FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

CÁNCER DE MAMA: SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE FACTORES REPRODUCTIVOS

BREAST CANCER: SURVIVAL BASED ON REPRODUCTIVE FACTORS

Autor: D. Manuel Lozano González

Directora: Dña. Inés Gómez Acebo

Santander, Junio 2016

ÍNDICE

Página

Resumen…….. 3-4

Introducción…….. 5-13

Objetivos…….. 14

Metodología…….. 15-17

Resultados…….. 18-34

Discusión…….. 35-38

Conclusiones…….. 39

Bibliografía…….. 40-43

Agradecimientos…….. 44

Cáncer de mama: supervivencia en función de factores reproductivos.

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: Los factores reproductivos tienen un papel claro como factores de riesgo en el cáncer de mama. Sin embargo, la importancia de estos factores en el pronóstico de este cáncer es más confuso. El objetivo de este trabajo es identificar la influencia de los factores reproductivos en la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes con cáncer de mama.

METODOLOGÍA: Se ha realizado un estudio de factores pronósticos de una cohorte de 142 casos incidentes de cáncer de mama de Cantabria, diagnosticados entre 2008 y 2013. La cohorte fue obtenida del Multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain).

Para el análisis de supervivencia se ha utilizado el método de Kaplan-Meier. La asociación entre los factores reproductivos ajustados por el estadio quirúrgico del tumor y los distintos efectos (muerte, recidiva tumoral y efecto combinado), se realizó a través de la regresión de Cox, estimando las Hazard Ratios con un intervalo al 95% de confianza (IC 95%).

RESULTADOS: Las mujeres que tomaron anticonceptivos orales (ACOs) tienen una mortalidad que es 8,39 veces mayor que las que no los tomaron (HR=8,39; IC95% [1,07-65,53]; p=0,042). El resto de factores reproductivos estudiados no han mostrado ninguna asociación con la supervivencia del cáncer de mama.

CONCLUSIONES: El uso de ACOs aumenta la mortalidad del cáncer de mama.

Palabras clave: cáncer de mama, supervivencia, factores reproductivos, ACOs.

Breast cancer: survival based on reproductive factors.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Reproductive factors are well defined risk factors for the development of breast cancer. However the importance of these factors in the prognosis of this cancer is unclear. The aim of this project is to determine the influence of reproductive factors on free and overall survival in patients with breast cancer.

METHODS: A prospective cohorts study was performed by the collection of 142 incident cases of breast cancer from Cantabria, diagnosed between 2008 and 2013. The cohort was obtained from the Multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain).

The Kaplan-Meier survival method was used to estimate the survival probabilities and the Cox-proportional hazard model, adjusted by the surgical stage of tumor, was used to examine the reproductive factors associated with the risk of mortality, tumor recurrence and their combined effect, estimating the Hazard Ratios (HR) with a 95% confidence interval (95%CI).

RESULTS: Women who used oral contraceptives (OCs) had a mortality 8.39 times higher than women who did not use them (HR=8,39; 95%CI [1,07-65,53]; p=0,042). There was no significant association between the rest of the reproductive factors and the mortality of breast cancer.

CONCLUSIONS: The use of OCs increases the breast cancer mortality.

Key words: breast cancer, survival, reproductive factors, OCs.

INTRODUCCIÓN:

Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública debido a que su incidencia es la más alta entre los tumores malignos de la mujer en el mundo. Es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en países desarrollados y la primera causa en países del tercer mundo y en vías de desarrollo, donde un buen número de casos se encuentran avanzados al diagnóstico, lo cual ensombrece el pronóstico (1) .

Entre los factores de riesgo del cáncer de mama encontramos el sexo femenino, la edad, antecedentes familiares, mutaciones genéticas, el consumo de alcohol, la obesidad, radiaciones ionizantes, lesiones previas en la mama, factores socioeconómicos y factores reproductivos (2).

Los factores relacionados con la reproducción como la menarquía precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad, un primer embarazo tardío, la lactancia corta o artificial, el uso de anticonceptivos orales (ACOs) y la terapia hormonal sustitutiva (THS) tienen un papel claro documentado ampliamente en la etiología del cáncer mamario, estableciendo cambios hormonales a largo plazo, siendo su acción, más que carcinógena, estimuladora de lesiones potencialmente malignas (3–5). Sin embargo, el protagonismo de estos factores en el pronóstico del cáncer de mama, propuesto inicialmente por Haenszel en 1.964 (6), ha sido menos estudiado.

Factores asociados a la supervivencia

El valor pronóstico del tamaño del tumor y de la infiltración de los ganglios de la axila constituye la base de la clasificación TNM. Numerosos trabajos muestran la relación entre el tamaño tumoral, los ganglios afectados y la supervivencia. La investigación exhaustiva realizada por el Survillance Epidemiology and End Results Program (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos sobre 24.740 pacientes tratadas entre 1.977 y 1.982 lo demuestra claramente. Según este estudio, la disminución de la supervivencia a los 5 años es progresiva a medida que aumenta el tamaño del tumor y el número de ganglios afectados, pero comportándose ambos elementos como factores pronósticos independientes. Sin embargo, la relación entre el tamaño del tumor y la invasión ganglionar axilar también es lineal, por lo que la probabilidad de afectación de los ganglios aumenta desde un 20% para tumores de menos de 2 cm, hasta un 70% para tumores mayores de 5 cm. Los tumores grandes con ganglios positivos no son biológicamente diferentes de los pequeños con ganglios negativos, simplemente son de más larga evolución. El número de ganglios afectados es un buen indicador del pronóstico y ese pronóstico es dinámico, ya que pueden aparecer metástasis en cualquier momento, por eso a la hora de elegir el tratamiento se propone tratamiento coadyuvante a todas las pacientes que tengan ganglios positivos independientemente de cual sea su número (7).

Aproximadamente alrededor del 80% de los cánceres de mama son de tipo histológico ductal infiltrante, el resto, un 20%, pertenece a otros tipos, y se estima que la supervivencia en estos últimos es superior a la del ductal infiltrante. El sistema de gradación utilizado con más frecuencia, la Nottingham Score, combina el grado nuclear,

la formación de túbulos y la tasa mitótica para clasificar los carcinomas invasivos en tres grupos íntimamente relacionados con la supervivencia. La supervivencia de las pacientes con carcinomas grado 1 bien diferenciados (alrededor del 20% del total) disminuye de forma gradual hasta el 70% a los 24 años. En contraste, la mayoría de las muertes por carcinomas grado 3 poco diferenciados (alrededor del 46% del total) ocurren durante los primeros 10 años y el 45% de las pacientes sobreviven a largo plazo. Las mujeres con carcinomas grado 2 moderadamente diferenciados (alrededor del 35% del total) tienen mejor supervivencia inicial, pero su supervivencia a largo plazo es sólo ligeramente mejor que la de los carcinomas grado 3 (8).

Los avances en biología molecular han permitido clasificar los carcinomas de mama en cinco subtipos: luminal A y B, HER2-positivo, basal-like y similar a la mama normal. Los carcinomas de mama luminales son los subtipos de mejor pronóstico y expresan el gen del receptor estrogénico (RE), genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Dado que expresan RE, estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa (IA) pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. El carcinoma de mama HER2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como toposiomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteolisis. Aunque muestran una ligera respuesta a la quimioterapia y cerca del 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo. El subtipo basal-like se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE, de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia. Cuando un tumor no presenta RE, receptor de progesterona (RP) y HER2 recibe el nombre de triple negativo (TN). Estos tumores son considerados como equivalentes a los de subtipo basal-like. Sin embargo, no todos los tumores TN expresan citoqueratinas basales que son las que de alguna manera confirman la superposición con el subtipo basal-like. El carcinoma de mama de tipo normal comparte características del tejido mamario normal, muestra una fuerte expresión de genes normalmente expresados en el tejido adiposo y baja expresión de genes epiteliales luminales (9).

Sin duda el análisis de la expresión génica es la mejor manera de clasificar los carcinomas de mama, sin embargo, comprende técnicas costosas, que requieren un aprendizaje previo. En la práctica asistencial, en la mayoría de hospitales los tumores se clasifican mediante hematoxilina-eosina (HE) y técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). Se realizan un limitado número de marcadores más relevantes con los que se pueden catalogar los carcinomas de mama en subtipos basados en los distintos perfiles de expresión génica mencionados previamente (9).

La edad del diagnóstico ejerce una influencia importante en el pronóstico del cáncer de mama. Mujeres diagnosticadas antes de los 35 años tuvieron casi el doble de mortalidad

que las mujeres diagnosticadas entre 45 y 49 años en un estudio de Alsaker et al. (HR=1,92; IC95% [1,36-2,74; N= 16.970) (10,11). Anders et al. estudiaron en 2008 cuál era la causa del aumento de la mortalidad en mujeres diagnosticadas antes de los 45 años y encontró que los tumores presentaban menos receptores hormonales y más expresión de HER-2/EGFR (12).

La raza es un factor también a tener en cuenta. En un estudio realizado en Estados Unidos por Iqbal et al. que incluyó 353.573 mujeres, las mujeres de raza negra tuvieron mayor mortalidad que las mujeres de raza blanca no hispanas (HR=1,56; IC95% [1,45-1,69]). Esta diferencia puede justificarse debido a diferencias biológicas intrínsecas de los tumores, como mayor número de metástasis linfáticas, de metástasis distales y de cánceres TN (13). Carey et al. encontraron en su muestra una mayor prevalencia de tumores basal-like y una menor prevalencia de luminales A en mujeres de raza negra de origen afroamericano (14).

En los últimos años se ha comenzado a seguir a mujeres que se han realizado un implante de prótesis mamarias de silicona para conseguir un aumento de pecho y que posteriormente han sido diagnosticadas de cáncer de mama. Un meta-análisis realizado por Lavigne et al. muestra peor pronóstico en aquellas mujeres con cáncer de mama que tienen prótesis comparadas con las que no las tienen (HR=1,39; IC95% [1,08-1,75]) (15).

Anderson et al. realizaron un estudio con 10.709 mujeres con cáncer de mama unilateral, con ganglio centinela negativo que recibieron tratamiento conservador con tumorectomía, radioterapia y terapia adyuvante sistémica. Aquellas que tuvieron una recidiva locoregional precoz tuvieron una supervivencia global mucho menor que aquellas mujeres que tuvieron una recidiva locoregional tardía (16).

En la tabla 1 pueden observarse los estudios relevantes en el estudio de la supervivencia del cáncer de mama en función de la menarquía precoz. Esta podría tratarse de un factor que empeora el pronóstico (6,18), sin embargo hay estudios que no encuentran asociaciones significativas con la supervivencia (11,17,19).

Tabla 1- Asociación entre la menarquía precoz y la supervivencia del cáncer de mama.

Autor principal	HR	IC95%	Ajustado por	N	Año
Trivers	1,25	0,97-1,62	Edad al diagnóstico y renta	1.264	2.006
Orgeas	1,72	1,02-2,89	Edad al primer parto, edad al diagnóstico, uso de THS	2.640	2.008
Alsaker	0,88	0,70-1,10	Edad al diagnóstico, edad al último parto, nº de partos, ocupación y lugar de residencia	2.640	2.011
Verbeek	0,79	0,48-1,30	Estadio tumoral, nº de ganglios afectados, edad y tratamiento adyuvante	866	1.997
Phillips	1,07	0,83-1,37	Nivel educativo, IMC, tiempo desde último parto	3.107	2.009

En cuanto a la edad de la menopausia no se encuentran asociaciones relevantes con la supervivencia del cáncer de mama (6,17-21).

Con relación a la paridad y la supervivencia del cáncer de mama Trivers et al. (18) obtuvieron un aumento de la mortalidad en mujeres que tuvieron 4 o más hijos comparadas con mujeres nulíparas, Phillips et al. (20) obtuvieron un peor pronóstico en mujeres que habían dado a luz alguna vez comparadas con mujeres nulíparas. But et al. y Alsaker et al. obtuvieron un peor pronóstico en mujeres con 4 o más hijos comparándolas con mujeres con 1 y 2 hijos respectivamente (22,10).

Paltiel et al. (23) y Chan et al. (24) sin embargo han publicado resultados en los que grandes multíparas (mujeres con 5 o más hijos) tenían mayor supervivencia que mujeres con 4 o menos hijos. Los resultados de estos artículos aparecen en la tabla 2.

Tabla 2- Asociación entre la paridad y la supervivencia del cáncer de mama.

