



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

CÁNCER DE MAMA: SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES

Autora: Marta Bustamante Vega

Directora: Dra. Trinidad Dierssen Sotos

Santander, junio 2016

ÍNDICE

1. Resumen.....	Pág. 1 – 2
2. Introducción.....	Pág. 5 – 15
3. Objetivos.....	Pág. 19
4. Metodología.....	Pág. 23 – 24
5. Resultados.....	Pág. 27 – 29
6. Tablas y Figuras.....	Pág. 33 – 53
7. Discusión.....	Pág. 57 – 60
7. Conclusiones.....	Pág. 63
8. Bibliografía.....	Pág. 67 – 72
9. Anexos.....	Pág. 73

ABREVIATURAS

AO: Anticonceptivos Orales

IMC: Índice de Masa Corporal

NE: Nivel Educativo

NEP: Nivel Educativo de la Pareja

NSE: Nivel Socioeconómico

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

SES: Estatus Socioeconómico

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

SSS: Estatus Social Subjetivo

Abstract

Title: Breast cancer: survival by social and demographic factors.

Author: Bustamante M

INTRODUCTION: Several studies have pointed differences in breast cancer survival among different social classes. There have been proposed various reasons that can be sum up basically if the environment influence is related to other risk factors already known (obesity, alcohol...).

METHODS: We have studied some pronostic factors from cohort which belongs to the Multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain). Follow-up go on for 7 years since first patients got included. Disease-free survival according to social and dietetic factors was the principal aim of this study. To do this, Kaplan Meier and Long Rank test were used. Additionally, we calculated the Hazard Ratio (HR) and its 95% confidence interval (IC95%) raw and stratified by tumoral stage.

RESULTS: Five-year survival was above 95%. Both, BMI (disease free-survival in women with normal weight = 92% Vs disease-free survival in overweight/obesity women=79,5%)($p<0,006$) and couple's educational level (disease free-survival in women whose couples had secondary education = 78% Vs disease free-survival in women whose couples had higher education was better than 91,5%) presented a statistically significant association with disease-free survival.

CONCLUSIONS: BMI was directly related to worse survival and conversely to the educational level. Women whose couple had better educational level showed better survival.

Resumen

Título: Cáncer de mama: supervivencia en función de factores demográficos y sociales.

Autor: Bustamante M

INTRODUCCIÓN: Varios estudios han señalado diferencias en la supervivencia por cáncer de mama entre distintos estratos sociales. Se han planteado diversas razones, que se resumen fundamentalmente en si la influencia del entorno está relacionada con otros factores de riesgo conocidos (obesidad, alcohol,...).

MÉTODOS: Se ha realizado un estudio de factores pronósticos a partir de una cohorte procedente del Multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain). El seguimiento duró 7 años desde las primeras incorporaciones. El efecto principal a estudio fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en función de factores sociales y dietéticos. Para ello se utilizó el método de Kaplan Meier y el Log Rank test. Además se calculó el *Hazard Ratio* (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) crudo y ajustado por estadio tumoral.

RESULTADOS: La supervivencia global se situó por encima del 95% a los 5 años. Tanto el IMC (SLE en normopeso = 92% Vs SLE en sobrepeso/obesidad = 79,5%) ($p < 0,006$) como el nivel educativo de la pareja (SLE si estudios secundarios 78% Vs SLE en universitarios superior al 91,5%) ($p < 0,03$) presentaron una asociación estadísticamente significativa con la SLE.

CONCLUSIONES: El IMC se relacionó con una peor supervivencia de manera directa y con el nivel educativo de manera inversa. Las mujeres cuya pareja tenía mejor nivel educativo presentaron mejor supervivencia.

Introducción

De acuerdo con las predicciones de la International Agency for Research on Cancer en el año 2020 habrá cerca de dos millones de casos incidentes de cáncer de mama y alrededor de 600.000 fallecidas por esta causa en el mundo [1].

Se trata del cáncer más incidente y prevalente en mujeres a nivel mundial. Cada año mueren más de 500.000 mujeres en todo el mundo. En países en vías de desarrollo sigue siendo el cáncer con mayor mortalidad mientras que en los países desarrollados se encuentra actualmente en segundo lugar, detrás del cáncer de pulmón [2,3]. Se estima que 508.000 mujeres murieron debido a esta enfermedad en 2011. Pese a la convicción de ser una enfermedad de países desarrollados casi la mitad de los casos y el 58% de las muertes ocurren en países menos desarrollados [2,4]

La incidencia varía ampliamente desde el 19,3 por 100.000 mujeres en el este africano al 89,7 por 100.000 mujeres en Europa occidental. En la mayoría de los países en vías de desarrollo la tasa de incidencia no alcanza el 40 por 100.000 [2] sin embargo las tasas están aumentando.

Es por todo esto el cáncer sobre el que más se ha investigado; sobre el que mejor se conoce su historia natural; pionero en la investigación biomolecular y ha demostrado la importancia de clasificar no ya los tipos histológicos de cáncer sino también a nivel molecular [5]. Además, y en consecuencia a lo ya citado, es el cáncer que más ha mejorado su tasa de supervivencia en las últimas décadas [3] en países con detección precoz y tratamiento al alcance de todas las pacientes, la tasa de supervivencia a los 5 años excede el 80% en todos los tipos tumorales, mientras que en países con escasez de recursos la mayoría de las mujeres son diagnosticadas en estados avanzados de la enfermedad siendo así su tasa de supervivencia a los 5 años entre 10 – 40%. [4]

Así pues pese a los éxitos logrados por la comunidad científica, existe un hecho inequívoco y repetido en distintas partes del mundo: la supervivencia es desigual siendo peor en las clases socioeconómicas más bajas. [2,6,7,8]

Ante este suceso caben dos grandes preguntas: ¿a qué se debe? Y ¿es evitable?. Múltiples son los estudios que han elaborado diversas hipótesis en busca de una explicación. Podemos dividir los posibles factores pronósticos estudiados en biológicos y ambientales. Esto es así dado que dentro del conocimiento de las causas, es importante discernir si existen factores tales como la raza y la edad asociados a un nivel socioeconómico más bajo, que por lo tanto sean objeto de confusión, y que además cabe destacar que son inmodificables (biológicos). O por el contrario la diferencia en la supervivencia se deba a factores de índole social, cultural, sanitaria, económica (ambientales) y por lo tanto la desigualdad se deba a factores potencialmente prevenibles y abordables.

Antes de proseguir con los factores biológicos y ambientales estudiados, es necesario matizar que el concepto “cáncer de mama” realmente engloba varias enfermedades muy diferentes en todos los aspectos, lo cual hace que sea difícil y arriesgado asumir y comparar unos estudios con otros. Así pues, antes de hablar de diferencias en la supervivencia y los factores estudiados es necesario conocer estas diferencias epidemiológicas.

Epidemiología del cáncer de mama

La edad es el factor de riesgo más importante para desarrollar cualquier tipo de cáncer. Sin embargo la incidencia del cáncer de mama no sigue un riesgo exponencial al aumentar la edad, sino que aumenta a un ritmo distinto a partir de los 50 años. Este punto de inflexión se denomina, por su descubridor, “Clemmesen’s hook” [9]. Dado que este punto sólo se da en mujeres, que no en el cáncer de mama masculino, y coincide con el climaterio se empezó a investigar el papel que juegan los estrógenos en el cáncer de mama desarrollándose tres ideas:

1) el concepto de “breast tissue age” que significa que las células mamarias envejecen a un ritmo distinto que la edad cronológica de la mujer atendiendo a la historia reproductiva de la mujer, existiendo así factores protectores y aceleradores.

2) Existen dos grupos de edad bien diferenciados epidemiológicamente (< 50 y > 50 años) y eso se correlaciona con distintos tumores, cada uno con su historia natural y sus propios factores de riesgo [3,9]. Según esto dividimos el cáncer de mama en dos grandes grupos (véase Fig 2): el primero, con el pico máximo de incidencia en edades tempranas de la vida, se relaciona con mujeres en edad fértil y tumores con receptor de estrógenos (ER) negativos; el segundo, con el pico máximo de incidencia en edades más avanzadas, se asocia a mujeres posmenopáusicas y tumores ER-positivos. De esta manera, el “Clemmesen’s hook” sería la confluencia o superposición de las curvas de incidencia específicas de cada grupo (Fig 1). Esto es, cuanto más se aleje en edad hacia un extremo u otro, nos encontraremos con formas más “puras” de cada grupo, es decir, la paciente “tipo” [9].

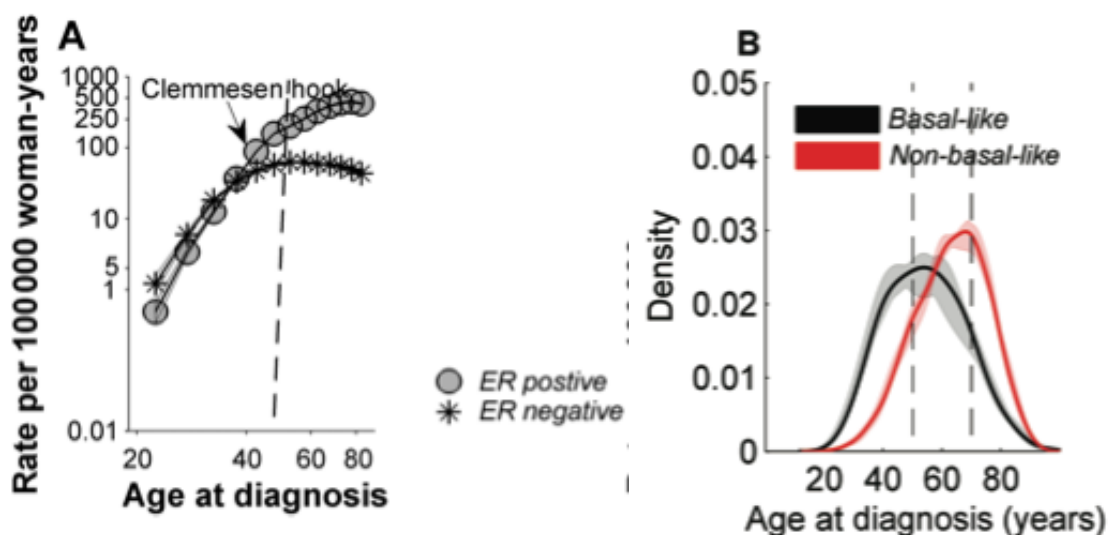


Fig 1 y 2. Incidencia de tumores ER + y ER – según el grupo de edad. [9]

3) Dado que los tumores en posmenopáusicas son predominantemente ER +, aquellas mujeres con mayor panículo adiposo y por lo tanto mayor producción de estrógenos a nivel periférico [10,11] deberán desarrollar con mayor probabilidad cáncer de mama en estas edades, tal y como demostró el estudio de cohortes Million Woman Study [3,12], en el que se vio que existía tal relación sólo en mujeres posmenopáusicas y que la obesidad multiplica el riesgo por 1'4 con intervalo de confianza al 95% (1.31-1.49, $p < 0'0001$) ajustado además por edad, región geográfica, estatus socioeconómico, uso de Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), número de hijos, toma de alcohol, hábito tabáquico y actividad física.

Factores asociados a la supervivencia

En este apartado lo más importante es recordar que existen dos grandes tipos de cánceres, ER-positivos y ER-negativos, asociados además a distinto tipo de paciente (pre y posmenopáusicas). En el caso de las mujeres **posmenopáusicas** predominan los factores ligados al estilo de vida (obesidad, actividad física, tabaco,... [10, 11,12]) que explican en parte las diferencias geográficas existentes [2,3]. De hecho se ha observado en estudios realizados en mujeres asiáticas que habían emigrado a Estados Unidos que sus descendientes tenían el mismo riesgo de cáncer que la mujer estadounidense de raza blanca [13].

En cambio el cáncer en mujeres **premenopáusicas** no debiera en principio depender tanto de factores ambientales o relacionados con el estilo de vida sino con factores genéticos, de los cuales el más conocido es el BRCA 1-2, aunque hay muchos más (PTEN, p53,...) y es un campo en actual investigación [3].

Así pues las mujeres premenopáusicas serían las idóneas para especular sobre factores biológicos tales como: herencia genética, presencia de receptores hormonales, tipo histológico, epigenética, metabolismo, raza,... Mientras que, por otro lado, las mujeres posmenopáusicas serían elegidas para valorar el impacto de factores ambientales tales como: obesidad, estatus socioeconómico, comorbilidades, nivel educativo,...

Desafortunadamente, aunque el planteamiento a nivel teórico es bastante fácil de comprender, en la práctica resulta imposible estudiar sólo un tipo de factor sin tener en cuenta otros que también puedan estar influyendo, se cometerían sesgos, por lo que al final nos encontramos con multitud de estudios que se ven forzados a mezclar unos elementos y otros. Así pues, para evitar repeticiones innecesarias, a continuación se explican los factores más estudiados sin seguir un orden concreto ni el esquema explicado con el fin de que resulte lo menos reiterativo posible.

Estadio

El estadio en el momento del diagnóstico se relaciona lógicamente con la supervivencia independientemente del subtipo [14].

En este aspecto, varios estudios señalan que las mujeres de raza negra se diagnostican en estadios más avanzados incluso estratificándolo por edad, estatus económico, nivel educativo y acceso al Sistema Sanitario del país [15]. Este diagnóstico tardío explicaría parte de la menor supervivencia existente en este grupo, ahora bien es necesario averiguar por qué se diagnostican más tarde, ¿se debe a la presencia de tumores más agresivos [16], a un menor nivel de información [17], a un déficit en la asistencia sanitaria [18],...? Probablemente sea un compendio de todas las razones anteriores como iremos viendo.

Grado histológico

El grado histológico sigue teniendo importancia pronóstica en cualquier tumor además del tamaño tumoral (T) y la afectación ganglionar (N). En los tumores malignos, el grado histológico cobra aún más relevancia correlacionándose con un comportamiento agresivo del tumor porque suelen tener mayor tasa de mitosis y por definición ser más indiferenciados. Estudios previos han revelado que los tumores con receptor de estrógenos – negativo, tienen mayor actividad mitótica y mayor grado histológico, factores que se relacionan con agresividad de la enfermedad [19].

Además se ha visto una relación entre raza, estadio y grado histológico que pese a no ser estadísticamente significativa en todas las combinaciones de grado y estadio, sí que señalan una posible diferencia étnica. Además, así como el estado socioeconómico o el retraso diagnóstico sí pueden relacionarse con enfermedad avanzada independientemente de la raza, no está tan claro que el grado histológico dependa del estatus socioeconómico o el retraso diagnóstico y es más probable que se trate de una diferencia racial [20,21].

Subtipo hormonal

Dentro de los dos grupos de tumores ya mencionados existen subtipos moleculares que se distinguen por la expresión de genes involucrados en: la diferenciación epitelial (genes ER y PR); proliferación (Ki67); factores de crecimiento (HER2) y diferenciación basal.

Existen dos grandes tipos de tumores ER-positivos, Luminal A y Luminal B; y dos grandes tipos de tumores ER-negativos, HER-2 positivo y triple negativo. Los subtipos luminales se caracterizan por la alta expresión de genes luminales epiteliales, baja expresión de Ki67 y el mejor pronóstico. Sin embargo los subtipos “basal-like” son muy heterogéneos entre sí, de hecho actualmente está en investigación una mejor clasificación de éstos para así buscar nuevos tratamientos como ocurrió con el

trastuzumab y el HER-2 [22]. Por el momento el comportamiento de estos tumores se puede equiparar a un carcinoma seroso de ovario de alto grado o a un cáncer escamoso de pulmón. Dentro de este grupo se incluyen los tumores triple negativos, mutaciones en BRCA-1,... El subtipo HER2- positivo es aún una asignatura pendiente, no está claro si clasificarle como ER-negativo ya que la expresión de HER2 en la superficie celular probablemente juegue un papel en la diferenciación de células madre tumorales a células lumbinales, por lo que su agresividad disminuye [9]. Así se especula sobre la existencia de una célula madre tumoral que según estímulos (hormonales, mutaciones genéticas, ambientales,...) se diferencian en un grupo u otro (Fig 3).

