-menopausias	No AF	64 (90.14%)	72 (96.00%)	1.00	
		1er grado	5 (7.04%)	3 (4.00%)	-	
		Otros	2 (2.82%)	0 (0.00%)	-	
	Post-menopausias	No AF	59 (86.76%)	106 (93.81%)	1.00	
		1er grado	7 (10.29%)	6 (5.31%)	1.54 (0.28-8.48)	0.6209
		Otros	2 (2.94%)	1 (0.88%)	1.51 (0.10-22.38)	0.7652
IMC	<25	No AF	69 (88.46%)	94 (94.00%)	1.00	
		1er grado	8 (10.26%)	6 (6.00%)	2.43 (0.18-33.37)	0.5059
		Otros	1 (1.28%)	0 (0.00%)	-	
	≥25	No AF	54 (88.52%)	84 (95.45%)	1.00	
		1er grado	4 (6.56%)	3 (3.41%)	1.86 (0.20-17.54)	0.5889
		Otros	3 (4.92%)	1 (1.14%)	3.48 (0.31-38.96)	0.3123
ESTADIO	1-2	No AF	72 (86.75%)	178 (94.68%)	1.00	
		1er grado	7 (8.43%)	9 (4.79%)	3.65 (0.76-17.60)	0.1060
		Otros	4 (4.82%)	1 (0.53%)	5.24 (0.42-64.77)	0.1969
	3-4	No AF	11 (91.67%)	178 (94.68%)	1.00	
		1er grado	1 (8.33%)	9 (4.79%)	-	
		Otros	0 (0.00%)	1 (0.53%)	-	
C.DUCTAL	SI	No AF	70 (85.37%)	178 (94.68%)	1.00	
		1er grado	9 (10.98%)	9 (4.79%)	3.98 (0.86-18.43)	0.0772
		Otros	3 (3.66%)	1 (0.53%)	2.10 (0.13-34.78)	0.6053
	NO	No AF	25 (92.59%)	178 (94.68%)	1.00	
		1er grado	1 (3.70%)	9 (4.79%)	2.72 (0.19-39.85)	0.4658
		Otros	1 (3.70%)	1 (0.53%)	1.78 (0.05-62.46)	0.7504
RECEPTORES	Estr +	No AF	72 (91.14%)	178 (94.68%)	1.00	
		1er grado	6 (7.59%)	9 (4.79%)	4.02 (0.68-23.88)	0.1256
		Otros	1 (1.27%)	1 (0.53%)	0.29 (0.01-12.00)	0.5121
	ERB2 +	No AF	21 (84.00%)	178 (94.68%)	1.00	
		1er grado	4 (16.00%)	9 (4.79%)	9.92 (1.16-84.54)	0.0359
		Otros	0 (0.00%)	1 (0.53%)	-	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 23. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de colon y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	15 (10.79%)	14 (7.45%)	1.56	0.4276
		No	124 (89.21%)	174 (92.55%)	(0.52-4.66)	
EDAD	<65 años	Sí	9 (8.04%)	8 (6.15%)	0.76	0.7156
		No	103 (91.96%)	122 (93.85%)	(0.17-3.32)	
	>=65 años	Sí	6 (22.22%)	6 (10.34%)	4.23	0.1752
		No	21 (77.78%)	52 (89.66%)	(0.53-34.04)	
MENOPAUSIA	Premenopáusicas	Sí	5 (7.04%)	4 (5.33%)	0.66	0.6991
		No	66 (92.96%)	71 (94.67%)	(0.08-5.60)	
	Postmenopáusicas	Sí	10 (14.71%)	10 (8.55%)	3.40	0.0805
		No	58 (85.29%)	103 (91.15%)	(0.86-13.43)	
IMC	<25	Sí	6 (7.69%)	5 (5.00%)	0.44	0.4636
		No	72 (92.31%)	95 (95.00%)	(0.05-3.95)	
	>=25	Sí	9 (14.75%)	9 (10.23%)	1.92	0.4028
		No	52 (85.25%)	79 (89.77%)	(0.42-8.87)	
ESTADIO	1-2	Sí	9 (10.84%)	14 (7.45%)	2.25	0.2164
		No	74 (89.16%)	174 (92.55%)	(0.62-8.17)	
	3-4	Sí	1 (8.33%)	14 (7.45%)	-	
		No	11 (91.67%)	174 (92.55%)		
C.DUCTAL	SI	Sí	11 (13.41%)	14 (7.45%)	2.61 (0,78-	0.1206
		No	71 (86.59%)	174 (92.55%)	8.75)	
	NO	Sí	2 (7.41%)	14 (7.45%)	0.38 (0.03-	0.4700
		No	25 (92.59%)	174 (92.55%)	5.19)	
RECEPTORES	Receptores estr +	Sí	7 (8.86%)	14 (7.45%)	1.39 (0.30-	0.6728
		No	72 (91.14%)	174 (92.55%)	6.54)	
	Receptores ERB2 +	Sí	4 (16.00%)	14 (7.45%)	2.95 (0.48-	0.2447
		No	21 (84.00%)	174 (92.55%)	18.20)	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 24. Relación entre antecedentes familiares de cáncer de estómago y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	P
GLOBAL		Sí	15 (10.79%)	11 (5.85%)	1.16 (0.34-3.94)	0.8096
		No	124 (89.21%)	177 (94.15%)		
EDAD	<65 años	Sí	13 (11.61%)	6 (4.62%)	2.55 (0.52-12.55)	0.2492
		No	99 (88.39%)	124 (95.38%)		
	>=65 años	Sí	2 (7.41%)	5 (8.62%)	-	
		No	25 (92.59%)	53 (91.38%)		
MENOPAUSIA	Premenopáusicas	Sí	10 (14.08%)	4 (5.33%)	5.10 (0.47-55.89)	0.1819
		No	61 (85.92%)	71 (94.67%)		
	Postmenopáusicas	Sí	5 (7.35%)	7 (6.19%)	0.21 (0.02-2.15)	0.1879
		No	63 (92.65%)	106 (93.81%)		
IMC	<25	Sí	9 (11.54%)	5 (5.00%)	1.99 (0.22-18.31)	0.5424
		No	69 (88.46%)	95 (95.00%)		
	>=25	Sí	6 (9.84%)	6 (6.82%)	0.64 (0.09-4.55)	0.6567
		No	55 (90.16%)	82 (93.18%)		
ESTADIO	1-2	Sí	12 (14.46%)	11 (5.85%)	1.63 (0.40-6.67)	0.4954
		No	71 (85.54%)	177 (94.15%)		
	3-4	Sí	1 (8.33%)	11 (5.85%)	3.14 (0.12- 85.35)	0.4978
		No	11 (91.67%)	177 (94.15%)		
C.DUCTAL	SI	Sí	7 (8.54%)	11 (5.85%)	0.59 (0.10- 3.61)	0.5643
		No	75 (91.46%)	177 (94.15%)		
	NO	Sí	3 (11.11%)	11 (5.85%)	2.07 (0.27- 16.03)	0.4877
		No	24 (88.89%)	177 (94.15%)		
RECEPTORES	Receptores estr +	Sí	11 (13.92%)	11 (5.85%)	2.02 (0.51- 7.98)	0.3156
		No	68 (86.08%)	177 (94.15%)		
	Receptores ERB2 +	Sí	0 (0.00%)	11 (5.85%)	-	
		No	25 (100.00%)	177 (94.15%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 25. Relación entre antecedentes familiares de cáncer digestivo y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	p
GLOBAL		Sí	45 (32.37%)	34 (18.09%)	1.79 (0.83-3.86)	0.1392
		No	94 (67.63%)	154 (81.91%)		
EDAD	<65 años	Sí	32 (28.57%)	18 (13.85%)	1.55 (0.59-4.08)	0.3749
		No	80 (71.43%)	112 (86.15%)		
	>=65 años	Sí	13 (48.15%)	16 (27.59%)	2.01 (0.44-9.17)	0.3663
		No	14 (51.85%)	42 (72.41%)		
MENOPAUSIA	Premenopáusicas	Sí	20 (28.17%)	10 (13.33%)	1.44 (0.35-5.91)	0.6157
		No	51 (71.83%)	65 (86.67%)		
	Postmenopáusicas	Sí	25 (36.76%)	24 (21.24%)	2.28 (0.85-6.13)	0.1036
		No	43 (63.24%)	89 (78.76%)		
IMC	<25	Sí	20 (25.64%)	15 (15.00%)	0.68 (0.15-3.03)	0.6181
		No	58 (74.36%)	85 (85.00%)		
	>=25	Sí	25 (40.98%)	19 (21.59%)	2.33 (0.73-7.39)	0.1509
		No	36 (59.02%)	69 (78.41%)		
ESTADIO	1-2	Sí	31 (37.35%)	34 (18.09%)	2.93 (1.20-7.20)	0.0187
		No	52 (62.65%)	154 (81.91%)		
	3-4	Sí	2 (16.67%)	34 (18.09%)	3.14 (0.12-85.35)	0.4978
		No	10 (83.33%)	154 (81.91%)		
C.DUCTAL	SI	Sí	29 (35.37%)	34 (18.09%)	2.35 (0.94- 5.89)	0.0692
		No	53 (64.63%)	154 (81.91%)		
	NO	Sí	7 (25.93%)	34 (18.09%)	0.94(0.19- 4.54)	0.9354
		No	20 (74.07%)	154 (81.91%)		
RECEPTORES	Receptores estr +	Sí	25 (31.65%)	34 (18.09%)	2.15 (0.82- 5.66)	0.1211
		No	54 (68.35%)	154 (81.91%)		
	Receptores ERB2 +	Sí	8 (32.00%)	34 (18.09%)	1.77 (0.40- 7.78)	0.4476
		No	17 (68.00%)	154 (81.91%)		