Autor principal	HR	IC95%	Ajustado por	N	Año
Trivers	1,85	1,08-3,14	Edad al diagnóstico y renta	1.264	2.006
Phillips	1,98	1,20-3,08	Nivel educativo, IMC, tiempo desde último parto, años al diagnóstico	750	2.004
But	1,49	1,20-1,85	Edad al diagnóstico, status menopaúsico, estadio tumoral y nº de ganglios afectados	4.119	2.009
Alsaker	1,44	1,12-1,85	Edad al diagnóstico, tiempo desde último parto, año al 1º parto, estadio tumoral y grado histológico	16.970	2.013
Paltiel	0,62	0,54-0,71	Edad al 1º parto, raza, nivel educativo	42.976	2.016
Chan	0,73	0,29-0,79	IMC	144.972	2.011

Tener un primer embarazo joven no produce cambios relevantes en la supervivencia al analizar resultados (10, 18, 20). Haber tenido un hijo hace menos de 5 años antes del diagnóstico del cáncer de mama comparado con haber dado a luz hace más de 5 años de ser diagnosticada de cáncer de mama, parece ser un factor pronóstico adverso claro bien documentado por Phillips et al. (20), Reeves et al. (21), Rosenberg et al. (27), Daling et al. (26), Strasser et al. (28) y Simonella et al. (29). Los resultados aparecen reflejados en las tablas 3 y 4.

Tabla 3- Asociación entre primer embarazo joven y la supervivencia del cáncer de mama

Autor principal	HR	IC95%	Ajustado por	N	Año
Alsaker	1,04	0,73-1,50	Edad al diagnóstico, tiempo desde último parto, nº de partos, estadio tumoral y grado histológico	3.648	2.012
Trivers	1,45	0,91-2,31	Edad al diagnóstico y renta	1.264	2.006
Phillips	1,06	0,77-1,46	Nivel educativo, IMC, tiempo desde último parto	1.441	2.009

Tabla 4- Asociación entre las mujeres con un parto reciente (<5 años) previo al diagnóstico del cáncer de mama y la supervivencia del cáncer de mama.

Autor principal	HR	IC95%	Ajustado por	N	Año
Phillips	2,25	1,59-3,18	Nivel educativo, IMC, tiempo desde último parto, años al diagnóstico	3.107	2.009
Reeves	1,56	1.01-2,42	Años al diagnóstico, año de diagnóstico y hospital	1.200	2.000
Rosenberg	1,72	1,42-2,09	Años al diagnóstico, año de diagnóstico, años al 1º parto	27.796	2.004
Daling	2,30	1,50-3,40	Edad y año de diagnóstico	1.174	2.002
Strasser	1.62	1,04-2,54	Edad	17.572	2.015
Simonella	2.83	1,61–4,58	Nº de partos	49.750	2.014

La imprecisión rodea el uso de los estrógenos exógenos, muchos trabajos no han obtenido resultados en los que los ACOs se asocien con algún cambio significativo en la supervivencia (19, 20, 30, 31).

Un trabajo de Huzzel et al. obtuvo como resultado una disminución de recidivas tras la remisión completa de enfermedad en las mujeres que estaban tomando IA y que habían usado ACOs previamente al diagnóstico del cáncer de mama, comparándolas con aquellas que no habían usado ACOs. Para el tamoxifeno curiosamente no se encontraron asociaciones relevantes (32). Schönborn et al, observaron que las mujeres que tomaron ACOs tuvieron menor mortalidad que aquellas que nunca los tomaron y Reeves et al. en mujeres que consumieron ACOs hace menos de 5 años antes del diagnóstico del cáncer de mama obtuvieron un discreto aumento de la mortalidad en comparación con las que nunca tomaron ACOs, aunque no descartaron que pudiera deberse al azar (21,33). Los resultados de estos trabajos pueden observarse en la tabla 5.

Tabla 5- Asociación entre el uso de ACOs (alguna vez) y la supervivencia del cáncer de mama

Autor principal	HR	IC 95%	Ajustado por	N	Año
Barnett	0,93	0,78-1,10	Sin ajustar	4.560	2.008
Phillips	0,98	0,80-1,21	Nivel educativo, IMC, tiempo desde último parto, años al diagnóstico	3.107	2.009
Wingo	0,94	0,83-1,06	-	4.292	2.007
Brewster	1,02	0,79-1,32	Sin ajustar	2.327	2.007
Huzzel	0,37	0,15-0,87	Características del tumor y de los pacientes y tratamiento con tamoxifeno	994	2.015
Schönborn	0,56	0,35-0,89	Características del tumor y de los pacientes	471	1.994
Reeves	1,24	0,88-1,74	Años al diagnóstico, año de diagnóstico y hospital	1.200	2.000

La lactancia materna no ha mostrado ninguna asociación con la supervivencia del cáncer de mama en varios de trabajos (11, 20, 34). Trivers et al. describieron resultados en los que periodos cortos de lactancia (≤ 12meses) estaban relacionados con un aumento de la supervivencia en comparación con no dar la lactancia. Los resultados pueden apreciarse en la tabla 6.

Tabla 6- Asociación entre el uso de la lactancia materna (alguna vez) y la supervivencia del cáncer de mama

Autor principal	HR	IC 95%	Ajustado por	N	Año
Alsaker	0,87	0,68-1,13	Edad al diagnóstico, tiempo desde último parto, nº de partos, año de 1º parto, estadio tumoral y grado histológico	2.640	2.011
Phillips	0,94	0,76-1,16	Nivel educativo, IMC, tiempo desde último parto, años al diagnóstico	3.107	2.009
Whiteman	0,89	0,75-1,05	Edad al diagnóstico	4.299	2.004
Trivers	0,71	0,52-0,97	Edad al diagnóstico y renta	1.264	2.006

Kwan et al. en 2015 realizaron un trabajo en el que la lactancia se asociaba a un aumento de la supervivencia del cáncer de mama. Además, se realizó una comparación de la supervivencia en función de los distintos subtipos tumorales y se observó que la lactancia materna mejoraba la supervivencia en los subtipos luminal A, luminal B y basal-like. El estudio de la supervivencia en función de la lactancia y los subtipos tumorales es algo que resultó novedoso y que ha suscitado un gran interés (35). Los resultados de Kwan et al. pueden consultarse en las tablas 7 y 8.

Tabla 7- Asociación de la lactancia materna con la recurrencia y muerte por cáncer de mama.

Variable	HR	IC 95%
Recurrencia		
Lactancia materna		
Alguna vez	0,70	0,53-0,93
Tiempo de lactancia		
<6 meses	0,63	0,58-1,14
>6 meses	0,81	0,46-0,87
Muerte		
Lactancia materna		
Alguna vez	0,72	0,53-0,98
Tiempo de lactancia		
<6 meses	0,90	0,61-1,32
>6 meses	0,61	0,43-0,88
Ajustado por edad al diagnóstico, raza, estadio tumoral, tratamiento, THS y paridad		

Tabla 8- Asociación de la lactancia materna con la recurrencia y muerte por cáncer de mama estratificada por subtipo tumoral.

Variable	Luminal A		Luminal B		Basal-like	
	HR	IC95%	HR	IC95%	HR	IC95%
Recurrencia						
Lactancia materna						
Alguna vez	0,52	0,31-0,89	0,60	0,26-1,41	0,64	0,21-1,72
Tiempo de lactancia						
<6 meses	0,67	0,34-1,30	0,70	0,24-2,00	1,34	0,41-4,37
≥6 meses	0,43	0,23-0,79	0,55	0,21-1,44	0,39	0,14-1,07

Muerte						
Lactancia materna						
Alguna vez	0,52	0,29-0,93	0,61	0,24-1,56	0,70	0,18-2,79
Tiempo de lactancia						
<6 meses	0,68	0,33-1,43	0,78	0,25-2,37	1,22	0,26-5,72
≥6 meses	0,42	0,22-0,83	0,53	0,18-1,54	0,49	0,13-1,90
Ajustado por edad al diagnóstico, raza, estadio tumoral, tratamiento, THS y paridad						

En el caso de la THS no se observan cambios relevantes en la supervivencia en varios trabajos (19,21,43) (tabla 9). En el pasado fue relacionada con un aumento de supervivencia en las mujeres que padecían cáncer de mama, sin embargo, Antonine et al. y Nanda et al. demostraron con sus meta-análisis que el buen pronóstico de las mujeres consumidoras de THS podía deberse a sesgos (44,45). Nanda et al. al margen de la posibilidad de que los resultados se debieran a sesgos, plantearon también la teoría de que las diferencias entre los tumores de las mujeres consumidoras de THS, la mayoría en estadios 1 o 2, se debieran a un efecto biológico intrínseco de la THS. En la tabla 10 pueden ser consultadas estas diferencias.

Tabla 9-Asociacion entre uso de THS (alguna vez) y la supervivencia del cáncer de mama

Autor principal	**HR**	**IC 95%**	**Ajustado por**	**N**	**Año**
Barnett	0,85	0,72-1,01	Sin ajustar	4.560	2.008
Reeves	0,89	0,59-1,33	Años al diagnóstico, año de diagnóstico y hospital	1.200	2.000
Obi	1,19	0,87-1,62	Edad, status menopaúsico, nivel educativo, estadio tumoral, tratamiento, diabetes mellitus, IMC, consumo de tabaco y alcohol, participación en el cribado y actividad física	3.321	2.016

Tabla 10- Nanda et al. (descripción de su muestra en función de la toma de THS).

	Nunca uso de THS N(%)	**Uso de THS N(%)**
Grado histológico		
G1	666 (57,4%)	355 (23,4%)
G2	561 (48,4%)	814 (53,7%)
G3	353 (30,4%)	300 (19,9%)
Receptores hormonales		
RE+ PR+	666 (57,4%)	1.011 (66,6%)
RE+ PR- o RE- PR+	207 (17,8%)	275 (18,1%)
RE- PR-	210 (18,1%)	190 (12,5%)
TNM		
T1	508 (43,8%)	939 (61,9%)
T2	464 (40%)	480 (31,6%)
T3	54 (4,7%)	36 (2,4%)
T4	53 (4,6%)	20 (1,3%)
N0	636 (54,8%)	1.058 (69,7%)
N1	300 (25,9%)	325 (21,4%)
N2	84 (7,2%)	59 (3,9%)
N3	3 (0,3%)	34 (2,2%)
M0	1.081 (93,2%)	1.489 (98,2%)
M1	67 (5,8%)	23 (1,5%)

Las mujeres con cáncer de mama que son obesas tienen menor supervivencia que aquellas con cáncer de mama no obesas (36). Típicamente se ha utilizado el índice de masa corporal para graduar la obesidad, sin embargo, la distribución del tejido adiposo también tiene su importancia. Esta distribución viene definida por el índice cintura-cadera, un índice cintura-cadera ≥0.84 en principio no aumenta el riesgo de muerte específico del cáncer de mama, pero si aumenta el riesgo de muerte en general por otras causas (37). Ningún estudio ha descubierto el mecanismo clave por el cual la obesidad disminuye la supervivencia. Uno de los mecanismos propuestos es realizar incorrectamente el ajuste de la dosis de quimioterapia, en función del peso, que debe de recibir la paciente, recibiendo dosis insuficientes. Varios autores también proponen que el tipo de quimioterapia influye. Pajares et al. encontraron que mujeres obesas que recibían antraciclinas y taxanos tenían una menor supervivencia global que mujeres con un IMC<25 (HR=1,35, IC95% [1,06-1,71]; N= 5.683) (38).

El ejercicio físico mejora la supervivencia en mujeres que reciben quimioterapia con cardiotoxicidad. Cada vez hay más pruebas que indican que el mecanismo para este efecto cardioprotector se debe al incremento de la capacidad antioxidante en el corazón y a la reducción del estrés oxidativo de los quimioterápicos en este órgano (39). Otras fuentes afirman que el ejercicio modifica el microambiente del tumor antes y después del tratamiento reduciendo el estado de inflamación crónica (descendiendo IL-2, IL-6, IL-8 y TNF-α en suero), lo cual podría influir en los mecanismos de carcinogénesis. Por lo que, en cualquier caso, el ejercicio sería una medida recomendada (40).

Actualmente no hay evidencia de que cambiar el patrón dietético en supervivientes del cáncer de mama mejore el pronóstico posterior (41).

La pérdida de peso combinando la dieta, el ejercicio y medidas de conducta, mejora el riesgo cardiovascular y la homeostasis de la glucosa. La mejoría de la diabetes incluso podría actuar sobre un mecanismo oncogénico ya que se piensa que la insulina tiene cierta acción antiapoptótica. Sin embargo, no hay suficiente evidencia como para determinar cuanta pérdida de peso sería necesaria y si esta es capaz de mejorar el pronóstico específico del cáncer de mama (42).