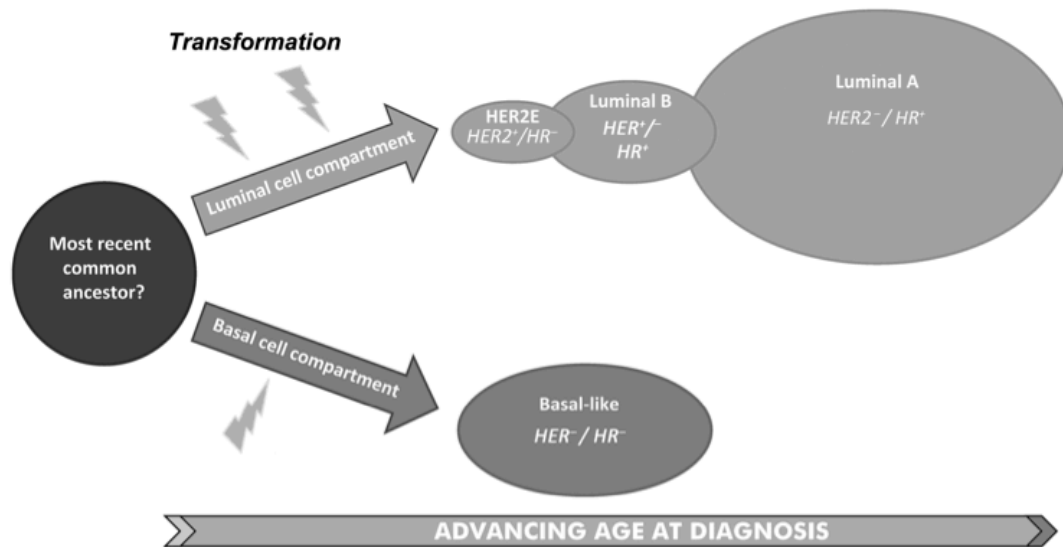


Fig 3. Teoría etiopatogénica sobre los subtipos tumorales. [9]

En este sentido es necesario señalar la prevalencia de cada subtipo y la supervivencia específica a la que está asociado con los tratamientos actuales [23] que podemos ver en la Tabla 1. De ésta destacar, que como veníamos diciendo, la supervivencia es significativamente mejor en los tumores ER-positivos (ER+/PR+/HER2- presenta un 94,95%) frente a los tumores triple negativos (ER-/PR-/HER2- presenta un 78,78%) y que afortunadamente los primeros son mucho más frecuentes (79,87%) frente a los ER-negativos (20,13%).

ER/PR/HER2	n	%	5-year survival	95% CI
ER+/PR+/HER2-	83,169	58.09%	94.95%	(94.86%, 95.12%)
ER+/PR+/HER2+	13,293	9.28%	92.00%	(91.73%, 92.52%)
ER+/PR-/HER2-	13,363	9.33%	89.58%	(89.27%, 90.17%)
ER+/PR-/HER2+	4,535	3.17%	87.87%	(87.31%, 88.96%)
ER-/PR+/HER2-	1,131	0.79%	83.68%	(82.46%, 86.08%)
ER-/PR+/HER2+	539	0.38%	85.53%	(83.85%, 88.83%)
ER-/PR-/HER2-	18,299	12.78%	78.78%	(78.44%, 79.45%)
ER-/PR-/HER2+	8,855	6.18%	81.11%	(80.65%, 82.02%)
Total	143,184			

*Survival for all subtypes statistically significantly worse (Log-Rank test $P < 0.001$) than the ER+/PR+/HER2- subtype.

Tabla 1. Prevalencia y supervivencia a 5 años de cada tipo tumoral [23].

Edad

En este aspecto se ha visto que la incidencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas es mayor en países en vías de desarrollo [2,3]. Sin embargo según demuestra un estudio del 2014 [24] este efecto desaparece al ajustarlo por edad y concluye que la mayoría de los tumores en premenopáusicas se encuentran en esos países por la simple razón de que, en conjunto, hay más mujeres en edad fértil que en los países occidentales. Sin embargo, incluso al ajustar por edad, la incidencia global sigue siendo mayor en las mujeres posmenopáusicas de raza caucásica [25], lo cual refuerza la importancia de los factores medioambientales frente a los biológicos. Por otra parte, como vemos en la Fig 4, la mortalidad específica por cáncer de mama es mayor en las mujeres jóvenes y disminuye con la edad aumentando la mortalidad por todas las causas debida a la mayor presencia de comorbilidades [26].

Por ello, dado que los tumores ER-negativos son más agresivos y aparecen sobre todo en mujeres jóvenes es un hecho preocupante que la mayor parte se estén diagnosticando en países en vías de desarrollo donde precisamente tienen un menor acceso a recursos sanitarios.

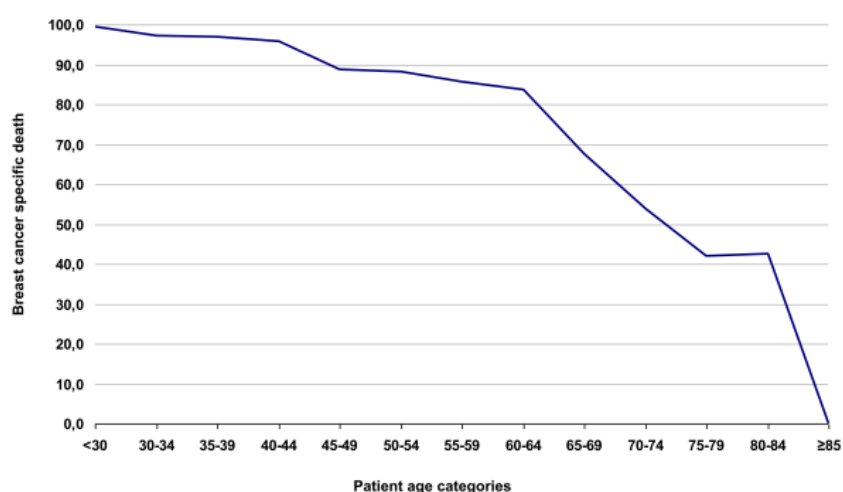


Fig 4. Mortalidad específica de cáncer de mama en función de la edad [26].

Raza

Se trata de uno de los factores más estudiados, sobre todo en Estados Unidos dada la gran heterogeneidad étnica de la población. Desde la década de los 80 se describe una diferencia significativa en la supervivencia relativa al cáncer de mama entre blancas y negras, menos estudiada en asiáticas y latinas [16,27]. Con el paso de los años, la supervivencia ha mejorado en todos los grupos gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos, sin embargo la diferencia señalada persiste (Fig 5.)[28,29]. Múltiples son las explicaciones propuestas: menor estatus socioeconómico, dificultades para acceder a la atención médica, menor uso de la mamografía, variaciones en el tratamiento, comorbilidades, incumplimiento terapéutico y debut tardío [30,31].

Sin embargo de todas éstas sólo han demostrado diferencias estadísticas el debut en estadios más avanzados [15] y la asociación con un menor nivel socioeconómico [33,34] aún con resultados controvertidos.

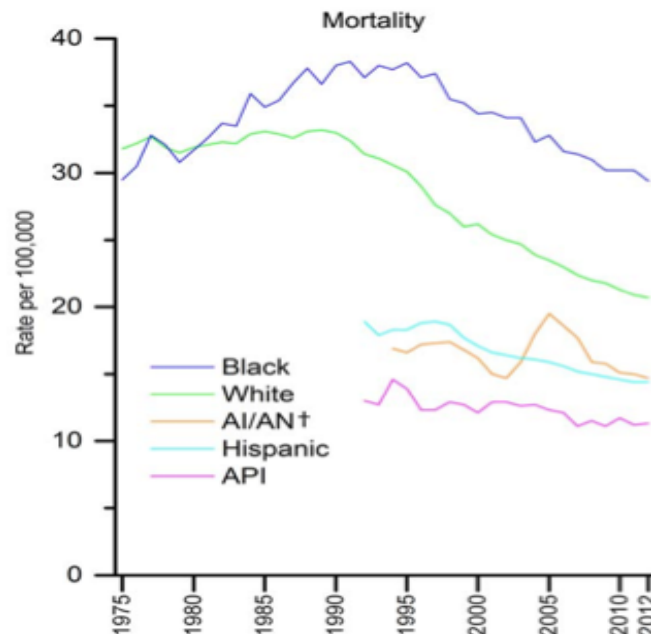


Fig 5. Curvas de mortalidad según la raza. Datos de Estados Unidos. Antes de 1995 no se recogía la información de asiáticas y latinas [32].

Por otro lado existen autores que han hallado diferencias tumorales en los cánceres de blancas y negras, siendo los tumores que acaecen sobre la raza negra aparentemente más agresivos: más jóvenes, presentación en estadios más avanzados, histológicamente más indiferenciados y mayor incidencia de tumores triple negativo [33,34].

De nuevo, y como veníamos adelantando, ¿es este hecho debido a factores biológicos o ambientales? Y, dado que el hecho indiscutible es la relación existente entre supervivencia (de todas las causas) con un nivel socioeconómico más bajo, ¿cuál es la auténtica razón de esta diferencia, la raza o el status económico *per se*? Es un tema controvertido dado que en algunas investigaciones desaparecen las diferencias tras ajustar por nivel socioeconómico [27,28], mientras que en otros persisten tras el ajuste.

Además se añade un problema y es que al pretender diferenciar si este hecho se repite en todos los tipos tumorales o se da sólo en los triples negativos la potencia del estudio disminuye por la menor frecuencia de éstos tumores (aproximadamente 12% de la totalidad [23]). Así pues, surge la necesidad de reclutar una población que pueda dar respuestas definitivas, este pretender ser el “AMBER consortium”. Con este fin autores de los estudios con mayor población americana de ascendencia africana que son: dos estudios de casos y controles, California Breast Cancer Study (CBCS) and Woman Care Health Study (WCHS); y dos estudios de cohortes, Black Woman Health Study (BWHS) and Multi-Ethnic Cohort (MEC); han iniciado un proyecto de colaboración, African American Breast Cancer Epidemiology and Risk (AMBER).

Está diseñado para juntar todos los datos existentes, continuar reclutando nuevos casos de manera conjunta y analizar genéticamente los tumores y unificar las encuestas realizadas en los cuatro estudios. Los autores esperan conseguir más de 6000 mujeres con cáncer de mama y más de 6000 controles emparejados por los factores de riesgo, para cada subtipo tumoral [36].

Triple negativo

Se denomina así a los tumores con ausencia de receptores ER, PR y sin sobreexpresión HER2. Se trata de un grupo heterogéneo de tumores que constituyen el 15% de los tumores de mama. Las líneas de investigación actuales buscan discernir subtipos moleculares dentro de este grupo para así poder idear dianas terapéuticas que mejoren la supervivencia, dado que actualmente es el subtipo de cáncer de mama que peor pronóstico tiene, siendo la mediana de supervivencia en mujeres con tumor triple negativo metastásico menor de 12 meses [37]. Se caracterizan por tumores de alta agresividad: diagnóstico en estadios avanzados, recidivas a corto plazo, metástasis a distancia, relacionado con mutaciones del gen BRCA y una escasa relación entre tamaño tumoral y afectación ganglionar [38]. Epidemiológicamente afecta a pacientes más jóvenes, premenopáusicas, es más frecuente en mujeres de raza negra y se ha buscado relación con estatus socioeconómico bajo pero sin éxito [39].

Estatus socioeconómico

Se han reportado diferencias socioeconómicas en el estudio de factores de riesgo de muchas enfermedades, incluyendo el cáncer de mama. Así se ha visto que el cáncer de mama tiene mayor incidencia en clases más altas, mientras que, en clases más bajas, pese a ser la incidencia menor, los tumores son de peor pronóstico asociando previsiblemente mayor mortalidad [39]. Este hecho se puede explicar atendiendo a dos fenómenos: por una parte, en clases de mayor nivel socioeconómico quizás se esté produciendo un fenómeno de sobrediagnóstico por el uso de la mamografía como sugieren publicaciones recientes [40,41] y por otra parte a las diferencias existentes entre una clase y otra en relación a hábitos saludables.

En un estudio de casos y controles realizado en Florida que reclutó a casi 130.000 mujeres con tumores incidentes de cáncer de mama, se vieron las siguientes diferencias (Tabla 2) en medianas de supervivencia atendiendo al estatus socioeconómico [42].

En otro estudio que ajustó el riesgo de muerte por cáncer de mama incluyendo otras variables (estadio al diagnóstico, nivel asistencial, raza e incluso las modalidades del tratamiento recibidas) persistía un 27% de riesgo en mujeres de la clase social más baja, explicando los otros factores sólo dos terceras partes del riesgo. El estatus socioeconómico por sí solo es un factor de riesgo en la mortalidad específica de cáncer de mama [43].

	Mediana de años de supervivencia	Tasas de supervivencia post-diagnóstico		
		1 año	3 años	5 años
Baja	8,5	90,5	76,0	65,0
Media-baja	10,2	93,0	81,5	71,2
Media-alta	11,1	94,5	84,6	75,0
Alta	13,7	95,4	87,1	79,2

Tabla 2. Supervivencia observada según la clase social en un estudio de casos y controles (Florida, Estados Unidos) de 1996-2007 [42].

Otros estudios han considerado que los tumores diagnosticados varíen según la clase social. Así se ha visto una tendencia creciente y significativa ($p < 0,01$) en la incidencia de tumores ER+PR+HER2- asociada a un mayor nivel socioeconómico. Sin embargo no se ha visto asociación significativa entre clase social baja y tumores ER-, probablemente porque la incidencia de tumores ER- es mucho más baja y es más difícil obtener diferencias significativas con un tamaño muestral que sí es adecuado para tumores ER+ [39].

IMC y Obesidad

Esta relación es compleja, dado que varía según si la mujer ha pasado o no el climaterio. En mujeres **premenopáusicas**, se refiere una asociación inversa entre IMC y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se plantean dos razones: 1) la obesidad se relaciona con menor densidad mamográfica lo que facilita el diagnóstico por mamografía, y 2) con irregularidad de los ciclos menstruales dado que produce ciclos anovulatorios. Al contrario, en mujeres **posmenopáusicas** el riesgo aumenta sobre todo con los tumores luminales, lo cual concuerda con la producción periférica de estrógenos, observándose un aumento del 22% del riesgo por cada 5 unidades de IMC [44].

Por otro lado, además de ser un conocido factor de riesgo, existe bastante evidencia de que se trata de un factor de mal pronóstico tanto en mujeres pre- como posmenopáusicas, relacionándose con un aumento de la mortalidad específica y total, independientemente del subtipo tumoral. Un metaanálisis basado en un total de 82 estudios con un tamaño muestral total de 213.075 mujeres determinó riesgos estadísticamente significativos de mortalidad específica por sobrepeso 1.11 (1.06–1.17) y por obesidad 1.35 (1.24–1.47) describiendo la relación entre supervivencia y obesidad con forma de “J”[45]. En la Fig. 6 se representa la incidencia y mortalidad en mujeres pre y posmenopáusicas siendo estadísticamente significativa ambas variables en mujeres posmenopáusicas y no en las premenopáusicas [12].

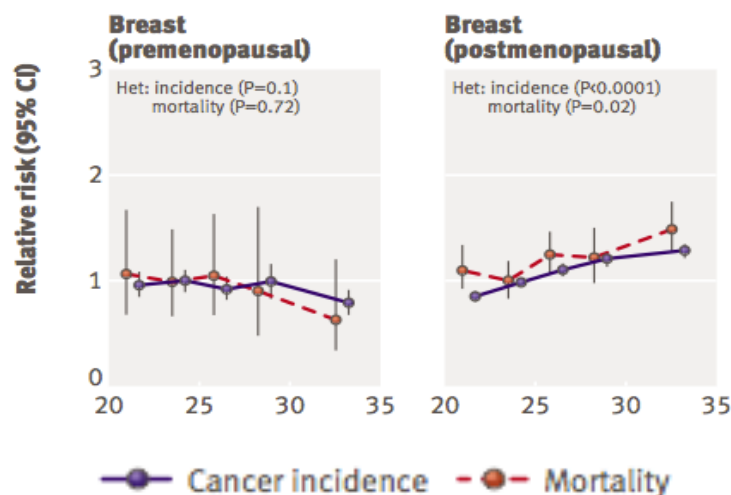


Fig 6. Línea azul: incidencia, Línea roja: mortalidad. Incidencia y mortalidad según IMC en mujeres pre y posmenopáusicas. [12].

Varias rutas metabólicas han sido propuestas para explicar este aumento de mortalidad. Los niveles altos de estrógenos inducen proliferación celular en tumores ER+, por eso la hormonoterapia es clave en este tipo de tumores. Además, la obesidad, particularmente la abdominal, produce aumento de insulina que es una hormona anti-apoptótica, pro-angiogénica y favorecedora de la proliferación celular [3]. El hiperinsulinismo, pues, se ha relacionado con mal pronóstico. Por otra parte, varias adipocinas se asocian tanto a hiperinsulinismo como angiogénesis. Además la obesidad se caracteriza por una cierto grado de inflamación crónica (TNF-alfa, IL-6) que se ha relacionado con progresión tumoral.