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

Tabla 26. Relación entre antecedentes familiares de leucemia y cáncer de mama

		AF	Casos n(%)	Controles n(%)	OR (IC 95%)	P
GLOBAL		Sí	10 (7.19%)	3 (1.60%)	2.20	0.5305
		No	129 (92.81%)	185 (98.40%)	(0.19-25.85)	
EDAD	<65 años	Sí	10 (8.93%)	3 (2.31%)	1.52	0.7414
		No	102 (91.07%)	127 (97.69%)	(0.13-18.54)	
	>=65 años	Sí	0 (0%)	0 (0%)	1.00	
		No	27 (100.00%)	58 (100.00%)	-	
MENOPAUSIA	Premenopáusicas	Sí	8 (11.27%)	3 (4.00%)	0.92	0.9566
		No	63 (88.73%)	72 (96.00%)	(0.05-18.34)	
	Postmenopáusicas	Sí	2 (2.94%)	0 (0.00%)	1.00	
		No	66 (97.06%)	113 (100.00%)	-	
IMC	<25	Sí	7 (8.97%)	3 (3.00%)	0.38	0.5733
		No	71 (91.03%)	97 (97.00%)	(0.01-10.94)	
	>=25	Sí	3 (4.92%)	0 (0.00%)	1.00	
		No	58 (95.08)	88 (100.00%)	-	
ESTADIO	1-2	Sí	6 (7.23%)	3 (1.60%)	2.08	0.5994
		No	77 (92.77%)	185 (98.40%)	(0.13-32.25)	
	3-4	Sí	0 (0.00%)	3 (1.60%)	1.00	
		No	12 (100.00%)	185 (98.40%)	-	
C.DUCTAL	SI	Sí	6 (7.32%)	3 (1.60%)	3.45 (0.18-	0.4154
		No	76 (92.68%)	185 (98.40%)	67,97)	
	NO	Sí	2 (7.41%)	3 (1.60%)	2.77(0.11-	0.5308
		No	25 (92.59%)	185 (98.40%)	66.86)	
RECEPTORES	Receptores estr +	Sí	5 (6.33%)	3 (1.60%)	1.53 (0.10-	0.7581
		No	74 (93.67%)	185 (98.40%)	22.99)	
	Receptores ERB2 +	Sí	2 (8.00%)	3 (1.60%)	15.98 (0.33-	0.1616
		No	23 (92.00%)	185 (98.40%)	774.41)	

AF: Antecedente familiar, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. Ajustado por: edad, nivel educativo, fumador actual, IMC, edad primer embarazo, edad de la menarquia, número de partos y premenopausia.

