



Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León

Consumo de alcohol y cáncer de mama en el estudio casos-control MCC-Spain

*Alcohol consumption and breast cancer in the case-control MCC-Spain
study*

Programa de Doctorado de Biomedicina

DIRECTORES DE LA TESIS

Vicente Martín Sánchez
Antonio José Molina de la Torre

María del Pilar Sanz Hernández

León, Noviembre de 2015



La doctoranda **María del Pilar Sanz Hernández** y los directores de la tesis **Vicente Martín Sánchez Antonio** y **José Molina de la Torre** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En León a 28 de noviembre de 2015.-

Director/es de la Tesis

Doctoranda

Fdo.: Vicente Martín Sánchez

Fdo.: M^a Pilar Sanz Hernández

Fdo.: Antonio José Molina de la Torre



VICENTE MARTÍN SÁNCHEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO CIENCIAS BIOMÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE LEÓN,

CERTIFICA:

Que María del Pilar Sanz Hernández ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema:

Consumo de alcohol y cáncer de mama en el estudio casos-control MCC-Spain n

que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Universidad de León.

León, 30 de noviembre de 2015

Fdo. D. Vicente Martín Sánchez



ANTONIO JOSÉ MOLINA DE LA TORRE, DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE LEÓN Y PROFESOR CONTRATADO DOCTOR DEL DEPARTAMENTO CIENCIAS BIOMÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE LEÓN,

CERTIFICA:

Que María del Pilar Sanz Hernández ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema:

Consumo de alcohol y cáncer de mama en el estudio casos-control MCC-Spain n

que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Universidad de León.

León, 30 de noviembre de 2015

Fdo. D. Antonio José Molina de la Torre

La presente Tesis Doctoral ha sido posible por el estudio MCC-Spain que a su vez ha recibido financiación de: "Acción Transversal del Cáncer", aprobada por el Consejo de Ministros de España el 11 de Octubre de 2007; por el Instituto de Salud Carlos III-FEDER (PI08/1770, PI08/0533, PI08/1359, PI09/00773-Cantabria, PI09/01286-León, PI09/01903-Valencia, PI09/02078-Huelva, PI09/01662-Granada, PI11/01403, PI11/01889-FEDER, PI11/00226, PI11/01810, PI11/02213, PI12/00488, PI12/00265, PI12/01270, PI12/00715, PI12/00150, PI14/01219), por la Fundación Marqués de Valdecilla (API 10/09), por el ICGC International Cancer Genome Consortium CLL (The ICGC CLL-Genome Project financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) a través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Red Temática de Investigación del Cáncer (RTICC) del ISCIII (RD12/0036/0036)), por la Junta de Castilla y León (LE22A10-2), por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (2009-S0143), por la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (AP_061/10), y por la Recercaixa (2010ACUP 00310), por el Gobierno del País Vasco, por la European Commission grants FOOD-CT-2006-036224-HIWATE, por la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y por el Gobierno Catalán DURSI (2009SGR1489).

AGRADECIMIENTOS

Gracias a los Doctores Vicente Martín y Antonio José Molina por su dirección en esta tesis doctoral. Sin su criterio, motivación, paciencia y aliento esta tesis no pudiera haberse realizado.

Al MCC-spain por dejarme los datos, sin su colaboración esta tesis doctoral no pudiera haberse realizado.

A mi hija Valvanera por hacer realidad un sueño largamente esperado. Gracias por decirme cada día que me quieres, por sonreír y estar siempre contenta, por ser valiente y generosa, por estar en mi vida todos los días.

Afronto la vida, los problemas y los retos con decisión y valentía porque tengo tres personas que me quieren, confían en mí, me apoyan y me animan son mis padres Pilar y Jesús y mi hermano Gabriel. Gracias por estar siempre hay.

A mi abuela Gregoria, por enseñarme lo que es un amor diferente el que sólo pueden dar los abuelos, con la sabiduría y la paciencia que da la experiencia y los años, amor sin el que ningún niño debería crecer. Gracias, sé que estás siempre conmigo

A mis abuelos José, Encarnación y Joaquín a los que no conocí en persona pero si a través de los recuerdos, anécdotas y relatos de mis padres. Gracias.

A Abel, Alba y Estrella, los seres más maravillosos, nobles y buenos que he conocido nunca, gracias por hacer de mí una persona más humana y feliz, gracias por vuestro amor y compañía, siempre estaréis en mi corazón.

A Pedro, Pablo y María por llenar de dulces sonidos mi vida.

Gracias a todos mis compañeros y amigos que me han acompañado en diversos momentos de mi vida.

*Sólo hay dos errores que uno puede cometer en el camino hacia la verdad,
no recorrer todo el camino y no empezar*

(Buda 563-483 a. C. - 483-411 a. C.)

No camines detrás de mí, puede que no sea un guía.

Sólo camina a mi lado y se mi amigo.

(Albert Camus 1913-1960)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	39
1.- Alcohol	41
1.1 Carga social y sanitaria del consumo de alcohol	41
1.2.- Factores que afectan al consumo de alcohol:.....	42
1.2.1.- La edad.....	42
1.2.2.- Género:	42
1.2.3.- Situación económica	43
1.3.- Respuesta de la OMS	43
1.4.- Datos del consumo de alcohol.....	45
1.4.1.- La tendencia de consumo de alcohol en el mundo.....	47
1.5.- Alcohol y Enfermedad:.....	47
1.5.1 Carcinogénesis del alcohol.	48
2.- Cáncer de Mama.....	51
2.1.- Definición de Cáncer de mama	52
2.2.- Consideraciones genéticas:.....	52
2.3.- Diagnóstico de cáncer de mama:.....	53
2.3.1.- Clasificación Molecular de Cáncer de mama:	54
2.3.2.- Clasificación por receptores hormonales.....	55
2.3.3.- La estadificación de Cáncer de mama.....	56
2.4.- Epidemiología del cáncer de mama:	57
2.5.- Factores de riesgo para el cáncer de mama	61
2.5.1.- La edad.....	61
2.5.2.- Menarquia, menopausia, partos y abortos.....	61
2.5.3.- Lactancia materna.....	62
2.5.4.- Anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva	63
2.5.5.- Talla.....	64
2.5.6.- Obesidad.	64
2.5.7.- Actividad física	65
2.5.8.- Dieta y Nutrición	66
2.5.9.- Radiación	67
3.- El alcohol como factor de riesgo de cáncer de mama	68
3.1.- Estudios pioneros de alcohol y cáncer de mama.....	68
3.2.- Alcohol y mortalidad por cáncer de mama	71
3.3.- Alcohol en la génesis del cáncer de mama.	72

3.4.- Diferencias entre etnias o razas, la influencia de la migración	73
3.5.- Patrones de consumo	75
3.5.1.- Estudios de cohortes con asociación significativa entre alcohol y cáncer de mama	75
3.5.2.- Estudios de cohortes sin asociación significativa entre alcohol y cáncer de mama:76	
3.5.3.- Estudios casos y controles con asociación significativa entre alcohol y cáncer de mama	77
3.5.4.- Estudios de casos-controles sin asociación significativa entre alcohol y cáncer de mama:	78
3.5.5.- Meta-análisis y revisiones:.....	79
3.6.- Tipos de bebidas consumidas	80
3.7.- Consumo de alcohol asociado a otros factores	81
3.7.1.- Herencia	81
3.7.2.- IMC.....	82
3.7.3.- Educación:.....	82
3.7.4.- Alcohol y terapia hormonal sustitutiva (THS).	82
3.7.5.- Alcohol y anticonceptivos orales (AO)	83
3.7.6 Alcohol y ácido fólico.	83
3.8.- Resumen de la Evidencia Previa: El informe “Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective”	84
3.9 Diferentes tipos de cáncer de mama y alcohol.	86
OBJETIVOS.....	89
METODOLOGÍA	93
1.- Casos y controles:	96
2.- Alcohol	96
3.- Variables de ajuste:.....	98
3.1.- Variables socio-demográficas	98
3.2.- Variables de los periodos en los que la mama está expuesta a cambios hormonales ...	98
3.3.- Variables relacionadas con hábitos de vida	98
3.4.- Variables genéticas o herencia	99
4.- Análisis estadístico.....	99
RESULTADOS	101
1.- Características de los casos:.....	103
2.- Resultados de las variables de ajuste	103
2.1.- El estado menopáusico	103

2.2.- Edad	105
2.3.- Nodos de estudio o áreas de residencia	105
2.4.- Antecedentes familiares de primer grado	107
2.5.- Nivel educativo alcanzado	107
2.6.- El hábito de fumar tabaco.....	108
2.7.- Obesidad	109
2.8.- La media de edad de la menarquia y menopausia	109
2.9.- La edad media del primer embarazo, número de hijos y lactancia:	110
2.10.- Actividad física	111
2.10.- Adherencia a la dieta mediterránea	111
3.- Consumo de alcohol pasado y actual.....	112
4.- Consumo de alcohol como posible factor de riesgo para el cáncer de mama.	113
4.1.- Consumo pasado de alcohol	113
4.1.1.- Consumo pasado de alcohol	113
4.1.2 Consumo pasado de alcohol en premenopáusicas	113
4.1.3 Consumo pasado de alcohol en posmenopáusicas.....	114
4.2.- Consumo actual de alcohol.....	115
4.2.1.- Consumo actual de alcohol en todas las edades	115
4.2.2.- Consumo actual de alcohol en pre-menopáusicas	116
4.2.3.- Consumo actual de alcohol en posmenopáusicas	116
5.- Consumo de alcohol como posible factor de riesgo para tumores con RH+	116
5.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con RH+.....	116
5.1.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con RH+ para todas las edades	116
5.1.2.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con RH+ en pre-menopáusicas	117
5.1.3.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con RH+ en posmenopáusicas	117
5.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con RH+.....	118
5.2.1.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con RH+ para todas las edades	118
5.2.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con RH+ en pre-menopáusicas	118
5.2.3.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con RH+ en posmenopáusicas	118
6.- Consumo de alcohol como posible factor de riesgo para cánceres con Erb2+.....	119

6.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con Erb2+	119
6.1.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ para todas las edades	119
6.1.2.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ en las premenopáusicas	119
6.1.3.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ en las posmenopáusicas.....	119
6.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con Erb2+.....	121
6.2.1.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ para todas las edades	121
6.2.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ en pre-menopáusicas	121
6.2.3.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ en posmenopáusicas	121
7.- Consumo de alcohol como posible factor de riesgo para cánceres triple negativo.	122
7.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama triple negativo.....	122
7.1.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama triple negativo para todas las edades.....	122
7.1.2.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama triple negativo en pre-menopáusicas	122
7.1.3.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama triple negativo en posmenopáusicas.....	122
7.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama triple negativo	124
7.2.1.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama triple negativo para todas las edades.....	124
7.2.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama triple negativo en premenopáusicas	124
7.2.3.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama triple negativo en posmenopáusicas.....	124
8. Análisis de las pérdidas	124
DISCUSIÓN	127
1.- Efecto general del alcohol consumido en el pasado sobre el cáncer de mama.....	129
1.1.- Etiopatogenia del alcohol, mutagénesis y carcinogénesis	129
1.3.- Recomendación de consumo.....	130
2.- El efecto del consumo de alcohol pasado en pre-menopáusicas	130
3.- El efecto del consumo de alcohol pasado en posmenopáusicas	131
4.- Efecto general del alcohol consumido actualmente sobre el cáncer de mama.....	132

4.1.- Justificación de los resultados	132
5.- Efectos del alcohol consumido en el pasado atendiendo a los tipos de receptores.....	134
5.1.- Efectos del alcohol consumido en el pasado en los Erb2+ o Her2+ y triple negativos	134
5.2.- Efectos del alcohol consumido en el pasado en los RH+	134
5.2.1.- Etiopatogenia del alcohol, mutagénesis y carcinogénesis en receptores RH+	134
5.2.3.- Resultados de otros estudios.....	135
6.- Fortalezas y limitaciones.....	135
6.1.- Fortalezas.....	135
6.2.- Limitaciones	136
CONCLUSIONES	139
BIBLIOGRAFÍA.....	143
ANEXOS	165

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Consumo per cápita de alcohol/litros 2010. World Health Organization Alcohol and health. Alcohol adult per capita consumption ¹	46
Figura 2.- Los dos mecanismos básicos de la carcinogénesis del alcohol (IARC) ^{25,33,34}	49
Figura 3.- Carcinogénesis del etanol.	50
Figura 4. - Porcentajes de consumo de alcohol, en casos y controles, atendiendo al estado menopáusico y al consumo de alcohol pasado.	112
Figura 5. - Odds Ratio ajustadas para consumo de alcohol pasado para todas las edades y atendiendo al estado menopáusico.	113
Figura 6. - Odds Ratio ajustadas para consumo de alcohol pasado en canceres con RH+ para todas las edades y atendiendo al estado menopáusico.	117
Figura 7. - Odds Ratio ajustadas para consumo de alcohol pasado en canceres con Erb2+ para todas las edades y atendiendo al estado menopáusico.	120
Figura 8. - Odds Ratio ajustadas para consumo de alcohol pasado en canceres triple negativo para todas las edades y atendiendo al estado menopáusico.	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Incidencia y prevalencia (1,3 años y 5 años) en el mundo y regiones OMS (Globocan 2012) ⁵⁶	58
Tabla 2.-Incidencia y prevalencia en diversas zonas y países de Europa (Globocan 2012) ⁵⁶	59
Tabla 3.- Estudios analizados por grupo de expertos World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research atendiendo al consumo, el tipo de estudio, la significación del riesgo y el estado menopáusico.....	84
Tabla 4.- Estudios que forman parte de los dos meta-análisis del consumo total de alcohol, atendiendo al tipo de estudio y significación del riesgo.....	85
Tabla 5.- Estudios que forman parte de los dos meta-análisis del consumo de etanol, atendiendo al tipo de estudio y significación del riesgo.....	86
Tabla 6.- Cantidad de etanol ingerida por unidad de bebida.	97
Tabla 7.- Grupo de alimentos y Mediterranean Diet Score.	99
Tabla 8.- Características de los tumores de los casos incluidos en el estudio.	103
Tabla 9.- Características de los casos y controles atendiendo al estado menopáusico.	104
Tabla 10.- Características de los casos según el tipo de receptores y controles.....	106
Tabla 11.- Características de los casos con datos de consumo de alcohol según los tipos de receptores y los controles.....	108
Tabla 12.- Consumo de alcohol, realización de actividad física, y adherencia a la dieta mediterránea en casos y controles.	111
Tabla 13.- Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de cáncer de mama según el nivel de consumo pasado o actual de alcohol.....	114
Tabla 14. - Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de Cáncer de Mama con receptores hormonales según nivel de consumo pasado o actual de alcohol.	115
Tabla 15. - Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de Cáncer de Mama con receptores Erb2+ o Her2+ según nivel de consumo pasado o actual de alcohol.	120
Tabla 16. - Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de Cáncer de Mama triple negativo según nivel de consumo pasado o actual de alcohol.	123
Tabla 17.- Tabla de pérdidas en casos y controles en diversas variables.....	125

ABREVIATURAS

ADH: Alcohol deshidrogenasa
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AFR: Región de África de la OMS
ALDH: Acetaldehído deshidrogenasa
AMR: Región de las Américas de la OMS
AO: Anticonceptivo orales
aOR: Odds Ratios ajustadas
ASR: age-standardised rate
AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad
CAHM: Centro de Adicción y Salud Mental de Canadá
CIBER: Consorcio de Investigación Biomédica en Red
CIBERESP: Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
CC: Centímetros cúbicos.
CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, décima versión
CK: Citoquinas
CYP: Citocromo P450
E3N-EPIC: Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale - European Prospective Investigation of Cancer
EGFR: Receptor de factor de crecimiento epidérmico
EMR: Región de Mediterráneo Oriental de la OMS
EPIC: European Prospective Investigation of Cancer
ER: Receptor de estrógeno
Erb2+ o Her2+: Receptor del factor de crecimiento epidérmico positivo
Erb2- o Her2-: Receptor del factor de crecimiento epidérmico negativo
EU-28: Unión Europea integrada por 28 países
EUR: Región Europea de la OMS
EURAMIC: Estudio Multicéntrico Comunidad Europea en Antioxidantes, Infarto de Miocardio y el Cáncer de Mama
FAO: Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentos
g: Gramos
GHO: Observatorio Mundial de la Salud
GISAH: El Sistema Mundial de Información sobre Alcohol y Salud