Otros factores que intervienen son: la administración subóptima de quimioterapia (por el propio peso y por las comorbilidades asociadas), cirugías con mayores complicaciones post-operatorias, diagnóstico en estadios más avanzados y peor tolerancia de la hormonoterapia (inhibidores de aromatasa y artralgias) [45,46,47].

Por último, algunos autores sugieren investigar con otras medidas diferentes del IMC dado que éste es muy útil para valorar el exceso de tejido adiposo en valores >30 kg/m² pero no lo es tanto en valores comprendidos entre 25 y 30, donde la variabilidad interindividual es muy amplia, por lo que en estos sujetos sugieren individualizar el riesgo hasta que aparezcan estudios que midan con más precisión la masa grasa y magra [47].

Ejercicio

Generalmente se ha tendido a pensar que la actividad física debía de bajar el riesgo tanto por la evidente relación con el tejido adiposo como su relación con los niveles hormonales (en niñas deportistas la menarquia se retrasa y en mujeres adultas la alta competición se relaciona con ciclos anovulatorios).

Sin embargo, la influencia de la actividad moderada en los niveles hormonales está peor definida, en parte por la falta de consenso en la propia definición de “actividad moderada” y por otra parte porque varían las edades de los casos a estudio [3]. A pesar de no estar perfectamente definido sí se considera un factor de buen pronóstico por lo cual actualmente las guías oncológicas incluyen la recomendación de hacer ejercicio ≥ 150 min/semana de moderada intensidad alegando que ayuda a mantener un peso estable, mejora la calidad de vida y la supervivencia incluso después del diagnóstico (HR=0.54, 95% CI 0.38–0.76, $p<0.01$) [46, 48].

Objetivos

El objetivo general de este trabajo es identificar la influencia de factores sociodemográficos y estilos de vida en la supervivencia y la respuesta al tratamiento en el cáncer de mama.

Objetivos específicos:

1. Describir la supervivencia global, el tiempo libre de recidiva tumoral y la supervivencia libre de enfermedad tras el diagnóstico de cáncer de mama.
2. Determinar la supervivencia libre de enfermedad en función del nivel socioeconómico percibido y nivel de instrucción.
3. Determinar la supervivencia libre de enfermedad en función del índice de masa de corporal de la mujer y tipo alimentación.
4. Identificar la relación entre estilos de vida y clase social en mujeres con cáncer de mama.

Metodología

Diseño:

El presente trabajo es un estudio de factores pronósticos que parte 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). MCC-Spain es un estudio poblacional de casos y controles llevado a cabo entre septiembre 2008 y diciembre 2013 en doce provincias españolas [49]. 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 sociodemográficos que recogió el MCC-Spain mediante entrevista presencial durante la fase de reclutamiento.

Seguimiento y recogida de información:

El seguimiento se ha realizado mediante la revisión de historias clínicas con el fin de valorar: primeramente, si hubo remisión completa y su fecha, la fecha del último control médico, el estado actual de la paciente en relación con su enfermedad, la existencia de recidiva tumoral, y si se produjo exitus.

El efecto principal a estudio es la supervivencia libre de enfermedad, considerando eventos la muerte o la recurrencia definida como la primera reaparición de cáncer de mama en cualquier localización, local, contralateral o a distancia [50]).

Las exposiciones de interés son aquellas relacionadas con factores sociodemográficos y estilos de vida.

Sobre la biografía sociodemográfica de las mujeres disponemos de la siguiente información: sexo, edad, lugar de nacimiento, lugar de residencia, estado civil, nivel de estudios (suyo y de la pareja) y nivel socioeconómico de los padres.

La información recogida sobre la dieta en el último año (previo al diagnóstico) se realizó aplicando un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) autocumplimentado por los participantes en su domicilio. Dicho cuestionario había sido previamente validado en nuestro país [51]. Los factores analizados en el estudio se recogen en la Tabla 3.

Factores Biológicos	Factores ambientales
Raza	IMC
Estadio	NE
Subtipo tumoral	NE parejas
Menarquia	NSE padres
Menopausia	Estado civil
Nº partos	Ingesta calórica
TSH	Frutas y verduras
AO	Carne roja
	Alcohol

Tabla 3. Clasificación de los factores estudiados. TSH: Terapia Hormonal Sustitutiva. AO: Anticonceptivos Orales. IMC: Índice Masa Corporal. NE: Nivel Educativo. NSE: Nivel Socioeconómico.

Durante el seguimiento se han perdido los datos de nueve pacientes: 2 por mudanza, 2 por seguimiento en un centro privado, 2 por seguimiento en otro hospital público, 1 realmente no estaba diagnosticada de cáncer sino que era mujer de alto riesgo por antecedentes familiares, 1 porque fue diagnosticada un año antes del periodo de reclutamiento, 1 por pérdida de historia clínica. Así el seguimiento final se ha realizado sobre un total de 133 mujeres.

Análisis estadístico:

Para la descripción de variables cuantitativas se ha utilizado la media y desviación estándar y la mediana. Las variables cuantitativas se describieron con proporciones. Se ha realizado un análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier aplicado a tres posibles efectos principales: muerte, recidiva o ambos. Las pacientes que al término del seguimiento continuaron vivas se consideraron censuradas. Las pérdidas de seguimiento se consideraron censuras en la fecha del último contacto con la paciente. La supervivencia libre de enfermedad se analizó globalmente y estratificada por los distintos factores sociodemográficos evaluados, comprándose las curvas mediante el Log Rank test.

Para establecer la asociación entre los distintos efectos (muerte, recidiva y efecto combinado) y los factores sociodemográficos evaluados se ha calculado el Hazard Ratio (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) mediante regresión de Cox simple y ajustada por estadio tumoral.

Por último, para comparar los valores medios de consumo de alimentos e IMC en función del nivel socioeconómico, del nivel de estudios y del estado civil de la paciente, se han utilizado los test T de student (para la variable nivel socioeconómico (bajo frente a medio o alto)) y el ANOVA (para el nivel de estudios y el estado civil, ambas variables categorizadas en 3 grupos).

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico STATA vs 14.

Resultados

1. Características de la población a estudio

Respecto a la cohorte estudiada, en el momento del diagnóstico la media de edad fue de 54 años (mediana de 51). En relación a los factores hormonales presentes (Tabla 4): destaca el hecho de que la mitad de las pacientes eran premenopáusicas, entorno al 20% tuvieron menarquia precoz, más de la mitad (53%) fueron multíparas (2 ó más hijos), casi el 60% habían consumido anticonceptivos orales alguna vez mientras que menos del 5% habían recibido TSH. Si describimos los factores sociales (Tabla 5): la mayoría de las mujeres (79%) pertenecían a familias de clase media-alta (NSE padres), estaban casadas, y el nivel educativo más alto considerado, una titulación universitaria, sólo lo alcanzaron el 23%, mientras que un 36% poseía estudios secundarios y aproximadamente un 40% estudios primarios o menos.

Por otra parte, en cuanto a los factores dietéticos (Tabla 6): el 54% de la muestra presentaban rangos normales de peso ($IMC < 25$), el 33% presentaba sobrepeso y el 13% obesidad. La media muestral del IMC se situó en valores de sobrepeso (25,48) (Tabla 6). Las variables alimentarias observadas han sido en relación al consumo de fruta, verdura, carne roja y alcohol, definiendo como consumo elevado el último cuartil de la distribución (>percentil 75).

Por último, en relación al tumor se han analizado las siguientes variables (Tabla 7): estadio, receptores y subtipo. En cuanto a los receptores el 89% eran ER+, el 79% PR+, el 23% HER2+, de tal forma que la frecuencia de los subtipos se distribuye de la siguiente manera: 73% presentaban receptores hormonales (ER/PR) positivos; 24,30% eran además HER2+ y menos de un 3% eran triples negativos. Respecto al estadio tan sólo un 13% se diagnosticaron en estadio 3, siendo el 53% de los tumores diagnosticados en estadio 0-1, en la Tabla 8 y Figura 7 aparece la supervivencia en función del estadio que más adelante se ha utilizado como variable de ajuste para el análisis de los factores pronósticos.

2. Análisis de supervivencia global

En la Tabla 9 se muestra la supervivencia a los tres eventos evaluados (mortalidad, recidiva y ambos) al año, a los tres y a los cinco años desde su entrada en el estudio. Las figuras 8 a 10 muestran gráficamente dichas supervivencias. La supervivencia global se situó por encima del 95% a los 5 años de seguimiento, la supervivencia hasta la recidiva a 5 años fue próxima al 89% y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue superior al 85%.

3. Supervivencia libre de enfermedad en función de factores sociodemográficos y estilos de vida

Las tablas 10 y 11 describen los valores medios de IMC y de ingesta de distintos grupos de alimentos, alcohol y calórica total, en función del nivel socioeconómico de los padres (tabla 10) y del nivel de estudios de la paciente (tabla 11).

En relación al nivel socioeconómico, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, el consumo de alcohol en el momento del diagnóstico ($6,89 \text{ g/día} \pm 1,22$ vs $3,28 \pm 1,47 \text{ g/día}$) fue superior en las mujeres con padres con nivel socioeconómico medio-alto que en aquellas con nivel bajo.

En cuanto al nivel de estudios, las mujeres sin estudios o que sólo completaron los estudios primarios presentaron un IMC ($26,79 \text{ kg/m}^2 \pm 5,01$) significativamente superior al de aquellas con estudios secundarios ($24,70 \text{ kg/m}^2 \pm 3,57$) y universitarios ($24,33 \text{ kg/m}^2 \pm 3,79$), por el contrario, se observó un aumento del consumo medio de alcohol al aumentar el nivel de estudios.

A continuación, se presentan los datos de supervivencia libre de enfermedad en función de factores sociodemográficos (Tablas 12 – 15) y dietéticos (Tablas 16 – 23).

Al analizar la supervivencia en función del **nivel educativo** (Tabla 12, Figura 11) se observa que las mujeres sin estudios primarios presentaron supervivencias más bajas que el resto de categorías evaluadas, tanto al año (supervivencia del 89% y superior al 96% en los demás niveles educativos evaluados) como a los tres (76% y superior al 86% en el resto) y a los cinco años (76% y superior al 83% en el resto), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,5933$). Al agrupar a las mujeres con estudios primarios o menos (Figura 11) y analizarlas conjuntamente estas diferencias desaparecen. Por otra parte, para profundizar en el papel de la educación, se ha explorado también la influencia del nivel educativo de la pareja (Tabla 13 y Figura 12) observándose una mayor supervivencia, en los 3 periodos evaluados (1, 3 y 5 años), en las mujeres con pareja con estudios universitarios que en aquellas con pareja con menor nivel de estudios ($p= 0,0295$).

En cuanto al **nivel socioeconómico de los padres** (Tabla 14, Figura 13), las mujeres con padres de nivel socioeconómico bajo, presentaron menor supervivencia en todos los periodos (1, 3 y 5 años) que aquellas con nivel medio-alto, aunque sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,4279$).

Respecto al **estado civil** (Tabla 15) no existen diferencias reseñables ni estadísticamente significativas ($p=0,8082$), solapándose las curvas de supervivencia (Figura 14).

Por otro lado, al analizar la supervivencia en función de los **estilos de vida** distinguimos dos grupos de variables: relacionadas con la obesidad (Tablas 16 y 17, Figuras 15 y 16) y con los alimentos consumidos (Tablas 18 – 23, Figuras 17 – 22).

En la Tabla 16 aparece la **obesidad** dividida en tres categorías (normopeso, sobrepeso, obesidad) y en la Tabla 17 se divide dos categorías (normopeso y sobrepeso u

obesidad). En ambos casos se ha utilizado el IMC como medida. Al clasificar el IMC como una variable dicotómica se puede observar que la supervivencia es claramente menor en el grupo de mujeres con “sobrepeso u obesidad” con un 79,5% de supervivencia a 5 años frente al 92% del grupo de normopeso ($p=0,0206$) (Fig. 16). Sin embargo, al dividirlo en tres categorías llama la atención que el grupo de mujeres con sobrepeso es el de peor pronóstico, con una supervivencia en torno al 74% a los 5 años frente a más del 90% en los otros dos grupos $p=0,0060$ (Fig. 15).

En la parte referente al análisis sobre **consumo de alimentos** no existen diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los grupos de alimentos analizados ni para el consumo energético global (Tabla 18, Figura 17), al comparar el grupo de mujeres con mayor consumo (definido como el último cuartil de la muestra) con el resto (Tablas 19,20,21,22,23 y Fig. 18,19,20,21,22).

4. Análisis de la influencia de factores sociodemográficos en la supervivencia libre de enfermedad del cáncer de mama

Se ha calculado el riesgo asociado a los factores sociales (Tabla 24) y dietéticos (Tablas 25 y 26), objeto de este estudio, ajustados por estadio tumoral. De las variables utilizadas para medir el estatus socioeconómico únicamente ha resultado estadísticamente significativa la educación de la pareja en el análisis crudo ($p < 0,02$). Y respecto a las variables agrupadas en estilos de vida únicamente el sobrepeso en la regresión de Cox sin ajustar por estadio ha demostrado diferencias significativas ($p < 0,007$).

Tablas y Figuras

1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE

FACTORES HORMONALES					
n %		n %		n %	
Menarquia precoz		Nº de partos		Anticonceptivos orales	
SI	24 18,18	0	32 24,06	SI	78 58,65
NO	108 81,82	1	31 23,31	NO	55 41,35
Menopausia		≥2	70 52,63	TSH	
SI	68 51,13			SI	6 4,51
NO	65 48,87			NO	125 93,98

Tabla 4. Características relacionadas con factores hormonales.

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS					
NIVEL ACADÉMICO			ENTORNO SOCIAL		
n %			n %		
Nivel educativo			Nivel socioeconómico de los padres		
Primarios o menos	55 41,35		bajo	28 21,05	
Secundarios	48 36,09		medio-alto	105 78,95	
Universitarios	30 22,56				
Nivel de estudios (pareja)			Estado civil		
Primarios o menos	37 2.95		Soltera	22 18	
Secundarios	27 1.84		Casada	88 72,13	
Universitarios	30 Ref.		Viuda	12 9,83	

Tabla 5. Distribución de los factores sociodemográficos en la cohorte.

FACTORES DIETÉTICOS I								
DISTRIBUCIÓN DEL PESO			TIPO DE ALIMENTACIÓN					
	n	%		n	%		n	%
Sobrepeso y obesidad			Ingesta calórica > p75			Frutas >p75		
SI	66	41,35	> p75	23	41,35	> p75	26	75,70
NO	47	36,09	resto	67	36,09	resto	81	24,30
IMC			Alcohol >p75			Verduras >p75		
Normopeso (20-25)	72	2.95	> p75	24	2.95	> p75	27	25,23
Sobrepeso (25-30)	44	1.84	resto	66	1.84	resto	80	74,77
Obesidad (>30)	17	Ref.	Carne roja >p75			Frutas y verduras >p75		
			> p75	9	26,17	> p75	43	40,19
			resto	81	73,83	resto	64	59,81

Tabla 6. Distribución de los factores dietéticos en la cohorte.

FACTORES TUMORALES		
	n	%
Estadio		
0	8	7,92
1	46	45,54
2	34	33,66
3	13	12,87
Receptores estrógenos		
+	93	88,57
-	12	11,43
Receptores progesterona		
+	82	78,85
-	22	21,15
Receptores HER		
+	25	23,81
-	80	76,19
Subtipo tumoral		
Receptores hormonales +	78	72,90
HER2 +	26	24,30
Triple negativo	3	2,80

Tabla 7. Prevalencia de los distintos receptores y subtipos tumorales en la cohorte.

Estadio	SUPERVIVENCIA EN AÑOS% E IC 95%								p = 0,1484
	n	Nº DE EVENTOS	1		3		5		
0	8	0	100	-	100	-	100	-	
1	46	3	100	-	97,73	(84,94 – 99,68)	91,87	(76,23 – 97,38)	
2	34	4	100	-	91,18	(75,09 – 97,07)	88,24	(71,63 – 95,41)	
3	13	3	100	-	75,52	(41,61 – 91,41)	75,52	(41,61 – 91,41)	

Tabla 8. Supervivencia según estadio tumoral.