6. DISCUSIÓN

Este estudio realizado sobre la población Cántabra explora la influencia de los AF de cáncer tomados globalmente y por tipo de tumor sobre el desarrollo de cáncer colorrectal y de mama; evaluando conjuntamente la presencia o ausencia del antecedente y separadamente la influencia del tipo de antecedente familiar. A continuación se discuten los principales resultados obtenidos.

Cáncer colorrectal

Nuestro estudio muestra que el cáncer colorrectal está fuertemente influenciado por los AF de cáncer colorrectal, siendo ésta prácticamente la única localización que muestra asociaciones estadísticamente significativas. Sin embargo, encontramos tres factores que modulan de forma importante esta asociación: el sexo, la edad y especialmente, el IMC. Comenzando por el efecto del sexo, la fuerza de asociación es mayor en el caso de los varones (en los que el riesgo se multiplica casi por 5) que en las mujeres (en las que el riesgo se multiplica por 4). En la literatura este aspecto presenta resultados discrepantes: el estudio llevado a cabo por Fuchs et al.⁷ encuentra un riesgo mayor para las mujeres que para los varones, mientras que otros muchos estudios no obtienen diferencias por sexos, como Le Marchand et al.¹⁰ para quién el riesgo estimado es de similar magnitud en varones y mujeres ($p=0.83$) o el metaanálisis llevado a cabo por Johnson et al.² quién tampoco encuentra diferencias.

En cuanto a la edad, nuestra investigación muestra que en el subgrupo más joven la fuerza de asociación aumenta ($OR=5.35$) mientras que en los mayores disminuye ($OR=3.48$), manteniéndose en ambos casos la significación estadística. Este resultado es consistente con el hecho de que el cáncer hereditario de colon se da generalmente a edades más tempranas que el cáncer esporádico. El aumento del riesgo en la población de menor edad también se ha encontrado en estudios previos, demostrándose que la presencia de antecedentes familiares es más común en los cánceres de inicio temprano. Fuchs et al.⁷ encuentran en su estudio que el riesgo relativo de cáncer colorrectal asociado con historia familiar es mayor en los pacientes de menor edad: en los pacientes de menos de 45 años el riesgo relativo de CCR es 5.27 descendiendo con la edad, de forma que en los mayores de 65 se acerca a 1. Le Marchand et al.¹⁰ aportan resultados similares: la odds ratio de asociación con historia familiar es de 4.1 para los pacientes de menos de 55 años, de 2.9 para los pacientes de 55-64 años y de 1.9 para los de más de 65 años. Otros dos estudios más analizan esto, concluyendo en una mayor asociación en aquellos pacientes de menos de 50 años^{11, 14}. A la luz de estos datos se puede concluir que los pacientes con historia familiar de cáncer colorrectal son diagnosticados de CCR a una edad más temprana, bien por debutar antes o bien por una mayor presión diagnóstica. Se debe tener en cuenta que los síndromes cancerígenos hereditarios debutan a edades más tempranas que los cánceres esporádicos, factor que ha de considerarse a la hora de extraer conclusiones.

Por último, nuestros resultados muestran un importante efecto diferencial en función del IMC, aumentando la OR a 9 en el subgrupo más delgado. El IMC elevado es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de CCR no genético², lo que puede explicar que, en las personas sin sobrepeso, la asociación entre antecedentes familiares y CCR

sea mayor. Sin embargo, no hemos encontrado otros estudios que aporten resultados consistentes con los nuestros.

Analizando los datos en función del tipo de AF, se observa que los antecedentes de CCR en familiares de primer grado mantienen una asociación similar a la obtenida al analizar globalmente los AF, cuadruplica el riesgo de CCR. Dicha asociación aumenta en los mismos subgrupos comentados anteriormente: los varones (OR=4.54), los menores de 65 años (OR=5.39) y especialmente en los más delgados (OR=6.78). La influencia de antecedentes de CCR en familiares más lejanos muestra mayores fuerzas de asociación, especialmente al estratificar por edad, pero en este subgrupo disponemos de muy poca muestra y los intervalos de confianza obtenidos son muy amplios, por lo que estos resultados se deben de interpretar con cautela.

Otros estudios ya han demostrado la asociación entre antecedentes familiares y cáncer colorrectal, aunque con resultados ligeramente distintos a los encontrados en la población Cántabra. A finales de los 80 el Melbourne Colorectal Cancer Study⁶ encuentra un riesgo relativo de 2.13 (IC 95%: 1.53-2.96) y en 2013 el metaanálisis llevado a cabo en EEUU² aporta un riesgo relativo de 1.79 (IC 95%:1-60-2.02). Otros estudios⁷⁻⁸ han demostrado un riesgo mayor en el caso de antecedentes familiares en dos o más familiares (RR entre 2.75-3.65) que en el caso de un solo familiar (RR entre 1.72-2.07) y a propósito de estas diferencias en 2005 un metaanálisis llevado a cabo en Europa⁹ encuentra un riesgo relativo de 2.24 (IC 95% 2.06- 2.43) para un familiar afecto y de 3.97 (IC 95% 2.60- 6.06) para más de un familiar. La asociación encontrada en nuestro estudio es similar a la obtenida cuando existe más de un familiar afecto, dado que no disponemos de información sobre el número de familiares afectados, es posible que este factor explique la mayor asociación obtenida.

Dentro de la asociación entre AF de primer grado y CCR, diversos estudios han analizado además si el riesgo es el mismo según el familiar afectado sea padre o hermano (tabla 27). En la mayoría de estos estudios la asociación es mayor en el caso de los hermanos que en el de los padres^{10,11,12,13}, sin embargo el estudio de *Newcomb P, et al*⁸ muestra un mayor riesgo en el caso de los padres que de los hermanos; si bien esta investigación difiere del resto en que se ha realizado exclusivamente en población femenina. El motivo de encontrar una mayor asociación en hermanos que en padres no está claro, postulándose como explicación un patrón de herencia autosómica recesiva^{12,13} o la existencia de otros factores ambientales/de comportamiento que expliquen la mayor asociación entre familiares de primer grado de la misma generación¹¹.