Relación entre los factores reproductivos y los tipos inmunohistoquímicos de cánceres de mama

Merece la pena destacar que dependiendo de los factores reproductivos predominan unos subtipos inmunohistoquímicos u otros. Varios meta-análisis describen minuciosamente las asociaciones encontradas para distintas circunstancias reproductivas. En un estudio de 2.014 de Horn et al. en el que participaron 21.532 mujeres se encontró que mujeres con la menarquia tardía y multíparas tenían menos riesgo de padecer cánceres luminales con (HR=0.85; IC95% [0.72–1.00]) y (HR=0.72; IC95% [0.60–0.87]) respectivamente. Aquellas mujeres con hijos que nunca dieron lactancia materna tenían mayor riesgo de sufrir cánceres no-luminales (HR=2.13, IC95% [1.11–4.07]). En cuanto a los subtipos moleculares se encontró que la menarquía temprana, un primer parto mayor y la baja paridad aumentaban por igual todos los subtipos moleculares excepto el HER-2. Para el HER-2 la menarquía tardía aumentaba el riesgo (HR=2.28, IC95% [1.11–4.69]), un primer parto mayor disminuía el riesgo

(HR=0.58, IC95% [0.32–1.04]) y ser multípara no estaba relacionado con una disminución del riesgo significativa. Aquellas mujeres con hijos que nunca habían dado lactancia materna tenían un riesgo mayor para presentar cánceres HER-2 (HR=2.99; IC95% [1.12–7.98]) y Five negative phenotype (5NP) (HR=3.85, IC95% [1.10–13.56]) que aquellas mujeres que si habían dado lactancia materna (46, 47).

OBJETIVOS

Los factores reproductivos tienen un protagonismo consolidado en la literatura médica como factores de riesgo del cáncer de mama. Sin embargo, el papel en su pronóstico ha sido mucho menos revisado. El objetivo que persigue este trabajo es identificar la influencia de los factores reproductivos en la supervivencia global y/o libre de enfermedad (supervivencia combinada) de los pacientes con cáncer de mama.

Objetivos específicos:

1. Determinar la supervivencia combinada en función de la menarquia precoz.

2. Determinar la supervivencia combinada en función del número de partos.

3. Determinar la supervivencia combinada en función de la edad del primer embarazo.

4. Determinar la supervivencia combinada en función de la premenopausia.

5. Determinar la supervivencia combinada en función del uso de ACOs.

6. Determinar la supervivencia combinada en función del uso de THS.

7. Determinar la supervivencia combinada en función del uso de la lactancia materna.

METODOLOGÍA:

Diseño y tipo de estudio:

El presente trabajo es un estudio de factores pronósticos de una cohorte de casos incidentes de cáncer de mama obtenida de forma prospectiva del Multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain). El estudio MCC-Spain es un estudio de casos y controles desarrollado por grupos del CIBERESP (Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública) en Asturias, Barcelona, Cantabria, Gerona, Granada, Guipúzcoa, Huelva, León, Madrid, Murcia, Navarra y Valencia que han reclutado entre 2008 y 2013 controles y casos incidentes de cáncer de mama, colorrectal, próstata, estómago y leucemia linfoide crónica y cuyo objetivo general es evaluar los factores ambientales y genéticos asociados con los tumores previamente mencionados (48). Nuestro estudio se centra en las 142 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama incidente en ese periodo en la Comunidad Autónoma de Cantabria, evaluando la supervivencia libre de enfermedad hasta marzo de 2016, así como en su posible relación con los factores reproductivos que recogió el MCC-Spain mediante entrevista presencial durante la fase de reclutamiento.

Población de estudio:

Se han reclutado 142 casos de cáncer de mama incidentes entre septiembre de 2008 y diciembre de 2013 de la población de Cantabria procedentes del HUMV (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla).

- Criterios de inclusión:
    - Diagnosticados de cáncer incidente de mama (entre septiembre de 2008 y diciembre de 2013) y confirmado mediante la histología de la biopsia.
    - Edad entre 20 y 85 años.
    - Residencia dentro del área de influencia del HUMV al menos durante 6 meses antes del reclutamiento.
    - Ser capaces de contestar las preguntas de un cuestionario epidemiológico.
- Criterios de exclusión:
    - Impedimentos para la comunicación (mentalmente incapacitado, problemas de habla).
    - Físicamente incapacitado para participar en el estudio.
    - Diagnóstico previo de cáncer de la misma localización objeto de estudio.
- Identificación de sujetos: la identificación de los casos de cáncer de mama fue realizada tan pronto como fue posible tras el diagnóstico mediante la búsqueda

de pacientes, que cumplieran los criterios de inclusión mencionados previamente, en los Servicios de Oncología Médica, Ginecología, Cirugía General, Radioterapia y Anatomía Patológica del HUMV. Una vez identificados, los casos fueron invitados a participar en el estudio vía telefónica.

Recogida de información:

En el reclutamiento, se obtuvo información mediante entrevista personal sobre factores sociodemográficos, historia residencial, exposiciones ambientales a lo largo de la vida (incluyendo consumo y uso de agua), historia ocupacional (incluyendo turno de trabajo), medicación, estilos de vida (consumo de tabaco y alcohol, actividad física, productos cosméticos), hábitos de exposición al sol y de sueño, e historia médica familiar y personal. Para obtener datos sobre dieta, los participantes respondieron por correo a un cuestionario de frecuencia de alimentos.

La información que específicamente está relacionada con el cáncer de mama incluye los antecedentes familiares, el consumo de hormonas sexuales (anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva), edad en la menarquia, número de hijos, edad en el primer parto, edad en la menopausia, tipo de menopausia (natural o quirúrgica). El formulario de datos clínico-patológicos incluye localización y tamaño del tumor, invasividad, tipo histológico, grado de diferenciación, infiltración vascular o linfática, número de ganglios afectados, infiltración de márgenes de resección, receptores hormonales, C-Erb B2 por inmunohistoquímica o FISH, Ki-67, estadio TNM clínico (antes del tratamiento) y quirúrgico, y tratamiento inicial de la enfermedad.

Seguimiento:

El seguimiento se ha realizado mediante revisión de las historias clínicas y contacto telefónico. Para ello se ha ido rellenando un formulario confeccionado previamente que incluía fecha de remisión completa de enfermedad (definida como ausencia de tumor residual invasivo en la mama o en ganglios linfáticos), fecha de último control, estado de la paciente en la fecha del último control (viva o muerta, con o sin enfermedad), fechas y localización de recidivas (definida como la reaparición de cáncer de mama en cualquier localización, local, contralateral o a distancia tras la remisión completa) y toxicidades de los tratamientos administrados (quimioterapia y radioterapia) así como sus fechas de aparición.

El efecto principal a estudio es la supervivencia. En los cánceres diagnosticados en estadios locales (N0M0 o ganglios limitados a la mama) y en los que tengan respuesta patológica completa se estudiará también la supervivencia libre de enfermedad, considerando eventos la muerte o la recurrencia.

Las exposiciones de interés son aquellas relacionadas con factores reproductivos. Sobre la biografía sociodemográfica de las mujeres disponemos de información en relación a su sexo, edad, edad del primer embarazo, nivel de estudios, IMC y kilocalorías (kcal), gramos (g) de carne, de verduras, de fruta y de alcohol consumidos al día. En relación a los factores reproductivos disponemos de información sobre menarquia, menopausia,

número de partos, edad del primer embarazo, meses de lactancia, uso de ACOs y uso de THS.

Durante el seguimiento se realizó además una revisión al azar de la estadificación TNM y las características inmunohistoquímicas de los tumores de 30 pacientes a modo de control de validez interna de la recogida previa de datos a este trabajo.

Sólo ha sido posible la realización del seguimiento de un total de 133 mujeres de las 142 iniciales. 9 mujeres han sido por tanto eliminadas de este trabajo, en 6 de ellas no ha sido posible tener acceso a la historia clínica en papel o en formato digital y en el caso de las 3 restantes no se han podido recoger los datos necesarios ya que se han desplazado a tratarse o realizar el seguimiento a otro hospital distinto del HUMV.

Análisis estadístico:

Para la descripción de las variables cualitativas se han usado frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se han descrito mediante media y desviación estándar (DE).

El análisis de supervivencia se llevó a cabo por el método de Kaplan-Meier obteniendo tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años. La variable efecto principal fue la muerte, la recidiva tumoral o el efecto combinado. Las pérdidas de seguimiento se consideraron hasta la fecha del último contacto con el paciente y los pacientes que al término del seguimiento continuaban vivos se considerarón censurados. La supervivencia se analizó globalmente y estratificada por estadios quirúrgicos y por los distintos factores reproductivos evaluados (menarquia, edad del primer embarazo, número de partos, menopausia, lactancia materna, anticoncepción oral y terapia hormonal sustitutiva), comprándose las curvas mediante el Log-Rank test.

La asociación entre los factores reproductivos ajustados por el estadio quirúrgico del tumor y los distintos efectos (muerte, recidiva y efecto combinado) se realizó a través de la regresión de Cox, estimándose las HRs (Hazard Ratios) con un intervalo al 95% de confianza (IC 95%).

Todos los análisis se han realizado a dos colas considerando significativos los valores de $p<0.05$ y utilizando STATA para Windows (Versión 14 © StataCorp LP, Texas, United States, 1996-2016).

RESULTADOS

Características de la población de estudio

En la tabla 11 se muestran las características sociodemográficas de la cohorte estudiada. En este estudio han participado finalmente 133 de las 142 mujeres iniciales. La media de edad fue de 53,66 años, con una DE de 11,98 años. La media de edad a la que tuvieron su primer embarazo fue de 26,77, con una DE de 5,29 años. En cuanto al nivel educativo la mayoría de mujeres tienen estudios primarios o secundarios, el 34,59% y el 36,09% respectivamente. En lo que respecta al IMC, el 53,38% de las mujeres tienen normopeso y el 33,08% sobrepeso. En lo relativo a hábitos dietéticos, la media de alcohol consumido es en torno a una unidad básica estándar (UBE) al día (9,77 ± 15,20 gr/día), la media de kilocalorías (kcal) consumidas es de 1.836,99 kcal/día, la media del consumo de carne de 25,99 gramos (g) al día y la de vegetales de 171,40 g/día.

En la tabla 12 se describen las principales características en relación a los factores reproductivos de las pacientes. El 81% de las participantes no había tenido menarquía precoz (definida como la aparición de la regla a los 12 años o antes). Para el número de partos predominan las mujeres con dos o más hijos, siendo el 51,88% de la muestra. La mitad de las mujeres aproximadamente tuvieron menopausia precoz (definida como el cese de la actividad ovulatoria antes de los 45 años). En lo relativo al uso de estrógenos exógenos, 55 mujeres nunca usaron ACOs y solo 6 usaron THS alguna vez. En cuanto a la lactancia, la mayoría de las madres dieron lactancia a sus hijos durante un periodo de 6 meses o menor (75,19%).

En la tabla 13 se han analizado las variables que caracterizan al tumor: estadio, receptores y subtipo. En cuanto al estadio quirúrgico del tumor, la mayoría de tumores tuvieron estadio quirúrgico 1 o 2 siendo el 45,54% y el 36,66% de la muestra respectivamente y únicamente, un 12,87% se diagnosticaron en estadio 3. Los RE fueron positivos en un 88,57%, mientras que los RP en un 78,85% y el Erb-2 en un 23,81%, de los tumores. Por lo que respecta al subtipo de cáncer, la mayoría fueron subtipos luminal A (70,48%).

Análisis de supervivencia en función de los factores reproductivos. Análisis de Kaplan Meier

La tabla 14 y los gráficos 1, 2 y 3 muestran la descripción de la supervivencia global, el tiempo libre de recidiva y el tiempo libre de recidiva y/o muerte, al que denominamos supervivencia combinada, al año, a los tres y a los cinco años desde el comienzo del estudio. Durante el seguimiento han fallecido 7 mujeres y 17 han sufrido una recidiva de la enfermedad. Tras 3 años murieron el 3,11% de las mujeres y recidivaron el 8,58%. A los 5 años la supervivencia global ha sido del 95,26% y la supervivencia libre de enfermedad del 88,51%.

En la tabla 15 y el gráfico 4 se ha incluido el análisis de supervivencia combinada por nuestra variable de ajuste, el estadio tumoral. Todas las mujeres sobrevivieron durante el 1º año de seguimiento independientemente del estadio del tumor. A los 3 años, el 100% de las mujeres en estadio 0 estaban vivas, mientras que sobrevivieron el 75,52%

de las mujeres en estadio 3. Tras 5 años, todas las mujeres con tumores estadio 0 han sobrevivido, siendo el 91,87% las que han sobrevivido en estadio 1, el 88,24% en estadio 2 y el 75,52% en estadio 3.

En la tabla 16 y el gráfico 5 se ilustra la supervivencia combinada en función de la menarquia precoz. A los 5 años de seguimiento han sobrevivido el 84,90% de las mujeres que no tuvieron historia de menarquia precoz y el 91,67% de las mujeres que si la presentaron. Sin embargo no existen diferencias entre las curvas de supervivencia (Log-Rank=0,345).