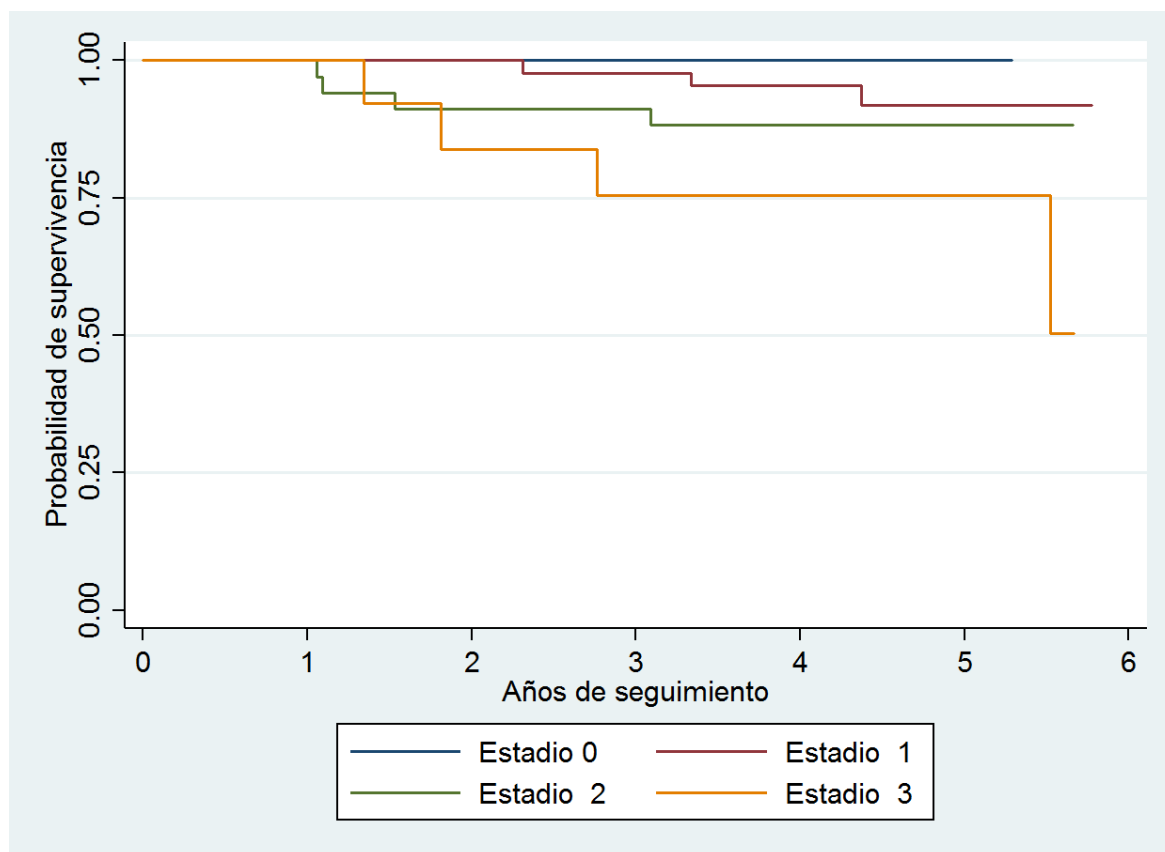


Figura 7. Supervivencia según estadio tumoral

2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

EVENTO A ESTUDIO	n	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA (AÑOS) % E IC 95%					
			1		3		5	
Muerte	133	7	99,25	(94,8-99,89)	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 muerte	133	20	97,74	(93,17-99,27)	89,99	(83,38-94,06)	86,34	(78,82-91,33)

Tabla 9. Supervivencia, supervivencia sin recidiva y supervivencia libre de enfermedad

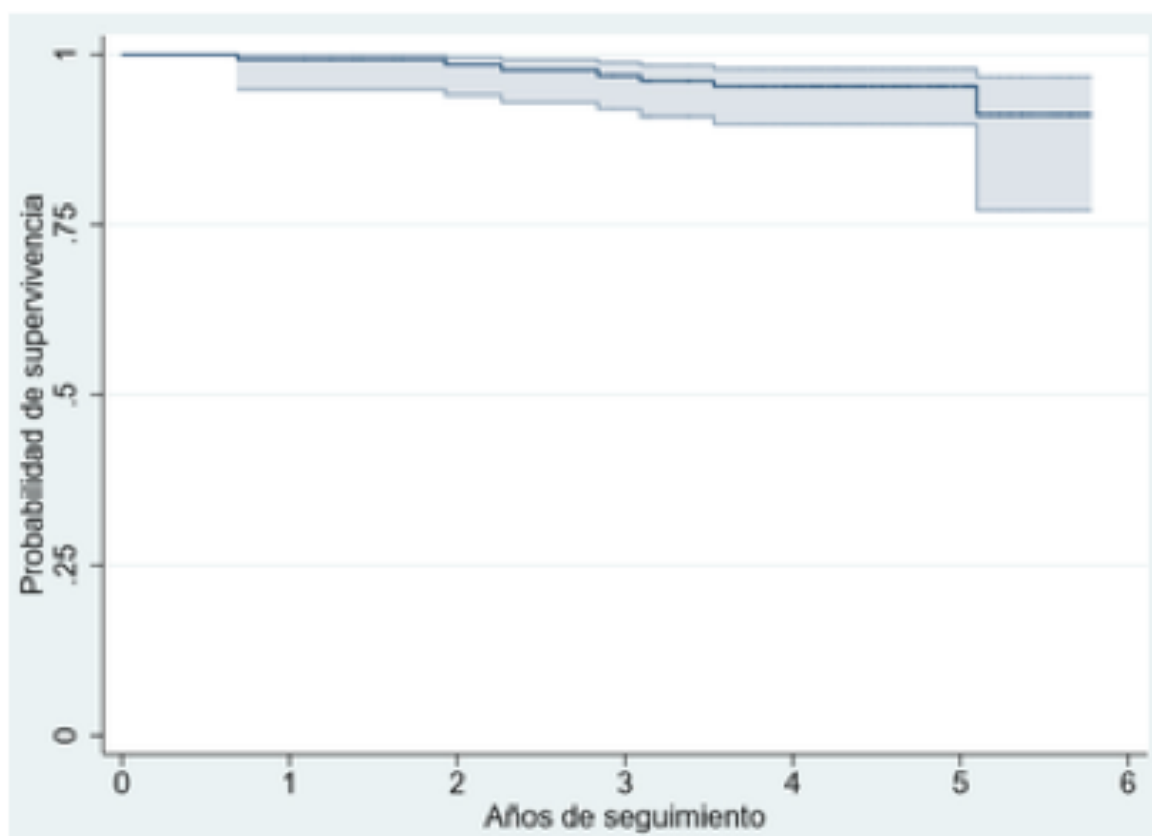


Figura 8. Supervivencia

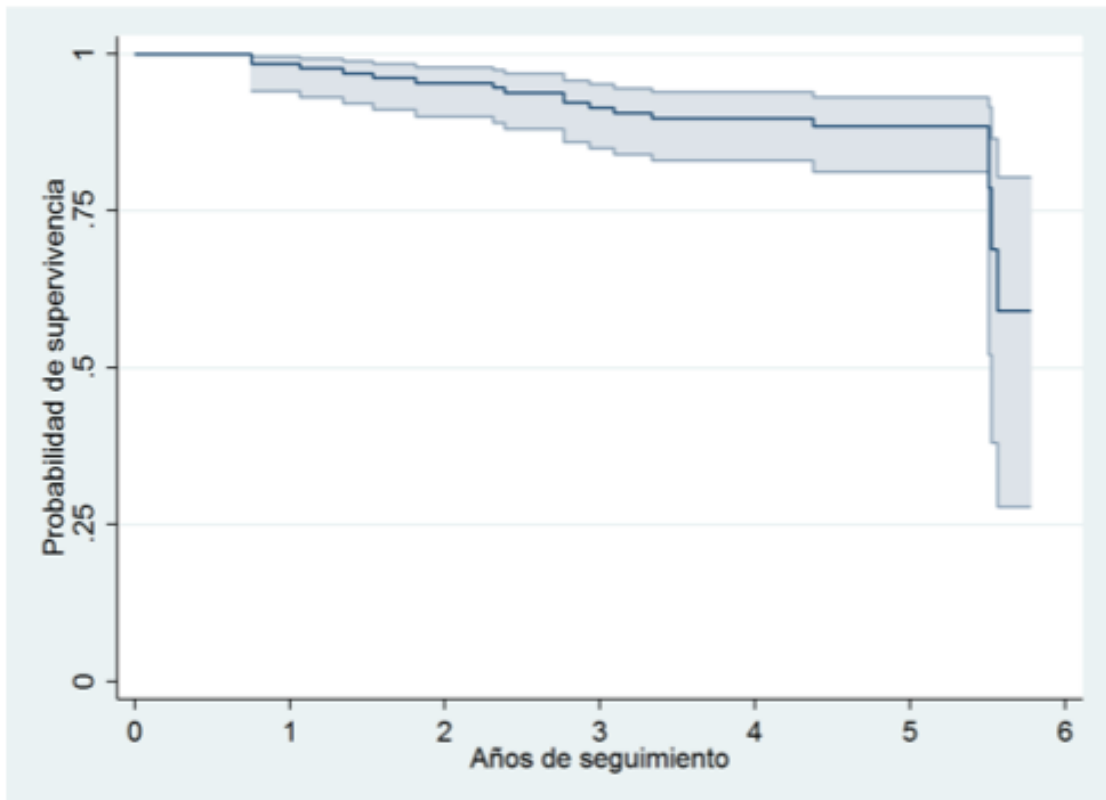


Figura 9. Supervivencia sin recidiva tumoral

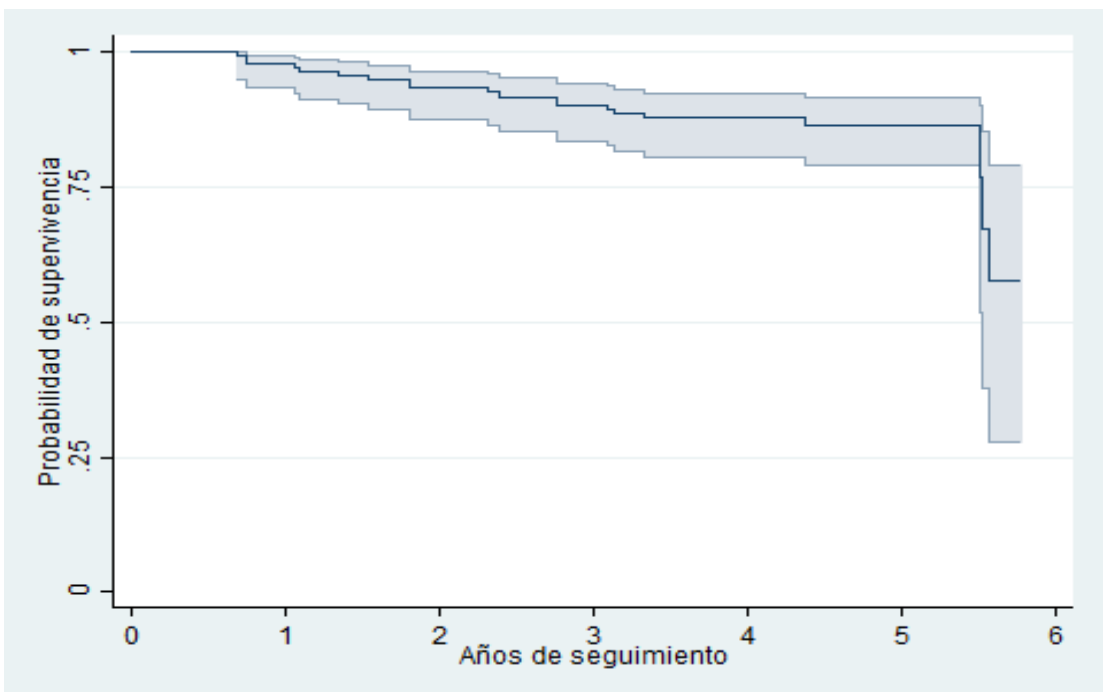


Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad

	BAJO			MEDIO-ALTO			p
	media	±	DE	media	±	DE	
Ingesta calórica (Kcal/día)	2013,58	±	186,25	1796,40	±	49,26	0,1119
Frutas (g/día)	293,61	±	45,12	345,49	±	23,50	0,3353
Verduras (g/día)	209,70	±	51,10	162,60	±	11,17	0,1637
Carne roja (g/día)	27,64	±	4,25	25,62	±	1,85	0,6427
Alcohol (g/día)	3,28	±	1,47	6,89	±	1,22	0,1768
BMI (kg/m ²)	26,37	±	0,99	25,24	±	0,40	0,2287

Tabla 10. Distribución de factores relacionados con la dieta según nivel de socioeconómico

	PRIMARIOS O MENOS			SECUNDARIOS			UNIVERSITARIOS			p
	media	±	DE	media	±	DE	media	±	DE	
Ingesta calórica (Kcal/día)	1862,14	±	681,79	1878,96	±	481,24	1740,70	±	363,61	0,5744
Frutas (g/día)	376,27	±	241,18	277,96	±	172,78	343,31	±	213,32	0,1273
Verduras (g/día)	169,23	±	166,40	157,40	±	93,65	193,18	±	127,84	0,5887
Carne roja (g/día)	25,46	±	18,50	26,76	±	16,93	25,91	±	17,09	0,9471
Alcohol (g/día)	3,15	±	6,35	7,05	±	10,40	10,23	±	15,05	0,0203
BMI (kg/m ²)	26,79	±	5,01)	24,70	±	3,57	24,33	±	3,79	0,0131

Tabla 11. Distribución de factores relacionados con la dieta según nivel de estudios

3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN FACTORES SOCIALES Y DIETÉTICOS

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS						
	Nº DE PACIENTES	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA % (AÑOS)			p
			1	3	5	
Nivel educativo (tres categorías)						
Primarios o menos	48	7	98,18	90,63	88,66	0,7619
Secundarios	39	9	97,92	91,57	83,67	
Universitarios	26	4	96,67	86,42	86,42	
Nivel educativo (cuatro categorías)						
< Primarios	7	2	88,89	76,19	76,19	0,5933
Primarios	41	5	100	93,33	91,00	
Secundarios	39	9	97,92	91,57	83,67	
Universitarios	26	4	96,67	86,42	86,42	

Tabla 12. Supervivencia libre de enfermedad según el nivel educativo en tres y cuatro categorías.

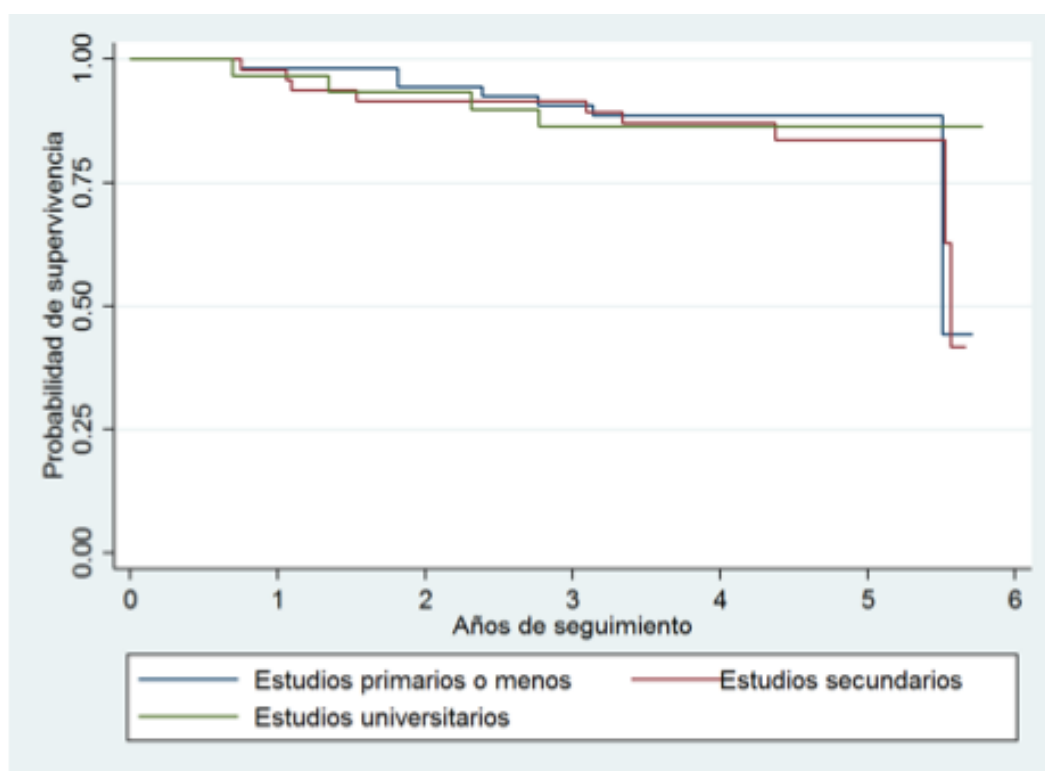


Tabla 13. Supervivencia libre de enfermedad según el nivel educativo de la pareja (3 categorías)

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS II						
	Nº DE PACIENTES	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA % (AÑOS)			p = 0,0295
			1	3	5	
Nivel educativo (pareja)						
Primarios o menos	37	6	100	92,86	90,35	
Secundarios	27	9	91,67	83,33	77,78	
Universitarios	30	2	100	96,88	91,49	

Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad según nivel educativo en tres categorías.