Tabla 27. Riesgo de CCR según la relación familiar padres/hermanos. ^{8, 10,11,12,13}

	Padre/madre	Hermano/hermana
<i>Newcomb P, et al.</i> ⁸	RR=2.37	RR=1.48
<i>Le Marchand, et al.</i> ¹⁰	OR=2.0	OR=3.1
<i>Carstensen B, et al.</i> ¹¹	SMR=1.78	SMR=2.65
<i>Hemminki K, et al.</i> ¹²	SIRs=2.13	SIRs=2.75
<i>Boardman LA, et al.</i> ¹³	RR=1.5	RR=2.67

En los últimos 15 años se han identificado diversos genes que pueden explicar, al menos en parte, la agregación familiar en el cáncer colorrectal. Las mutaciones en los genes reparadores de errores de emparejamiento de bases del DNA (mismatch repair MMR genes), son el ejemplo más conocido de CCR hereditario, el síndrome de Lynch. Estos genes se heredan de forma autosómico dominante y se cree que ocasionan el 3-5% de los casos de CCR³⁵. Otros síndromes que predisponen a este cáncer se deben a mutaciones en los genes reparadores de errores en la escisión de bases (MYH) y a la Poliposis adenomatosa familiar que se produce por mutaciones en los genes APC¹³. Los genes MYH se heredan de forma autosómico recesiva y podrían explicar parte del porqué de un aumento del riesgo en hermanos frente a padres. *Hemminki K, et al.*¹² sugieren que estos genes solo explicarían una parte de la herencia autosómico recesiva y que debe haber otra parte que es causada por mecanismos genéticos aún desconocidos. *Boardman LA, et al.*¹³ trabajando sobre la misma hipótesis analizan la participación en el CCR hereditario de la inestabilidad de microsatélites (MSS). La participación de la inestabilidad de microsatélites en la herencia del cáncer colorrectal ha sido ampliamente demostrada^{36,37}, pero sus mecanismos no son aún del todo conocidos.

En el presente estudio, al analizar la influencia de los AF de cáncer tomados globalmente, encontramos que duplican el riesgo de desarrollo de CCR (OR=2.08), efecto que se mantiene independientemente del grupo de edad aumentando sin embargo esta asociación en varones (OR=2.73) y, más discretamente, en la población con sobrepeso (OR=2.35). Estos resultados se mantienen cuando se analizan separadamente según el tipo de lazo familiar. En los AF de primer grado se observa que duplican el riesgo de CCR (OR=2.06) y que la fuerza de asociación aumenta en los varones (OR=2.83), en la población de más de 65 años (OR=2.20) y en la población con sobrepeso/obesidad (OR=2.41). Al analizar la influencia de otros AF de cáncer (segundo o tercer grado) se ve que aumentan de forma importante el riesgo de CCR en la subpoblación de menores de 65 años (OR=16.02), si bien, dado que los efectivos del subgrupo son pequeños, el IC es muy amplio, y este dato resulta difícilmente interpretable. Estos resultados sugieren que tener en la familia antecedentes de cáncer aumenta el riesgo de padecer cáncer en muchas localizaciones, entre ellas en el

área colorrectal. Los varones, los mayores de 65 años y la población con sobrepeso y obesidad tienen además un riesgo incrementado de cáncer en esta localización.

Respecto a la relación con otras localizaciones tumorales, en la misma línea que el presente estudio, *Boutron et al.*¹⁵ encuentran que la historia familiar de tumores distintos del CCR también incrementa el riesgo de CCR. En su estudio de casos y controles, la historia familiar de otros cánceres se daba en el 35.7% de los casos frente al 21.4% de los controles ($p < 0.001$). Estos cánceres fueron sobretodo otros tipos de tumores digestivos, tumores de mama y útero y tumores pulmonares, resultados parcialmente consistentes con los obtenidos en nuestro estudio. En base a los datos obtenidos plantean la posible implicación de genes de control del ciclo celular y de reparación de daños en el DNA que al actuar de forma inespecífica contribuirían a la aparición de tumores en cualquier localización. Le Marchad et al.¹⁰ encuentran también que la historia familiar de cualquier tipo de cáncer es mayor en los casos que en los controles (OR=1.3) sin embargo en el análisis por tipo de tumor las diferencias no fueron significativas para mama, endometrio, ovario, próstata ni estómago. Otros estudios, por su parte, no encuentran aumento del riesgo de CCR en pacientes con AF de otros cánceres distintos del cáncer colorrectal¹³ o solo lo hacen para cánceres del área digestiva¹⁶.

Respecto a la influencia de los AF de cáncer digestivo, nuestros datos muestran que duplican el riesgo de desarrollo de CCR (OR=2,59), aumentando la asociación en el subgrupo de mujeres (OR=2.90) y en la población sin sobrepeso (OR=2.86). Al estratificar por grupo de edad se observa que en los más jóvenes se multiplica por 4 el riesgo, mientras que aumenta un 71% en los mayores de 65 años, presentando en este grupo una significación limítrofe. Analizando por el tipo de AF se puede ver que la fuerza de asociación en familiares de primer grado es de 2.7, aumentando a 3.7 en el subgrupo de menores de 65 años. Al estudiar separadamente la influencia de los antecedentes familiares de cáncer de estómago y el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal, no encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa, tal vez por la escasa muestra disponible.

Los tumores del área digestiva se han visto relacionados con diversos síndromes hereditarios de cáncer de colon, lo que explica que la presencia de antecedentes familiares de este tipo de tumores aumente el riesgo de CCR. Entre los síndromes de cáncer de colon hereditario asociados a tumores del área digestiva se encuentran, entre otros, el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (PAF), la PAF atenuada, el síndrome de Gardner, la poliposis juvenil y el síndrome de Peutz-Jeghers³⁸.