En cuanto al número de embarazos (tabla 17 y gráfico 6), el tercer año de seguimiento la supervivencia fue de un 89,42% en las mujeres nulíparas, de un 87,50% en las que tuvieron un hijo y de un 91,30% en las mujeres con dos o más. A los 5 años la supervivencia pasó a ser del 84,46% en mujeres nulíparas, del 84,38% en mujeres con un hijo y del 88,33% en mujeres con 2 o más. Con un Log-Rank de 0,572 las diferencias en las curvas no resultaron significativas.

Se puede observar en la tabla 18 y el gráfico 7 que tras 5 años de seguimiento la supervivencia de las mujeres que no presentaron premenopausia es del 83,12%, mientras que la de las que si la presentaron es del 89,59%. Con un Log-Rank test de 0,298 no hubo diferencias entre las curvas de supervivencia.

La supervivencia en función de la toma de ACOs aparece reflejada en la tabla 19 y en el gráfico 8. A los 3 años de seguimiento sobrevivieron el 92,41% de las mujeres que nunca tomaron ACOs y el 88,33% de las que si los tomaron alguna vez. A los 5 años la supervivencia de las mujeres que nunca tomaron ACOs es del 90,44% y la de las que si los tomaron del 83,62%. No se observaron diferencias de supervivencia entre las curvas significativas (Log-Rank test=0,217).

Los datos relativos al uso de THS están recogidos en la tabla 20 y en el gráfico 9. A los 3 años de seguimiento sobrevivieron el 89,36% de las mujeres que nunca tomaron THS y el 100% que si la habían tomado alguna vez. A los 5 años sin embargo la supervivencia es del 87,64% en mujeres que nunca usaron THS y del 62,50% en las que si la usaron. Las diferencias entre las curvas no fueron relevantes (Log-Rank=0,254).

En la tabla 21 y en el gráfico 10 aparecen los datos relativos a la supervivencia de las mujeres en función de si dieron la lactancia más de 3 meses o no. En el primer año la supervivencia fue del 97,37% en mujeres que no dieron la lactancia más de 3 meses y del 98,25% en las mujeres que si la dieron. A los 5 años la supervivencia ha descendido hasta el 87,12% en las mujeres que no dieron la lactancia materna más de 3 meses y hasta el 85,75% en las que si la dieron durante más de 3 meses, sin embargo, no hubo diferencias entre las curvas de supervivencia (Log-Rank=0,538).

En la tabla 22 y en el gráfico 11 aparecen en este caso los datos de supervivencia de mujeres que han dado más de 6 meses de lactancia comparados con las que no los han dado. El primer año de seguimiento la supervivencia en mujeres que no dieron la lactancia más de 6 meses fue del 98% y la de las que si la dieron fue del 96,97%. Tras 5

años la supervivencia es del 87,11% en mujeres que no dieron la lactancia materna más de 6 meses y del 84,74% en las mujeres que si la dieron. El Log-Rank es 0,478 por lo tanto tampoco hubo diferencias entre las curvas.

Influencia de los factores reproductivos en el pronóstico (regresión de Cox).

La tabla 23 muestra la asociación (HR) de cada factor reproductivo estudiado, ajustado por el estadio quirúrgico, con la supervivencia combinada de morir y/o sufrir una recidiva del cáncer de mama. Los factores reproductivos estudiados han sido la edad del primer embarazo, el número de partos, la historia de menarquia precoz, la historia de premenopausia, la toma de ACOs, la toma de THS y dar la lactancia durante más de 3 y 6 meses. La única asociación estadísticamente significativa de todos los factores reproductivos estudiados mencionados previamente en este análisis la ha conformado la toma de ACOs. Las mujeres que tomaron ACOs tienen una mortalidad que es 8,39 veces mayor que las que no los tomaron.

TABLAS Y GRÁFICOS:

Tabla 11- Características sociodemográficas de la cohorte.

Variable	N (%)
Edad, media±DE	53,66 ± 11,98
Edad del primer embarazo, media±DE	26,77 ± 5,29
Nivel educativo	
Menos de primarios	9 (6,77)
Primarios	46 (34,59)
Secundarios	48 (36,09)
Universidad	30 (22,56)
IMC	
Infrapeso	1 (0,75)
Normopeso	71 (53,38)
Sobrepeso	44 (33,08)
Obesidad	17 (12,78)
Consumo de alcohol, media±DE (g/día)	9,77 ± 15,20
Consumo energético total, media±DE (kcal/día)	1.836,99 ± 550,34
Consumo total de fruta, media±DE (g/día)	335,79 ± 216,09
Consumo total de vegetales, media±DE (g/día)	171,40 ± 136,02
Consumo total de carne, media±DE (g/día)	25,99 ± 17,48

Tabla 12- Características de las mujeres en relación a los factores reproductivos.

Variable	N (%)
Menarquía precoz	
No	108 (81)
Si	24 (18,18)
Nº de partos	
0	32 (24,06)
1	32 (24,06)
2 o más	69 (51,88)
Premenopausia	
No	65 (48,87)
Si	68 (51,13)
ACOs	
Alguna vez	78 (58,65)
Nunca	55 (41,35)
THS	
Alguna vez	6 (4,51)
Nunca	125 (93,98)
Desconocido	2 (1,50)
Más de 3 meses de lactancia	
No	76 (57,14)
Si	57 (42,86)
Más de 6 meses de lactancia	
No	100 (75,19)
Si	33 (24,81)

Tabla 13- Características del tumor.

Variable	N (%)
Estadio quirúrgico	
0	8 (7,92%)
1	46 (45,54%)
2	34 (33,66%)
3	13 (12,87%)
Receptores	
Estrógenos	
+	93 (88,57%)
-	12 (11,43%)
Progesterona	
+	82 (78,85%)
-	22 (21,15%)
Erb2	
+	25 (23,81%)
-	80 (76,19%)
Triple negativo	
Si	6 (4,51%)
No	127 (95,49%)
Subtipo tumor	
Luminal A	74 (70,48%)
Luminal B	22 (20,95%)
Her2	3 (2,86%)
Triple negativo	6 (5,71%)

Tabla 14- Análisis de supervivencia libre de muerte, de recidiva y de recidiva y/o muerte.

Evento a estudio	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%		
			1	3	5
Muerte	133	7	99,25 [94,78-99,89]	96,89 [91,91-98,82]	95,26 [89,75-97,84]
Recidiva	133	17	98,48 [94,08-99,62]	91,42 [85,04-95,16]	88,51 [81,22-93,09]
Recidiva y/o muerte	133	20	97,74 [93,17-99,27]	90,02 [83,42-94,08]	86,37 [78,86-91,35]

Gráfico 1- Supervivencia global.

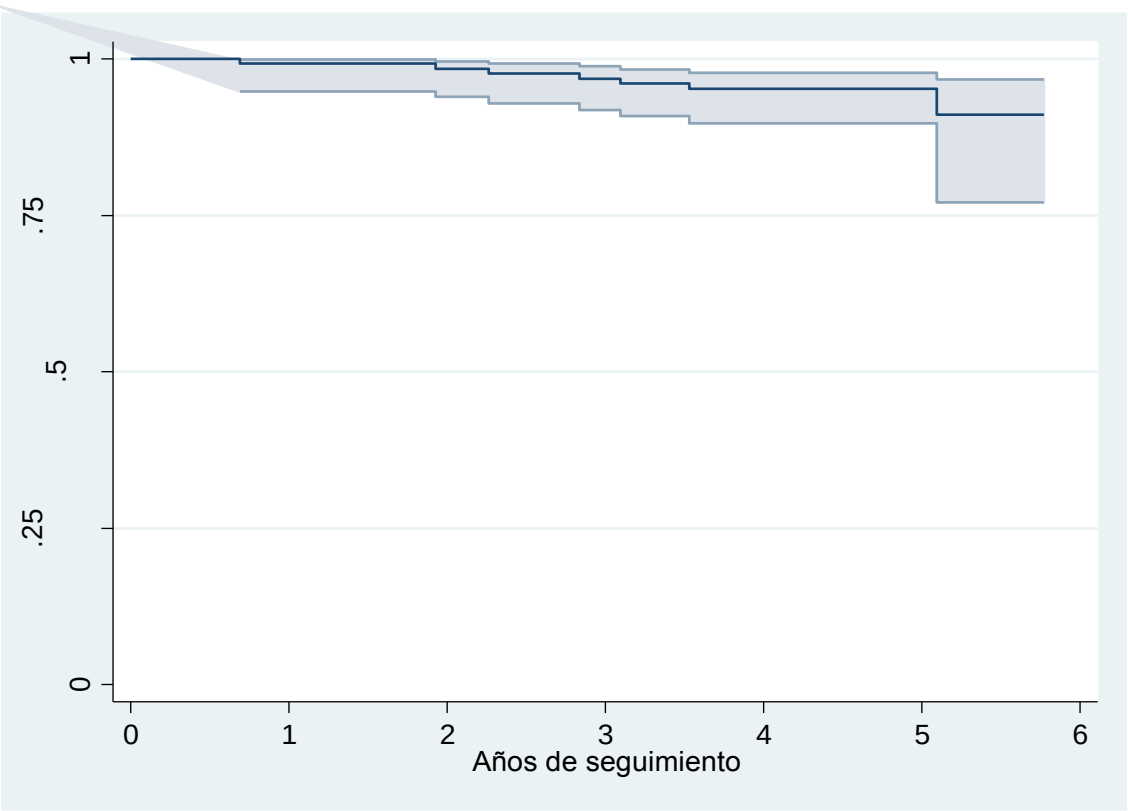

Gráfico 2-Tiempo libre de recidiva tumoral.

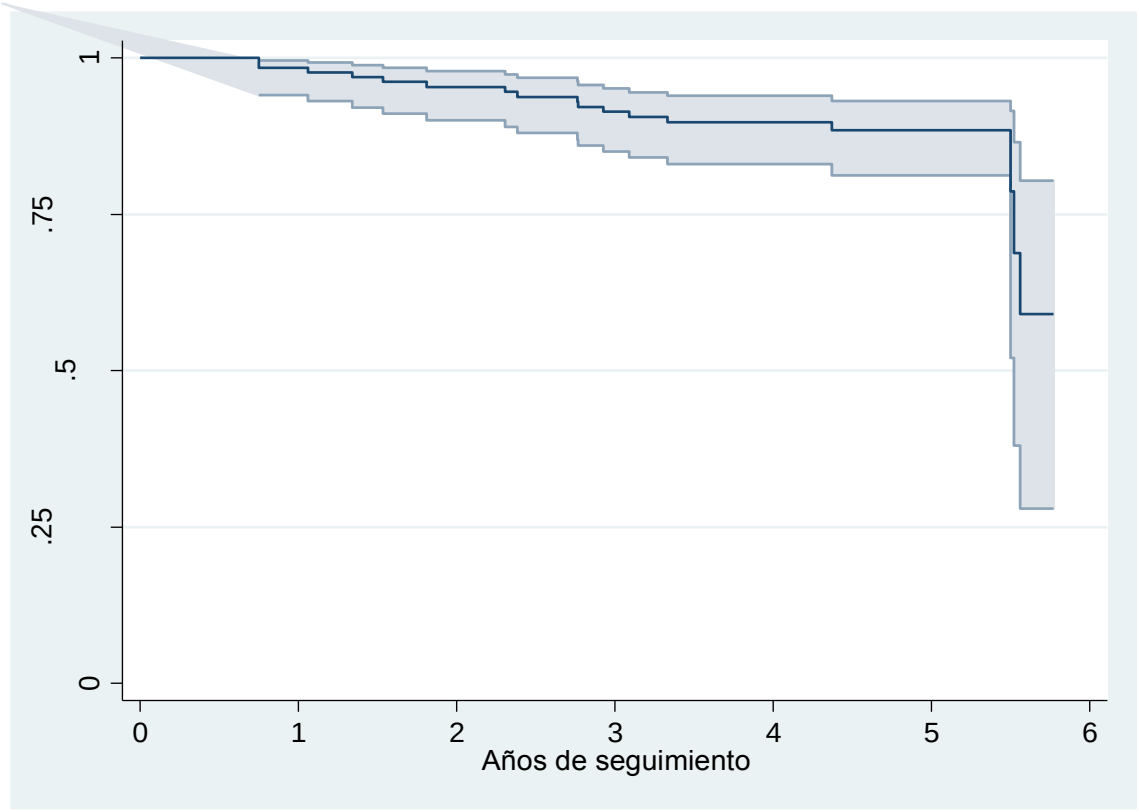

Gráfico 3-Tiempo libre de recidiva tumoral y/o muerte (supervivencia combinada).