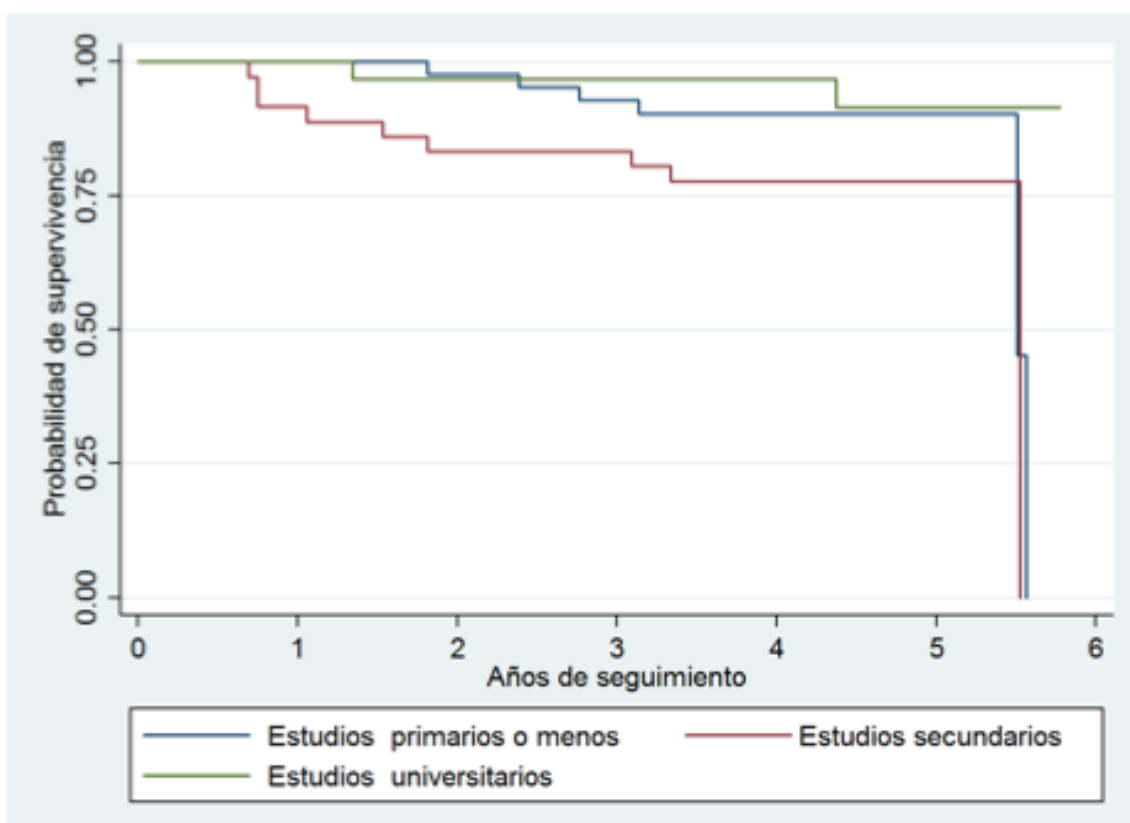


Figura 12. Supervivencia libre de enfermedad según el nivel educativo de la pareja

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS III						
	Nº DE PACIENTES	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA % (AÑOS)			p = 0,4279
			1	3	5	
NSE padres						
bajo	25	3	100	96,43	92,72	
medio-alto	88	17	97,14	88,31	84,70	

Tabla 14. Supervivencia según el nivel socioeconómico (NSE) de los padres.

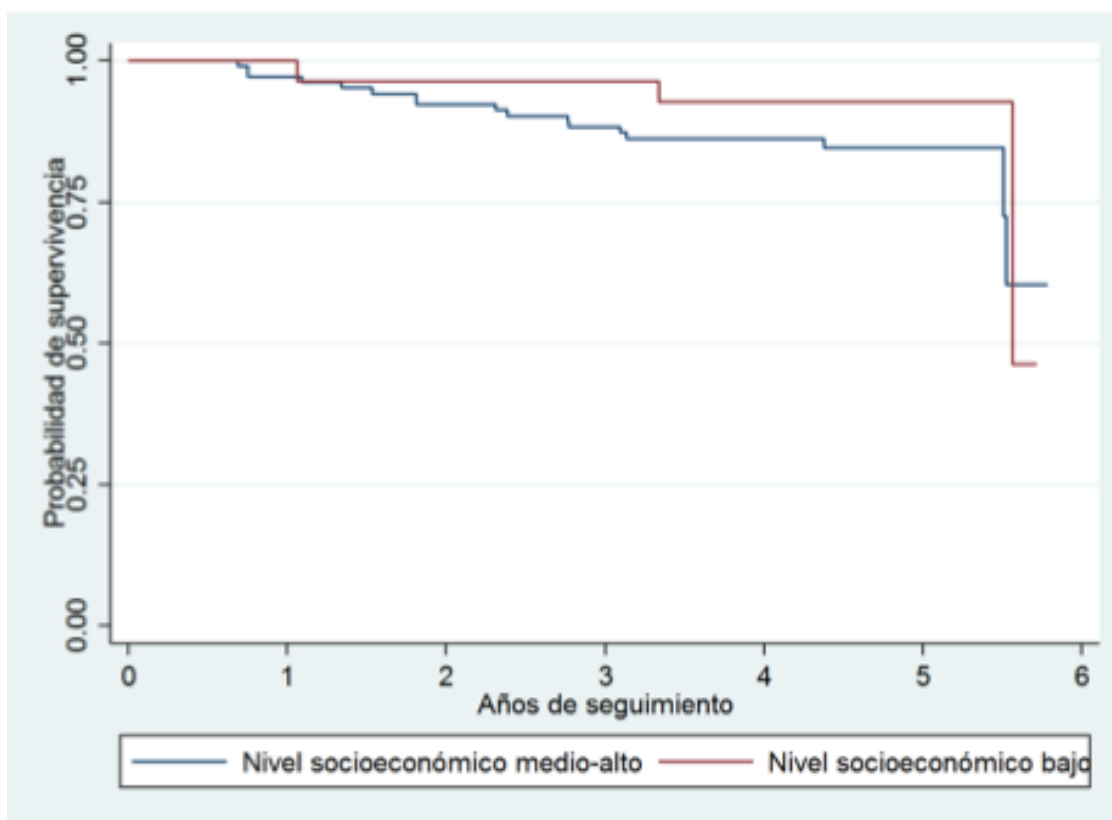


Figura 12. Supervivencia libre de enfermedad según NSE

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS IV							
	Nº DE PACIENTES	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA % (AÑOS)			p = 0,8082	
			1	3	5		
Estado civil							
Soltera	19	3	100	85,41	85,41		
Casada	74	14	96,59	90,82	86,60		
Viuda	11	1	100	90,91	90,91		

Tabla 15. Supervivencia libre de enfermedad según el estado civil.

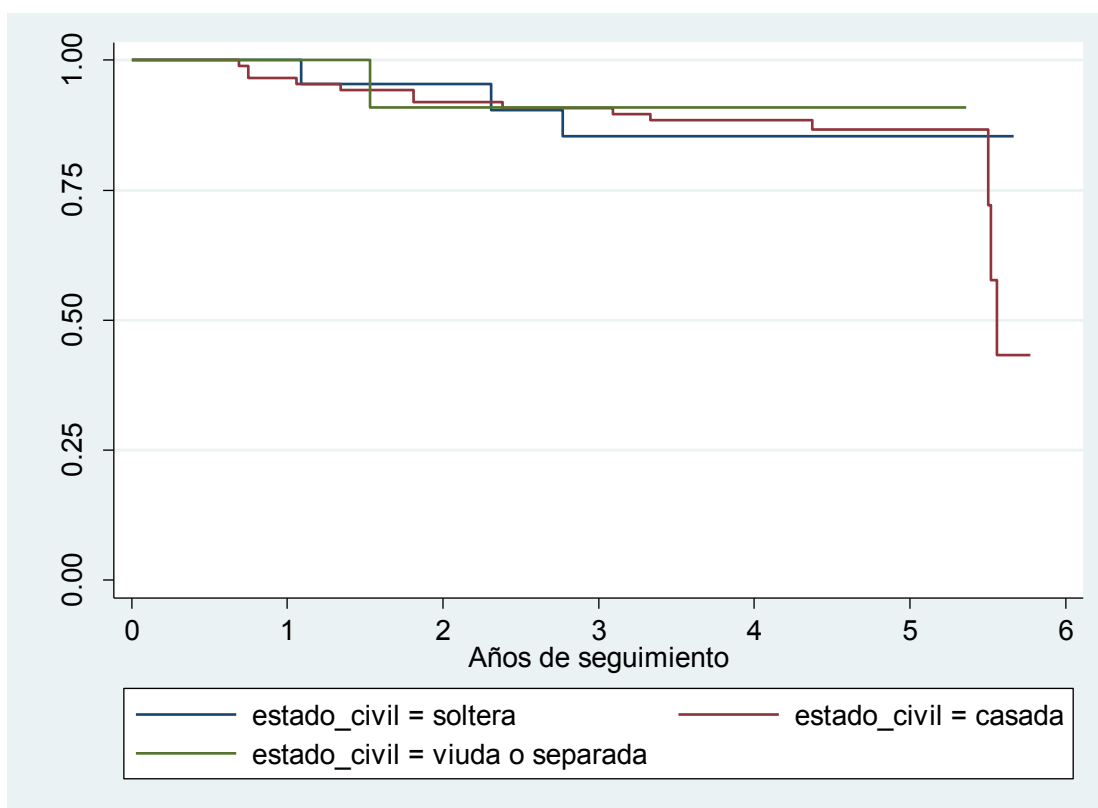


Figura 14. Supervivencia libre de enfermedad según el estado civil.

FACTORES DIETÉTICOS I						
	Nº DE CASOS	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA			p
			1	3	5	
Distribución del peso						
Normopeso (20-25)	72	6	98,61	95,79	92,02	0,006
Sobrepeso (25-30)	44	13	97,73	79,20	74,33	
Obesidad (>30)	17	1	94,12	94,12	94,12	

Tabla 16. Supervivencia libre de enfermedad según el peso según IMC (normopeso Vs sobrepeso Vs obesidad)

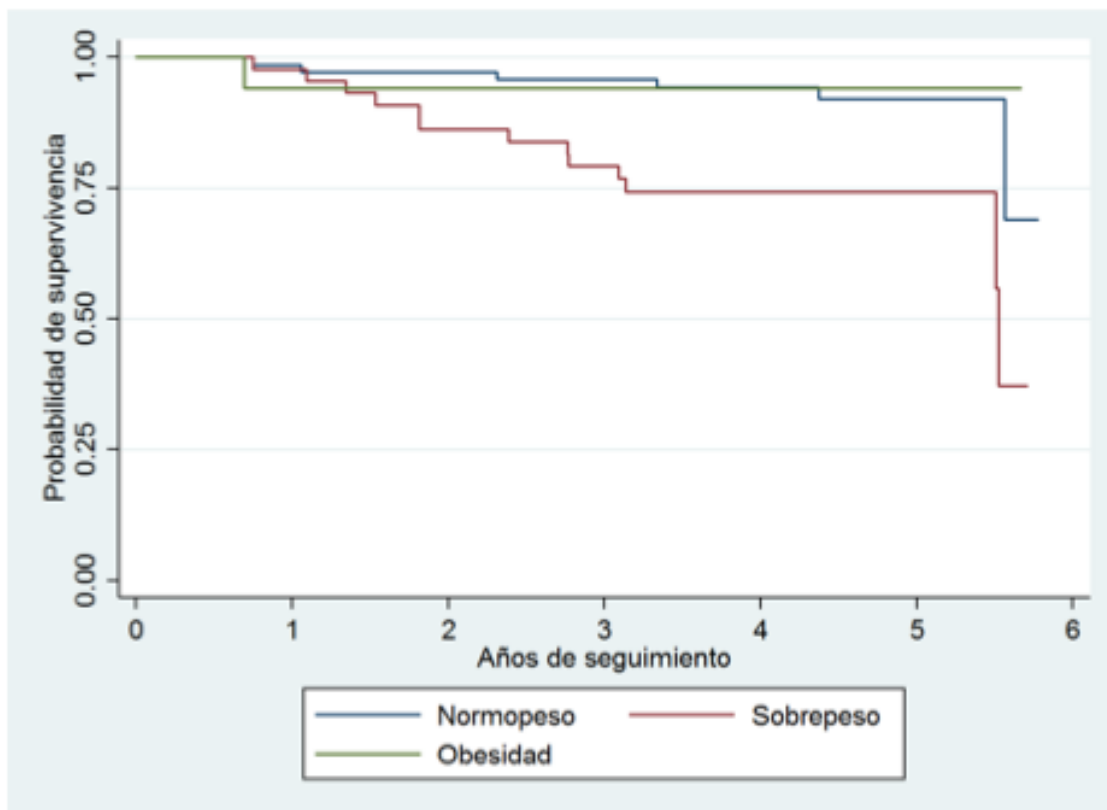


Figura 15. Supervivencia libre de enfermedad según el peso según IMC (normopeso Vs sobrepeso Vs obesidad)

FACTORES DIETÉTICOS II						
	Nº DE CASOS	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA			p = 0,02
			1	3	5	
Distribución del peso						
Obesidad / Sobrepeso	66	6	96,72	83,06	79,49	
Normopeso	47	14	98,61	95,79	92,02	

p = 0,02

Tabla 17. Supervivencia libre de enfermedad según IMC en dos categorías (sobrepeso/obesidad Vs normopeso)

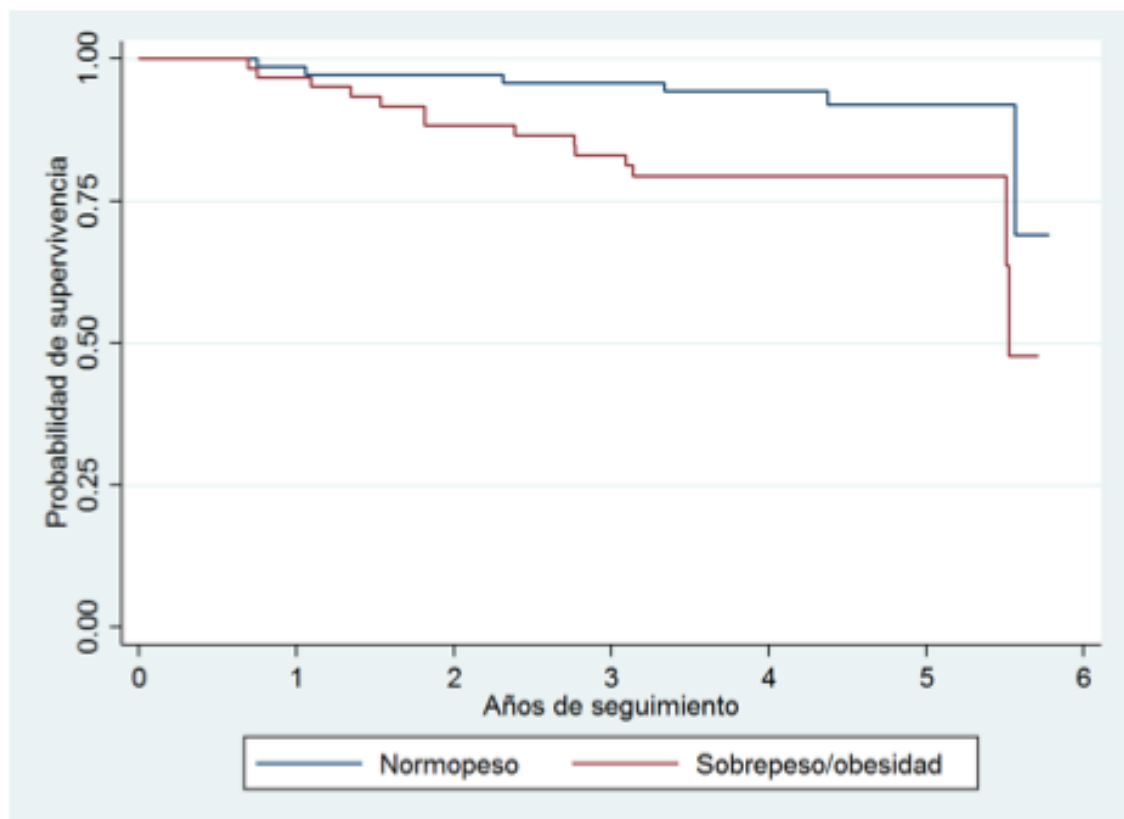


Figura 16. Supervivencia libre de enfermedad según IMC en dos categorías (sobrepeso/obesidad Vs normopeso)

FACTORES DIETÉTICOS III					
	Nº DE CASOS	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA (AÑOS)		
			1	3	5
Ingesta calórica					
> p75	23	3	100	92,00	88,00
resto	67	14	97,53	89,87	85,25

p = 0,4901

Tabla 18. Supervivencia libre de enfermedad según la ingesta calórica.