El síndrome de Lynch es una enfermedad autosómica dominante asociada con mutaciones en los genes reparadores de errores de emparejamiento de bases del DNA^{35,38} y es la forma más frecuente de cáncer de colon hereditario (3-5% del total). Sin embargo también se relaciona con un riesgo incrementado de otros tumores del área digestiva como cáncer de intestino delgado, de estómago, de páncreas y de vías biliares, además de cáncer de endometrio, cáncer de ovario, tumores del tracto urinario, tumores cerebrales y cáncer de piel³⁸. Por su parte, la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y sus variantes fenotípicas, la PAF atenuada y el síndrome de Gardner,

son síndromes autosómicos dominantes debidos a mutaciones de los genes APC y además de CCR las familias afectadas por la PAF presentan un riesgo aumentado de diversos cánceres del área digestiva como cáncer de páncreas, hepatoblastoma, carcinoma gástrico y duodenal y tumor desmoide, además de otros tumores extradigestivos (tiroides, SNC, etc.)^{38,39}. Respecto a la poliposis juvenil (JP) que cursa con múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal y aumento del riesgo de cáncer colorrectal⁴⁰ no ha sido bien definida su relación con otros cánceres gastrointestinales debido al pequeño número de familias afectadas y a la falta de seguimiento, pero varios estudios han demostrado también un aumento del riesgo de cáncer gástrico, de intestino delgado y de páncreas⁴¹. Finalmente el síndrome de Peutz-Jeghers es también un síndrome autosómico dominante en el que entre sus manifestaciones clínicas destaca la melanosia mucocutánea perioral y la poliposis del tracto gastrointestinal⁴⁵ pero en el que las familias afectadas presentan también un riesgo incrementado de cáncer digestivo (colorrectal, intestino delgado, gástrico, páncreas) y de cáncer en otras localizaciones (mama y otros tumores ginecológicos)⁴².

Además de los tumores del área digestiva, en el presente estudio también se ha analizado la relación entre los AF de cáncer de mama, próstata y leucemia y el desarrollo de CCR. Los resultados obtenidos no muestran ninguna asociación con los AF de cáncer de mama y de próstata pero sí lo hacen en el caso de los antecedentes familiares de leucemia. Así, los AF de leucemia multiplican por 6 el riesgo de desarrollo de CCR (OR=6.65) aumentando la fuerza de asociación en las mujeres (OR=30.63) y en la población de menos de 65 años (OR=26.79), aunque en ambos casos con IC muy amplios que impiden extraer conclusiones. Analizando los datos en función del tipo de antecedente familiar se observa que los AF de leucemia en familiares de primer grado multiplican por 8 el riesgo de CCR (OR=8.17), aunque de nuevo, estos datos deben interpretarse de forma cuidadosa debido a la escasa muestra sobre la que se ha trabajado. La relación entre los AF de leucemia y el CCR no se ha documentado en la bibliografía más allá de la participación esporádica de ambos tipos de cánceres en el síndrome de Li Fraumeni⁴³, que al ser un síndrome de muy baja prevalencia no contribuiría, en cualquier caso, a explicar las diferencias encontradas.

Para finalizar, y volviendo a la asociación entre AF de cáncer colorrectal y el riesgo de desarrollo de CCR, a lo largo de los años numerosos estudios llevados a cabo en diferentes poblaciones y con diferentes diseños han mostrado el aumento del riesgo de CCR en los pacientes con historia familiar de este cáncer y que, por tanto, la historia familiar de CCR debe ser tomada en cuenta a la hora de realizar programas específicos de cribado y de diagnóstico del cáncer colorrectal. El presente estudio demuestra que estas conclusiones son extrapolables a la población cántabra y respalda el manejo que se hace en nuestra comunidad de las familias con fuerte historia de cáncer colorrectal.

Cáncer de mama

De forma similar a lo que sucede con el cáncer de colon, es bien conocido que los antecedentes familiares de cáncer de mama aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer de mama. En el presente estudio, se encuentra que los AF de cáncer de mama multiplican por 5 el riesgo de este tumor (OR=5.28). Se observa además, que la fuerza

de asociación es mayor en los subgrupos de mujeres premenopáusicas (OR=12.93) y sin sobrepeso (OR=18.40).

La asociación entre AF de cáncer de mama y el desarrollo de tumores mamarios ha sido ampliamente estudiada desde hace décadas, obteniéndose en la mayoría de los casos resultados consistentes con los nuestros. Numerosos estudios, encuentran que la fuerza de asociación es mayor en la población de mujeres premenopausicas o por debajo de los 50 años^{20,21,44}. La mayor asociación en las mujeres de menor edad se relaciona con el hecho de que los cánceres hereditarios aparecen de forma más precoz y generalmente más agresiva que los tumores esporádicos. Se conoce también que la influencia de la obesidad en el desarrollo de tumores mamarios es un factor de riesgo independiente de la historia familiar²⁸; así las mujeres postmenopausicas obesas tienen un mayor riesgo de cáncer de mama con independencia de los antecedentes familiares, lo que podría explicar que el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con AF de cáncer de mama sea mayor en las mujeres premenopáusicas sin sobrepeso. Además está descrito que la obesidad en premenopáusicas protege frente al cáncer de mama porque se producen más ciclos anovulatorios.

Citando algunos estudios que han analizado el riesgo de cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares podemos ver que la asociación es clara: en el metaanálisis llevado a cabo por *Pharoah PD, et al*²⁰ que encuentra que el riesgo relativo de cáncer de mama para mujeres con un familiar afecto es de 1.9 (IC 95% 1.7-2.0), variando desde 2.1 si se trata de un familiar de primer grado a 1.5 si es de segundo grado; siendo el riesgo mayor en las pacientes con menos de 50 años y cuando alguno de los familiares es diagnosticado antes de los 50 años. También el análisis llevado a cabo por el *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*²¹ obtiene resultados similares, encontrando que el riesgo relativo de cáncer de mama para mujeres con un familiar afecto es de 1.8 (IC 99%: 1.69-1.91) y que este riesgo aumenta para las mujeres con dos familiares afectos (2.9, IC:2.36-3.64) y con tres o más familiares afectos (3.90, IC:2.03-7.49), coincidiendo también con *Pharoah et al.* en que el riesgo es mayor en las pacientes con cánceres a edad más joven y cuando los familiares tienen formas de cáncer de inicio temprano.