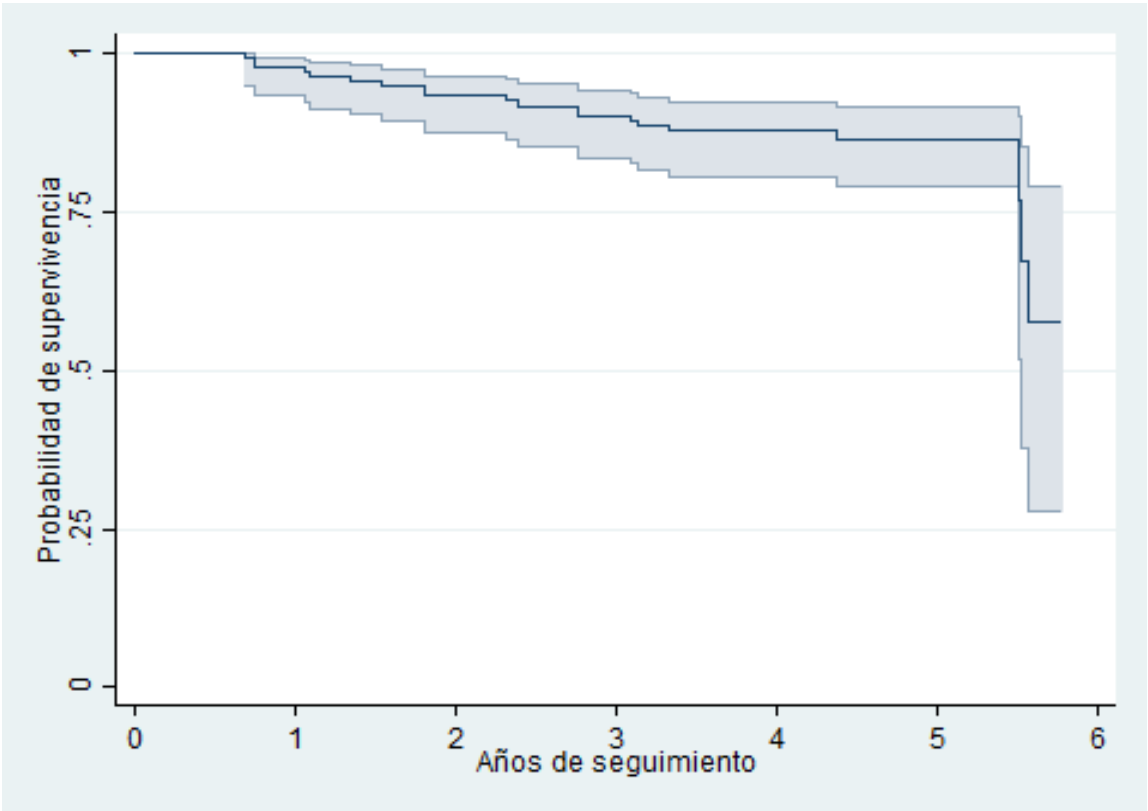

Tabla 15- Análisis de supervivencia combinada por estadio tumoral.

Estadio	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%		
			1	3	5
0	8	0	100	100	100
1	44	3	100	97,73 [84,94-99,68]	91,87 [76,23-97,38]
2	32	4	100	91,18 [75,09-97,07]	88,24 [71,63-95,41]
3	10	3	100	75,52 [41,61-91,41]	75,52 [41,61-91,41]

Gráfico 4- Análisis de supervivencia combinada por estadio tumoral.

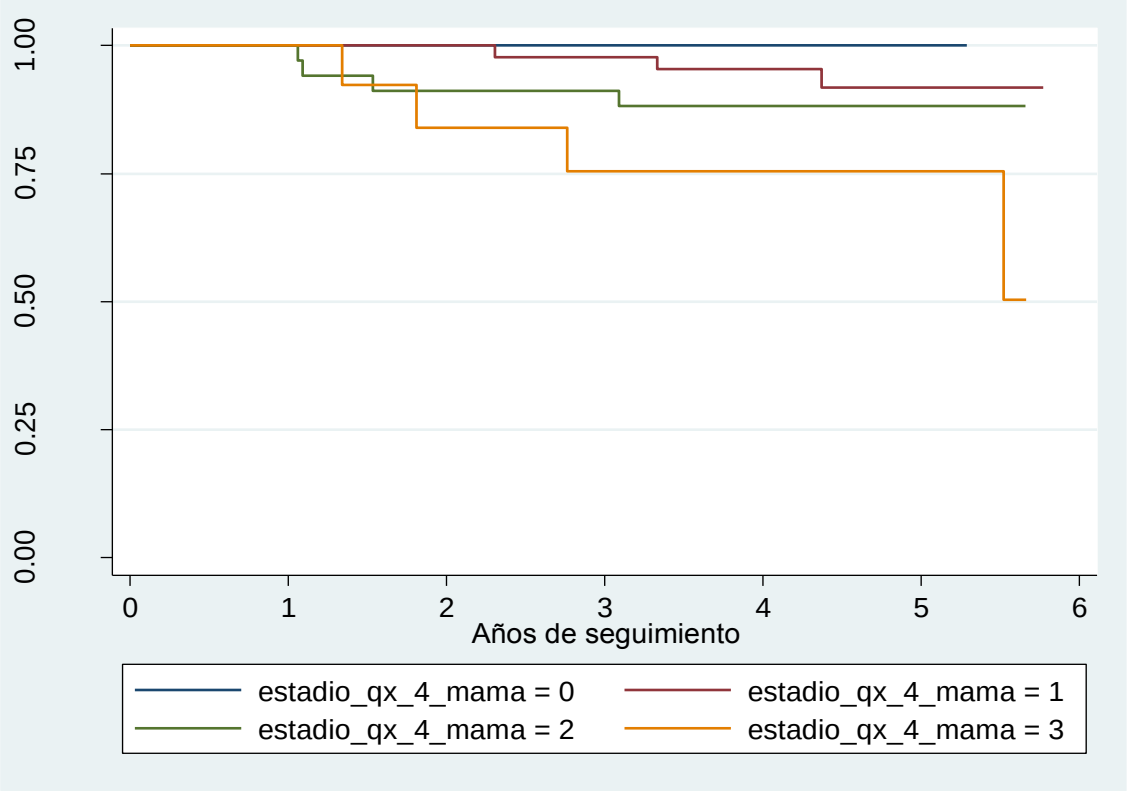

Tabla 16- Análisis de la supervivencia combinada por la menarquia precoz.

Menarquia precoz	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%			Log-Rank test
			1	3	5	
No	107	15	97,22 [91,64-99,10]	89,54 [91,64-99,10]	84,90 [75,98-90,71]	0,345
Si	23	2	100	91,67 [70,61-97,85]	91,67 [70,61-97,85]	

Gráfico 5 - Análisis de supervivencia combinada por la menarquia precoz.

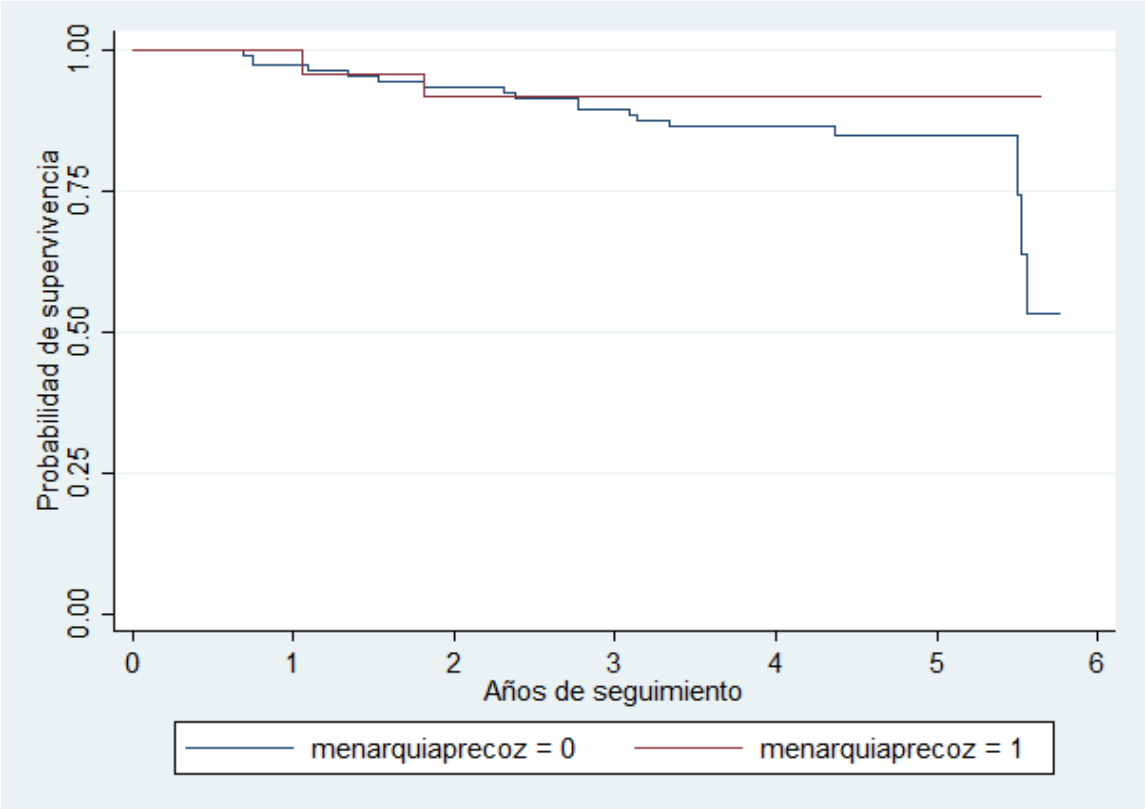

Tabla 17- Análisis de supervivencia combinada por número de embarazos.

Nº de embarazos	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%			Log-Rank test
			1	3	5	
0	25	4	100	89,42 [70,55-96,48]	84,46 [63,08-93,99]	0,572
1	32	5	96,88 [79,82-99,55]	87,50 [70,04-95,12]	84,38 [66,46-93,18]	
2 o más	68	8	97,10 [88,90-99,27]	91,30 [81,66-96,00]	88,33 [78,0-93, 99]	

Gráfico 6 - Análisis de supervivencia combinada por número de embarazos.

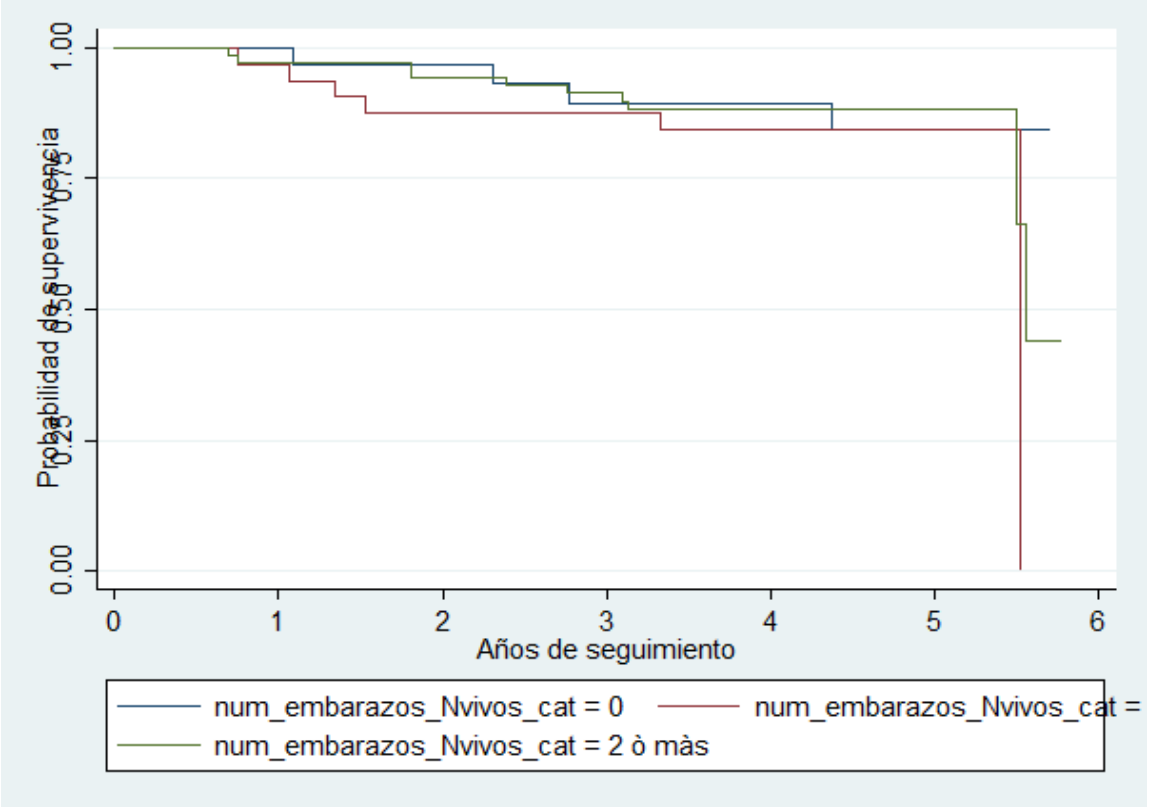

Tabla 18- Análisis de supervivencia combinada por menopausia precoz.