GSRs: Glutación-S-transferasas (GSTs)

HED: Heavy Episodic Drinking

4HNE: 4-hidroxi-2-nonenal

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

IHC: Inmunohistoquímica

IMC: Índice de Masa Corporal

Kg: Kilogramos

l: Litros

LLC: leucemia linfática crónica

LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal

m: metros

MENA: Oriente Medio y Norte de África

METH: Unidad metabólica de reposo

MCC-Spain: Estudio multicaso-control poblacional España

mcg: Mmicrogramos

MDS: Mediterranean Diet Score

MGEN: Mutuelle Générale de l'Education Nationale

mGy: MiliGrays

mRNA: Ácido ribonucleico mensajero

mSv: Milisieverts

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido reducida

NAD⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido oxidada

NCDs: Prevención y control de enfermedades no transmisibles

OECD: Organisation for Economic Cooperation and Development

OH: Alcohol

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratios

PR: Receptor de progesterona

post: Posmenopáusica.

pre: Pre-menopáusica

RH: Receptores hormonales

RNS: Especies reactivas de nitrógeno

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RR: Riesgo Relativo

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa contranscriptasa inversa

SEAR: Región de Asia Sudoriental de la OMS

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SNPs: Polimorfismos de nucleótido simples

SU.VI.MAX: Suplementación en vitaminas y minerales antioxidantes

T0: Tumor 0 =No hay signos de tumor primario

THS: Terapia hormonal sustitutiva

TIS: Carcinoma o tumor in situ

TNM: Tumor primario, ganglios regionales o nodos y metástasis

WHI: Women's Health Initiative Observational Study

WPR: Región del Pacífico Occidental

INTRODUCCIÓN

1.- Alcohol

1.1 Carga social y sanitaria del consumo de alcohol

Prevenir y reducir el consumo de alcohol es una prioridad de salud pública. Reducir la carga sanitaria y social que genera su consumo es uno de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El consumo de alcohol es uno de los cinco principales factores de riesgo de enfermedad, discapacidad y muerte en todo el mundo¹. En una revisión de mortalidad y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) se estudiaron 67 factores de riesgo y los grupos de factores de riesgo para 21 regiones, siendo en el año 2010 el consumo de alcohol el tercer factor de riesgo en importancia, estimándose en un 5.5% (IC 95% 5-5,9) los AVAD's debidos al consumo de alcohol, solo por detrás de la hipertensión y el tabaco; siendo el principal factor de riesgo en Europa Oriental, en la mayoría de los países de América Latina y África Subsahariana².

El alcohol es un factor causal en más de 200 enfermedades y lesiones atendiendo a la catalogación del CIE-10³, más de 30 patologías incluyen al alcohol en su nombre o su definición, lo que implica que éstas enfermedades no existen en absoluto en la ausencia de consumo de alcohol. La mortalidad y la carga de la enfermedad a nivel mundial estimada en una revisión, muestra que el alcohol ocasiona el 3,8% de todas las muertes y un 4,6% de AVAD, estando los problemas de salud estrechamente relacionados con el volumen de alcohol ingerido⁴. A nivel mundial las muertes, la morbilidad y los AVAD por el consumo de alcohol han aumentado, pasando del octavo lugar en 1990 al quinto en el 2010². El Global Status Report on Alcohol and Health 2014 de la OMS informa de 3,3 millones de muertes anuales, después de tener en cuenta los efectos beneficiosos de un bajo consumo en ciertas enfermedades. Un 5,9% de los fallecimientos en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol y un 5,1% de la carga mundial de morbilidad y lesiones, siendo el principal factor de riesgo de muerte y discapacidad en personas de 15 a 49 años, en edades de vida relativamente temprana, lo que se traduce en la pérdida de muchos años de vida y discapacidad⁵.

Los costos sociales y económicos originados por el uso nocivo del alcohol son elevados, distinguiéndose tres categorías, directos, indirectos e intangibles.

- Los directos basados en el registro de caso por caso, recogidos en las principales instituciones de respuesta social a los problemas (hospitales, sistema de salud, policía, justicia, sistemas de protección social). Del total de gastos directos corresponden a servicios sanitarios un 9-24%, siendo mayores los gastos originados al sistema judicial⁶.

- Los costes indirectos son la consecuencia de la pérdida de productividad debido al desempleo, bajas laborales, descenso de la producción, reducción de los ingresos y la pérdida potencial de los años por discapacidad o muerte prematura ⁷.
- La tercera categoría son los gastos intangibles, los más difíciles de medir, son el dolor, el sufrimiento y la merma en la calidad de vida que padecen tanto los que consumen como sus familias ⁷.

Los costes atribuibles al consumo de alcohol se han estimado, en diferentes estudios, destacando los 125 millones de euros en la Unión Europea para 2003 en costos directos e indirectos, una parte (59 millones) fueron por pérdida de productividad, ausentismo laboral, desempleo y años de trabajo perdidos por muerte prematura, sin olvidar los 270 millones estimados para los costos intangibles ⁷. En EEUU el coste en el año 2006 fue 233,5 millones de dólares (el 72,2% por pérdida de productividad, 11% atención sanitaria, el 9,4% justicia-penal y el 7,5 % otros), aproximadamente el gasto se traduce en 1,90 dólares por cada bebida alcohólica consumida, el impacto económico del consumo excesivo de alcohol es de aproximadamente 746 dólares por persona ⁸. Los costos sociales representan el 1,3-3,3% del producto interior bruto del país ^{1,4}, dependiendo del país puede alcanzar cifras mayores, por ejemplo en la República Sudafricana en 2009, el costo social se estimó en un 10-12% del producto interior bruto ⁹.

1.2.- Factores que afectan al consumo de alcohol:

1.2.1.- La edad

Los niños, los adolescentes y las personas de edad son más vulnerables a los daños ocasionados por el consumo de alcohol, en comparación con otros grupos de edad, además los problemas con el alcohol son más habituales entre los grupos (adolescentes y ancianos) cuyo patrón de consumo excesivo también es más frecuente ^{10,11}. El consumo precoz se ha relacionado con mayor riesgo de dependencia y abuso a una edad más tardía; la prevalencia de consumo se mantiene con la edad, pero se incrementa la cantidad de consumo diario de alcohol con el paso de los años ^{12,13}.

1.2.2.- Género:

La mujer es más vulnerable que el hombre en un determinado nivel y patrón de consumo, sin embargo el uso nocivo del alcohol es el principal factor de riesgo de muerte en varones de 15 a 59 años. La vulnerabilidad de la mujer se puede convertir en un importante problema de salud pública, debido al incremento constante de consumo de alcohol en las últimas décadas, basado en el nuevo rol de género femenino y el desarrollo socioeconómico, que hace cada vez menor la diferencia en el consumo entre hombres y

mujeres ^{14,15}. El 7,6% de las muertes en los hombres y el 4% de defunciones en las mujeres se deben al consumo de alcohol ⁵. Los hombres tienen mayor carga de enfermedad originada por el consumo, calculada en AVAD el 7,4% en comparación con las mujeres con un 2,3% ⁵. Los varones, comparadas con las mujeres, tienen menor abstención, consumen con mayor frecuencia y mayor cantidad por unidad de tiempo ⁵.

1.2.3.- Situación económica

En el mundo desarrollado el porcentaje de consumo de alcohol es mayor en los grupos socioeconómicos más altos y el porcentaje más alto de abstención está en el grupo más desfavorecido, sin embargo las personas de bajo nivel socioeconómico son más vulnerables a los problemas y las consecuencias del consumo de alcohol ¹⁶. Para un mismo patrón de consumo de alcohol, la mortalidad atribuible y la carga de enfermedad y lesiones por su consumo, es mayor en las sociedades con menor desarrollo económico que en las más prosperas. Las personas desfavorecidas consumen con menor frecuencia pero cuando ingieren alcohol consume mayor cantidad por unidad de tiempo ¹⁷. En las economías en crecimiento la liberación de los mercados y el aumento de la riqueza lleva consigo la disponibilidad de alcohol a los grupos con bajo nivel socioeconómico, con lo que se espera un incremento de consumo y un grave problema de salud pública en estos países ¹⁸.

1.3.- Respuesta de la OMS

La carga de enfermedad y gasto social atribuidos al consumo nocivo de alcohol, proporciona una justificación sólida para abordar y atajar el problema, mediante intervenciones políticas en materia de alcohol tanto a nivel internacional como nacional, con el fin de reducir al mínimo los daños socio-sanitarios originados por su consumo. La OMS propone un conjunto de principios rectores para el desarrollo y aplicación de políticas en materia de alcohol en todos los niveles en la Estrategia Mundial con el fin de reducir el uso nocivo del alcohol ¹⁹. Estableciendo una Red Mundial para lograr la colaboración efectiva con y entre los Estados Miembros, unido a la contribución constante de la Secretaria de la OMS, mediante congresos, conferencias, producción y difusión de conocimientos y sin olvidar el empleo de políticas multisectoriales y programas nacionales ¹⁹.

La reunión de alto nivel de la Asamblea General de Naciones Unidas sobre la prevención y control de enfermedades no transmisibles (NCDs) encargó la elaboración de un marco de vigilancia y control de las NCDs, incluyendo entre los objetivos voluntarios: lograr al menos un 10% de reducción en el consumo de alcohol, atendiendo a tres

indicadores: el consumo de alcohol per cápita ≥ 15 años, la prevalencia de Atracones (heavy episodic drinking) estandarizada por edades en adolescentes y adultos, por último la morbilidad y mortalidad en adolescentes y adultos ²⁰.

Se instauraron planes regionales en todo el mundo, 10 zonas y cinco objetivos (con el fin de reducir el consumo de alcohol) y diversas estrategias. En Europa se aplica el Plan de acción europeo para reducir el uso nocivo del alcohol 2012-2020 (Documento EUR/RC61/13) en la línea de la estrategia global, acordado por el Comité Regional para Europa en el año 2011 (Resolución EUR/RC61/R4) ⁵.

La acción regional y mundial, apoya y complementa las actividades a nivel nacional y local, pues son los Estados Miembros los que tienen la principal responsabilidad en la formulación, ejecución, seguimiento y evaluación de las políticas públicas para reducir el uso nocivo del alcohol, precisando un compromiso político sostenido, una coordinación eficaz entre ministerios y estructuras, financiación sostenible y participación de gobiernos locales, sociedad civil y agentes económicos ⁵.

Ante la creciente demanda de información global sobre el consumo de alcohol la OMS desarrolla: El Sistema Mundial de Información sobre Alcohol y Salud (GISAH) ^{5,21}, integrado con el Observatorio Mundial de la Salud (GHO) y cuatro sistemas de información regional: la región americana, la europea, sudeste asiático y pacífico occidental. La GISAH funciona como un único repositorio de datos y procedimientos de control de calidad, siendo la base de todas las publicaciones de la OMS sobre alcohol desde 1999, incluyendo las Global Status Report on Alcohol. La GISAH es una completa plataforma de internet que abarca más de 180 indicadores relacionados con el consumo de alcohol en 194 Estados Miembros de la OMS y 2 Miembros Asociados ^{5,22}. Los datos de la GISAH proceden entre otros de La Encuesta Mundial sobre Alcohol y Salud, la última realizada en el 2012, estadísticas nacionales de los Estados Miembros, artículos científicos publicados, datos de la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentos (FAO), diversos organismos de Naciones Unidas, Centro de Adicción y Salud Mental de Canadá (CAHM), organizaciones intergubernamentales como la Organización Internacional de la Viña y del Vino, e incluso de la literatura gris. Los datos son organizados en 7 categorías: los niveles de consumo de alcohol, los patrones de consumo, los daños y consecuencias del consumo, los aspectos económicos, las políticas de control de consumo, la prevención, la investigación y el tratamiento, los jóvenes y el alcohol ⁵.

1.4.- Datos del consumo de alcohol

Los niveles de consumo pueden medirse mediante dos indicadores: el consumo per cápita en litros de alcohol puro por año (l-alcohol/año) y por gramos de alcohol puro por persona y día (g-alcohol/día) ⁵. El consumo per cápita consta de dos componentes: el consumo y la constancia. Una parte del consumo se registra en estadísticas oficiales (ventas e impuestos), pero hay una parte que no se registra, casi una cuarta parte del consumo total en el mundo (24,8%). El porcentaje de alcohol registrado es mayor en los países desarrollados, por otro lado el porcentaje de alcohol no registrado respecto al total se incrementa en los países en vías de desarrollo y en los países islámicos donde el alcohol está prohibido ^{5,21,22}.

Los datos de la OMS en 2010 indican que en mayores de 15 años, el promedio mundial de consumo es 6,2 l alcohol/año, o 13,5 g-alcohol/día por persona ²². El Global Status Report on Alcohol and Health 2014 nos muestra los datos obtenidos por la GISAH y GHO respecto al consumo de alcohol en el año 2010 ^{5,21,22}.

Como se observa en el mapa, hay una amplia variación de consumo, los niveles más altos de consumo per cápita corresponden a los países desarrollados, según la distribución de la OMS, la Región Europea (EUR) con 10,9 l-alcohol/año (9 litros registrados y 1,9 l no) y la Región de las Américas (AMR) con 8,4 l-alcohol/año (7,2 l registrados y 1,2 l no), los niveles intermedios corresponden con la Región del Pacífico Occidental (WPR) con 6,8 l-alcohol/año (5,1 l registrados y 1,7 l no) y la Región de África (AFR) con 6 l-alcohol/año (4,2 l registrados y 1,8 l no), los niveles más bajos se encuentran en la Región de Asia Sudoriental (SEAR) con 3,4 l-alcohol/año (1,8 l registrados y 1,6 l no) y la Región de Mediterráneo Oriental (EMR) con 0,7 l-alcohol/año (0,3 l registrados y 0,4 l no) ^{21,22}.

Respecto a los tipos de bebida consumidos en el mundo, el 50,1% del total consume bebidas espirituosas, destacan las Regiones de Asia Sudoriental con el 77,3% y el Pacífico Occidental con 61,2%, seguido en segundo lugar por la cerveza, que representa el 34,8% del alcohol consumido a nivel mundial, destacando la Región de las Américas con un 55,3%; el vino es un caso especial, supone solo el 8% del total, sin embargo en la Región Europea es un 25,7% y en la Región de las Américas 11,7%. Otras bebidas locales suponen el 7,1% del total, pero en la Región Africana supone el 51,6% del consumo ^{5,21,22}.

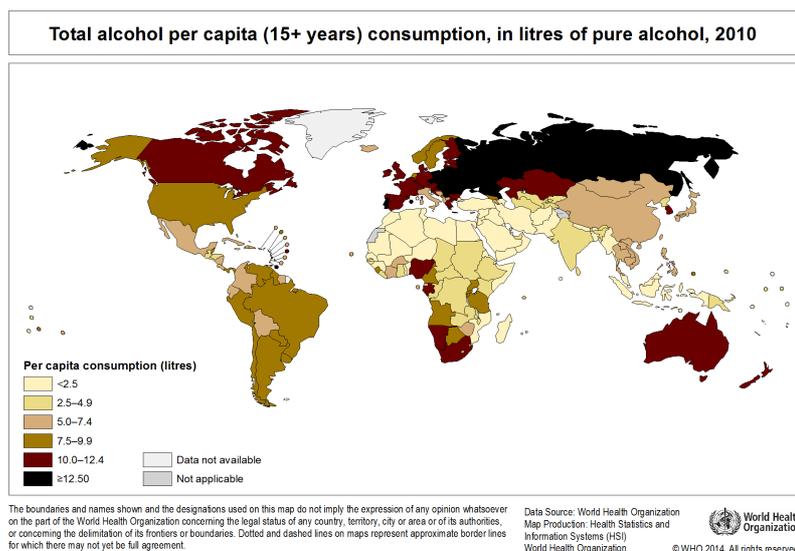


Figura 1.- Consumo per cápita de alcohol/litros 2010. World Health Organization Alcohol and health. Alcohol adult per capita consumption¹.