Al analizar la influencia del tipo de antecedente familiar no hemos encontrado asociación con los de primer grado, mientras que los AF más lejanos mantienen la fuerza de asociación observada al evaluar globalmente los AF de cáncer de mama (OR=5.28). Al estratificar por potenciales confusores, aumenta de forma importante esta asociación en mujeres sin sobrepeso (OR=52.93), en premenopausicas (OR=19.33), tumores en estadios iniciales (OR=5.58), de localización ductal (OR=10.13) y con receptores estrogénicos positivos (OR=13.09), si bien en todos estos subgrupos, el número de controles expuestos es muy bajo y los intervalos de confianza resultan tan amplios que, aunque alcancen la significación estadística deben ser interpretados con cautela. Este hecho probablemente explica la falta de consistencia de nuestros resultados con los obtenidos en otros trabajos. En base a los conocimientos actuales sobre herencia y susceptibilidad genética se sabe que el riesgo es mayor en los familiares de primer grado, y mayor aún si son varios los familiares de primer grado afectados.

Por otra parte se ha intentado averiguar también si la presencia de antecedentes familiares de otros tipos de cánceres distintos del cáncer de mama producen de igual modo un aumento del riesgo de desarrollar este tipo de tumor.

Los antecedentes familiares de cáncer valorados conjuntamente, prácticamente triplican en nuestro estudio el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, siendo este riesgo mayor en las mujeres de menos de 65 años y con sobrepeso/obesidad (en ambos casos los OR se sitúan en torno a 4), en tumores diagnosticados en estadios iniciales (OR=6.16) y especialmente en las premenopáusicas (OR=8.16). Analizando los datos en función del tipo de antecedente, los de primer grado duplican el riesgo, destacando el importante aumento de la fuerza de asociación en los subgrupos más jóvenes (OR=28.14) y más discretamente en los tumores diagnosticados en estadios iniciales (OR=5.15), manteniéndose en torno a 4 (similar a la obtenida sin diferenciar grado de AF) la asociación en el subgrupo de cáncer ductal). Respecto a los AF de 2º o 3º grado, aunque aumentan de forma importante la asociación, obteniéndose OR superiores a 20, tanto globalmente, como en los subgrupos de premenopáusicas, estadios iniciales, cáncer ductal y estrógenos+, en todos estos casos los IC son muy amplios para poder extraer conclusiones. Estos datos sugieren que no solamente el AF de cáncer de mama predispone a cáncer de mama sino que los AF de cualquier tipo de cáncer condicionan un mayor riesgo de desarrollo de tumores en la mama. Esta observación se puede correlacionar con la presencia de genes que confieren susceptibilidad para el cáncer en las familias, como los genes BRCA1 y BRCA2, los genes supresores de tumores PTEN y P53 y los genes reparadores de DNA⁴⁵. De todos estos genes los más estudiados son los genes BRCA1 y BRCA2 que confieren susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama y de ovario^{28,29}, así como otros tipos de cánceres entre los que se encuentran el cáncer de trompas de Falopio y de peritoneo³⁰, el cáncer de páncreas³¹ y el cáncer de próstata³². En hombres con mutaciones en el BRCA2 se ha visto también un aumento del riesgo de cáncer de mama, páncreas y próstata³³.

Al evaluar separadamente los AF de cáncer en otras localizaciones, se ha encontrado asociación con el cáncer de próstata y los cánceres digestivos tomados globalmente, no obteniéndose relación significativa con los AF de cáncer colorrectal, o de estómago ni con la leucemia.

Respecto al cáncer de próstata, el presente estudio muestra que los AF de este tipo de tumor aumentan el riesgo de cáncer de mama de forma muy importante en la población de mujeres de más de 65 años (OR=16.13) y, con menor fuerza de asociación en las mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales I y II (OR=4.31). Además en el grupo de cáncer ductal el riesgo se triplica, presentando una significación limítrofe. Al analizar los datos según el tipo de antecedente familiar, se observa que los AF de primer grado multiplican prácticamente por 10 el riesgo de cáncer de mama en mujeres con tumores ERB2+), aunque con un amplio IC, no mostrando asociación los grados de parentesco más alejados. La relación entre el cáncer de mama y el cáncer de próstata ha sido ampliamente estudiada desde hace décadas. Anderson DE et al.⁴⁶ estudiaron la influencia de historia familiar de cáncer de próstata, melanoma, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de endometrio, encontrando que los AF de cáncer de próstata incrementaban el riesgo de cáncer de mama en todos

los grupos y que los AF de cáncer de ovario y endometrio aumentaban el riesgo en el grupo de cáncer de mama bilateral. Estos datos han sido corroborados por otros muchos estudios, analizando el concepto de hormonodependencia y la relación de ambos tumores con los genes BRCA^{33,33}. Este mismo año 2015, la *American Cancer Society*⁴⁷ acaba de publicar un estudio en el que los resultados muestran asociación entre la presencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata y un riesgo aumentado de cáncer de mama (HR ajustada 1.14, IC 95% 1.02-1.26), aumentando en un 78% el riesgo de cáncer de mama si además de antecedentes familiares de cáncer de próstata también hay antecedentes familiares de cáncer de mama (HR ajustada 1.78, IC 95% 1.45-2.19). Los resultados de este estudio sugieren que la probabilidad de desarrollar cáncer de mama es mayor en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de próstata y la necesidad de nuevos estudios para determinar la contribución de la genética y del entorno compartido en el riesgo de desarrollo de ambos tipos de tumores.

Por otro lado, en el caso de los AF de cáncer digestivo se observa que prácticamente triplican el riesgo de cáncer de mama en el subgrupo de mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos I y II, duplicándolo en el subgrupo de localización ductal, si bien en este caso con significación limítrofe. En cualquier caso la presencia de relación entre el cáncer digestivo y el cáncer de mama puede tener cierta lógica si se tiene en cuenta los genes BRCA predisponen, entre otros cánceres, al cáncer de páncreas^{31,33}.