Menopausia precoz	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%			Log-Rank test
			1	3	5	
No	64	10	96,92 [88,25-99,22]	88,85 [78,01-94,52]	83,12 [70,65-90,62]	0,298
Si	68	7	98,53 [90,02-99,79]	91,11 [81,26-95,90]	89,59 [79,39-94,90]	

Gráfico 7 - Análisis de supervivencia combinada por menopausia precoz.

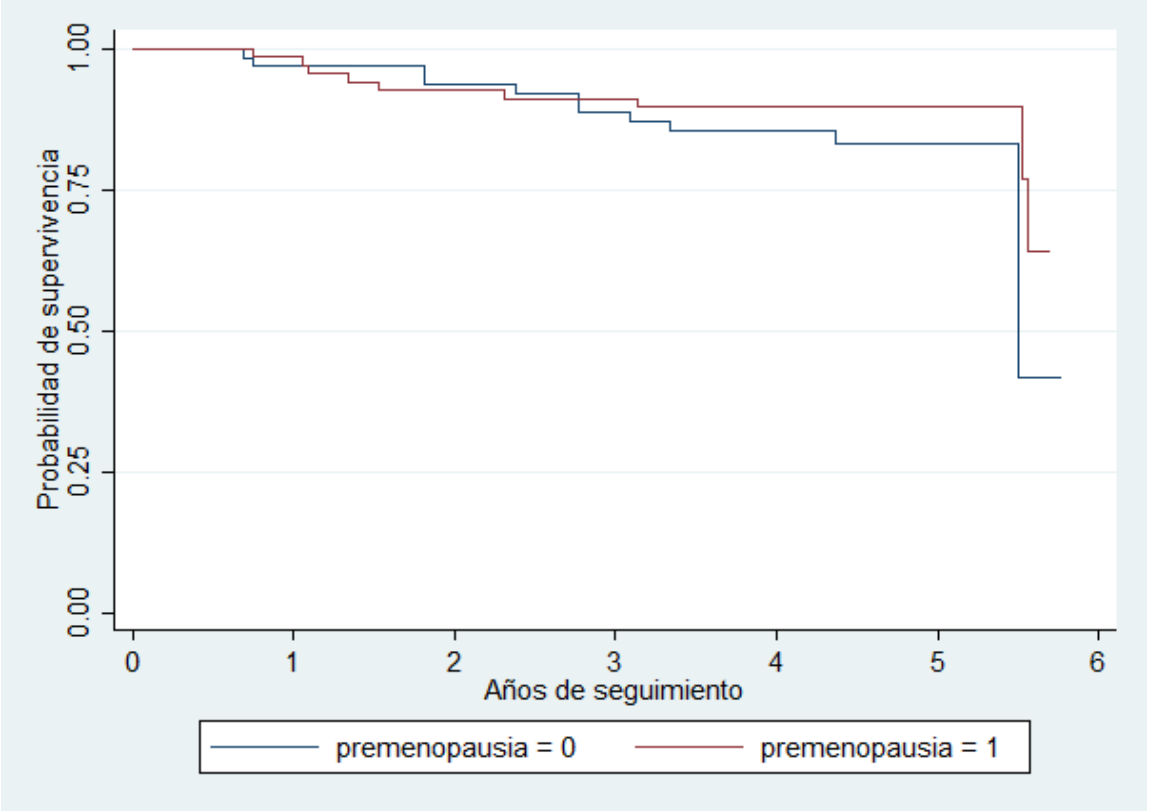

Tabla 19- Análisis de supervivencia combinada por uso de ACOs.

Uso de ACOs	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%			Log-Rank test
			1	3	5	
Nunca	55	5	98,18 [87,79-99,74]	92,41 [81,01-97,08]	90,44 [78,53-95,91]	0,217
Alguna vez	77	12	97,44 [90,13-99,35]	88,33 [78,78-93,75]	83,62 [72,73-90,43]	

Gráfico 8 - Análisis de supervivencia combinada por uso de ACOs.

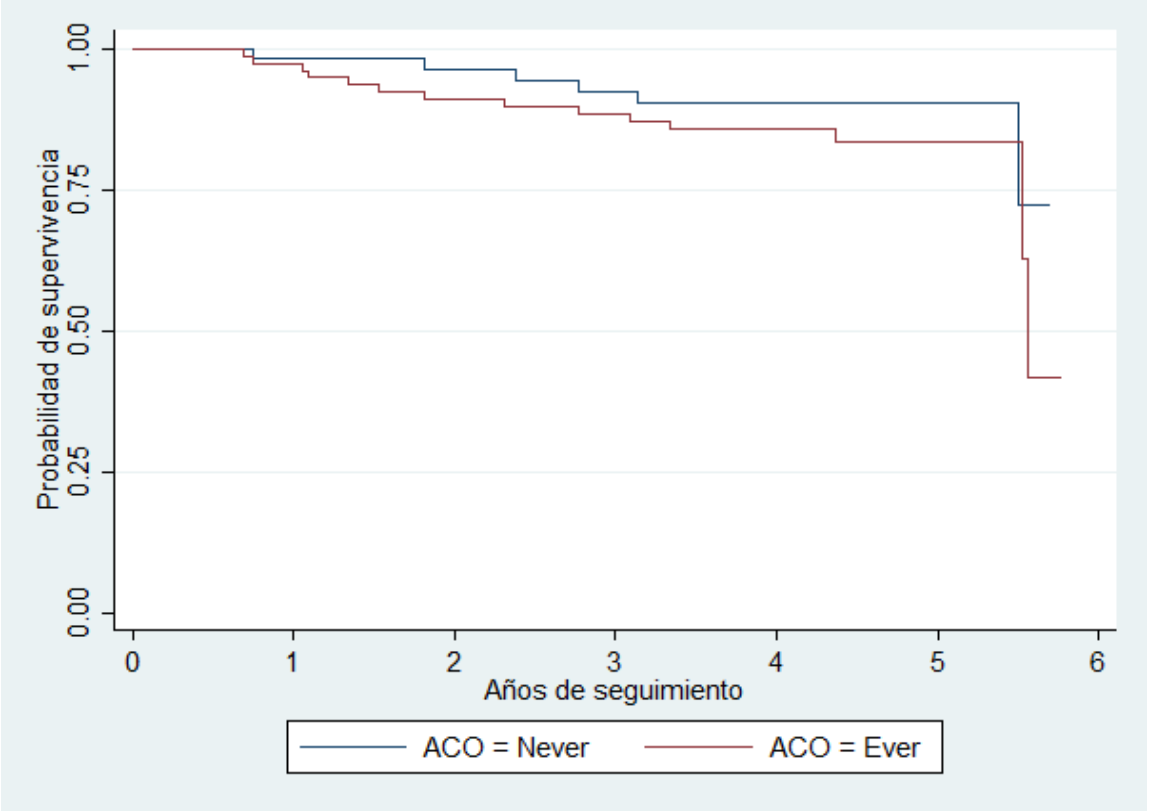

Tabla 20- Análisis de supervivencia combinada por uso de THS.

Uso de THS	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%			Log-Rank
			1	3	5	
Nunca	124	15	97,60 [92,74-99,22]	89,36 [82,38-93,68]	87,64 [80,33-92,36]	0,254
Alguna vez	2	2	100	100	62,50 [14,19-89,31]	

Gráfico 9 - Análisis de supervivencia combinada por uso de THS.

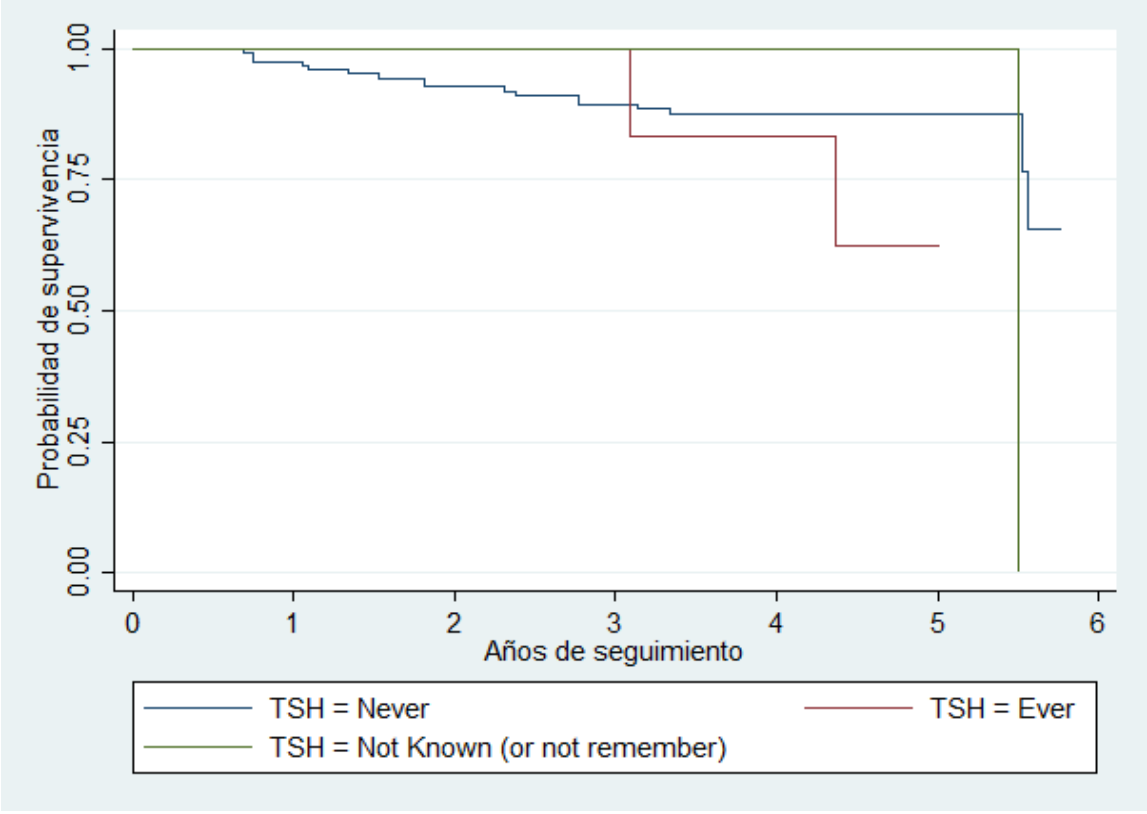

Tabla 21- Análisis de la supervivencia combinada por lactancia materna durante más de 3 meses (p50).

Lactancia materna más de 3 meses	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%			Log-Rank
			1	3	5	
No	75	9	97,37 [89,89-99,34]	89,10 [79,37-94,40]	87,12 [76,52-93,14]	0,538
Si	57	8	98,25 [88,19-99,75]	91,23 [80,20-96,25]	85,75 [73,50-92,61]	

Gráfico 10 - Análisis de la supervivencia combinada por la lactancia materna durante más de 3 meses (p50).

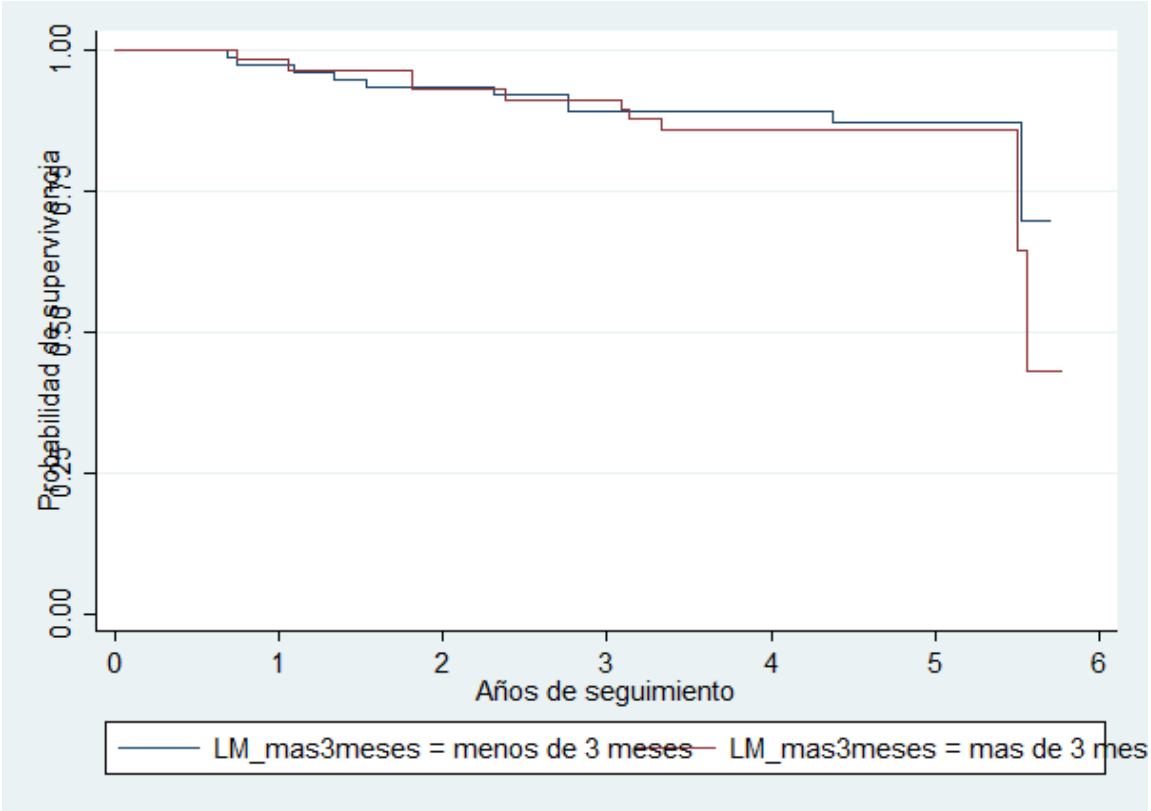

Tabla 22- Análisis de la supervivencia combinada por lactancia materna durante más de 6 meses (p75).