Los abstemios, son personas que no han consumido alcohol de por vida, y aquellos que han dejado de consumir en los últimos 12 meses, son ex bebedores. En el año 2010 el 61,7% de la población mayor de 15 años no ha consumido en los últimos meses, 13,7 % son ex bebedores, un 48% no ha consumido nunca ^{5,21}. Los datos varían por regiones, las regiones con más del 50% de consumidores de alcohol son: la Región de Europa donde el 20,6% no han consumido nunca, el 13% son ex bebedores y consumen el 66,4%, la Región de las Américas, donde el 18,9% no han consumido nunca, el 19,6% son ex bebedores y consumen el 61,5% ^{21,22}. Las regiones con cifras intermedias son: la Región del Pacífico Oriental donde el 37,1% no han consumido nunca, el 17,1% son ex bebedores y consumen el 45,8% y la Región Africana donde el 57,4% no han consumido nunca, el 12,8% son ex bebedores y consumen el 29,8% ^{21,22}. Las regiones que menos porcentaje de consumidores tienen son: la Región de Asia Sudoriental donde el 76,6% no han consumido nunca, el 9,9% son ex bebedores y consumen el 13,5% y la Región del Mediterráneo oriental donde el 89,8% no han consumido nunca, el 4,8% son ex bebedores y consumen el 5,4% ^{21,22}.

En todas las Regiones de la OMS, el porcentaje de mujeres, que no consumen alcohol, es mayor que el de los hombres. Cuando las mujeres consumen, ingieren de media menos cantidad, con frecuencia inferior y realizan menos HED en el mundo el 21,5% de los hombres mayores de 15 años frente a 5,7% de las mujeres mayores de 15 años. El consumo per cápita en el año 2010 fue un promedio de 21,2 l-alcohol/ año en los hombres frente a 8,9 l-alcohol/ año en las mujeres ^{5,21,22}. Dependiendo de la Región de la OMS el consumo se traduce 30 a 57 g-alcohol/día para los hombres y 10 a 20 g alcohol/ día para

las mujeres ^{5,21,22}. Los jóvenes de 15 a 19 años que realizan HED son 3 veces más frecuentes en los varones (16,8%) que en las féminas (6,2%) ^{5,21,22}.

1.4.1.- La tendencia de consumo de alcohol en el mundo

La tendencia en el mundo es el incremento del consumo de alcohol por persona, basado en el aumento en el consumo en dos países China e India, la situación es estable pero con ligeras disminuciones en las Regiones de Europa, las Américas y África. En Europa se ha producido un descenso per cápita de 12,2 l-alcohol/año en 2005 a 10,9 l-alcohol/año en 2010, mientras que el incremento fue en la Región de Asia Sudoriental 2,2 l-alcohol/año en 2005 a 3,4 l-alcohol/año y en la Región del Pacífico Oriental de 6,2 l-alcohol/año en 2005 a 6,8 l-alcohol/año en 2010 ^{5,21,22}.

1.5.- Alcohol y Enfermedad:

Los daños relacionados con el alcohol se determinan mediante tres dimensiones; el volumen o cantidad ingerida de alcohol, el patrón de consumo y la calidad del alcohol consumido.

Los principales mecanismos directos de daño causados por el consumo de alcohol son ^{23,24}:

Los efectos tóxicos sobre los órganos y tejidos.

La intoxicación, seguido de la pérdida de coordinación física, afectación de la conciencia, cognición, percepción y comportamiento.

Dependencia de la sustancia, seguido del deficiente autocontrol en el consumo por el sujeto.

Dentro del total de enfermedades causadas por el alcohol, más de 200 enfermedades y lesiones, destacan según la catalogación del CIE-10 ³: los trastornos por consumo de alcohol, la cirrosis hepática, la pancreatitis aguda y crónica, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome de alcoholismo fetal, enfermedades infecciosas como la neumonía o la tuberculosis y los cánceres.

El consumo de alcohol, según el informe de 2012 de la International Agency for Research on Cancer ²⁵, es un carcinógeno probado para diversos tipos de cáncer: boca, nasofaringe, orofaringe, faringe, laringe, esófago, colon, recto, hígado, mama^{26,27} y probable para el cáncer de páncreas. Mostrando un patrón dosis-respuesta, el incremento del consumo de alcohol implica un aumento del riesgo en la aparición del cáncer, incluso con

un consumo tan bajo de alcohol como una bebida al día se produce un aumento significativo del riesgo de algunos cánceres, como el cáncer de mama ²⁸.

Señalando la vulnerabilidad del género femenino, al mismo nivel de consumo de alcohol, las mujeres presentan mayores problemas de salud que los hombres, destacando las enfermedades gastrointestinales y cardiovasculares o el cáncer ²⁹, en especial el cáncer de mama ^{28,30,31}. La vulnerabilidad de la mujer al alcohol puede explicarse por una amplia gama de factores: menor peso corporal y capacidad hepática para metabolizar el alcohol, la mayor proporción de grasa corporal; características que contribuyen a que las mujeres alcancen mayores concentraciones de alcohol en sangre que los hombres para la misma cantidad de alcohol consumida ¹⁵.

1.5.1 Carcinogénesis del alcohol.

Las monografías del IARC identifican los factores ambientales que pueden incrementar el riesgo de padecer cáncer, incluyendo productos químicos, mezclas complejas, exposiciones ocupacionales, agentes físicos, agentes biológicos y factores del estilo de vida ³².

Los grupos de trabajo interdisciplinarios de expertos científicos revisaron los estudios publicados previamente, con el fin de valorar el peso de la evidencia mostrada de como un agente puede incrementar el riesgo de padecer cáncer. Desde 1971 más de 900 agentes han sido evaluados, siendo más de 400 identificados como cancerígenos, probablemente cancerígenos y posiblemente cancerígenos para los seres humanos ³².

Las monografías que abarcan las bebidas alcohólicas son el volumen 96 y 100, considerándolas como “grupo1”: hay una gran evidencia de que las bebidas alcohólicas, el etanol y el acetaldehído pueden causar algunos tipos de cáncer en humanos ^{25,33}.

El metabolismo base del consumo de alcohol es: la transformación del etanol a acetaldehído (cancerígeno) por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), el citocromo P4502E1 (CYP2E1) y en menor medida por la catalasa, siendo el acetaldehído posteriormente oxidado a acetato por la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH) ^{25,33,34}. Este metabolismo conlleva una serie de mecanismos complejos que convierten una célula sana en una célula mutada cancerígena. En la fase inicial el etanol aumenta la activación de varios pro-carcinógenos presentes en bebidas alcohólicas, humo del tabaco, las dietas y productos químicos industriales a carcinógenos a través de la inducción de citocromo P450 2E1 (CYP2E1) ^{25,33}. El etanol actúa como un solvente para que estas sustancias cancerígenas puedan entrar en las células sanas, especialmente en la mucosa del tracto aerodigestivo superior ^{25,33}.

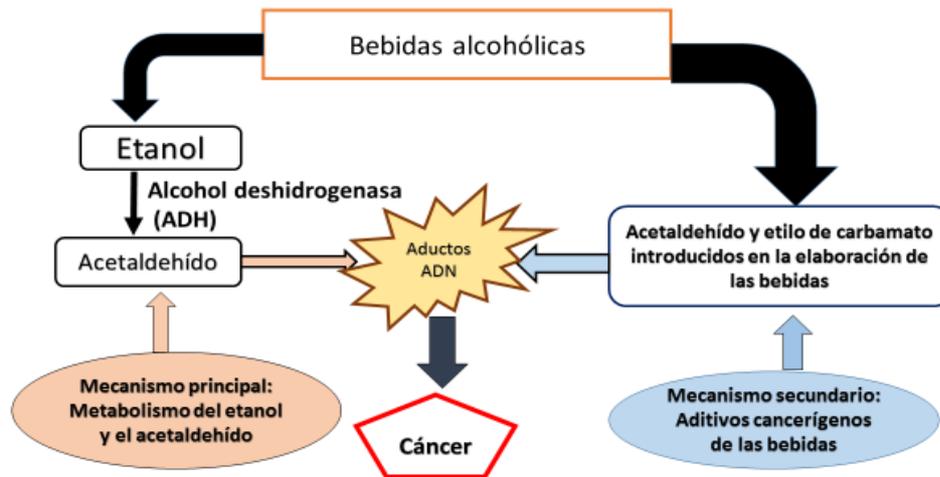


Figura 2.- Los dos mecanismos básicos de la carcinogénesis del alcohol (IARC) ^{25,33,34}.

El metabolismo del etanol mediado por la alcohol deshidrogenasa (ADH) genera acetaldehído un carcinógeno que se une al ADN produciendo aductos y equivalentes en forma de nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADH); mientras que la oxidación de etanol por CYP2E1 conduce a la producción de acetaldehído, además de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que incrementan el estrés oxidativo celular y especies reactivas de nitrógeno (RNS) que incrementan en estrés nitrosativo celular, actuando de forma conjunta para dañar la célula ^{25,33,35}.

El CYP2E1 disminuye los niveles tisulares de ácido retinol y retinoico, sustancias con funciones claves en la regulación del crecimiento celular y trans-diferenciación ^{25,33,36,37,38,39}.

El NADH formado en la metabolización del etanol por ADH y del acetaldehído por la ALDH es re-oxidado a NAD⁺ en la mitocondria celular, aumentando aún más la generación de ROS y el estrés oxidativo celular ^{25,33,35}.

El acetaldehído resultante (por acción de ADH o de CYP2E1) ataca al ADN celular, formando aductos estables, a lo que hay que unir el incremento de ROS y el estrés oxidativo (por acción de la re-oxidación mitocondrial y de la oxidación por el CYP2E1) dañando directamente al ADN, a la vez que instauran la peroxidación lipídica que origina diversos productos como malondialdehído y 4-hidroxi-2-nonenal (4HNE) que también se unen al ADN, alterándolo y formando eteno-ADN aductos ^{25,33,34,35,36,37,38,39,40}. La oxidación de etanol por catalasa parece ser de importancia secundaria.

El acetaldehído es transformado en acetato por la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), la acción metabólica de las dos enzimas en el metabolismo del etanol es

modificada por los polimorfismos de nucleótido simples (SNPs) en los genes que codifican la ADH (ADH1B, ADH1C) y acetaldehído deshidrogenasa (ALDH2), variando el metabolismo y la acción carcinógena del acetaldehído ^{25,33,34}. El CYP2E1 también tiene polimorfismos (SNPs) que afectan la actividad enzimática ^{25,33,34}.

La ingestión crónica de etanol, conlleva un aumento de la actividad de CYP2E1 y un incremento en la producción de ROS, así como una mayor activación de los pro-carcinógenos ambientales presentes en el humo del tabaco, así como en determinados alimentos como los hidrocarburos poli-cíclicos, hidracinas y nitrosaminas que requieren al CYP2E1 para activarse ^{25,33,39,40}. La carcinogénesis producida por el alcohol es dependiente de la dosis de alcohol consumida ^{25,33,35,36,37,38}.

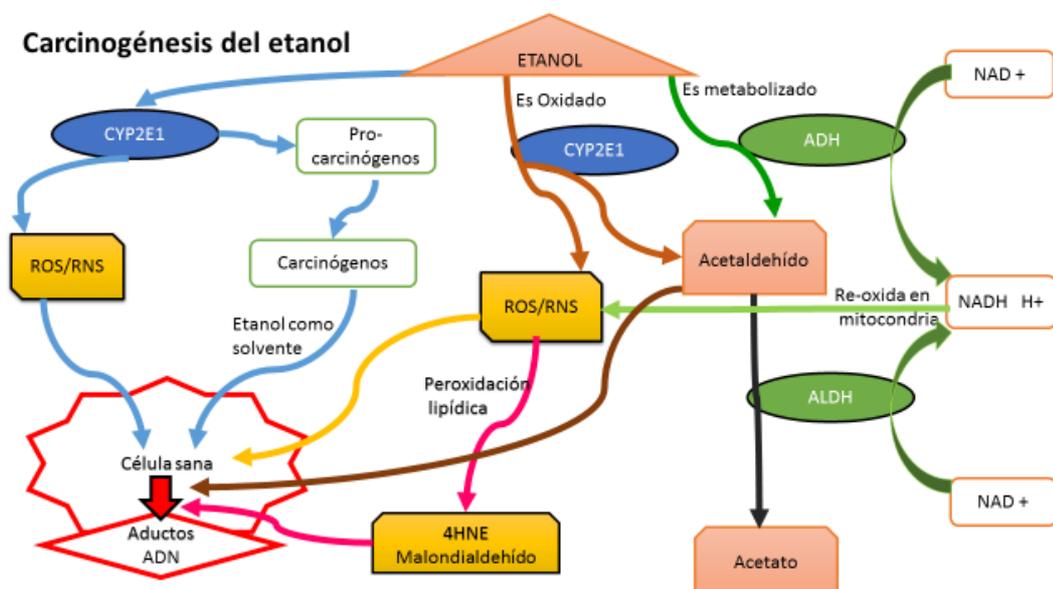


Figura 3.- Carcinogénesis del etanol.

Durante el crecimiento del tumor el etanol y el acetaldehído alteran la transferencia de metilo, lo que lleva a la hipo-metilación del ADN que origina un cambio en la expresión de oncogenes y genes supresores de tumor ^{25,33}. El etanol disminuye los niveles de ácido retinoico y retinol, elementos claves en la regulación del crecimiento celular y trans-diferenciación, debido a alteraciones del metabolismo mediadas por el CYP2E1, conduciendo a la generación de metabolitos tóxicos que se asocian a cambios en el comportamiento del ciclo celular y hiper-regeneración e hiper-proliferación celular ^{25,33,36,37,38,39}.

El etanol también altera los niveles de hormonas e influye en los receptores de estrógeno ^{25,33,35,37,38,40,41}, un mecanismo importante en el cáncer de mama. Otros efectos tóxicos mediados por el etanol y asociados con el desarrollo de cáncer son la cirrosis y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como resultado de la hiper-proliferación de la

mucosa esofágica ^{25,33}. Por último, se asocia con el etanol una supresión inmune para facilitar la propagación de células de tumor, generando la afectación nodular y la proliferación metastásica^{25,33,38}.

El alcohol según IARC incrementa el riesgo de cáncer:

- Al metabolizar el etanol en acetaldehído, sustancia química tóxica que daña el ADN y las proteínas.
- Al generar especies de oxígeno reactivo (ROS) que dañan el ADN, las proteínas y lípidos mediante un proceso oxidativo.
- Al deteriorar la capacidad de disolver y absorber una variedad de nutrientes del complejo B, como el folato, ácido fólico, vitamina C, D, E y carotenoides.
- Al incrementar la concentración de estrógenos en sangre ^{25,32,33}.
- Además las bebidas alcohólicas pueden contener una variedad de contaminantes cancerígenos que se introducen durante la fermentación y la producción como: nitrosamidas, fibras de asbesto, fenoles e hidrocarburos ^{25,32,33}.

La IARC señala que hay pruebas suficientes en humanos de las bebidas alcohólicas como carcinógenos, además los cánceres de la cavidad bucal, faringe, laringe, esófago, hígado, mama y colon se relacionan con el consumo de bebidas alcohólicas ^{25,32,33}. Hay suficiente evidencia en animales de experimentación sobre la carcinogénesis del etanol y del acetaldehído ^{25,32,33}.