Para terminar reseñar que actualmente en la comunidad Autónoma de Cantabria se lleva a cabo un programa de cribado de cáncer de mama en el que uno de los pilares fundamentales es la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama, según lo cual las mujeres con alto riesgo de cáncer hereditario (riesgo de tumor a lo largo de la vida >20-25%) se remiten a la consulta de cáncer heredofamiliar para una valoración genética. A esta consulta se derivan pacientes con dos o más casos de cáncer de mama/ovario en la misma línea familiar, cáncer de mama bilateral (uno de ellos antes de los 50 años), cáncer de mama antes de los 40 años, cáncer de mama y ovario en la misma mujer y cáncer de mama en varón. En estos casos se valora al paciente afectado por el cáncer, se analiza el árbol genealógico familiar y se realizan los análisis genéticos de mutación en BRCA1 y BRCA2. En función de los resultados se proponen las medidas oportunas de prevención y de diagnóstico precoz del cáncer: mastectomías y ovariectomías profilácticas, seguimiento estrecho del paciente y los familiares, consejo genético, etc.

El beneficio del cribado genético utilizando los genes BRCA es evidente dado el elevado riesgo de padecer cáncer de mama que se tiene si se es portador de una mutación en ellos. No obstante la realidad es que muchas de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama que se realizan test genéticos no tienen mutaciones en BRCA1/BRCA2³⁴. En estas pacientes también se han llevado a cabo estudios que han demostrado que el riesgo de cáncer de mama en ellas es cuatro-cinco veces más frecuente que en la población general. En 2003⁴⁸ se realizó un estudio diferenciando dos subgrupos (mujeres con y sin mutaciones en el BRCA), obteniéndose una fuerte asociación con la historia familiar de cáncer de mama en ambos grupos (Incidencia relativa (IR) de 7.2 para el subgrupo con mutaciones y de 5.3 para el de sin mutaciones).

Para estas mujeres también se obtuvo un riesgo más elevado de otros tumores malignos como cáncer de cérvix y cáncer de piel no melanótico. Otro estudio más reciente del año 2009⁴⁴, tomando a pacientes con fuerte historia familiar de cáncer de mama pero sin mutaciones en el BRCA1/BRCA2 obtuvo una IR de 4.3, aumentando en mujeres menores de 40 años (IR=14.9) y descendiendo con la edad. En este estudio, a diferencia del anterior, no se encontró un riesgo más elevado de cáncer de ovario, colon o de cualquier otro tipo de cáncer. Actualmente se está llevando a cabo en Canadá⁴⁹ un nuevo estudio de cohortes sobre mujeres sanas sin mutaciones BRCA con fuerte historia familiar de cáncer de mama (dos o más familiares afectados de cáncer de mama antes de los 50 años o tres o más a cualquier edad) con el fin de cuantificar el riesgo de cáncer en estas mujeres y establecer guías clínicas de prevención, consejo y tratamiento en estos casos.

Limitaciones y fortalezas del estudio

El presente estudio presenta algunas limitaciones: en primer lugar al tratarse de un estudio de casos y controles, la calidad de la evidencia aportada es inferior a la de un diseño de cohortes. Por otro lado, la muestra a estudio es pequeña ya que los casos que se han podido recoger dentro de la población de Cantabria son poco numerosos, resultando escasos especialmente en el análisis de subgrupos. Este aspecto limita la potencia de nuestro estudio impidiendo obtener significación estadística e IC estrechos en algunos análisis.

Además, como es habitual en este tipo de diseño, puede existir un sesgo de memoria, que en el caso del recuerdo de antecedentes familiares de cáncer, probablemente sería diferencial, a favor de un mejor recuerdo por parte de los casos.

Sin embargo, pese a estas potenciales limitaciones, este estudio presenta importantes fortalezas. En primer lugar, en lo que se refiere a la selección de los casos, se recogen solo casos incidentes, es decir, diagnosticados con posterioridad al inicio del estudio. Esta estrategia proporciona un carácter prospectivo al estudio de casos y controles, permitiendo una recogida más homogénea de información y evita la confusión entre factores de riesgo y factores pronósticos. En segundo lugar, los controles son poblacionales, lo que facilita la comparabilidad, representando adecuadamente a la población de la que proceden los casos. Ambas estrategias minimizan el riesgo de sesgos de selección. Además, la recogida directa de datos mediante encuesta realizada por entrevistadores entrenados, utilizando idéntica metodología en casos y controles reduce considerablemente la posibilidad de introducir sesgos de información⁵⁰.

7. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones extraídas a partir de este análisis son:

Cáncer colorrectal:

- Los antecedentes familiares de cáncer duplican el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal, aumentando discretamente esta asociación cuando se trata de antecedentes de tumores digestivos.
- La historia familiar de cáncer colorrectal es un claro factor de riesgo para el desarrollo de este tumor. Esta afirmación es especialmente relevante en los varones, los menores de 65 años, la población sin sobrepeso y para la asociación familiar en primer grado.
- Los antecedentes familiares de cáncer de mama, de estómago, de próstata, y de leucemia no muestran relación con un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer de colon.

Cáncer de mama:

- Los antecedentes familiares de cáncer prácticamente triplican el riesgo de desarrollo de cáncer de mama.
- En el desarrollo de cáncer de mama, la historia familiar de cáncer de mama es un importante factor de riesgo y esto es especialmente relevante en mujeres premenopáusicas y menores de 65 años.
- Los antecedentes familiares de cáncer de próstata presentan asociación con el cáncer de mama solamente en algunos subgrupos como el de mayores de 65 años.
- Los antecedentes familiares de cáncer de colon, de estómago, de tumores digestivos en general y de leucemia no muestran relación con el desarrollo de cáncer de mama.