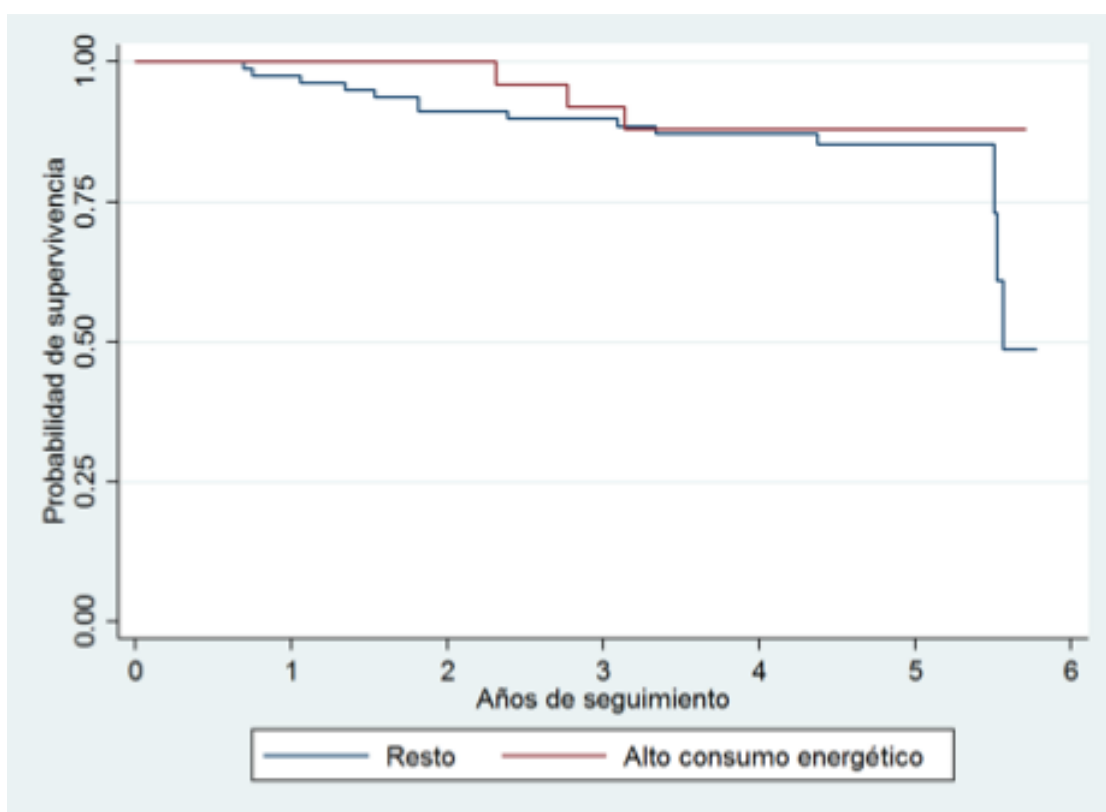


Figura 17. Supervivencia libre de enfermedad según la ingesta calórica.

FACTORES DIETÉTICOS IV						
Nº DE CASOS		Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA (AÑOS)			p = 0,8277
			1	3	5	
Ingesta de alcohol						
> p75	24	4	96,43	89,14	83,57	
resto	66	13	98,73	90,79	86,71	

p = 0,8277

Tabla 19. Supervivencia libre de enfermedad en función de la ingesta de alcohol.

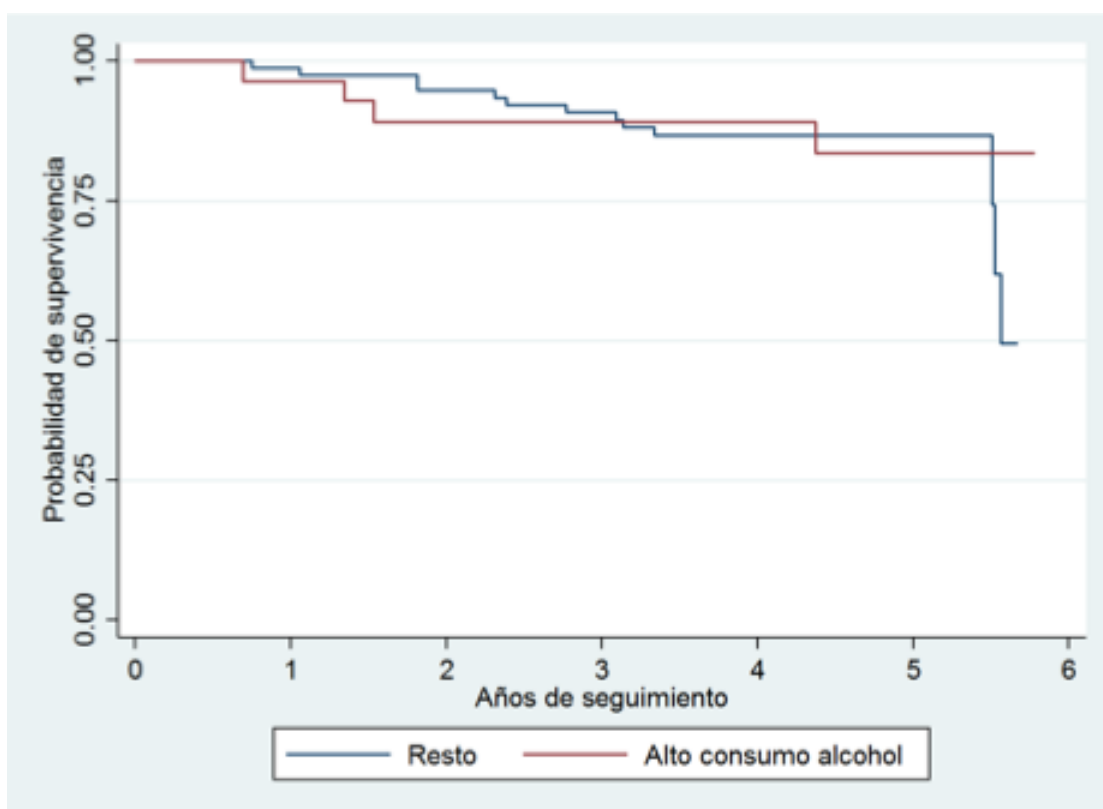


Figura 18. Supervivencia libre de enfermedad en función de la ingesta de alcohol.

FACTORES DIETÉTICOS V						
		Nº DE CASOS	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA (AÑOS)		p = 0,4410
				1	3	
Consumo de frutas						
> p75	21	5	100	84,00	79,80	
resto	69	12	97,53	92,46	87,77	

p = 0,4410

Tabla 20. Supervivencia libre de enfermedad en función del consumo de frutas.

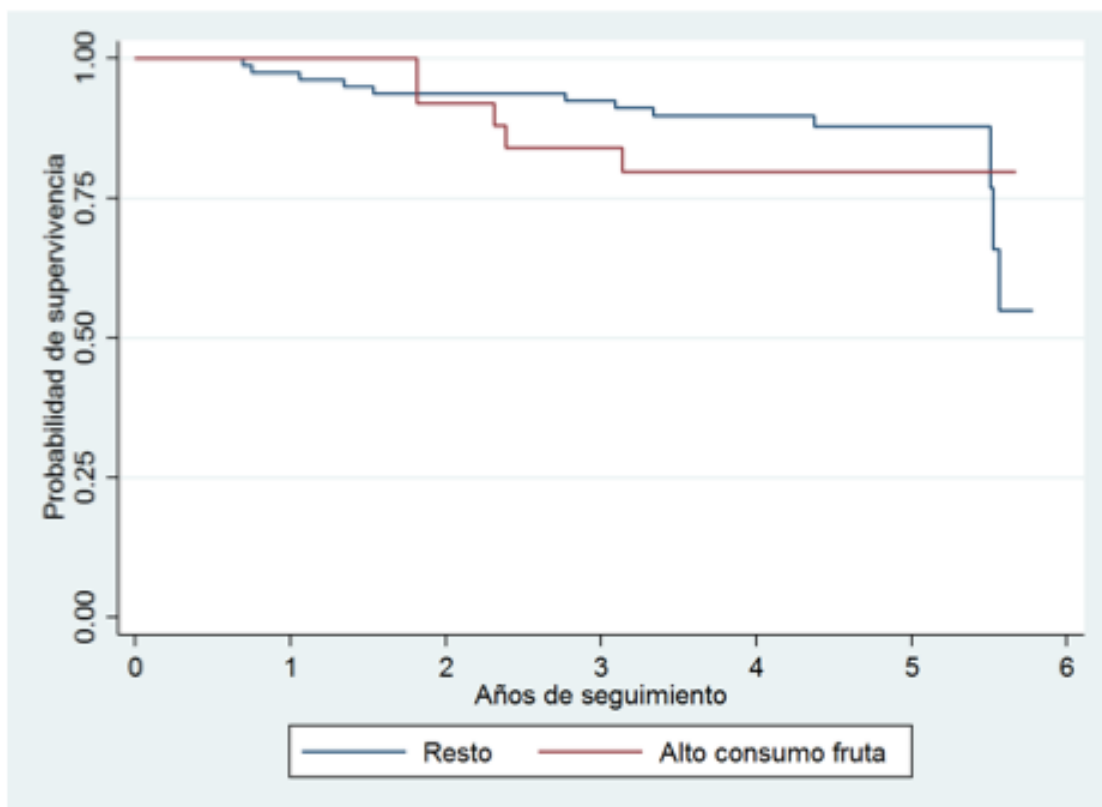


Figura 19. Supervivencia libre de enfermedad en función del consumo de frutas.

FACTORES DIETÉTICOS VI						
		Nº DE CASOS	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA (AÑOS)		p = 0,2214
				1	3	
Consumo de verduras						
> p75	24	3	100	100	89,29	
resto	66	14	97,50	87,09	84,38	

Tabla 21. Supervivencia libre de enfermedad en función del consumo de verduras.

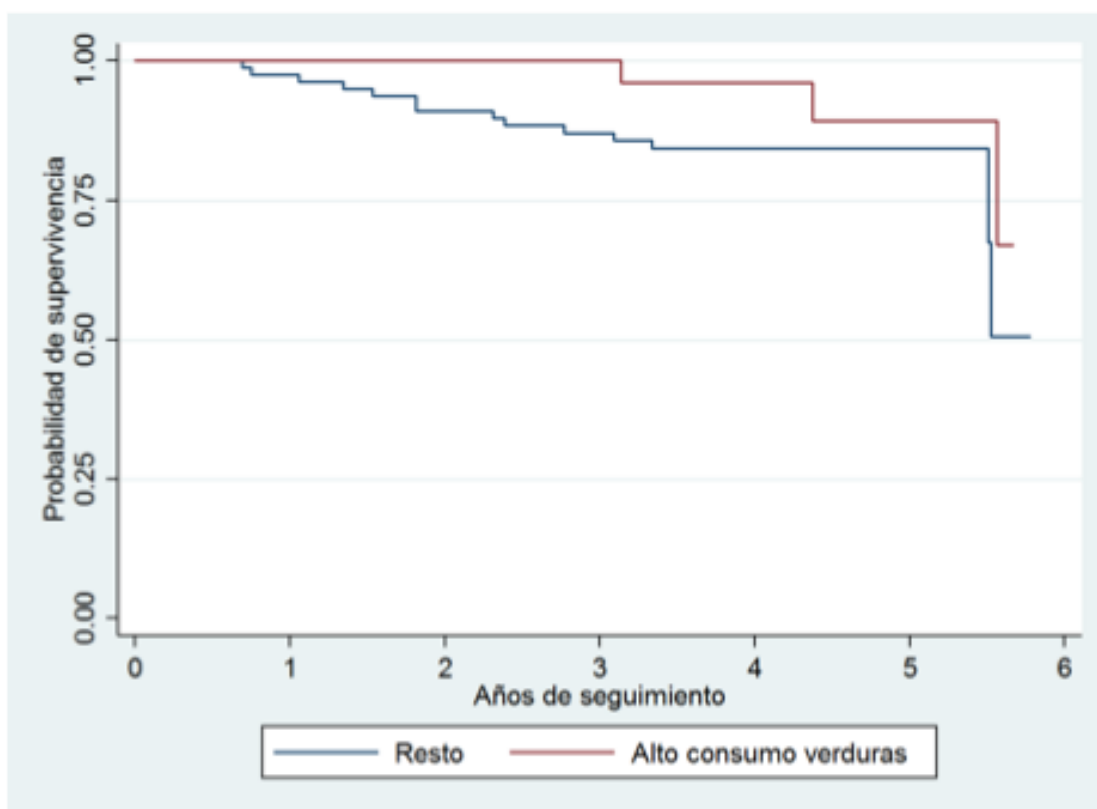


Figura 20. Supervivencia libre de enfermedad en función del consumo de verduras.

FACTORES DIETÉTICOS VI						
	Nº DE CASOS	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA (AÑOS)			p = 0,5127
			1	3	5	
Ingesta de frutas y/o verduras						
> p75	9	1	100	100	89,29	
resto	81	16	97,50	87,09	84,38	

p = 0,5127

Tabla 22. Supervivencia libre de enfermedad en función del consumo de frutas y/o verduras.

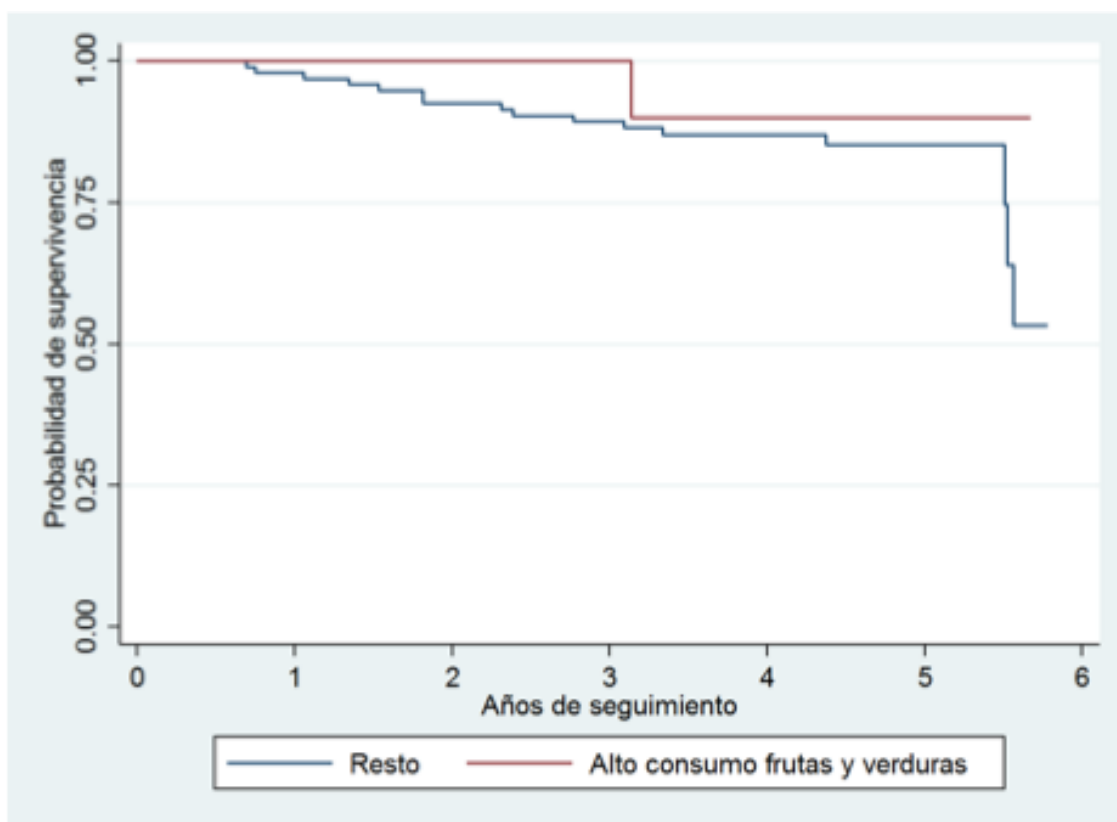


Figura 21. Supervivencia libre de enfermedad en función del consumo de frutas y/o verduras.