2.- Cáncer de Mama.

La mama o seno femenino según la definición de MedlinePlus es “cualquiera de las dos glándulas mamarias u órganos secretores de leche que se encuentran sobre el pecho” ⁴².

El Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española edición 22^a indica los siguientes sinónimos mama, seno, teta y pecho, siendo su definición: “Cada uno de los órganos glandulosos y salientes que los mamíferos tienen en número par y sirven en las hembras para la secreción de la leche” ⁴³.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) lo define de forma estructural y funcional: “La mama está formada por 10 o 20 secciones llamados lóbulos. Cada lóbulo está dividido en secciones más pequeñas llamadas lobulillos. Los lobulillos contienen las glándulas encargadas de producir la leche durante la lactancia. La leche fluye del lobulillo al pezón por unos tubos llamados ductos. El espacio entre las lobulillos y los ductos está lleno de grasa y tejido fibroso” ⁴⁴. “Además, las mamas tienen vasos linfáticos que van a los ganglios linfáticos, que tienen como función la protección, atrapando bacterias, células

tumorales y otras sustancias nocivas. El drenaje linfático de las mamas se produce fundamentalmente a los ganglios linfáticos axilares”⁴⁴.

2.1.- Definición de Cáncer de mama

“El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Las células del cáncer de mama pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, donde se pueden adherir a los tejidos y crecer formando metástasis”⁴⁴.

El cáncer de mama puede aparecer tanto en mujeres como hombres pero más del 99% de los casos corresponden al colectivo femenino⁴⁴.

En el capítulo 90 del libro “Principios de Medicina Interna Harrison ed 18”, definen el cáncer de mama como “una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. El cáncer de mama humano es una enfermedad clonal; una célula individual transformada (el producto de una serie de mutaciones somáticas adquiridas o de línea germinal) acaba por alcanzar la capacidad para expresar su potencial maligno completo. En consecuencia, el cáncer de mama puede existir por un período largo como enfermedad no invasora o una enfermedad invasora pero no metastásica”⁴⁵.

2.2.- Consideraciones genéticas:

El cáncer hereditario es aquel que tiene su origen en alguna mutación genética en células germinales. Se estima que el 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios⁴⁴. El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por mutaciones hereditarias en el gen supresor de tumores p53, con aumento en la incidencia de cáncer de mama, osteosarcomas y otros tumores malignos. También se ha informado sobre mutaciones hereditarias en el gen PTEN⁴⁵. El 20-25% de las mutaciones responsables de los cánceres de mama hereditarios ocurren en los genes BRCA 1 y 2⁴⁴. El gen BRCA-1, se ha identificado en el locus cromosómico 17q21; codifica una proteína de dedo de cinc y su producto puede actuar como factor de transcripción, es un gen que está implicado en la reparación de genes⁴⁴. Las mujeres que heredan un alelo mutado de este gen tienen un riesgo aproximado de 60 a 80% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, así como un riesgo aproximado de 33% de presentar cáncer de ovario⁴⁴. El gen, denominado BRCA-2 está ubicado en el cromosoma 13q12⁴⁵. Las mujeres que heredan un alelo mutado de este gen tienen un riesgo aproximado de 50% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida⁴⁴.

Más importante, que la participación que tengan estos genes en las formas hereditarias de cáncer de mama, es su implicación en el cáncer de mama esporádico, cerca

de 40% de los cánceres de mama en el ser humano presenta una mutación de p53 como defecto adquirido ⁴⁴. Ocurren mutaciones adquiridas en PTEN en casi 10% de los casos ⁴⁴. No se ha informado mutación de BRCA-1 en el cáncer de mama primario ⁴⁴. No obstante, en algunos cánceres de mama esporádicos aparece una menor expresión del mRNA del BRCA-1 (posible vía de la metilación del gen) así como una alteración en la localización intracelular de la proteína BRCA-1 ⁴⁵.

En casos esporádicos de cáncer de mama parecen haberse perdido otros tipos de actividad supresora de tumores, como la pérdida de heterocigosidad de BRCA-1 y BRCA-2. Un oncogén dominante está implicado en 25% de los casos de cáncer de mama en el ser humano, el producto de este gen, un receptor del factor de crecimiento epidérmico denominado Erb2 (Her2 o Her-neu), se hiper-expresa en estos cánceres de mama por amplificación génica; lo que contribuye a la transformación del epitelio mamario de la mujer ⁴⁵.

2.3.- Diagnóstico de cáncer de mama:

El cáncer de mama en estadios precoces no suele cursar con síntomas. El diagnóstico en esos estadios suele ser por la participación en programas de cribado (mamografías de control) o como seguimiento de otras patologías mamarias ^{46,47}. La mayoría de los síntomas mamarios no están relacionados con el cáncer, pero su presencia es importante porque lo hace probable, lo que lleva a que cualquier síntoma mamario debe ser estudiado y seguido ^{48,49}. Los síntomas más frecuentes son: aparición de un nódulo, cambios en el tamaño y morfología mamaria, la retracción y hundimiento del pezón, lesiones eccematosas del pezón, telorrea, irregularidades en el contorno de la mama, aparición de adenopatía axilar, menor movilidad de una de las mamas al levantar los brazos, mastodinia, alteraciones de la piel como úlceras, descamación, enrojecimiento, cambios de color y aparición de piel de naranja ^{49,50,51}. En fases más avanzadas aparecen síntomas relacionados con la progresión del tumor: dolor óseo, linfedema en miembro superior, astenia, anorexia, disnea (derrame pleural) y fiebre ^{49,50,51}

El diagnóstico de cáncer de mama se realiza mediante técnicas de imagen (mayormente por mamografía) que indica una sospecha, que debe ser estudiada y confirmada mediante un análisis histológico y molecular del tejido afectado, precisando tamaño del tumor, tipo histológico, grado de diferenciación histológico, la presencia o ausencia de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y concentración de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Erb2 o Her2), terminando con un estudio de afectación local y regional ganglionar, así como la extensión a distancia o posibles metástasis ^{44,49,50}.

2.3.1.- Clasificación Molecular de Cáncer de mama:

Utilizando técnicas de micromatrices del ADN y analizando cientos de genes en series de carcinomas mamarios, se han obtenido los perfiles moleculares de cada tumor, lo que permite mostrar una subdivisión reciente en cinco subtipos con base al perfil de expresión genética ^{44,45,49}.

1. Luminal A: Es el más común (50-60% del total) Pueden ser ductales infiltrantes o lobulillares, su inmunohistoquímica se caracteriza por la expresión de algunos genes como bcl2 y PGR, y citoqueratinas 8 y 1; poseen la mayor expresión de receptores hormonales, de receptor de estrógeno (ER) y receptor de progesterona (PR) positivos, especialmente ER+ y Her2 negativo, tienden a ser de bajo grado histológico y son los que con mayor probabilidad responderán al tratamiento endocrino, con un pronóstico favorable y una respuesta menor a la quimioterapia ^{44,45,52,53}.

2. Luminal B: Supone el 10-20% de todos los tumores mamarios Las células del tumor también se originan en el epitelio luminal, pero con una expresión genética distinta de la luminal A, su fenotipo es más agresivo, se está intentando encontrar diversos biomarcadores que lo distingan del A; al igual que el A, expresan receptores hormonales (ER y/o PR) positivos se diferencian del A, en un mayor índice proliferativo con Her2+ o Erb2+, su pronóstico es un poco más sombrío que el luminal A, aunque responden mejor a la quimioterapia ^{44,45,49,52,53}.

3. Como mama sana o Normal Breast: Representa al 5-10% de los tumores mamarios, estos tumores tienen un perfil de expresión genética que recuerda al del epitelio mamario " sano", siendo difícil su caracterización, su pronóstico es similar al luminal B ^{44,45,49,53}.

4. Her2 amplificado: Supone el 15-20% de todos los tumores mamarios, el 75% tiene un grado histológico alto y más del 40% tiene mutación en p53; presentan amplificación del gen Her2 en el cromosoma 17q y a menudo exhiben co-amplificación y sobre-expresión de otros genes adyacentes a Her2, su perfil genético e inmunohistoquímico pueden no coincidir; el pronóstico clínico de estos tumores era sombrío, pero gracias a la aparición de un tratamiento anti-Her2 el desenlace ha mejorado considerablemente ^{44,45,49,53}.

5. Basal Like o Triple Negativo: representa el 10-20% de los cánceres de mama, les definen la ausencia de receptores estrogénicos/progestágenos y Her2 (denominados por ello como triples negativos), además de la presencia de indicadores de células basales /mioepiteliales ^{44,45,49}. Expresan genes normales de células epiteliales, incluyendo

citoqueratinas de alto peso molecular (CK5/6, CK17, P-cadherin y EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico), laminina, así como genes característicos del epitelio luminal (CK8/18 y Kit) pero con niveles más bajos que los luminales ^{52,53,54}. Cinco marcadores (ER, PR, Her2 o Erb2, EGFR y CK5/6) definen este subtipo por inmunohistoquímica con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100% ^{52,53,54}. Aparecen en edades tempranas, al diagnóstico presentan gran tamaño, afectación linfática y alto grado histológico, generalmente son ductales infiltrantes con necrosis tumoral y respuesta linfática estromal, son quimiosensibles ^{52,53,54}. La mutación p53 es frecuente, explicando la agresividad y el peor pronóstico. La mayoría de los cánceres de mama con mujeres portadoras de mutaciones de BRCA-1 (mutaciones en la línea germinal) pertenecen a este subtipo molecular ^{53,54}.

2.3.2.- Clasificación por receptores hormonales.

Cuando se diagnostica un cáncer de mama con biopsia del tumor, el médico debe analizar los factores pronósticos y predictivos de cada caso, para decidir el tratamiento adyuvante del que puede beneficiarse cada mujer⁴⁴. Siendo esencial la clasificación según la expresión de receptores tumorales:

- Expresión de receptores hormonales (RH). Presentar ER+ y/o PR+ es un factor de buen pronóstico y a la vez es un factor que predice la respuesta al tratamiento hormonal que se da tras finalizar la quimioterapia y puede durar entre 5 y 10 años ⁴⁴.
- Expresión o amplificación de Her2 o Erb2. El Her2+ o Erb2+ es un factor de mal pronóstico, hasta la llegada de la única terapia dirigida actualmente el fármaco anti-HER2, revirtiendo el mal pronóstico de estos tumores, la duración de la terapia es 1 año ⁴⁴.
- Cánceres de mama triple negativo (ER- PR- Her2-) son los que tienen el peor pronóstico, no se puede utilizar ni el tratamiento hormonal ni anti-Her2, siendo incierta la respuesta a la quimioterapia⁴⁴.

La importancia de la clasificación tumoral por el tipo de receptores es manifiesta en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama, pero existen otros factores pronósticos que deben ser tenidos en cuenta como son ⁴⁴:

- La edad, las pacientes jóvenes tienen peor pronóstico que las mayores ⁴⁴.
- El tamaño del tumor, cuando más grande es el tumor más probabilidades hay de recaída⁴⁴.
- Afectación de los ganglios axilares, cuanto mayor es el número de ganglios invadidos mayor es la probabilidad de recaída⁴⁴.

- Grado de diferenciación celular, cuanto menor es la diferenciación de un tumor peor es el pronóstico⁴⁴.
- La estadificación en el momento de diagnóstico.

2.3.3.- La estadificación de Cáncer de mama.

La estadificación precisa en mujeres con cáncer de mama tiene gran importancia, permiten el pronóstico preciso y muchas decisiones terapéuticas se basan en la clasificación TNM (tumor primario, ganglios regionales o nodos y metástasis). En los últimos 20 años las técnicas de estadificación han cambiado varias veces, siendo importante tener cautela en la comparación con series históricas. La estadificación actual es compleja y genera cambios notables en el pronóstico de acuerdo con las fases o estadios, en comparación con los sistemas previos ⁴⁵.

Agrupación de Estadios ⁵⁵

Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tumor primario (T) ⁵⁵

T0	No hay signos de tumor primario
TIS	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor <2 cm
T1a	Tumor >0.1 cm, pero <0.5 cm
T1b	Tumor >0.5, pero <1 cm
T1c	Tumor >1 cm, pero <2 cm
T2	Tumor >2 cm, pero <5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Extensión a la pared del tórax, inflamación, lesiones satélite, úlceras

Ganglios linfáticos regionales (N) ⁵⁵

PN0(i-)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales; negatividad de IHC (inmunohistoquímica)
PN0(i+)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales; positividad de IHC; ningún grupo de IHC es mayor 0.2 mm
PN0(mol-)	En la imagen histológica no hay metástasis de ganglios regionales; signos moleculares negativos (RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa contranscriptasa inversa)
PN0(mol+)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios regionales; signos moleculares positivos (RT-PCR)
PN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares o en los ganglios de la cadena mamaria interna con ataque microscópico detectado en la disección del ganglio centinela, pero no manifiesto clínicamente*
PN1mi	Micro-metástasis (>0.2 mm; ninguno mayor de 2 mm)
PN1a	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares
PN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no manifiesta clínicamente (la detección por imagen (se excluye la linfo-gammagrafía) o por exploración clínica)
PN1c	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no manifiesto clínicamente
PN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o clínicamente manifiesta en ganglios mamarios internos en ausencia de metástasis en ganglios axilares
PN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infra-claviculares o en ganglios mamarios internos ipsolaterales clínicamente manifiesto en presencia de uno o más ganglios axilares positivos o en más de tres ganglios axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en ganglios mamarios internos o en ganglios sub-carinales ipsolaterales

*Manifiesto clínicamente (si se acompaña de un número mayor de tres ganglios axilares positivos se clasifica a los ganglios mamarios internos como pN3b, y así refleja un mayor volumen tumoral)

Metástasis a distancia (M) ⁵⁵

- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia (incluye propagación a ganglios supraclaviculares ipsolaterales)

2.4.- Epidemiología del cáncer de mama:

El último informe publicado por la IARC, que es el organismo especializado para el cáncer de la OMS) es el GLOBOCAN 2012 ⁵⁶, siendo los más actualizados a nivel mundial

sobre incidencia, prevalencia (1,3 años y 5 años) y mortalidad por cáncer (los 28 tipos más frecuentes) de 184 países, el anterior informe se publicó en 2008. El informe supone una valiosa visión de lo que representa la carga del cáncer en el mundo, con información de población adulta (≥ 15 años), con datos globales de la población, también por países y regiones del mundo, según sexo y con predicciones hasta dentro de 20 años (calculadas considerando el envejecimiento y el crecimiento de la población) ^{44,56}.

Tabla 1.- Incidencia y prevalencia (1,3 años y 5 años) en el mundo y regiones OMS (Globocan 2012)⁵⁶.

	Inciden.	Prev 1 a	100.000	Prev 3a	100.000	Prev 5a	100.000
Mundo	1670848	1461445	56,3	4020908	154,8	6232108	239,9
África (AFR)	99680	82313	31,9	213428	82,6	317873	123,1
Américas (AMR)	408266	363665	98,6	1026008	278,1	1618170	438,7
Mediterráneo (EMR)	99265	85180	42,1	227871	112,6	347565	171,8
Europa (EUR)	494071	442008	113,8	1239203	318,9	1936362	498,3
S-E Asia (SEAR)	239476	195348	30,1	500315	77,0	734902	113,1
Pacífico Oeste (WPR)	329716	292668	40,1	813394	111,5	1276205	175,0

GLOBOCAN 2012 nos ofrece una importante información sobre el cáncer en España, considerando una población de 46771000 habitantes ⁵⁶. Los datos de Incidencia del cáncer en España en 2012 (excluyendo cáncer de piel no melanoma) muestran 215534 casos (128550 hombres y 86984 mujeres), de ellos 130707 casos (82348 hombres y 470759 mujeres) corresponden a pacientes ≥ 65 años (alrededor de 2/3 partes) y 85427 casos a menores de 65 años (46202 hombres y 39225 mujeres) ⁵⁶. Presentando una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1% ⁵⁶. La predicción para 2015 es de 227076 casos de cáncer (135954 hombres y 91122 mujeres), con un crecimiento de nuevos casos que se produce mayormente en la población ≥ 65 años, explicado fundamentalmente por el crecimiento de la población y su envejecimiento. Por sexos, la incidencia es mayor en hombres respecto de mujeres así como también lo es el incremento previsto para 2015 ⁵⁶.