En cualquier caso, dada la elevada prevalencia en nuestro medio de ambas localizaciones tumorales resulta innegable la necesidad de profundizar en el conocimiento de la heredabilidad familiar de estos tumores y también de su relación con otros tipos de cánceres, con vistas a una mejora del manejo en cuanto a prevención y tratamiento.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1: Organización mundial de la salud [Internet]. Febrero de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- 2: Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2013;24:1207–22
10.1007/s10552-013-0201-5
- 3: Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 2007;120:664–71.
- 4: Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med*. 1999;106:574–82.
- 5: Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:256–66.
- 6: Kune GA, Kune S, Watson LF. The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *World J Surg*. 1989;13:124–31.
- 7: Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1669–74.
- 8: Newcomb P, Taylor J, Trentham-Dietz A. Interactions of familial and hormonal risk factors for large bowel cancer in women. *Int J Epidemiol*. 1999;28:603–8.
- 9: Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2006;42:216–27.
- 10: Le Marchand L, Zhao LP, Quiaoit F, Wilkens LR, Laurence N, Kolonel LN. Family history and risk of colorectal cancer in the multiethnic population of Hawaii. *Am J Epidemiol*. 1996;144:1122–8.
- 11: Carstensen B, Soll-Johanning H, Villadsen E, Søndergaard JO, Lynge E. Familial aggregation of colorectal cancer in the general population. *Int J Cancer*. 1996;68:428–35.
- 12: Hemminki K, Chen B. Familial risks for colorectal cancer show evidence on recessive inheritance. *Int J Cancer*. 2005;115:835–8.
- 13: Boardman LA, Morlan BW, Rabe KG, et al. Colorectal cancer risks in relatives of young-onset cases: is risk the same across all first-degree relatives? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1195–8.

- 14: Slattery M, Levin T, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control*. 2003;14:879–87.
- 15: Boutron MC, Faivre J, Quipourt V, Senesse P, Michiels C. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case control study. *Gut*.1995;37:830–4.
- 16: Centonze S, Boeing H, Leoci C, Bonfiglio C, Guerra V, Misciagna G. Familial risk of colo-rectal cancer in a low incidence area in southern Italy. *Eur J Epidemiol*. 1993;9:26–32.
- 17: Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1374-403.
- 18: Hulka BS. Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Prog Clin Biol Res*. 1996;395:159-74.
- 19: Brody JG; Rudel RA; Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(8): 1007–1019.
- 20: Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997; 29;71(5):800-9.
- 21: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389–1399.
- 22: Cybulski C, Nazarali S, Narod SA. Multiple primary cancers as a guide to heritability. *Int J Cancer*. 2014; 135(8):1756-63.
- 23: Saunders C, Vijay V, Stein J, Baum M. Setting up a breast cancer family history clinic. *Ann R Coll Surg Engl*.1999; 81(6):393-8.
- 24: Shuen AY, Foulkes WD. Inherited mutations in breast cancer genes--risk and response. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011; 16(1):3-15.
- 25: Filippini SE, Vega A. Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013 1;18:1358-72.
- 26: Laloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet*. 2012; 82(2):105-14.
- 27: Khoury MJ, Janssens AC, Ransohoff DF. How can polygenic inheritance be used in population screening for common diseases? *Genet Med*. 2013; 15(6):437-43.
- 28: DR Barnes, AC Antoniou: Unravelling modifiers of breast and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: update on genetic modifiers. *J Intern Med*. 2012; 271(4):331-343.

- 29: Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(5):1117-30.
- 30: Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA.* 2006; 296(2):185–192
- 31: Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27(3):433–438.
- 32: Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer.* 2007; 96(1):11–15.
- 32: Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1310-1316.
- 34: Shih HA, Couch FJ, Nathanson KL, Blackwood MA, Rebbeck TR, Armstrong KA, Calzone K, Stopfer J, Seal S, Stratton MR, Weber BL. BRCA1 and BRCA2 mutation frequency in women evaluated in a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol.* 2002; 20(4):994–999.
- 35: Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer.* 2008;7(1):27-39
- 36: Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58:5248–5257.
- 37: Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol.* 2002; 2: 1043–1048.
- 38: Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ; American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015; 33(2):209-17.
- 39: Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, Witjes MJ, Links TP, van Beek AP. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(9):2439-50.
- 40: Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(44):4839-44.

- 41: Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5(8):751-6.
- 42: Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(6): 1258-64.
- 43: Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. *GeneReviews* [Internet]. Initial Posting: January 19, 1999; Last Update: April 11, 2013.
- 44: Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, Royer R, Sun P, Narod SA. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2009; 100(2):421-5.
45. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention *Science* 28. 2014; 343 (6178): 1466-1470.
46. Anderson DE, Badzioch MD. Familial breast cancer risks. Effects of prostate and other cancers. *Cancer*. 1993; 72(1):114-9.
47. Beebe-Dimmer JL, Yee C, Cote ML, Petrucelli N, Palmer N, Bock C, Lane D, Agalliu I, Stefanick ML, Simon MS. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study. *Cancer*. 2015 121(8):1265-72.
- 48: Loman N, Bladström A, Johannsson O, Borg A, Olsson H. Cancer incidence in relatives of a population-based set of cases of early-onset breast cancer with a known BRCA1 and BRCA2 mutation status. *Breast Cancer Res*. 2003; 5(6): 175-86.
- 49: Kotsopoulos J, Metcalfe K, Alston J, et al. Prospective study of high-risk, BRCA1/2-mutation negative women: the "negative study." *BMC Cancer* 2014; 14: 221.
- 50: Delgado M, Llorca J, Doménech JM. *Estudios de casos y controles*, 5ªed. Barcelona: Signo; 2012.

9. AGRADECIMIENTOS:

Este estudio ha sido financiado por los proyectos PI09/00675 y PI12/00715 del Instituto de Salud Carlos III.

A nivel personal decir que la realización de este Trabajo de Fin de Grado no hubiese sido posible sin la ayuda inestimable de la directora Trinidad Dierssen y en general de todo el departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina. La labor de mi tutora ha sido fundamental para que, a día de hoy, este sea el resultado final, gracias a las orientaciones, los consejos, las correcciones y el tiempo dedicado.

Agradecimiento también a los responsables del estudio MCC en Cantabria por facilitarme los datos para el estudio y a la UC y la Facultad de Medicina por darme la oportunidad de realizar este trabajo.