Lactancia materna más de 6 meses	Nº de pacientes	Nº de eventos	Supervivencia (años) % e IC 95%			Log-Rank
			1	3	5	
No	99	12	98,00 [92,24-99,50]	90,79 [83,04-95,10]	87,11 [78,29-92,52]	0,478
Si	33	5	96,97 [80,37-99,57]	87,88 [70,86-95,27]	84,74 [67,14-93,35]	

Gráfico 11- Análisis de la supervivencia combinada por lactancia materna durante más de 6 meses (p75).

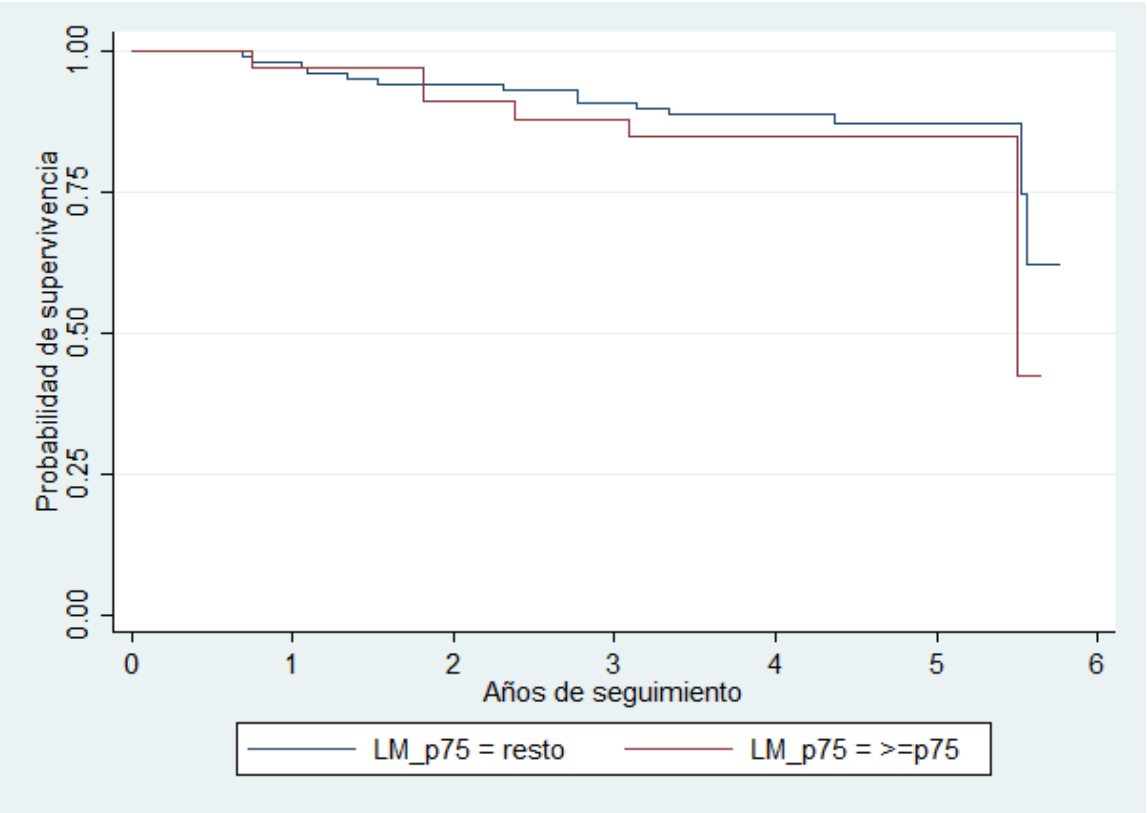

Tabla 23- Análisis de los factores asociados a la supervivencia combinada.

Variables	HR	IC 95%	p
Edad 1º embarazo	0,99	0,87-1,12	0,903
Menarquia precoz	0,89	0,19-4,17	0,885
Nº hijos			
1 hijo	2,11	0,49-8,99	0,310
2 o más hijos	0,49	0,09-2,57	0,407
Premenopausia	0,86	0,24-3,05	0,826
Toma de ACO	8,39	1,07-65,53	0,042
Toma de THS	4,48	0,83-24,15	0,080
Lactancia materna			
Más de 3 meses	0,97	0,26-3,56	0,969
Más de 6 meses	0,97	0,19-4,92	0,977
Ajustado por estadio quirúrgico tumoral			

DISCUSIÓN

Menarquia precoz:

La menarquia precoz no ha podido demostrar ninguna relación con el pronóstico del cáncer de mama en nuestro trabajo. Lo mismo sucede en otros artículos revisados (11, 17, 19).

En estudios de Trivers et al. y Orgeas et al. se encontró que las mujeres que habían tenido historia de menarquia precoz tenían una menor supervivencia que las que no la tuvieron. Orgeas et al. analizaron dos variables que no había estudiado ningún autor previamente con relación a este factor reproductivo, el grado histológico y la afectación ganglionar, observando peor grado histológico y mayor afectación ganglionar en mujeres con menarquia precoz. Se cree que estos resultados son debidos a la exposición a largo plazo a estradiol, que además de aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama también provocaría cambios en la biología del tumor que determinarían el pronóstico (6,18).

Premenopausia:

Nuestro estudio no ha demostrado ninguna relación entre la premenopausia y la supervivencia del cáncer de mama. Al igual que en nuestro trabajo, otros autores tampoco encuentran asociaciones relevantes entre la supervivencia del cáncer de mama y la premenopausia (6,17-21). Hasta lo que nosotros conocemos, no hay ningún estudio en el que la premenopausia modifique la supervivencia.

Número de hijos

Respecto a la paridad y el riesgo de muerte, no hemos encontrado tampoco ninguna asociación. Sin embargo, Phillips et al. obtuvieron un peor pronóstico en mujeres que habían dado a luz alguna vez comparadas con mujeres nulíparas (20). En la misma línea, Trivers et al. obtuvieron un aumento de la mortalidad en mujeres que tuvieron 4 o más hijos comparadas con mujeres nulíparas (17). But et al. y Alsaker et al. también obtuvieron un peor pronóstico en mujeres con 4 o más hijos comparándolas con mujeres con 1 y 2 hijos respectivamente.

El aumento de la mortalidad en mujeres multíparas ha sido tratado de explicar mediante dos hipótesis. Una de ellas se apoya en el incremento del turn-over celular que tiene lugar durante el embarazo y durante la lactancia, no obstante, esta teoría no tiene demasiados defensores debido al aumento de la diferenciación celular en el tejido mamario que ocurre en estas etapas. La otra hipótesis se respalda mediante los resultados de otros autores como Lagerlund et al. que encontraron que las mujeres con 5 o más hijos participaban menos en los programas de cribado del cáncer de mama, debido fundamentalmente a la falta de tiempo libre, siendo por lo tanto diagnosticadas, con tumores más avanzados de peor pronóstico (22,10).

En contraposición, Paltiel et al. y Chan et al. han publicado resultados en los que grandes multíparas (mujeres con 5 o más hijos) tenían mayor supervivencia que mujeres con 4 o menos hijos. Estos autores se apoyan en el aumento de la diferenciación epitelial de la

mama durante el embarazo lo cual confiere resistencia a futuros mecanismos carcinogénicos (23,24).

Edad del primer embarazo:

En cuanto a la edad del primer embarazo, no se ha encontrado ninguna relación entre esta y el riesgo de muerte por cáncer de mama. Alsaker et al., Trivers et al. y Reeves et al. tampoco han logrado obtener resultados esclarecedores (10, 18, 20). En este caso los estudios mostraron una peor supervivencia en las mujeres que habían tenido su primer embarazo con menos de 20 años y con más de 35 años, sin embargo, los resultados se atenuaron al ajustar por el estadio y el grado del tumor. Parece ser que las mujeres que tienen su primer hijo jóvenes (<20 años) tienen tumores con mayor tasa de RE- y alto grado histológico y las mujeres con hijos a edades mayores (>30 años) tienen tumores RE+ más agresivos lo cual podría explicar un peor pronóstico en ambos extremos de edad (25).

Cada vez está siendo más estudiada en la literatura científica la asociación entre el cáncer de mama y el tener un hijo pocos años antes de su diagnóstico. Phillips et al., Reeves et al., Rosenberg et al., Daling et al., Strasser et al. y Simonella et al. presentaron resultados en los que mostraron que en aquellas mujeres que tuvieron un hijo menos de 5 años antes del diagnóstico del cáncer de mama, la mortalidad fue superior a la de las mujeres nulíparas (20, 21, 26-29). La mortalidad fue mayor también que la de aquellas mujeres que tuvieron hijos hace más de 5 años. Se piensa que estos resultados pueden ser debidos a efectos hormonales mantenidos tras el periodo postnatal, como la resistencia a la insulina, la hiperprolactinemia y la reducción de la melatonina (20). Los cambios hormonales producidos durante el embarazo han estimulado el crecimiento in vitro de cánceres de mama, elevando su índice de proliferación (28).

Toma de ACOs:

En este trabajo, las mujeres que tomaron ACOs tienen una mortalidad que es 8,39 veces mayor que las que no los tomaron. Los datos en el pronóstico del cáncer de mama encontrados en la literatura médica relacionados con el uso previo de ACOs son en general contradictorios. Así por ejemplo, Phillips et al., Barnett et al., Wingo et al. y Brewster et al. no obtuvieron resultados en los que los ACOs modificaran la supervivencia significativamente (19, 20, 30, 31).

Por otra parte, existen varias investigaciones que muestran que la supervivencia es mayor en aquellas mujeres que usaron ACOs y más en aquellas que lo hacían durante periodos largos de tiempo. Huzzel et al. explican en uno de sus trabajos, que en mujeres de 50 años o más con tumores RE positivos, que recibieron tratamiento con IA, las mujeres que habían usado ACOs tuvieron una supervivencia más alta que las que no los habían usado nunca. No se vio sin embargo ninguna respuesta favorable al tamoxifeno en mujeres que alguna vez consumieron ACOs. Uno de los factores que se descartó fue la influencia de la duración del tratamiento con los IA en pacientes que consumieron o no ACOs, la duración del tratamiento fue similar en ambos grupos. El mecanismo que produce la interacción entre los ACOs y los IA es desconocido. Se ha propuesto que quizás los ACOs pueden inducir cambios a largo plazo en los receptores hormonales,

aumentando sus niveles y contribuyendo a la eficacia terapeútica de los IA (32). Nuestro trabajo, no pudo hacer esta diferenciación por falta de tamaño muestral. En el mismo sentido, Schönborn et al., observaron que las mujeres que tomaron ACOs tuvieron un 56% menos de mortalidad que aquellas que nunca los tomaron. La supervivencia además fue mayor en aquellas mujeres que los usaron durante periodos largos. Debido a estos hallazgos se sugirió que los ACOs a corto plazo no tienen suficiente tiempo como para provocar cambios biológicos relevantes en la oncopatología de las células de la glándula mamaria (33).

Reeves et al. obtuvieron resultados similares a Huzzel et al. y Schönborn et al. en cuanto a ex-usuarias de ACOs a largo plazo (mujeres que tomaron ACOs hace más de 5 años de la fecha del diagnóstico del cáncer de mama). Sin embargo, para mujeres que consumieron ACOs hace menos de 5 años antes del diagnóstico del cáncer de mama, al contrario que Huzzel et al. y Schönborn et al., Reeves et al. obtuvieron un discreto aumento de la mortalidad, que no descartaron que pudiera deberse al azar (21).

Lamentablemente en nuestro estudio únicamente disponemos de información acerca de si las mujeres consumieron o no alguna vez en su vida ACOs, no disponemos de datos sobre patrones temporales de uso.