Tabla 2.- Incidencia y prevalencia en diversas zonas y países de Europa (Globocan 2012) ⁵⁶

	Inciden.	Prev 1 a	100.000	Prev 3a	100.000	Prev 5a	100.000
IARC (24 países)	934.782	825.234	82,6	2.300.579	230,4	3.590.768	359,6
* (MENA)	81.986	69.952	46,1	187.655	123,6	286.860	189,0
Norte América	256.219	233.721	162,8	671.236	467,6	1.068.784	744,5
Canadá	23.420	21.613	146,9	61.833	420,3	98.091	666,8
Estados Unidos	232.711	212.108	164,7	609.403	473,2	970.693	753,7
Europa	458.714	412.258	125,8	1.159.520	353,9	1.814.572	553,8
U Europea (EU-28)	361.606	325.009	147,2	918.565	416,1	1.443.913	654,0
Europa Central y E	123.615	110.910	82,6	304.311	226,5	465.652	346,6
Norte de Europa	78.249	69.589	164,0	194.644	458,6	303.448	715,0
Dinamarca	5.224	4.785	205,0	13.344	571,6	20.714	887,4
Irlanda	2.899	2.625	145,2	7.302	403,9	11.316	625,9
Noruega	2.887	2.673	131,9	7.583	374,2	11.926	588,5
Suecia	6.624	6.046	151,5	17.315	434,0	27.428	687,4
Reino Unido	52.399	46.182	174,1	128.697	485,2	200.286	755,1
Sur de Europa	100.805	90.889	132,4	260.724	379,9	414.554	604,0
Italia	50.658	45.562	169,0	131.118	486,5	209.048	775,6
Grecia	4.934	4.325	87,4	12.440	251,4	19.827	400,7
Chipre	604	557	121,5	1.595	347,9	2.535	553,0
Malta	312	285	156,8	795	437,4	1.233	678,4
Portugal	6.088	5.440	114,7	15.390	324,6	24.284	512,2
España	25.215	22.887	113,4	65.622	325,1	104.210	516,2
Oeste de Europa	156.045	140.870	171,3	399.841	486,1	630.918	767,1
Francia	48.763	45.204	168,3	130.024	484,1	207.102	771,0
Alemania	71.623	63.347	173,8	178.049	488,6	279.045	765,7
Austria	5.254	4.575	122,9	12.953	348,0	20.522	551,4
Bélgica	10.337	9.308	202,1	26.310	571,4	41.418	899,4
Luxemburgo	360	348	159,4	996	456,2	1.588	727,4
Holanda	13.895	12.818	183,1	36.485	521,3	57.493	821,4
Suiza	5.750	5.270	156,6	15.024	446,4	23.750	705,6

*MENA: Oriente Medio y Norte de África

Los cinco cánceres más frecuentes en España en 2012 por orden del mayor a menor frecuencia en hombres son próstata, pulmón, colorrectal, vejiga y estomago en hombres, mientras en las mujeres son mama, colorrectal, cuerpo de útero, pulmón y ovario; no diferenciando por género colorrectal, próstata, pulmón, mama y vejiga. El cáncer de mama es el primero en las mujeres y el cuarto en la población en general ^{56,57}.

La mortalidad por cáncer en España en 2012 fue de 102.762 casos de muertes (63.579 hombres y 39.183 mujeres), de ellos 76.088 casos (46.900 hombres y 29.188 mujeres) corresponden a personas con ≥ 65 años (casi 3/4 partes) y 26.674 casos a menores de 65 años (16.679 hombres y 9.995 mujeres), con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes por año, así como un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2% ^{56,57,58}. La predicción para 2015 es de 108.390 muertes por cáncer (67.129 hombres y 41.261 mujeres), con un crecimiento mayor para la población ≥ 65 años (80.380 casos frente a 28.010 casos en menores de 65 años), por

sexos, la mortalidad es mayor en hombres respecto de mujeres así como el incremento previsto para 2015 ^{56,57,58}.

La prevalencia de cáncer a 5 años en España en 2012 es de 581.688 casos, con una tasa de 1.467,6 casos por 100.000 habitantes ^{56,59}. La prevalencia a 3 años es de 389.498 casos y la prevalencia a 1 año es de 15.1257 casos ⁵⁶.

La incidencia de cáncer en España en hombres en 2012 se encuentra entre las más altas respecto del resto del mundo (similar al resto de los países más desarrollados, superior a la tasa mundial), siendo la tendencia de la Incidencia del cáncer aumentar lentamente, pudiendo explicarse por el crecimiento de la población y su envejecimiento, mientras que la tendencia de la mortalidad ha sido disminuir a partir de los años 90, encontrándose en tasas similares a las de los países más desarrollados, pudiendo explicarse por los avances en diagnóstico precoz y en terapias más eficaces ^{56,57,58}.

La Incidencia de cáncer en España en mujeres en 2012 es algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la tasa de los países más desarrollados, siendo la tendencia de la Incidencia del cáncer en España aumentar, pero en las últimas dos décadas se ha estabilizado, mientras la tasa de mortalidad en mujeres en España en 2012 presenta una tendencia a disminuir y es similar a la de los países más desarrollados ^{56,57,58}.

A nivel mundial en el año 2012, el cáncer con mayor incidencia (13%) y mortalidad (19,4%) es el de pulmón (13% de todos los canceres), el cáncer de mama es el que presenta la mayor prevalencia a 5 años (19,2%) ^{56,57,58}. En España en 2012 los datos siguen esas tendencias, destacan en ambos sexos el cáncer colorrectal con la mayor incidencia (15%), el cáncer de pulmón con la más alta mortalidad (20,6%), y el cáncer de mama con la más alta prevalencia a 5 años (17,9%) ⁵⁶.

Se estima que el cáncer de mama en España año 2012 presenta unos 25215 casos nuevos en todas las edades, un 11,7 % y 67,3 casos nuevos por 100.000 (ASR), 6075 defunciones en todas las edades un 5,9% y 11,9 defunciones por 100.000 (ASR), una prevalencia de 5 años en población adulta de 104.210 casos un 17,9% y 516,2 casos por 100.000 ^{56,57,58,59}.

Si observamos únicamente a las mujeres, observamos como la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años entre todos los tipos de canceres es para el cáncer de mama (29%, 15,5% y 40,8%, respectivamente) ⁵⁶.

En el Informe de Salud 2013 sobre Indicadores de la Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) aporta datos sobre cambios en las tasas de mortalidad por cáncer entre 1990 y 2011 en diversos países, en España muestra que se ha

producido un descenso del 13%, similar a la media (un descenso del 15%) de los países de la OECD, aunque muy inferior a otros países europeos: Finlandia, Italia y Reino Unido con un descenso 20%, Alemania un 21%, Bélgica un 22%, República Checa un 25%, Luxemburgo un 27% y Suiza un 28% o Estados Unidos con un descenso del 23% en mortalidad ⁶⁰.

2.5.- Factores de riesgo para el cáncer de mama

La comunidad científica ha mostrado como se hereda una alta susceptibilidad a padecer cáncer, sin embargo la herencia sólo representa una pequeña proporción de los casos. Si bien todas las personas presentan una mayor o menor susceptibilidad a diversas enfermedades, la mayor parte de los cánceres en adultos son causados principalmente por factores ambientales. Esto significa que la mayoría de los cánceres, al menos en teoría, pueden prevenirse ⁶¹. La causa o causas que producen un cáncer de mama todavía no están claras, sin embargo sí se han identificado numerosos factores de riesgo asociados al cáncer de mama.

2.5.1.- La edad

La edad es el principal factor de riesgo para padecer cáncer de mama, el riesgo se incrementa con la edad ⁴⁴. Mostrando una curva de incidencia que aumenta entre los 30 - 70 años y que tienden a decrecer suavemente tras los 80 años ⁶². También padecen cáncer de mama las jóvenes, aproximadamente un 15-20% del total se diagnostican antes de los 50 años, siendo la mutación cromosómica tipo BRCA1 y BRCA2 la más frecuente ⁶¹.

2.5.2.- Menarquia, menopausia, partos y abortos

El tejido mamario se desarrolla en respuesta a diversas hormonas: estrógenos, progesterona y factores de crecimiento; siendo la pubertad, el embarazo y la lactancia los principales periodos de desarrollo glandular, atrofiándose el tejido tras la menopausia ⁶¹. La menarquia temprana, la menopausia tardía, no tener hijos, o tener el primer embarazo a término tardío incrementan el riesgo de cáncer de mama ^{63,64}. La edad en la que se desarrollan los senos y se instaura la menopausia están bajo la influencia de la nutrición, las dietas ricas energéticas promueven una pubertad precoz y una menopausia tardía, mientras que las pobres energéticas retrasan la pubertad y adelantan la menopausia ⁶⁵. La aparición temprana de la primera regla se asocia con un incremento del riesgo ⁶⁶, variando desde una disminución de un 10% cada dos años de retraso ⁶⁶, a un 23% en la menarquía después de cumplir los 15 años comparadas con la menarquía en menores de 12 años ⁶⁷; sin embargo en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, Clodizt no encontró efectos nocivos atribuibles a la menarquia temprana en relación al

cáncer de mama ⁶⁸. Una revisión con 21 estudios, observó una reducción de riesgo del 9% (IC 95% 7-11%) por cada año adicional en la menarquía en los cánceres de mama que aparecen antes de la menopausia y del 4% (IC 95% 2-5%) para los cánceres de mama en la postmenopausia ⁶⁹.

La menopausia tardía o el uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia aumentan el riesgo de cáncer de mama ⁴⁴. Brinton mostró una disminución del riesgo de 20% en menopáusicas <45 años respecto a >54 años, con cada año que se retrasa la menopausia se incrementa el riesgo en un 4% ⁶⁷, Colditz en Nurses' Health Study, observó en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama como la menopausia tardía no incrementa significativamente el riesgo ⁶⁸.

El meta-análisis de Ewertz muestra que una mujer con un primer embarazo a término pasados los 35 años tiene un RR 1,5 de padecer cáncer de mama en comparación con una embarazada antes de los 20 años ⁷⁰, Trichopoulos observó un aumento del riesgo del 3,5% por cada año más cumplido en su primer embarazo a término ⁷¹. Un meta-análisis de 47 estudios, presentó una disminución significativa en el riesgo del 7% ($p < 0,0001$) por cada nacimiento; si se añade la edad de la madre, se obtiene que cuanto más joven sea la embarazada mayor es la disminución del riesgo del 3 % por año más joven ($p < 0,0001$) ⁷².

Beral en un meta-análisis no halló incremento de riesgo para cáncer de mama, tanto para los abortos espontáneos RR 0,98 (IC 95% 0,92-1,04) como para las interrupciones del embarazo RR 0,93 (IC 95% 0,89-0,96) ⁷³. El estudio European Prospective Investigation of Cancer (EPIC) tampoco se observó un incremento del riesgo por la interrupción voluntaria del embarazo RR 0,95 (IC 95% 0,87-1,03) ni en abortos espontáneos RR 1,07 (IC 95% 0,99-1,14) ⁷⁴.

2.5.3.- Lactancia materna

La lactancia materna se considera un factor de protección, asociado a una mayor diferenciación de las células mamarias y una menor exposición a las hormonas sexuales endógenas durante la amenorrea que acompaña a la lactancia ⁶¹.

Las diferencias encontradas son dependientes de la situación social, cultural y el nivel de desarrollo económico de los países, como muestra dos estudios, Nurses' Health Study (EEUU) no encontró efecto beneficiosos para la lactancia, señalando que sólo un 6% de la muestra realizó lactancia materna más de 12 meses ^{75,76}, frente a un estudio chino, que obtiene una reducción del riesgo del 64% en mujeres con 10 años acumulados de lactancia, indicando como la mitad de la muestra amamantó como mínimo 3 años ⁷⁷.

Un meta-análisis de 47 estudios en 30 países, mostró como el riesgo disminuye un 4,3% ($p < 0,0001$) cada 12 meses de lactancia, no siendo modificado el resultado por el estado menopáusico ni otros cofactores ⁷².

El grupo de expertos de la World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007 en un meta-análisis de 37 estudios casos- controles, incluyendo a pre y postmenopáusicas, encontraron una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama para 5 meses lactancia OR 0,98 (IC 95% 0,97-0,98) ⁶¹; concluyendo que la evidencia de que la lactancia protege contra el cáncer de mama es convincente ⁶¹.

2.5.4.- Anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva

Un meta-análisis analizó 54 estudios, encontrando un RR 1,07 global y un RR 1,24 (IC 95% 1,15-1,33) durante 10 años tras el consumo de anticonceptivos, no encontrando aumento del riesgo pasados los 10 años tras el cese⁷⁸. Otro meta-análisis posterior de casos-controles, detectó un incremento significativo del riesgo OR 1,19 (IC 95% 1,09-1,29), incrementando el riesgo con el consumo de anticonceptivos orales durante más de 4 años antes del primer embarazo a término OR 1,52 (IC 95% 1,25-1,82) ⁷⁹. Hunter en Nurses' Health Study encontró un incremento del riesgo durante el tratamiento anticonceptivo RR 1,33 (IC 95% 1,03-1,73), desapareciendo el riesgo tras 4 años de cese de tratamiento ⁸⁰. Un meta-análisis con 2.855 casos con mutaciones BRCA1/2, encontró un aumento del riesgo no significativo con el consumo de anticonceptivos RR 1,13 (IC 95% 0,88-1,45), siendo independientes los resultados de la duración del tratamiento y el tiempo tras el cese, únicamente se detectó un riesgo significativo con las píldoras prescritas antes de 1975, atribuyéndolo al efecto dosis de los anticonceptivos de esas épocas ⁸¹.

Un meta-análisis de 21 países con 17.949 casos y 35.916 controles postmenopausia, obtiene un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama por el uso del tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS) RR 1,14, variando en función de la duración del tratamiento: para 5-9 años un RR 1,31, para 10-14 años un RR 1,24 y para > 15 años un RR 1,5, desapareciendo el incremento del riesgo al suspender la THS⁸². En un estudio de cohortes (MGEN) con 54548 menopáusicas tratadas 7 años de media con THS, con 1.526 casos; observó como el tratamiento con estrógenos incrementa significativamente el riesgo RR 1,29 (IC 95% 1,02-1,65), al igual que los estrógenos asociados a progestágenos, excluyendo la didrogesterona RR 1,69 (IC 95% 1,5-1,91), incrementándose el riesgo a partir del segundo año de tratamiento (THS), lo que confirma el efecto de aceleración de crecimiento de algunos cánceres preexistentes por la THS ^{83,84}.

En Israel se siguieron a 5788 mujeres tratadas con inductores de ovulación por infertilidad, no observándose un exceso de aparición de riesgo de cáncer de mama RR 1,1 (IC95% 0,9-1,4), el riesgo más alto sin llegar a ser significativo fue en las tratadas con clomifeno RR 1,4 (IC 95% 1,0- 1,8) ⁸⁵. Mientras Nurses' Health Study muestra una disminución significativa del riesgo de cáncer de mama, tanto para mujeres infértiles por problemas ováricos RR 0,75 (IC 95% 0,59-0,96), como en infértiles en tratamiento hormonal RR 0,6 (IC 95 0,42-0,85), incluso las tratadas con clomifeno RR 0,42 (0,25-0,73) ⁸⁶. Un meta-análisis indica que el tratamiento no incrementa el riesgo de cáncer de mama, pero subrayando la heterogeneidad de los estudios y la poca duración del seguimiento para obtener certezas absolutas ⁸⁷.