FACTORES DIETÉTICOS VII						
	Nº DE CASOS	Nº DE EVENTOS	SUPERVIVENCIA (AÑOS)			p 0,9755
			1	3	5	
Consumo de carne roja						
> p75	66	13	96,43	92,86	89,14	
resto	24	4	98,73	89,48	84,50	

Tabla 23. Supervivencia libre de enfermedad en función del consumo de carne roja.

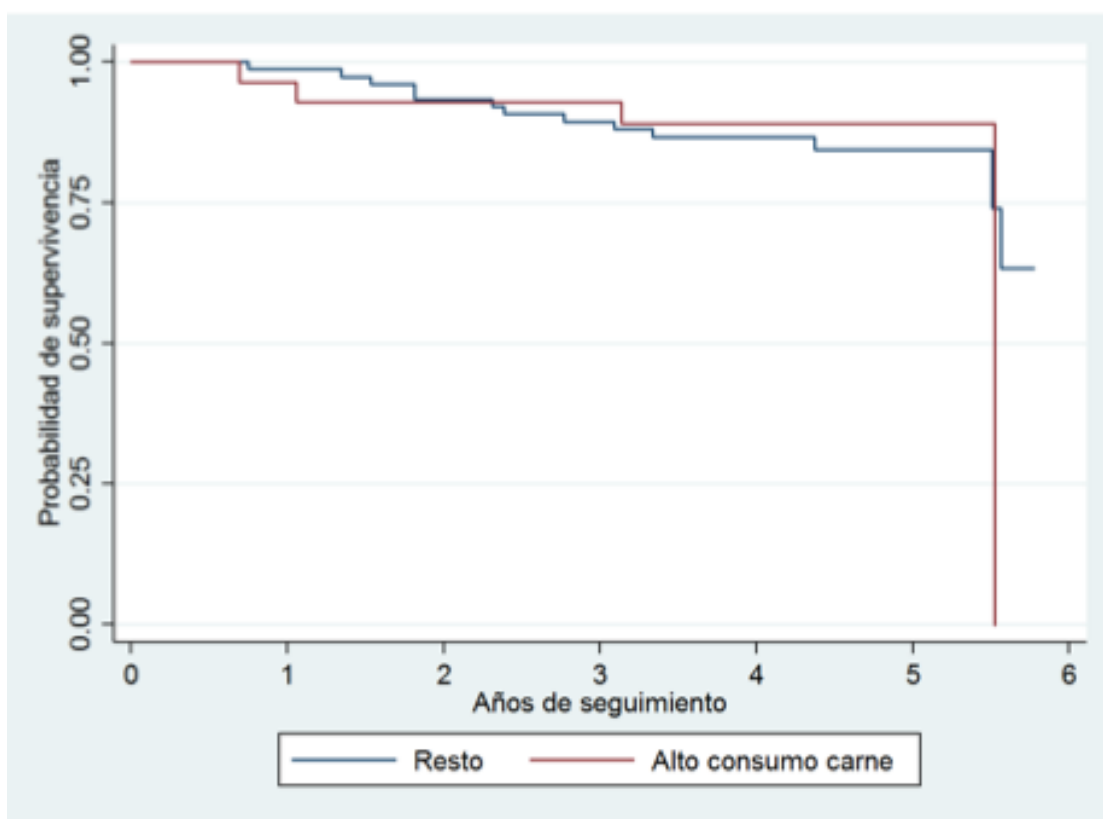


Figura 22. Supervivencia libre de enfermedad en función del consumo de carne roja.

4. INFLUENCIA DE LOS FACTORES SOCIALES Y DIETÉTICOS EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

FACTORES SOCIALES						
	HR ^(C)	IC 95% ^(C)	p ^(C)	HR ^(A)	IC 95% ^(A)	p ^(A)
Nivel educativo			0,836			0,101
Primarios o menos	1,14	(0,33 – 3,97)		0,732	(0,1 – 5,31)	
Secundarios	1,49	(0,46 – 4,85)		2,07	(0,43 – 10)	
Universitarios	Ref.					
Nivel de estudios (pareja)			0,161			0,561
Primarios o menos	3,24	(0,63 – 16,81)		0,54	(0,07 – 4,22)	
Secundarios	6,9	(1,35 – 35,27)		1,39	(0,29 – 8,71)	
Universitarios	Ref.					
Nivel socioeconómico de los padres			0,433			0,944
bajo	0,61	(0,18 – 2,09)		0,95	(0,2 – 4,48)	
medio-alto	Ref.					
Estado civil			0,622			0,726
Soltera	Ref.					
Casada	1,37	(0,39 – 4,87)		1,34	(0,25 – 7,06)	
Viuda	0,85	(0,85 – 8,44)		1,21	(0,09 – 14,88)	

Tabla 24. Análisis de los factores sociales como factores pronósticos independientes.
(C) de análisis crudo y (A) de ajustado por estadio tumoral.

FACTORES DIETÉTICOS I						
	HR ^(C)	IC 95% ^(C)	p ^(C)	HR ^(A)	IC 95% ^(A)	p ^(A)
IMC (2 categorías)			0,027			0,407
Sobrepeso / Obesidad	2,94	(1,13 – 7,67)		1,71	(0,48 – 6,13)	
Normopeso	Ref.					
IMC (tres categorías)			0,007			0,153
Normopeso (20-25)	Ref.					
Sobrepeso (25-30)	3,82	(1,45 – 10,09)		2,5	(0,71 – 8,75)	
Obesidad (>30)	0,74	(0,09 – 6,18)		-	-	

Tabla 25. Análisis del peso como factor pronóstico independiente.
(C) de análisis crudo y (A) de ajustado por estadio tumoral.

FACTORES DIETÉTICOS						
	HR ^(C)	IC 95% ^(C)	p ^(C)	HR ^(A)	IC 95% ^(A)	p ^(A)
Ingesta calórica			0,493			0,295
> p75	0,64	(0,19 – 2,25)		0,32	(0,04 – 2,66)	
resto	Ref.					
Alcohol			0,828			0,576
> p75	0,88	(0,29 – 2,71)		1,5	(0,36 - 6.21)	
resto	Ref.					
Frutas			0,444			0,939
>p75	1,51	(0,53 – 4,31)		0,94	(0,19 – 4,73)	
resto	Ref.					
Verduras			0,232			0,197
> p75	0,46	(0,13 – 1,63)		0,25	(0,02 – 2,07)	
resto	Ref.					
Frutas y/o vegetales			0,520			1
> p75	0,52	(0,68 – 3,89)		9,00	(0 - .)	
resto	Ref.					
Carne roja			0,976			0,797
> p75	1,02	(0,33 – 3,18)		0,81	(0,16 – 4,05)	
resto	Ref.					

Tabla 26. Análisis del consumo de distintos alimentos como factores pronósticos independientes.
(C) de análisis crudo y (A) de ajustado por estadio tumoral.

Discusión

El presente trabajo se plantea valorar la supervivencia global en una cohorte de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama a lo largo de un periodo de 5 años y analizar la influencia de factores sociales y dietéticos en dicha supervivencia.

La explicación subyacente a los resultados obtenidos, e incluso los publicados en la literatura, es siempre cuestionable y subjetiva siendo el primer paso o factor elegir los indicadores que definan la clase social y la alimentación saludable o de riesgo. Por lo tanto, discutimos en primer lugar la metodología de obtención de las variables de exposición evaluadas (nivel socioeconómico, instrucción, estado civil) y de las variables subrogadas de las mismas (IMC y dieta). En segundo lugar, los principales resultados obtenidos y en tercer y último lugar las fortalezas y limitaciones del presente trabajo.

Discusión de la variables a estudio

Como indicadores directos del entorno socioeconómico de las pacientes se ha elegido la educación y la información autodeclarada sobre la pertenencia a un estrato social. Se decidió no preguntar por los ingresos porque son cambiantes a lo largo de la vida y varían según circunstancias personales por lo que preguntar en un momento puntual en el tiempo carece de validez. La educación sin embargo se relaciona con la habilidad para tomar decisiones informadas, cualidad más estable y atemporal [52]. Respecto a la información autodeclarada, existen autores que la critican por falta de rigor y objetividad [53,54]. Sin embargo, cada vez son más los autores que utilizan esta clase de preguntas, “*¿a qué clase social cree que pertenece?*”, aplicando así el concepto de Estatus Socioeconómico Subjetivo (Subjective social status, SSS). Está ampliamente demostrada su utilidad como marcador social y sobre todo como factor pronóstico en múltiples ámbitos de la salud, incluyendo la obesidad [55], utilizándose cada vez más en estudios epidemiológicos que analizan la calidad de vida [52]. El SSS es definido por “la creencia de una persona relativa a su pertenencia a una clase social. Un pensamiento que puede o no ser congruente con su estatus objetivo, el que definirían otros de su misma clase” [34 de la 55]. SSS se asocia fuertemente y de manera constante con marcadores objetivos de *clase social* como son los ingresos, tipo de empleo, educación,... y se asocia con marcadores objetivos de *salud* como es la distribución grasa y el hábito tabáquico. Todo ello sugiere que SSS puede ser una variable intermedia entre marcadores objetivos socio-sanitarios y la calidad de vida percibida por los pacientes [55]. De hecho, el SSS ya se ha definido como factor pronóstico en depresión, pesimismo, situaciones de estrés vital e incluso mortalidad [52,56]

Por otro lado, las variables utilizadas para estudiar la alimentación se basan en un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) previamente validado en nuestro país [51].

El peso y la talla se han obtenido también a través de un cuestionario lo cual es una práctica extendida mundialmente por el abaratamiento y comodidad del estudio pero que infraestima el peso real. Se ha visto que los hombres con medidas centrales objetivadas suelen ser optimistas con la talla e infraestimar el peso. Por el contrario las mujeres, que pesadas y talladas están en rango de obesidad, suelen creer subjetivamente que pesan menos, así pues el peso autodeclarado en mujeres tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad del 99% para detectar mujeres obesas [57].

Discusión de los resultados

La supervivencia global de nuestra cohorte a los 5 años fue superior al 95%, similar a la habitualmente registrada en países de nuestro entorno sanitario [4].

Al analizar la influencia pronóstica de distintos factores sociodemográficos, solo el nivel de estudios de la pareja y el IMC presentaron asociación significativa con la supervivencia libre de enfermedad, aunque en el análisis de Cox se perdió la significación tras el ajuste por estadio tumoral.

En lo relativo al ámbito socioeconómico de esta cohorte, la supervivencia ha sido significativamente superior ($p=0,029$) en el grupo de mujeres cuyo marido había logrado un título universitario, sin embargo, al contrario de lo observado en otros estudios [57], no ha habido diferencias al comparar la supervivencia según la educación adquirida por las propias mujeres. Es posible que el nivel socioeconómico familiar se relacione mejor con la cualificación de la pareja dado que en nuestro entorno la principal fuente de ingresos suele provenir del varón.

Ni la riqueza familiar (NSE padres) ni el estado civil han presentado asociaciones significativas en nuestro estudio, a diferencia de estudios previos que han descrito asociación significativa entre bajo nivel socioeconómico y mal pronóstico [39]. Por otro lado, en cuanto al estado civil de la mujer algunos estudios [58] describen mejor pronóstico en cáncer de mama y otros tumores en pacientes casados frente a solteros y/o viudos. Lo que justifican porque el grupo de casados está más cuidado y vigilado por su pareja siendo mayor el impacto de este cuidado en hombres que en mujeres.

Al estudiar la supervivencia libre de enfermedad según el IMC encontramos resultados significativos con el sobrepeso ($p<0,007$) pero no con la obesidad ($p=0,784$). Este hecho va en contra de lo esperado en una asociación lineal, como muestra, el metaanálisis de Chan et al [45], que combinando resultados de 82 estudios encontró un 11% más de riesgo de morir en mujeres con sobrepeso y un 35% en mujeres con obesidad. Una posible explicación a nuestros resultados podría ser la mala clasificación de la obesidad, probablemente como consecuencia de que peso y la talla son datos autodeclarados.

En cuanto al consumo de alimentos (alcohol, carne roja, frutas y vegetales) no ha habido diferencias significativas en la supervivencia lo que resulta congruente con algunas investigaciones recientemente publicadas que pese a encontrar influencia pronóstica de la dieta en la supervivencia global no así en la supervivencia específica por cáncer de mama [59, 60, 61].

Por último, nos planteamos evaluar la asociación entre indicadores directos del nivel socioeconómico (NSE padres, nivel de instrucción) y la dieta. En este aspecto sólo hemos encontrado asociación directa entre consumo de alcohol ($p<0,02$) y nivel educativo e inversa entre IMC y nivel educativo ($p=0,0131$). El resto de características analizadas (ingesta calórica, carne roja, verduras, frutas y alcohol) no han presentado relación.

Existen diversas teorías pero en prácticamente todas el nivel económico y la educación se consideran factores clave para explicar la mayor prevalencia de obesidad en clases sociales más bajas [55,62]. Pese a ser cada vez mayor la investigación sobre factores genéticos implicados en el desarrollo de obesidad, su papel sólo ha demostrado relevancia en la infancia, por lo que en edades avanzadas se centra sobre todo en factores económicos y educacionales [62]. Respecto al papel de la educación, un ejemplo ilustrativo es el Australian Longitudinal Study on Women's Health, estudio prospectivo en el que la educación adquirida se relaciona claramente con la estabilidad y/o ganancia de peso. Así las mujeres de mediana edad (30-40 años) con más alto nivel académico tenían un mejor control del peso en los 9 años de seguimiento que previamente, antes del inicio de la carrera universitaria [63].

Por otra parte, al considerar la educación como marcador socioeconómico sí se aprecia en el caso concreto del alcohol una asociación directa y estadísticamente significativa ($p<0,02$) Estos resultados son consistentes con los obtenidos en otras investigaciones en la que el consumo de alcohol en mujeres con cáncer de mama aparece directamente relacionado con mejor nivel socioeconómico [64,65].

Se ha de tener en cuenta que factores, sociales y dietéticos, pueden y deben ser considerados complementarios dado que existe una relación clara, y probablemente causal, entre el poder adquisitivo y el tipo de alimentación [66]. Una de las teorías más asentadas que explica esta relación señala que el SSS bajo puede ser interpretado como inseguridad económica y pasar necesidad, lo que se asocia con un patrón de consumo compulsivo, ansioso, cuyo fin es apaciguar el hambre por lo que el sujeto busca comida palatable, de alto contenido calórico y accesible [66]. Si estas circunstancias de penuria económica se perpetuaran en el tiempo podría instaurarse como hábito dietético [55].

Fortalezas y limitaciones

El presente trabajo parte de una cohorte de inception de mujeres con cáncer de mama reclutadas en el momento del diagnóstico. Entre sus puntos fuertes destaca la calidad de la información, que ha sido recogida mediante entrevista personal y revisión de la historia clínica. La entrevista mejora la calidad de las respuestas, al permitir aclarar dudas. Además, para la recogida de información dietética, se ha utilizado un cuestionario validado en nuestro país de frecuencia de alimentos.

No obstante, pese a lo cuidado del diseño, también deben destacarse algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral (133 mujeres) puede resultar insuficiente para encontrar asociaciones estadísticamente significativas. Además imposibilita la realización de un análisis estratificado por estatus menopáusico, que permitiría evaluar separadamente las mujeres pre y postmenopáusicas, ya que previsiblemente, la influencia de factores ambientales es mayor en postmenopáusicas.

La segunda limitación ha sido el tiempo de seguimiento dado que no han pasado 5 años desde que finalizó el periodo de inclusión (septiembre de 2008 a diciembre 2013) lo que se traduce en la reducción de pacientes y casos a los 3 y 5 años.