Toma de THS:

En esta investigación, la toma de THS no se ha asociado significativamente con el riesgo de muerte por cáncer de mama. Asimismo ocurre en estudios recientes realizados por Obi et al., Barnett et al. y Reeves et al. En todos ellos tras el ajuste multivariable los resultados perdieron significación estadística (19, 21,43). Previamente a estos artículos en los que se realiza un análisis multivariable detallado, se afirmaba que en aquellas mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que llevaban tomando THS durante un largo periodo de tiempo, el pronóstico era mucho mejor. Esta teoría fue olvidada cuando en 2004 en un meta-análisis de Antoine et al., en el que se analizaron 25 estudios, se observó que la mayoría de los resultados eran debidos a sesgos en la detección y en la vigilancia inherentes a las poblaciones que se estudiaron. Nanda et al. 2 años antes habían realizado otro meta-análisis de 10 estudios en el que, de la misma manera que Antoine et al., afirmaban que el buen pronóstico de las mujeres consumidoras de THS podía deberse a sesgos. Sin embargo, también se planteó la teoría de que las diferencias entre los tumores de las mujeres consumidoras de THS, la mayoría en estadios 1 o 2, se debía realmente a un efecto biológico de la THS (23). En el estudio realizado por Obi et al. los tumores presentaron características favorables en receptores hormonales, estadio y grado histológico, proponiéndose como explicación el mayor número de mamografías de cribado al que se exponen las mujeres en tratamiento con THS en Alemania, detectando lesiones tumorales en estadios muy precoces y de crecimiento lento (44,45).

Lactancia materna

La lactancia materna no mostró ninguna asociación con la supervivencia del cáncer de mama en este trabajo. Alsaker et al., Phillips et al. y Whiteman et al. tampoco encontraron asociaciones con el pronóstico (11, 20, 34).

Trivers et al. describieron resultados en los que periodos cortos de lactancia (≤ 12 meses) estaban relacionados con un aumento de la supervivencia en comparación con no dar la lactancia, sin embargo no encontraron asociaciones para periodos mayores de 12 meses (18).

Kwan et al. realizaron un trabajo en el que la lactancia se asociaba a un aumento de la supervivencia del cáncer de mama. Si el periodo de la lactancia era de 6 meses o más esta supervivencia incluso aumentaba. Hubo aumento de la supervivencia significativa en los subtipos luminal A, luminal B y basal-like. Durante la lactancia se produce una diferenciación y pérdida de células madre que favorece, en el caso de que se produzca algún tumor, que este sea más diferenciado (RE+ y/o PR+). En este estudio se conjetura con que la lactancia materna en las mujeres que desarrollan cánceres luminales provoca mayor expresión de GATA-3, un factor de transcripción que mantiene la diferenciación de las células ductales. La explicación del aumento de supervivencia de los cánceres basal-like en mujeres que daban la lactancia, sin embargo, no fue aclarada (35).

Limitaciones y fortalezas

Nuestro trabajo presenta dos limitaciones. En primer lugar, el escaso tiempo de seguimiento de la cohorte (5 años), lo cual limita el número de casos encontrados. En segundo lugar, el pequeño tamaño muestral. Ambas limitaciones, hacen que resulte insuficiente encontrar asociaciones significativas y poder estratificar por posibles factores de confusión. Así, el empleo de ACOs debe de ser estratificado en futuros trabajos en función de los años que pasaron desde el último consumo hasta que se diagnostica el cáncer de mama para valorar si en mujeres que consumieron ACOs cerca del diagnóstico del cáncer de mama existe un aumento de la mortalidad.

Entre los puntos fuertes destaca la cohorte de la que proceden los casos incidentes y una recogida exhaustiva de la información a través de entrevista personalizada y la revisión de historias clínicas para el seguimiento.

CONCLUSIONES

1. La supervivencia global de nuestra cohorte a los 5 años fue superior al 85%, similar a la habitualmente registrada en países de nuestro entorno sanitario.

2. El uso de ACOs aumenta la mortalidad del cáncer de mama.

3. La menarquia precoz no se asoció con la supervivencia por cáncer de mama.

4. La supervivencia por cáncer de mama no se asoció con el número de embarazos.

5. La edad del primer embarazo no se relacionó con la supervivencia por cáncer de mama.

6. La premenopausia no ha sido significativa en la supervivencia libre de enfermedad.

7. El uso de THS no se ha podido relacionar con la supervivencia por cáncer de mama.

8. La supervivencia combinada no se asoció con el uso de la lactancia materna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Mbalawa CG, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents : Inclusion criteria , highlights from Volume X and the global status of. 2015;X(Lmic):2060–71.

2. Colditz G, Bohlke K. Priorities for the Primary Prevention of Breast Cancer. Cancer Journal for Clinicians. 2014;64(3):186-94.

3. Group C, Factors H, Cancer B. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. 2002;360:187–95.

4. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Review Towards an integrated model for breast cancer etiology The lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. 2004;213–8.

5. Msolly A, Gharbi O, Ben Ahmed S. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Tunisia: a case–control study. Medical Oncology. 2013;30(1):1-6.

6. Orgéas CC, Hall P, Rosenberg LU, Czene K. Research article The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. 2008;10(6):1–9.

7. Usandizaga Beguiristain JA, Fuente Pérez, Pedro de la. Tratado de obstetricia y ginecología. 5ª ed. Barcelona: Marbán; 2011.

8. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional. 8ª ed. Madrid: Elsevier España; 2010.

9. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: Implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Anales del Sistema Sanitario de Navarra.2011;34(2):21933.

10. Alsaker MDK, Opdahl S, Romundstad PR, Vatten LJ. Association of time since last birth, age at first birth and parity with breast cancer survival among parous women: A register-based study from Norway. International Journal of Cancer. 2013;2012;132(1):174-81.

11. Alsaker MDK, Opdahl S, Åsvold BO, Romundstad PR, Vatten LJ. The association of reproductive factors and breastfeeding with long term survival from breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2011;130(1):175-82.

12. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. Journal of Clinical Oncology.

2008;26(20):3324-30.

13. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon P, Sun P, Narod S. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer-Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. JAMA-Journal of de American Medical Association. 2015;313(2):165-73.

14. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. Journal of the American Medical Association. 2006;295(21):2492-502.

15. Lavigne E, Holowaty EJ, Pan SY, Villeneuve PJ, Johnson KC, Fergusson DA, et al. Breast cancer detection and survival among women with cosmetic breast implants: Systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ (Online). 2013;346(7909).

16. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong J, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five national surgical adjuvant breast and bowel project protocols of node-negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(15):2466-73.

17. Verbeek ALM, Schouten LJ, Hupperets PSGJ, Blijham GH, Volovics L, Jager JJ, et al. Prognostic significance of etiological risk factors in early breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 1997;43(3):217-23.

18. Trivers KF, Gammon ÆMD, Abrahamson ÆPE, Jo ÆM, Flagg EW, Kaufman ÆJS, et al. Association between reproductive factors and breast cancer survival in younger women. 2007;93–102.

19. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BAJ, Pharoah PDP. Risk factors for the incidence of breast cancer: Do they affect survival from the disease? Journal of Clinical Oncology. 2008;26(20):3310-6.

20. Phillips K, Milne RL, West DW, Goodwin PJ, Giles GG, Chang ET, et al. Prediagnosis Reproductive Factors and All-Cause Mortality for Women with Breast Cancer in the Breast Cancer Family Registry. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2009;18(6):1792-7.

21. Reeves GK, Patterson J, Vessey MP, Yeates D, Jones L. Hormonal and other factors in relation to survival among breast cancer patients. International Journal of Cancer. 2000;89(3):293-9.

22. Butt S, Borgquist S, Garne JP, Landberg G, Tengrup I, Olsson Å, et al. Parity in relation to survival following breast cancer. European Journal of Surgical Oncology. 2009;35(7):702-8.

23. Paltiel O, Tajuddin SM, Polanker Y, Yazdgerdi S, Manor O, Friedlander Y, et al. Grand multiparity and reproductive cancer in the Jerusalem Perinatal Study Cohort. Cancer Causes & Control. 2016;27(2):237-47.

24. Chan T, Wu C, Changchien C, Yang C. Mortality from breast, endometrial and ovarian cancers among grand multiparous women in Taiwan. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011;51(6):548-52.

25. Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. Breast Cancer Res Treat 2005;90:127–37.

26. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Anderson BO, Porter PL. The Relation of Reproductive Factors to Mortality from Breast Cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2002;11(3):235-41.

27. Rosenberg L, Thalib L, Adami H, Hall P. Childbirth and breast cancer prognosis. International Journal of Cancer. 2004;111(5):772-6.

28. Strasser-Weippl K, Ramchandani R, Fan L, Li J, Hurlbert M, Finkelstein D, et al. Pregnancy-associated breast cancer in women from Shanghai: risk and prognosis. Breast Cancer Research and Treatment. 2015;149(1):255-61.

29. Simonella L, Verkooijen H, Edgren G, Liu J, Hui M, Salim A, et al. Pregnancy during breast cancer: does a mother's parity status modify an offspring's mortality risk? Breast Cancer Research and Treatment. 2014;146(2):393-9.

30. Wingo PA, Austin H, Marchbanks PA, Whiteman MK, Hsia J, Mandel MG, et al. Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. Obstetrics and Gynecology. 2007;110(4):793-800.

31. Brewster AM, Do K, Thompson PA, Hahn KM, Sahin AA, Cao Y, et al. Relationship between epidemiologic risk factors and breast cancer recurrence. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(28):4438-44.

32. Huzell L, Persson M, Simonsson M, Markkula A, Ingvar C, Rose C, et al. History of oral contraceptive use in breast cancer patients : impact on prognosis and endocrine treatment response. 2015;505–15.

33. Schönborn I, Nischan P, Nischan P, Ebeling K, Ebeling K. Oral contraceptive use and the prognosis of breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 1994;30(3):283-92.

34. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. Obstetrics and Gynecology. 2004;104(1):146-54.

35. Kwan M, Bernard P, Kroenke C, Factor R, Habel L, Weltzien E, et al. Breastfeeding, PAM50 Tumor Subtype, and Breast Cancer Prognosis and Survival. Jnci J Natl Cancer Inst. 2015;107(7):djv087–djv087.

36. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Research and

Treatment. 2010;123(3):627-35.

37. Sun X, Nichols HB, Robinson W, Sherman ME, Olshan AF, Troester MA. Post-diagnosis adiposity and survival among breast cancer patients: influence of breast cancer subtype. Cancer Causes & Control. 2015;26(12):1803-11.

38. Pajares B, Pollan M, Martin M, Mackey J, Lluch A, Gavila J, et al. Obesity and survival in operable breast cancer patients treated with adjuvant anthracyclines and taxanes according to pathological subtypes: a pooled analysis. Breast Cancer Research. 2013;15(6):R105.

39. Kirkham AA, Davis MK. Exercise Prevention of Cardiovascular Disease in Breast Cancer Survivors. Journal of Oncology. 2015;2015.

40. Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, Paratz JD. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. Cancer Causes & Control. 2011;22(6):811-26.

41. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. Journal of the American Medical Association. 2007;298(3):289-98.

42. Playdon M, Thomas G, Sanft T, Harrigan M, Ligibel J, Irwin M. Weight Loss Intervention for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. Current Breast Cancer Reports. 2013;5(3):222-46.

43. Obi N, Heinz J, Seibold P, Vrieling A, Rudolph A, Chang-Claude J, et al. Relationship between menopausal hormone therapy and mortality after breast cancer The MARIEplus study, a prospective case cohort. Int J Cancer. 2016;138(9):2098–108.

44. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S, Women's Health Initiative. Influence of HRT on prognostic factors for breast cancer: A systematic review after the Women's Health Initiative trial. Human Reproduction. 2004;19(3):741-56.

45. Nanda K, Bastian LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: A systematic review. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002;186(2):325-34.

46. Anderson K, Schwab R, Martinez M. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. Breast Cancer Res Tr. 2014;144(1):1–10.

47. Horn J, Opdahl S, Engstrøm M, Romundstad P, Tretli S, Haugen O, et al. Reproductive history and the risk of molecular breast cancer subtypes in a prospective study of Norwegian women. Cancer Cause Control. 2014;25(7):881–9.

48. Castano-Vinyals G, Aragones N, Perez-Gomez B, Martin V, Llorca J, Moreno V, et al. Population-based multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain): rationale and study design. Gaceta Sanitaria. 2015;29(4):308-15.

AGRADECIMIENTOS:
Este estudio ha sido financiado parcialmente por una beca de colaboración del Consejo Social de la Universidad de Cantabria y por los proyectos PI09/00675 y PI12/00715 del Instituto de Salud Carlos III.

Agradezco a mi tutora, Inés Gómez Acebo, sus correcciones, sus consejos y su tiempo empleado en este trabajo. Asimismo agradezco también al resto del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Cantabria y al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla su ayuda, ya que sin ella, este trabajo no hubiera sido posible.