2.5.5.- Talla

Van der Brandt describe un riesgo duplicado en las mujeres con > 1,75 m de altura comparadas con las de <1,55 m (p<0,001) ⁸⁸. El grupo de expertos de la World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007 realizó dos meta-análisis: primero con 14 estudios de cohorte, obteniendo por cada 5 cm más de altura un incremento del 9% de riesgo de cáncer de mama RR 1,09 (IC 95% 1,07-1,12), segundo con 25 estudios casos-contróles mostrando un 3% de aumento de riesgo por cada 5 cm más de altura OR 1,03 (IC 95% 1,01-1,04) ⁶¹. Van der Brandt en un análisis combinado con más de 4.300 casos de 7 estudios de cohortes, mostró un 7% de aumento de riesgo significativo en postmenopáusicas por cada 5 cm más de altura RR 1,07 (IC 95% 1,03-1,12), en las premenopáusicas en base a su altura no encontró incremento significativo de riesgo ⁸⁹.

2.5.6.- Obesidad.

La obesidad es un factor de riesgo para el cáncer de mama atendiendo al estado menopáusico, Van der Brandt en un estudio conjunto obtuvo un 14% de disminución de riesgo por cada 5 kg/m² de incremento de IMC en las pre-menopáusicas y un 9% de incremento de riesgo por cada 5 kg/m² de incremento de IMC en las post-menopáusicas ⁸⁹. Otro análisis conjunto de 53 estudios casos-contróles, obtuvo un incremento del riesgo del 19% por cada 5 kg/m² que aumenta el IMC en las post-menopáusicas ⁹⁰. Un meta-análisis de 23 estudios encontró en los estudios de cohortes como el sobrepeso pre-menopáusico induce una reducción significativa del riesgo RR 0,7 (IC 95% 0,54-0,91) y no significativa en los estudios retrospectivos RR: 0,8 (IC 95% 0,76-1,02) ⁹¹. El estudio MGEN con 3491 casos, observó como el volumen de la silueta corporal a los 8 años esta inversamente relacionado con el riesgo significativo de cáncer de mama RR 0,73 (IC 95% 0,53-0,99), en la pubertad el riesgo también disminuye pero no significativamente RR 0,82 (IC 95% 0,66-1,02)⁹². Un meta-análisis en post-menopáusicas obtuvo un incremento del riesgo del 16%

por 5kg/m² de aumento en el IMC, encontrando un efecto meseta con las grandes obesidades, por más que se incremente el IMC no aumenta más el riesgo ⁹³. El grupo de expertos de la World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007, concluye afirmando que la obesidad pre-menopáusica disminuye el riesgo y la post-menopáusica incrementa el riesgo de cáncer de mama, con clara relación dosis-respuesta, aportando evidencia convincente de como una mayor adiposidad corporal es una de las causas del cáncer de mama ⁶¹.

Un estudio caso-control sueco con mujeres de 50 a 74 años observó como el efecto protector del sobrepeso estaba presente hasta los 18 años, por el contrario las mujeres que ganaban ≥30 kilos a partir de los 18 años mostraban un mayor riesgo de cáncer de mama OR 2,02 (IC 95% 1,2-3,48) en comparación con las que mantuvieron el peso ⁹⁴. Un meta-análisis en 2002 estudió la proporción cintura-cadera, encontrando un incremento del riesgo debido a la acumulación de grasa en la cintura, RR 1,62 (IC 1,28-2,04), señalando que la distribución de las grasas pudiera ser más importante que el sobrepeso en sí ⁹⁵. El grupo de expertos de la World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007, concluye que la obesidad abdominal es una causa probable de cáncer de mama posmenopáusico, aunque hay cierta incoherencia ⁶¹.

El grupo de expertos de la World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007, realizó un meta-análisis con 4 estudios de cohortes, mostrando como un mayor peso al nacer, incrementa el riesgo significativamente de cáncer de mama en mujeres pre-menopáusicas RR 1,08 (IC 95% 1,04-1,13), concluyendo que un mayor peso al nacimiento o los factores que conducen a incrementar el peso perinatal son probablemente una de las causas de cáncer de mama antes de la menopausia ⁶¹.

2.5.7.- Actividad física

La actividad física protege contra el sobrepeso, el aumento del peso y la obesidad, protegiendo contra los tipos de cáncer cuyo riesgo se ve incrementado con esos factores. Un meta-análisis que agrupa a 19 estudios de cohorte y 29 caso-control, detectan una reducción importante del riesgo de cáncer de mama post-menopausia, siendo menor la reducción en la pre-menopausia, obteniendo una reducción 6% (3-8%) del riesgo de cáncer de mama por hora de actividad física a la semana ⁹⁶. El grupo de expertos de la World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007, analizó diversos estudios sobre el ejercicio físico, teniendo en cuenta la actividad física total, la ocupacional y la recreativa, concluyendo que hay amplia gama de evidencia de disminución del riesgo de cáncer de mama tras la menopausia en mujeres con niveles más

altos de actividad física, aunque con cierta heterogeneidad, probablemente la actividad física protege contra el cáncer de mama postmenopáusico ⁶¹.

2.5.8.- Dieta y Nutrición

Los seres humanos, como el resto de los seres vivos, necesitan, además de agua, una variada y equilibrada alimentación. Una dieta correcta debe contener cantidades adecuadas de proteínas, lípidos, glúcidos, vitaminas y minerales. La base de una buena nutrición reside en el equilibrio, la variedad y la moderación de nuestra alimentación. Pero la alimentación moderna urbana es muy a menudo desequilibrada y desestructurada.

El consumo de proteínas binomio carne-pescado. Un estudio combinado no mostró ninguna asociación entre el consumo de carne roja, carne blanca o productos lácteos y el cáncer de mama ⁹⁷. El estudio EPIC tampoco ha detectado ninguna relación con la carne ⁹⁸, además no ha demostrado ningún beneficio entre el consumo alto de pescado comparado con el bajo en relación al cáncer de mama HR 1,01 (0,99-1,02) ⁹⁹. Respecto a la forma de cocinar la carne, un estudio ha demostrado que las carnes muy cocinadas incrementan el riesgo ¹⁰⁰. Un meta-análisis no encontró asociación significativa entre el consumo de leche RR 1,12 (IC 95% 0,88-1,23), el consumo de queso RR 1,26 (IC95% 0,96-1,66) y el cáncer de mama ¹⁰¹, el estudio EPIC obtuvo resultados similares ⁹⁸.

Se ha descrito un aumento del riesgo significativo de cáncer en consumos importantes de bebidas azucaradas OR 2,6 (IC 95% 1,2-5,8)¹⁰². Un estudio realizado en Italia ha observado como la pacientes con cáncer de mama presentaban un índice glucémico elevado comparado con los controles OR 1,36 (IC 95% 1,14-1,64)¹⁰³. Un estudio caso-control en Nueva York (1.434/1.440) encontró una asociación entre el consumo alto de postres y cáncer de mama OR 1,55 (IC 95% 1,23-1,96) comparando el cuartil más alto de consumo con el menor; siendo la asociación más fuerte entre las pre-menopáusicas (OR 2,00 IC 95%: 1,32 -3,04) que en las post-menopáusicas OR 1,40 (IC 95 %: 1,07 -1,83) ¹⁰⁴.

El estudio EPIC con 6502 casos, 8 años de seguimiento no ha demostrado ninguna asociación entre la vitamina C, E y el β -caroteno con el riesgo de cáncer de mama ¹⁰⁵.

El punto de partida, para el estudio de las grasas, es la asociación entre el consumo nacional de materias grasas por individuo y la mortalidad por cáncer de mama ¹⁰⁶. Un meta-análisis de 12 estudios casos-control, encontró para un aumento de 100 g/día en consumo de materias grasas un RR 1,35, siendo el riesgo significativo en mujeres postmenopáusicas (RR 1,48) pero no en mujeres pre-menopáusicas (RR 1,13)¹⁰⁷. En Nurses' Health Study no se encontró incremento de riesgo de cáncer de mama relacionado con el alto consumo de materias grasas durante el periodo escolar, teniendo en cuenta lo

difícil que es estudiar estos aspectos en la infancia tanto de forma retrospectiva como prospectiva ¹⁰⁸. El meta-análisis de Boyd con 14 estudios cohortes y 31 casos-control, encontró como el consumo de grasas incrementa el riesgo siendo significativo RR 1,13 (IC 95% 1,03-1,25) ¹⁰¹. El estudio EPIC no detectó ninguna asociación significativa con las materias grasas HR 1,02 (IC 95% 0,99-1,04), ni con los ácidos grasos mono-insaturados y poli-insaturados, encontrándose un ligero aumento en el riesgo con los saturados sin llegar a ser significativo ¹⁰⁹. El estudio E3N-EPIC se centró principalmente en los ácidos grasos trans-mono-insaturados (presentes en preparados industriales) observando un aumento de riesgo de cáncer de mama asociado a los elevados niveles plasmáticos de ácidos grasos OR 1,75 ¹¹⁰. El grupo de expertos de la World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007, indica como los niveles elevados de estrógenos tras la menopausia se asocia con cáncer de mama y que una dieta alta en grasas incrementa la producción de estrógenos, pero las pruebas halladas en los estudios epidemiológicos muestran efectos inconsistentes; mostrando una escasa evidencia de pruebas que permita sugerir que el consumo de grasa sea una de las causas de cáncer de mama tras la menopausia ⁶¹.

Gandini realizó un meta-análisis respecto al consumo de verduras (17 estudios) y frutas (12 estudios) asociado al cáncer de mama, detectando una reducción significativa del riesgo en el consumo elevado de verduras RR 0,75 (IC 95% 0,66-0,85), por el contrario en el caso de la fruta no se demostró una modificación del riesgo RR 0,94 (IC 95% 0,79-1,11)¹¹¹. Una revisión de 8 estudios de cohortes, 7.377 casos, no halló beneficio significativo al comparar los altos y los bajos consumos de frutas RR 0,93 (IC 95% 0,86-1,00) y verduras RR 0,96 IC 95% 0,89-1,04) ¹¹². El estudio EPIC con 3659 casos, no encontró ninguna asociación entre un alto consumo de frutas y verduras y una reducción del riesgo: verduras RR 0,98, frutas RR 1,09, zumos de frutas y verduras RR 1,05 ¹¹³.

Este enfoque de analizar nutriente por nutriente, empieza a cambiar y empiezan a realizar otros enfoques versados en la calidad alimenticia en general. En Europa el estudio E3N-EPIC ha comparado dos tipos de alimentación predefinidos como occidental y mediterráneo, detectando un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama en el perfil occidental HR 1,2 (IC 95% 1,03-1,38), en los cánceres dependientes de hormonas y en mujeres delgadas (IMC < 25) ¹¹⁴.

2.5.9.- Radiación

Tras la explosión de las bombas atómicas en Japón el papel de las radiaciones ionizantes ha quedado definido ¹¹⁵, también se ha demostrado en las mujeres sometidas a múltiples radiografías en el seguimiento de su tuberculosis ¹¹⁶ y de la escoliosis ¹¹⁷. La

exposición a radiación ionizante (rayos X), especialmente en la pubertad, aumenta el riesgo, incluso en pequeñas dosis, se ha encontrado un aumento significativo de riesgo en mujeres sometidas a irradiación de cuero cabelludo cuando eran niñas entre 5-9 años, sufriendo en las mamas una exposición de baja dosis de radiación de aproximadamente 16 mGy ¹¹⁸, en otro estudio se detectó un incremento del riesgo en las radiadas en la infancia por hemangiomas, observando un efecto de dosis lineal y aumento de riesgo con el tiempo ¹¹⁹. Se ha descrito el efecto perjudicial de la mamografía, estimando que en 100000 mujeres sometidas a una mamografía al año, durante 10 años a partir de los 40 años, existiendo al menos un sobre-riesgo de 8 fallecimientos de cáncer de mama ¹²⁰. Un meta-análisis apoya una relación dosis-respuesta lineal, incluso hasta dosis tan bajas como 100 mSv. Sin embargo, la magnitud del riesgo por dosis unitaria depende del momento en que ocurre la exposición a la radiación: la exposición antes de la edad de 20 años lleva el riesgo más grande ¹²¹.

3.- El alcohol como factor de riesgo de cáncer de mama

3.1.- Estudios pioneros de alcohol y cáncer de mama.

El consumo de alcohol se ha asociado con diferentes tipos de cáncer, incrementando el riesgo según aumenta el consumo, presentando clara evidencia en los cánceres de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago ¹. Las primeras conclusiones acerca de la asociación entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama surgieron hace más de 20 años, en el transcurso del tiempo se han realizado numerosos estudios, acumulado pruebas y dado diversas respuestas de salud pública ^{1,61} destacando los siguientes estudios pioneros:

El Nurses Health Study (EEUU), con 89.538 enfermeras de 34-59 años, mostró como el consumo de 5-14 g-alcohol/ día obtenía un riesgo significativo RR 1,3 (IC 95% 1,1-1,7) y el consumo de ≥ 15 g-alcohol/ día un riesgo significativo RR 1,6 (IC 95% 1,3-2), además entre las mujeres <55 años, sin otros factores de riesgo para cáncer de mama el consumo de ≥ 15 g alcohol/ día presenta un riesgo RR 2,5 (IC 95% 1,5-4,2), concluyendo que el alcohol es un factor de riesgo para el cáncer de mama¹²².

Howe realizó un meta-análisis con 6 estudios casos-control (1575/1974), observando un riesgo significativo de cáncer de mama entre las consumidoras de ≥ 40 g-alcohol/día RR 1,69 (IC 95% 1,19-2,4) en comparación con las mujeres abstemias, asociación que no se debía a otros factores como el total de calorías, y el consumo de grasa, fibras o vitamina C¹²³.

Al comienzo de los noventa, Longnecker realizó un meta-análisis (38 estudios), comparadas con las abstemias, las mujeres que consumen muestran una asociación significativa con cáncer de mama, así para 1 bebida/día (10 g-alcohol/día) obtienen un riesgo de 1,1 (IC 95% 1,1-1,2); para 2 bebidas/día un riesgo de 1,2 (IC 95% 1,1-1,3); y para ≥ 3 bebidas/día un riesgo de 1,4 (IC 95% 1,2-1,6), mostrando una fuerte relación dosis-respuesta. En comparación con las abstemias, el consumo diario de una bebida alcohólica se asocia a un incremento del 11% de riesgo de cáncer de mama (IC 95% 7-16%)¹²⁴.

Un análisis conjunto de 6 estudios prospectivos en 4 países con 322.647 mujeres y 4.035 casos, presentó un incremento significativo de riesgo, con una tendencia dependiente de la dosis entre el consumo de alcohol y riesgo de cáncer de mama, señalando un RR 1,09 (IC 95% 1,04-1,13) asociado para un incremento de consumo de 10 g-alcohol/día¹²⁵.

En un análisis combinado de 53 estudios con 58.515 casos y 95.067 controles, observaron como en comparación con las abstemias, el consumo es un factor de riesgo significativo para el cáncer de mama, obteniendo un riesgo para la ingesta de 35-44 g alcohol/día de 1,32 (IC 95% 1,19-1,46 $p < 0,00001$) y para la ingesta de ≥ 45 g alcohol/día 1,46 (IC 95% 1,33-1,61 $p = 0,00001$). El riesgo relativo de cáncer de mama se incrementaba en un 7,1% ($p = 0,0001$) por cada 10 g-alcohol/día que aumentaba el consumo diario, siendo similar el riesgo en fumadoras y en no fumadoras¹²⁶.