Conclusiones

1. La supervivencia global y libre de enfermedad por cáncer de mama en Cantabria se sitúa por encima del 95% a los 5 años, dentro de lo esperado para nuestro sistema sanitario.
2. El nivel educativo de la pareja se asocia significativamente a la supervivencia libre de enfermedad. Este hallazgo supone que el nivel educativo del marido puede ser una buena aproximación al nivel socioeconómico de la paciente.
3. Sobrepeso/obesidad han demostrado relación con una peor supervivencia libre de enfermedad.
4. Los alimentos consumidos no presentan asociación con el pronóstico. Sería recomendable para posteriores análisis considerar estudiar patrones alimentarios más complejos potencialmente saludables (p. ej. dieta mediterránea).
5. Existe una relación inversa y significativa entre obesidad y nivel educativo. La educación parece reflejar un mejor cuidado personal.
6. Existe relación directa y significativa entre el consumo de alcohol y el nivel educativo.

Bibliografía

1. globocan.iarc.fr [sede web]. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. [Último acceso: 22 marzo 2016] Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
2. globocan.iarc.fr [sede web]. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. [Último acceso: 22 marzo 2016] Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. Susan Hankinson, Rulla Tamimi and David Hunter. Breast Cancer. En: Hans-Olov Adami, David Hunter and Dimitrios Trichopoulos. Textbook of Cancer Epidemiology. 2ª Ed. Oxford University (New York). 2008. 403-434
4. WHO Position Paper on Mammography Screening. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269545/>
5. Amir Sonnenblick, Debora Fumagalli, Christos Sotiriou and Martine Piccart. Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? Cancer Treatment Reviews 2014. Vol 40: 1089–1095
6. C S Thomson, D J Hole, C J Twelves, D H Brewster, R J Black, on behalf of the Scottish Cancer Therapy Network. Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival. J Epidemiol Community Health 2001;55:308–315 Citado en PubMed PMID: 11297648
7. Sonja Eaker, Marit Halmin, Rino Bellocco, Leif Bergkvist, Johan Ahlgren, Lars Holmberg, and Mats Lambe. Social differences in breast cancer survival in relation to patient management within a National Health Care System (Sweden). Int. J. Cancer. 2009; 124, 180–187. Citado en PubMed PMID 18844231
8. Susanne Oksbjerg Dalton, Lone Ross, Maria Døring, Kathrine Carlsen, Preben Bo Mortensen, John Lynch and Christoffer Johansen. Influence of socioeconomic factors on survival after breast cancer—A nationwide cohort study of women diagnosed with breast cancer in Denmark 1983–1999. Int. J. Cancer. 2007; 121, 2524–2531. Citado en PubMed PMID 17680561
9. William F. Anderson, Philip S. Rosenberg, Aleix Prat, Charles M. Perou, Mark E. Sherman. How Many Etiological Subtypes of Breast Cancer: Two, Three, Four, Or More? NCI J Natl Cancer Inst (2014) 106(8): dju165 doi:10.1093/jnci/dju165
10. Xuyi Wanga, Evan R. Simpsona and Kristy A. Browna. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 153 (2015) 35–44
11. Viroj Boonyaratanakornkit and Prangwan Pateetin. The Role of Ovarian Sex Steroids in Metabolic Homeostasis, Obesity, and Postmenopausal Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 140196, 13 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/140196>
12. Gillian K Reeves, Kirstin Pirie, Valerie Beral, Jane Green, Elizabeth Spencer, Diana Bull. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the

- Million Women Study: cohort study. 2007. BMJ | ONLINE FIRST | bmj.com
Citado en PubMed doi:10.1136/bmj.39367.495995.AE
13. Scarlett Lin Gomez, Thu Quach, Pamela L. Horn-Ross, Jane T. Pham, Myles Cockburn et al. Hidden Breast Cancer Disparities in Asian Women: Disaggregating Incidence Rates by Ethnicity and Migrant Status. *American Journal of Public Health* 2010. Vol 100, No. S125-131
 14. Sepideh Saadatmand, Reini Bretveld, Sabine Siesling, Madeleine M A Tilanus-Linthors. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *BMJ* 2015;351:h4901 doi: 10.1136/bmj.h4901
 15. Carol E. DeSantis, Stacey A. Fedewa, Ann Goding Sauer, Joan L. Kramer, Robert A. Smith and Ahmedin Jemal. Breast Cancer Statistics, 2015: Convergence of Incidence Rates Between Black and White Women. *CA Cancer J Clin* 2016;66:31-42. VC 2015 American Cancer Society. Citado en PubMed PMID: 26513636
 16. Betsy A. Kohler, Recinda L. Sherman, Nadia Howlader, Ahmedin Jemal, A. Blythe Ryerson, Kevin A. Henry et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015 June ; 107(6): djv048. doi:10.1093/jnci/djv048.
 17. Zohreh Khakbazan, Ali Taghipour, Robab Latifnejad Roudsari and Eesa Mohammadi. Help Seeking Behavior of Women with Self-Discovered Breast Cancer Symptoms: A Meta-Ethnographic Synthesis of Patient Delay. *PLoS ONE* 9(12): e110262. doi:10.1371/journal.pone.0110262...
 18. Himani Aggarwal, Christopher M. Callahan, Kathy D. Miller, Wanzhu Tu and Patrick J. Loehrer. Are There Differences in Treatment and Survival Between Poor, Older Black and White Women with Breast Cancer? *Journal compilation* © 2015, The American Geriatrics Society. 2015–VOL. 63, NO. 10
 19. "Arnold M. Schwartz, Donald Earl Henson, Dechang Chen and Sivasankari Rajamarthandan. Histologic Grade Remains a Prognostic Factor for Breast Cancer Regardless of the Number of Positive Lymph Nodes and Tumor Size A Study of 161 708 Cases of Breast Cancer From the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med* 2014. Vol 138: 1048-1052"
 20. Donald Earl Henson, Kenneth C. Chu and Paul H. Levine. Histologic Grade, Stage, and Survival in Breast Carcinoma Comparison of African American and Caucasian Women. Published 2003 by the American Cancer Society. 908-917 DOI 10.1002/cncr.11558
 21. Vivien W. Chen, Pelayo Correa, Robert J. Kurman, Xiao-Cheng Wu, J. William Eley, Donald Austin et al. Histological Characteristics of Breast Carcinoma in Blacks and Whites. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 12 (1994) Vol. 3, 127-135
 22. Gottfried Konecny, Giovanni Pauletti, Mark Pegram, Michael Untch, Sugandha Dandekar, Zuleima Aguilar, Cindy Wilson et al. Quantitative Association Between HER-2/neu and Steroid Hormone Receptors in Hormone Receptor-Positive Primary Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* January 15, 2003 Vol. 95, No. 2, 142-153
-

23. Nadia Howlader, Vivien W. Chen, Lynn A. G. Ries, Michelle M. Loch, Richard Lee, Carol DeSantis, et al. Overview of Breast Cancer Collaborative Stage Data Items—Their Definitions, Quality, Usage, and Clinical Implications: A Review of SEER Data for 2004-2010. *Cancer* 2014, 3771-3780
24. Reza Ghiasvand, Hans-Olov Adami, Iraj Harirchi, Rahim Akrami and Kazem Zendehtdel. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? *BMC Cancer* 2014, 14:343. Citado en PubMed PMID: 24884841
25. Cynthia D. O'Malley, Gem M. Le, Sally L. Glaser, Sarah J. Shema and Dee W. West. Socioeconomic Status and Breast Carcinoma Survival in Four Racial/Ethnic Groups A Population-Based Study. *CANCER* March 1, 2003. 97:5, 1303-1311. Citado en PubMed PMID 12599239
26. Esther M. de Kruijf, Esther Bastiaannet, Francesca Rubertá, Anton J.M. de Craen, Peter J.K. Kuppen, Vincent T.H.B.M. Smit et al. Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients. *Molecular Oncology* 2014. Vol 8: 1014-1025. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2014.03.022>
27. Carol E. DeSantis, Stacey A. Fedewa, Ann Goding Sauer, Joan L. Kramer, Robert A. Smith and Ahmedin Jemal. Breast Cancer Statistics, 2015: Convergence of Incidence Rates Between Black and White Women. *CA Cancer J Clin* 2016;66:31-42. VC 2015 American Cancer Society. Citado en PubMed PMID: 26513636
28. Betsy A. Kohler, Recinda L. Sherman, Nadia Howlader, Ahmedin Jemal, A. Blythe Ryerson, Kevin A. Henry et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015 June ; 107(6): djv048. doi:10.1093/jnci/djv048.
29. Carol A. Parise and Vincent Caggiano. The Influence of Socioeconomic Status on Racial/Ethnic Disparities among the ER/PR/HER2 Breast Cancer Subtypes. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2015, Article ID 813456, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/813456>
30. Molly E. Roseland, Mary E. Pressler, Lois E. Lamerato, Rick Krajenta, Julie J. Ruterbusch, Jason C. Booza, et al. Racial Differences in Breast Cancer Survival in a Large Urban Integrated Health System. *Cancer*. Octubre 2015. 3668-3675. DOI: 10.1002/cncr.29523
31. Bobby Daly, Olufunmilayo I. Olopade. A Perfect Storm: How Tumor Biology, Genomics, and Health Care Delivery Patterns Collide to Create a Racial Survival Disparity in Breast Cancer and Proposed Interventions for Change. *CA Cancer J Clin* 2015;65:221–238. Citado en PubMed PMID: 25960198
32. Carol DeSantis, Jiemin Ma, Leah Bryan and Ahmedin Jemal. Breast Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 52–62. doi: 10.3322/caac.21203
33. Signe Benzon Larsen, Niels Kroman, Else Helene Ibfelt, Jane Christensen, Anne Tjønneland & Susanne Oksbjerg Dalton. Influence of metabolic indicators, smoking, alcohol and socioeconomic position on mortality after breast cancer. *Acta Oncologica*. 2015; (54:5) 780-788. Citado en PubMed PMID: 25761087
34. The California Breast Cancer Survivorship Consortium (CBCSC): Prognostic factors associated with racial/ethnic differences in breast cancer survival.

- Cancer Causes Control. 2013 October ; 24(10): 1821–1836. doi:10.1007/s10552-013-0260-7.
35. George Rust, Shun Zhang, Khusdeep Malhotra, Leroy Reese, Luceta McRoy, Peter Baltrus, Lee Caplan and Robert S. Levine. Paths to Health Equity: Local Area Variation in Progress Toward Eliminating Breast Cancer Mortality Disparities, 1990-2009. Cancer. 2015 Aug 15;121(16):2765-74. doi: 10.1002/cncr.29405. American Cancer Society
 36. Julie R. Palmer, Christine B. Ambrosone and Andrew F. Olshan. A Collaborative Study of the Etiology of Breast Cancer Subtypes in African American Women: the AMBER Consortium. Cancer Causes Control. 2014 March ; 25(3): 309–319. doi:10.1007/s10552-013-0332-8.
 37. Vandana G. Abramson, Brian D. Lehmann, Tarah J. Ballinger and Jennifer A. Pietenpol. Subtyping of Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Therapy. Cancer January 2015. 8-16
 38. Rebecca Dent, Maureen Trudeau, Kathleen I. Pritchard, Wedad M. Hanna, Harriet K. Kahn, Carol A. Sawka et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. Clin Cancer Res 2007;13(15), 4429-4434
 39. Tomi F. Akinyemiju, Maria Pisu, John W. Waterbor and Sean F. Altekruze. Socioeconomic status and incidence of breast cancer by hormone receptor subtype. SpringerPlus (2015) 4:508 DOI 10.1186/s40064-015-1282-2
 40. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012; 380: 1778–86
 41. Vinay Prasad, Jeanne Lenzer and David H Newman. Why cancer screening has never shown to “save lives” – and what we can do about it. BMJ 2016, doi: 10.1136/bmj.h6080
 42. Stacey L. Tannenbaum, Tulay Koru-Sengul, Feng Miao and Margaret M. Byrne. Disparities in survival after female breast cancer diagnosis: a population-based study. Cancer Causes Control (2013) 24:1705–1715 DOI 10.1007/s10552-013-0246-5
 43. Joe Feinglass, Nick Rydzewski, Anthony Yang. The socioeconomic gradient in all-cause mortality for women with breast cancer: Findings from the 1998 to 2006 National Cancer Data Base with follow-up through 2011. Annals of Epidemiology 25 (2015) 549-555
 44. Julie Horn, Mirjam D.K. Alsaker, Signe Opdahl, Monica J. Engström, Steinar Tretli, Olav A. Haugen et al. Anthropometric factors and risk of molecular breast cancer subtypes among postmenopausal Norwegian women. Int. J. Cancer 2014. Cap. 135, 2678–2686
 45. D. S. M. Chan, A. R. Vieira, D. Aune, E. V. Bandera, D. C. Greenwood, A. McTiernan et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Annals of Oncology 2014. Cap 25: 1901–1914, doi: 10.1093/annonc/mdu042
 46. D. S. M. Chan and Teresa Norat. Obesity and Breast Cancer: not only a risk factor of the disease. Curr. Treat. Options in Oncol. 2015: 16-22, doi: 10.1007/s11864-015-0341-9
 47. F.R. James, S. Wootton, A. Jackson, M. Wiseman, E.R. Copson and R.I. Cutress. Obesity in breast cancer – What is the risk factor? European Journal of Cancer (2015) 51, 705– 720
-

48. Ian Matthew Lahart, George S. Metsios, Alan Michael Nevill and Amtul Razzaq Carmichael. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncologica*, 2015; 54: 635–654
49. Castaño-Vinyals G, et al. Population-based multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain): rationale and study design. *Gac Sanit.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.12.003>
50. Clifford A. Hudis, William E. Barlow, Joseph P. Costantino, Robert J. Gray, Kathleen I. Pritchard, Judith-Anne W. Chapman et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. Vol 25 (15): 2127-2132

51. García-Closas R, García-Closas M, Kogevinas M, et al. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer.* 2007; 43:1731–40.
52. Kim J, Park E. Impact of socioeconomic status and subjective social class on overall and health-related quality of life. *BMC Public Health.* 2015;15(1).
53. Ljungvall Å, Gerdtham U, Lindblad U. Misreporting and misclassification: implications for socioeconomic disparities in body-mass index and obesity. *The European Journal of Health Economics.* 2013;16(1):5-20.
54. Carmichael A. Review article: Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2006;113(10):1160-1166.
55. Pavea G, Lewis D, Locher J, Allison D. Socioeconomic Status, Risk of Obesity, and the Importance of Albert J. Stunkard. *Curr Obes Rep.* 2016;5(1):132-139.
56. Adler, N. E., Epel, E. S., Castellazzo, G., & Ickovics, J. R. Relationship of subjective and objective social status with psychological and physiological functioning: Preliminary data in healthy, White women. *Health psychology*, (2000). 19(6), 586.
57. Sprague B, Ramchandani R, Trentham-Dietz A, Newcomb P, Gangnon R, Remington P et al. Socioeconomic Status and Survival after an invasive Breast Cancer Diagnosis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2010;19(3):892-892.
58. Aizer A, Chen M, McCarthy E, Mendu M, Koo S, Wilhite T et al. Marital Status and Survival in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(31):3869-3876.
59. Izano M, Fung T, Chiuve S, Hu F, Holmes M. Are Diet Quality Scores After Breast Cancer Diagnosis Associated with Improved Breast Cancer Survival?. *Nutrition and Cancer.* 2013;65(6):820-826.
60. Vrieling A, Buck K, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D et al. Dietary patterns and survival in German postmenopausal breast cancer survivors. *Br J Cancer.* 2012;108(1):188-192.
61. Zhao, G., Li, C., Okoro, C. A., Li, J., Wen, X. J., White, A., & Balluz, L. S. (2013). Trends in modifiable lifestyle-related risk factors following diagnosis in breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, 7(4), 563-569.
62. Allison K, Lundgren J, Wadden T. Albert J. Stunkard: His Research on Obesity and Its Psychological Impact. *Curr Obes Rep.* 2016;5(1):140-144.

63. Holowko N, Jones M, Tooth L, Koupil I, Mishra G. Educational mobility and weight gain over 13 years in a longitudinal study of young women. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1219.
64. Jones L, Bates G, McCoy E, Bellis M. Relationship between alcohol-attributable disease and socioeconomic status, and the role of alcohol consumption in this relationship: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2015;15(1).
65. Benzon Larsen, S., Olsen, A., Lynch, J., Christensen, J., Overvad, K., Tjønneland, et al. Socioeconomic position and lifestyle in relation to breast cancer incidence among postmenopausal women: A prospective cohort study, Denmark, 1993-2006. *Cancer Epidemiology*. (2011), 35(5), 438-441.
66. Darmon NDrewnowski A. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: a systematic review and analysis. *Nutr Rev*. 2015;73(10):643-660.

Anexos