En 1969, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) inició un programa con el fin de evaluar el riesgo carcinogénico de los productos químicos, produciendo una serie de monografías, el programa inicial se amplió para incluir la exposición a mezclas complejas de sustancias químicas relacionadas con determinados hábitos humanos (alcohol, tabaco,...) y la exposición a radiación y virus³². La evaluación, de la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer, fue realizada por la IARC en 1988, basándose en los resultados de 1 de 4 estudios prospectivos y 7 de 13 estudios casos-control¹²⁷. Debido al creciente cuerpo de evidencia científica acerca del consumo de alcohol como factor de riesgo del cáncer, fue necesario la formación de un Grupo de Trabajo para evaluar todas las pruebas, reuniéndose en febrero de 2007¹²⁸. El Grupo analizó más de 100 estudios, obteniendo una asociación significativa y un patrón dosis-respuesta alcohol-cáncer de mama, mostrando como el consumo 50 g-alcohol/día presenta un riesgo relativo de 1.5 en comparación con las abstemias y el consumo de ≥ 18 g-alcohol/día se asocia significativamente con el riesgo de padecer cáncer de mama¹²⁸.

En un estudio de cohorte con más de 95.000 mujeres (Kaiser Foundation Health Plan of Northern California), se observó como la incidencia de cáncer de mama era mayor entre las mujeres que consumían alcohol, reseñando que California es la zona con mayor consumo de EEUU, más del 80% de la población consume alcohol. La ingesta de ≥ 3 bebidas/día (5,2% del total), incrementan significativamente el riesgo de cáncer de mama RR 1,4 ($p=0,035$) en comparación con las abstemias¹²⁹.

No todos los estudios pioneros confirmaron la asociación alcohol-cáncer de mama, en la revisión del estudio de Framingham de la cohorte original con 2764 mujeres (221 casos) y la cohorte de descendencia 2284 mujeres (66 casos), observaron tras combinarlas, como el consumo de alcohol no incrementa el riesgo de cáncer de mama independientemente de la cantidad ingerida <5 g/día un RR 0,8 (IC 95% 0,6-1,1), 5-15 g/día un RR 0,7 (IC95% 0,5-1,1) y >15 g/día un RR 0,7 (IC95% 0,5-1,1) y del tipo de bebida consumida ¹³⁰.

Vaeth, en un estudio en Detroit con 920 casos (40-84 años), mostró como el cáncer de mama era más frecuente entre las consumidoras habituales que en las ocasionales o abstemias, las habituales tienen 1,45 veces más de riesgo de padecer cáncer de mama que las ocasionales, pero sin llegar a ser significativo, además un consumo elevado de alcohol contribuye a acelerar el crecimiento del tumor una vez el cáncer de mama está presente ¹³¹.

Martín-Moreno realizó un estudio casos-control (762/988) en 5 regiones españolas, observando una asociación significativa entre consumo de alcohol y cáncer de mama, con niveles de alcohol moderado (< 8 g/día) se incrementaba un 50% el riesgo de cáncer comparado con las abstemias, en consumos de > 20 g/día se incrementa el 70% el riesgo RR=1,7 (IC 95% 1,3- 2,3) ¹³².

Los resultados señalaban al consumo de alcohol moderado como factor de riesgo para el cáncer de mama, lo que llevo consigo una respuesta del sistema de salud pública, en la tercera revisión del Código Europeo (año 2003), se realizaron modificaciones, recomendando en el punto 5 que “Si bebe alcohol, ya sea vino, cerveza o bebidas de alta graduación, modere el consumo a un máximo de dos consumiciones o unidades diarias, si es hombre, o a una, si es mujer” añadiendo “Existen pruebas convincentes de que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colorrectal y mama. Además, el riesgo tiende a incrementarse con la cantidad de etanol ingerido” ¹³³.

3.2.- Alcohol y mortalidad por cáncer de mama

El cáncer de mama en España (2012) fue el responsable de 6.075 defunciones en todas las edades un 5,9% y una tasa de 11.9 defunciones por 100,000 habitantes ^{56,57,58,59}. La mortalidad indica gravedad, motivo por el que se realizaron un número importante de estudios con el fin de estudiar la probable asociación entre consumo y gravedad, o consumo y mortalidad por cáncer de mama.

El estudio de Thun mostró como la mortalidad era un 30% más elevada entre las mujeres que consumían ≥ 1 bebida-alcohol/día comparadas con las abstemias RR 1,3 (IC 95% 1,1-1,6) ¹³⁴. Feigelson en un estudio de cohortes "Cancer Prevention Study (PP)-II", con 242.010 mujeres, 1.442 casos en 14 años, observó cómo con < 1 bebida/día se asociaba un aumento significativo del 30% en mortalidad por cáncer de mama en postmenopáusicas en comparación con las no bebedoras RR = 1,3 (IC 95 %1,1-1,6) ¹³⁵. Un estudio ecológico de 65 condados en China encontró una asociación significativa entre el consumo de alcohol y la mortalidad por cáncer de mama ¹³⁶. Respecto al consumo moderado de alcohol en hombres, los datos muestran una reducción en la mortalidad general debido a la reducción del riesgo de la enfermedad coronaria, niveles similares de consumo en mujeres incrementa el riesgo de cáncer de mama y la mortalidad, observando en las mujeres que consumen ≥ 30 g-alcohol/día un incremento significativo del riesgo en mortalidad por cáncer de mama RR 1,19 (IC 95% 1,02-1,3) ¹³⁷. Un estudio canadiense NBSS (The National Breast Screening Study) encontró diferencias en el riesgo de mortalidad atendiendo al tipo de bebidas, la cerveza no incrementa el riesgo, las bebidas espirituosas disminuyen el riesgo de mortalidad para un consumo de > 10 g-alcohol/día HR 0,95 (IC 95% 0,92-0,98), mientras el consumo de vino > 10 g-alcohol/día incrementa en un 15% la mortalidad significativamente; atendiendo al consumo total de alcohol obtiene un incremento significativo de mortalidad en los consumos de 10-20 g-alcohol/día HR 1,04 (IC 95% 1,01-1,07) y > 20 g-alcohol/día HR 1,06 (IC 95% 1,03-1,10) ¹³⁸. Un estudio ecológico en 10 países de la Unión Europea en los 90, encontró como el consumo incrementa el riesgo de mortalidad para cáncer de mama, el coeficiente de correlación de la puntuación para mortalidad por consumo alcohol ajustada por edad para el cáncer de mama fue +0,72 (p=0,02) ¹³⁹.

Flatt en EEUU siguió a 3.088 casos previamente tratados de cáncer de mama, ningún tipo de consumo de alcohol se asoció significativamente con la reaparición del cáncer; concluyendo que la ingesta de alcohol, independientemente del peso corporal, no hace aumentar el riesgo de reaparición del cáncer de mama o la mortalidad en las mujeres previamente diagnosticadas de cáncer de mama ¹⁴⁰. Holm en Dinamarca siguió a

1.052 casos, encontrando una asociación significativa entre el consumo de alcohol tras el diagnóstico y la recurrencia del cáncer seis años después al comparar el consumo >2 unidades/día con ≤ 1 unidad/día HR 1,65 (IC95 % 1,02-2,67); mostrando el mismo resultado con el consumo acumulado de alcohol > 40 años comparado con ≤ 10 años HR 2,02 (IC 95% 1,06-3,85)¹⁴¹. Respecto a la mortalidad sugieren, que el consumo incrementa el riesgo sin ser significativo, concluyendo que además de ser un factor de riesgo, una elevada ingesta de alcohol tras el diagnóstico parece tener un efecto negativo sobre el curso de la enfermedad ¹⁴¹.

3.3.- Alcohol en la génesis del cáncer de mama.

El alcohol es un agente débil acumulativo de cáncer de mama y promotor del tumor ^{36,142} el consumo de alcohol puede originar cáncer de mama por diversos mecanismos, destaca la mutagénesis originada por el acetaldehído, metabolito hepático del etanol y factor cancerígeno crónico ^{6,33,35,36,37,38,39}.

Los metabolitos derivados del etanol pueden generar aductos de ADN y proteínas ^{6,33,37,38,40}, incrementar el potencial metastásico de células cancerígenas ^{6,33,38}, aumentar el ciclo de la adenosina monofosfato, modificar los canales celulares de potasio y la modulación de la expresión genética, alterando la prolactina y los biomarcadores de estrés oxidativo ^{6,33,35} además de interferir con el estrógeno alterando los niveles de hormonas e influir en los receptores de estrógeno ^{6,33,35,37,38,40,41}. El alcohol afecta al metabolismo de carbono y negativamente a los niveles de folato y ácido fólico perturbando a su vez, la metilación y la síntesis de ADN, que lleva a la carcinogénesis ^{6,33,36,37,38,39}; siendo todos los efectos dependientes de la cantidad de alcohol consumida ^{6,33,35,36,37,38}. Otro mecanismo por los cuales el alcohol estimula carcinogénesis incluyen la inducción del citocromo P-450E1, la cual se asocia con una mayor producción de radicales libres y una mayor activación de diversas sustancias procarcinógenas presentes en las bebidas alcohólicas, en asociación con el humo del tabaco y las dietas, promoviendo un cambio en el metabolismo y la distribución de los agentes carcinógenos ^{6,33,39,40}.

Se han realizado numerosos estudios sobre alelos y polimorfismos del etanol, obteniendo resultados que confirman o ponen en duda la asociación del alcohol con el cáncer de mama.

Entre los estudios que muestran una asociación entre los derivados (alelos, polimorfismos,...) y riesgo de cáncer de mama están: Coutelle, que trabajó con portadoras del alelo alcohol deshidrogenasa 1C*1 (ADH1C1), observando como las mujeres con ese genotipo, tenían un 1,8 veces más de riesgo de cáncer de mama que aquellas que poseían

otro genotipo (IC 95% 1,43-2,33 $p < 0,001$)¹⁴³. McCarty en EEUU, con 1.041 casos y 1.070 controles, estudió tres genes del metabolismo oxidativo del alcohol: ADH2, ADH3 y CYP2E1, mostrando asociaciones significativas entre todos los niveles de ingesta de alcohol y el riesgo de cáncer de mama en el gen ADH1B (todos OR $> 1,34$ y CI inferior $> 1,01$)¹⁴⁴. Lee en Corea observó como el polimorfismo CYP19Arg²⁶⁴Cys incrementa significativamente el riesgo de Cáncer de mama OR 1,5 (IC 95% 1,1-2,2), especialmente en asociación con el consumo de alcohol ($p=0,04$)¹⁴⁴. Zheng señaló como el consumo incrementa significativamente el riesgo de cáncer de mama en mujeres con polimorfismos de glutatión-S-transferasas (GSTs), en las pre-menopáusicas con el genotipo GSTM1A y en las post-menopáusicas con el genotipo GSTT1-null¹⁴⁶. Freudenheim siguió a pre-menopáusicas con genotipo ADH31-1, mostrando como el consumo de alcohol moderado incrementa el riesgo significativo de cáncer de mama en comparación con otros genotipos ADH32-2 y ADH31-2 OR 3,6 (IC 95% 1,5-8,8)¹⁴⁷. En un estudio casos-control se encontró mutaciones de p53 en los exones 2 y 11, observando un incremento de riesgo en cánceres de mama con mutaciones del gen p53 en pre-menopáusicas con un consumo ≥ 16 bebidas/mes en los últimos 20 años en comparación con las abstemias OR 5,25 (IC 95% 1,48- 18,58)¹⁴⁸.

Entre los estudios que no observaron asociación entre derivados (alelos, polimorfismos,...) del alcohol y riesgo de cáncer de mama están: Un estudio de casos-controles (456/912) en Japón señaló como las enzimas ADH1B (alcohol deshidrogenasa 1B) y ALDH2 (aldehído deshidrogenasa 2) y sus polimorfismos His48Arg2 y Glu504Lys no incrementaban el riesgo de cáncer de mama de forma significativa¹⁴⁹. Lilla en su estudio casos-controles (613/1082) mostró como el genotipo alcohol deshidrogenasa 1B (ADH1B) no era un factor de riesgo para el cáncer de mama¹⁵⁰. Hines en el Nurses' Health Study observó como el polimorfismo ADH3 influía modestamente en la respuesta de algunas hormonas en el consumo de alcohol pero no se asociaba de manera independiente con el riesgo ni modificaba la asociación entre el consumo y riesgo de cáncer de mama¹⁵¹. Sturmer obtuvo una importante asociación inversa (protectora) en las mujeres con polimorfismo alcohol deshidrogenasa II MaeIII entre la frecuencia de consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama (OR 0,5 $p=0,02$)¹⁵².

3.4.- Diferencias entre etnias o razas, la influencia de la migración

Las cifras de incidencia y de mortalidad varían con la situación geográfica; la incidencia más alta se observa en Norteamérica y en el norte de Europa, y la más baja en los países en vías de desarrollo, la incidencia es tres veces más frecuente en los países con economías más desarrolladas que en los países en vías de desarrollo¹⁵³.

Las mujeres caucásicas son un poco más propensas a desarrollar cáncer de mama que las afroamericanas, latinas y asiáticas, sin embargo las mujeres afroamericanas tienen una mayor tendencia a desarrollar cánceres más agresivos, siendo diagnosticados en un estadio más avanzado, en una edad temprana y con menor acceso a tratamiento, teniendo mayores probabilidades de morir a causa del cáncer de mama. Sin olvidar, que parte de estas diferencias, son debidas a un menor acceso a la mamografía periódica y a una atención médica de menor calidad, así como los diferentes estilos de vida (hábitos de alimentación, alcohol, IMC,..) de unos grupos étnicos respecto a otros ⁶¹.

Park en un estudio de cohortes en la población multiétnica de Hawai y California con 3.885 casos, mostró como el consumo de alcohol incrementa significativamente el riesgo en los siguientes grupos étnicos: afroamericanos, origen japonés, latinos y caucásicos, pero no en las mujeres nativas hawaianas, siendo independientes los resultados de ER/PR estado ¹⁵⁴. Pike en su estudio de cohortes de diversos grupos étnicos en EEUU, observó un incremento del riesgo en mujeres japonesas y nativas de Hawai 1,11 y 1,65 respectivamente comparadas con las caucásicas 1, afroamericanas 0,98, latinas nacidas en EEUU 0,95 y latinas no nacidas en EEUU 0,84 ¹⁵⁵. Un estudio casos-control (712/844) en México con postmenopáusicas, mostró como las mujeres hispanas que consumen ≥ 42 g-alcohol /semana tienen un riesgo no significativo de cáncer de mama, OR 2,00 (IC 95% 0,8-5,1), mientras que las caucásicas no hispanas con consumo < 180 g-alcohol/semana reducen significativamente el riesgo de cáncer de mama OR 0,49 (IC 95% 0,15-0,56) ¹⁵⁶. Kinney realizó un estudio casos-control (890/841) en Carolina del Norte, mostrando como el consumo de alcohol incrementa el riesgo de cáncer de mama, no encontrando diferencias significativas entre caucásicas y afroamericanas ¹⁵⁷.

Las migraciones geográficas han permitido demostrar el papel desempeñado por los factores medioambientales en la incidencia de los cánceres de mama, reduciendo la importancia de la pertenencia al grupo racial o étnico ⁶¹. En Estados Unidos, los japoneses presentan al cabo de dos a tres generaciones el mismo perfil epidemiológico que el resto de la población; lo mismo ocurre con las personas jóvenes que han emigrado de un país de bajo riesgo (hispano-americanos), lo que indica lo importante que es la exposición a los factores de riesgo en el entorno desde el nacimiento ^{158,159}. También se ha observado en Israel con los judíos originarios de África o de Asia, cuya tasa observada al cabo de una generación se ha acercado a la de los judíos originarios de Europa o de América, sin embargo la incidencia en los palestinos sigue siendo la más baja, al ser un grupo muy reacio a cambiar hábitos y entorno socio-cultural ¹⁶⁰.

3.5.- Patrones de consumo

Numerosos estudios epidemiológicos han estudiado el consumo de alcohol como posible factor de riesgo para el cáncer de mama. Ewertz en un estudio ecológico en Dinamarca entre 1943-1989 observó una fuerte asociación positiva entre la incidencia de cáncer de mama y el consumo de alcohol ¹⁶¹. Willians estudió a 7.518 casos de cáncer de Third National Cancer Survey mostrando como el consumo de alcohol se asocia a diversos canceres: laringe, esófago, colón, recto, glándulas tiroideas y mama, independientemente de otros factores tabaco, edad, sexo, educación, nivel económico, paridad ¹⁶².

3.5.1.- Estudios de cohortes con asociación significativa entre alcohol y cáncer de mama

Dentro de los estudios de cohortes hay un número importante que asocian significativamente alcohol y cáncer de mama al comparar el consumo con las mujeres abstemias. Allen en Reino Unido observa como un incremento del consumo se asocia con un mayor riesgo 12% (IC 95% 9%-14% $p < 0,001$) ³⁰. Feigelson en el estudio “American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort”, con 1303 casos presenta como un mayor consumo incrementa el riesgo de cáncer de mama ($p=0,01$), así como la afectación regional ¹⁶³. El consumo, incluso en dosis bajas es un factor de riesgo, ingestas de 5-9,9 g alcohol/día obtienen en el estudio de Chen un RR 1,15 (IC 95% 1,06 -1,24) ¹⁶⁴ y en el de Park un RR1,23 (IC 95% 1,06-1,42) ¹⁵⁴, el consumo de 10 g-alcohol/día presenta en el estudio EPIC un RR 1,03 (IC 95% 1,01-1,05) ¹⁶⁵ y en el de Dumeaux ≥ 10 g-alcohol/día un RR 1,69 IC 95% (1,32 -2,15) ¹⁶⁶, para un consumo de ≥ 15 g-etanol/día el estudio de Feigelson obtienen un RR 1,26 (IC 95 %, 1,04 -1,53) ¹⁶³ y para ≥ 15 g-alcohol/día el de Lin un RR 2,93 (IC 95% 1,55 -5,54) ¹⁶⁷

El consumo moderado-alto de alcohol se asocia al riesgo de padecer cáncer de mama, así para consumos de ≥ 20 g-alcohol/día obtienen un RR 1,5 (IC 95 % 1,2 -2,0 $p=0,01$)¹⁶⁸, para un consumo de ≥ 30 g-alcohol/día varía desde un RR 1,43 (IC 95% 1,02-2,02) ¹⁶⁹ a un RR 1,51 (IC 95% 1,35 -1,70)¹⁶⁴ y a un RR 1,53 (IC95% 1,32-1,77) ¹⁵⁴. Suzuki en Japón con 572 casos, mostró como el consumo >150 g-etanol/semana obtiene un incremento del riesgo de cáncer de mama RR 1,75 ($p = 0,035$) ¹⁷⁰. Colditz en “Nurses’ Health Study” con 1.761 casos obtuvo como 1 bebida alcohol/día desde los 18 años incrementa el riesgo de cáncer de mama un 7% en las mujeres de >70 años ¹⁷¹. Schatzkin en EEUU con 121 casos, observó como el consumo es un factor de riesgo RR 1,5 (IC 95% 1,1 a 2,2), señalando como los riesgos se incrementan según aumentaba el consumo: bajo RR 1,4, moderado RR 1,5 y alto RR 1,6 ¹⁷². Willet en EEUU analizó 601 casos, mostrando asociación entre consumo y cáncer de mama, para un consumo de 5-14 g-alcohol/día obtienen un RR 1,3 (IC 95% 1,1-1,7), para ≥ 15 g-alcohol/día obtienen un RR 1,6 (IC 95%

1,3-2,0); las mujeres sin factores de riesgo para el cáncer de mama menores de 55 años que consumen ≥ 15 g-alcohol/día presentan un incremento del riesgo RR 2,5 (IC 95% 1,5-4,2) ¹²². Romieu en el estudio EPIC (11.576 casos), muestra como por cada 10 g/día que se incrementa el consumo de alcohol aumenta el RR en un 4,2 % (IC 95 % 2,7 %-5,8%) ¹⁷³.

Hay estudios de cohortes que se centraron en pre-menopáusicas, otros en postmenopáusicas y por ultimo estudios que estudiaron los dos grupos y los compararon. Petri en Dinamarca con 473 casos, observó como las mujeres pre-menopáusicas que ingerían >27 bebidas/semana incrementaban el riesgo de cáncer de mama RR 3,49 (IC 95% 1,36-8,99) en comparación con las consumidoras leves ¹⁷⁴. Garland observó como el consumo entre los 23-30 años incrementa el riesgo en pre-menopáusicas ¹⁷⁵. El consumo de alcohol incrementa el riesgo de cáncer de mama en post-menopáusicas en el estudio WHI con un RR 1,005 (IC 95% 1,001-1,009)¹⁷⁶ y en el estudio de Stolzenberg-Solomon con un RR 1,37 (IC95% 1,08-1,76 p=0,02)¹⁷⁷, Tjonneland observó una relación dosis-respuesta entre el consumo total de alcohol y cáncer de mama, RR 1,10 por cada 10g/día que se incrementa el consumo (IC95% 1,04 -1,16), no encontrando asociación significativa entre la frecuencia del consumo y cáncer de mama (p=0,40) ¹⁷⁸. Van den Brandt en Holanda estudió 422 casos en postmenopáusicas, observando como el consumo ≥ 30 g-alcohol/día incrementa el riesgo de cáncer de mama (RR 1,72; p=0,047) ¹⁷⁹. Suzuki en Japón, atendiendo al estado menopáusico, encontró riesgo significativo en las pre-menopáusicas RR 1,78 (IC95% 1,09-2,9) pero no en postmenopáusicas RR 1,21 (IC95% 0,53-2,75) ¹⁷⁰. Chen obtuvo riesgo significativo en postmenopáusicas y no en pre-menopáusicas en todas las cantidades de consumo, oscilando el riesgo de 1,08 a 1,56 en las postmenopáusicas frente a las pre-menopáusicas cuyo riesgo oscila entre 0,96 y 1,35 ¹⁶⁴. Dumeaux en Noruega, mostró que la relación entre una alta ingesta de alcohol y el cáncer de mama es más prominente en las mujeres posmenopáusicas que en las pre-menopáusicas (p=0,01) ¹⁶⁶.

3.5.2.- Estudios de cohortes sin asociación significativa entre alcohol y cáncer de mama:

Un número destacado de estudios de cohortes, encontraron como el consumo de alcohol incrementaba el riesgo de cáncer de mama, pero no de forma significativa. Un alto consumo se asocia con riesgo de cáncer de mama ¹⁸⁰, en mujeres post-menopáusicas obtienen un RR 1,31 (IC95% 1-1,71)¹⁷⁹, atendiendo a la cantidad ingerida, un consumo >20 g-alcohol/día obtuvo en pre-menopáusicas un RR 1,23 (IC9 % 0,68 -2,21) ¹⁷⁵, un consumo de >30 g-alcohol/día un RR 1,22 (IC95% 0,78-1,90) ¹⁸¹, un consumo ≥ 40 g-alcohol/día un RR 1,41 (IC95% 0,90-2,23) ¹⁸², un consumo >50 g-alcohol/día un RR 1,7 (IC95% 0,97-2,98) ¹⁸³.

Friedenreich en "Canadian National Breast Screening Study" al estudiar las premenopáusicas obtiene un patrón dosis-respuesta, al incrementar la ingesta de alcohol para <10g/día un RR 1,1, para 10-19 g/día un RR 1,37, para 20 -29 g/día un RR 1,51 y para ≥ 30 g/día un RR 1,86, ninguno es significativo ¹⁸¹. Gapstur en "Iowa Women's Health Study", con 493 casos en postmenopáusicas, presenta un patrón dosis respuesta para un consumo, así para el consumo <1,5 g/día obtiene un RR 1,18, para 1,5-4,9 g/día un RR 1,20, para 5-14,9 g/día un RR 1,25 y para ≥ 15 g/día un RR 1,46 ¹⁸⁴.

También hay estudios que no obtienen asociación entre el consumo y el riesgo de cáncer de mama. Lin observó como la edad de comienzo y la frecuencia de consumo no se asocia con el riesgo de padecer cáncer de mama ¹⁶⁷. Schatzkin en el estudio "Framingham Heart Study cohort", con 2.636 mujeres (31-64 años) y 143 casos, seguidas durante 32 años, mostró como el consumo de alcohol no se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama RR 0,8 (IC95% 0,5 -1,1) ¹⁸⁵.

3.5.3.- Estudios casos y controles con asociación significativa entre alcohol y cáncer de mama

Los estudios de casos-control son el otro gran grupo de estudios epidemiológicos, un número importante obtuvieron una asociación significativa entre consumo de alcohol y cáncer de mama. Atalah muestra como la ingesta de alcohol incrementa el riesgo de cáncer de mama en mujeres, OR 1,61 (IC95% 1,06-2,54) ¹⁸⁶, Talamí en consumidoras de vino obtiene un OR 2,5 ¹⁸⁷, Hirose lo demostró en premenopáusicas ¹⁸⁸ y Zaridze en postmenopáusicas OR 3,39 (IC95% 1,37-8,38) ¹⁸⁹; Holmberg en mujeres mayores de 50 años, obtiene un OR 1,8 (IC 95% 1,2 -2,6), no observando diferencias entre consumo actual y de por vida, sin periodo latente, señalando como el consumo al final de la vida tiene mayor efecto que al comienzo de la vida ¹⁹⁰. Browlin observa como el riesgo se incrementa con el consumo habitual (OR 1,4 IC 95% 1,09-1,79) ¹⁹¹. Katsouyanni señaló la frecuencia de consumo como un fuerte predictor de riesgo, ponderado según la duración total de consumo y el consumo en jóvenes (antes de los 30 años) ¹⁹². Lash observó como el aumento del promedio de consumo, durante 6 meses como mínimo, incrementa el riesgo de cáncer de mama 2,6 (IC95% 1,1-5,8) mostrando una tendencia dosis-respuesta ¹⁹³.

Consumos moderados de alcohol se asocian a riesgo de cáncer de mama, así un consumo de ≥ 5 g-alcohol/día presenta un OR 1,46 (IC95% 1,13-1,89) ¹⁹¹, el consumo de >9 g-alcohol /día muestra un OR 2,69 (IC95% 1,40-5,17) ¹⁹⁴, el consumo de 10g-alcohol/día presenta un OR 1,44 (IC95% 1,11-1,86) ¹⁹¹, un consumo de 2 bebidas-alcohol-día/5 años en mujeres jóvenes noruegas obtiene un OR 1,82 (IC95% 1,01-3,28) ¹⁹⁵, un consumo de ≥ 2 bebidas alcohólicas/día en mujeres <30 años muestra un OR 1,7 (IC95% 1,2-2,4) ¹⁹⁶, un

consumo medio de ≥ 14 bebidas/semana/5 años en pre-menopáusicas obtiene un OR 1,7 (IC95% 1,2-2,5) ¹⁹⁷, un consumo >20 g-alcohol/día incrementa un 10,7% el riesgo (IC95% 4,4%-17,0%) ¹⁹⁸, un consumo de ≥ 23 g-alcohol/día indica un OR 1,39 (IC95% 1,07-1,8) ¹⁹⁹, un consumo de $>24,35$ g-alcohol/día muestra un OR 2,1 (IC95% 1,1-3,9) ²⁰⁰, un consumo de 15-30 g-alcohol/día (de por vida) obtiene un OR 1,33 (IC95% 1,01-1,74) ²⁰¹, un consumo de 3 bebidas/día presenta un OR 3,01 (IC95% 1,14 -7,95) ¹⁹², un consumo de ≥ 30 g-alcohol/día muestra un OR 1,7 (IC95% 1,1-2,6) ²⁰², un consumo de ≥ 31 g-etanol/día en pre-menopáusicas obtiene un OR 1,94 (IC95% 1,18-3,20) ²⁰³, un consumo de ≥ 3 bebidas alcohólicas día obtiene un OR 2,01 (IC95% 1,14-3,53) ¹⁴⁴, un consumo de ≥ 4 bebidas/día indica un OR 3,79 (IC 95%1,05 -13,71) ¹⁹², un consumo mensual superior a 4 l/mes muestra un OR 3,96 (IC 95 % 1,59-9,84) ¹⁹⁴.

LaVechia obtuvo una asociación entre consumo y cáncer de mama, mostrando diversos riesgos atendiendo al consumo: <10 g-etanol/día un OR 1,3, de 10-20 g-etanol/día un OR 1,3, 21-30 g-etanol/día un OR 1,4 y para >30 g-etanol/día un OR 2,2 ²⁰⁴. Van't Veer en Países Bajos, observó en las pre-menopáusicas como un elevado consumo de alcohol (≥ 30 g/día), comparadas con consumo bajo (1-4g/día), incrementa el riesgo de cáncer de mama OR 8,5 (IC 95% 1,1-65,1) ²⁰⁵. Rosenberg en un estudio 1152 casos y dos grupos de controles (519 con cáncer de endometrio y/o ovario, un segundo grupo de 2702 mujeres sin patología tumoral) mostró al comparar el cáncer de mama con las controles libres de tumorales, como el consumo incrementa el riesgo de cáncer de mama OR 1,9 (IC 95% 1,5 -2,4), al comparar los casos y controles con cáncer se obtiene un menor incremento de riesgo para el consumo de alcohol OR 1,4 (IC 95% 1,0-2,0) ²⁰⁶.

3.5.4.- Estudios de casos-controles sin asociación significativa entre alcohol y cáncer de mama:

Una parte de los estudios de casos-controles, encontraron como el consumo de alcohol incrementaba el riesgo de cáncer de mama, pero no de forma significativa. Mostraron como el consumo moderado-alto habitual de alcohol incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama Lucena ²⁰⁷ y Viladu ²⁰⁸ en España, Hu ²⁰⁹ en Japón, Althuis en EEUU con pre-menopáusicas ²¹⁰, Lenz en Montreal (OR 1,5) ²¹¹. Consumos moderados de alcohol se asocian a riesgo de cáncer de mama, así un consumo $>9,3$ g-alcohol/día obtiene un OR 1,46 (IC 95% 1,00-2,13), siendo el incremento más pronunciado en las pre-menopáusicas ²¹². Un consumo de 1-2 bebidas/día obtienen un OR 1,4 (IC 95% 0,9- 2,1) ¹⁵⁷, el consumo de ≥ 91 g-alcohol/semana muestra un OR 1,5 (IC 95% 0,9-2,3) ¹⁵⁷, un consumo de >14 bebidas/semana obtiene un OR 1,8 (IC 95% 0,87-3,8) ¹²⁶.

Holmberg 380 casos y 526 controles, mostró como el riesgo de cáncer de mama se asocia con el consumo de alcohol obteniendo un OR 1,6 (IC95% 1,0 a 2,4) al comparar el cuartil superior de consumo frente al inferior ²¹³. Tavani en Italia, mostró como el consumo se relaciona con el riesgo (OR 1,27) al comparar el perfil más alto de ingesta con el más bajo ²¹⁴. Lash señaló que las mujeres con antecedentes de consumo presentan 1,2 veces más de riesgo de padecer cáncer de mama que las abstemias, (IC 95% 0,7-1,8), siendo independiente del número de bebidas y la historia del consumo ¹⁹³. Sneyd al comparar a las ex-bebedoras con las abstemias, observó un incremento del riesgo 1,3 (IC95% 0,74-2,5) ²¹³. El estudio de Li indica que el consumo en los últimos 20 años se asocia con un incremento del riesgo OR 1,3 (IC95% 1,0 -1,5) ²⁰², Van't Veer encontró como el consumo de alcohol antes de los 25 años incrementa el riesgo de cáncer de mama incluso más allá la menopausia OR 2,4 (IC95% 1,0-5,6) ²⁰⁵.

Hay un conjunto de estudios que no obtienen asociación entre el consumo y el riesgo de cáncer de mama. Ni el consumo ni el inicio precoz se asocia con el cáncer de mama ^{201,191,215} tanto en pre como en postmenopáusicas ²¹⁶. El consumo antes de los 20 años no es un factor de riesgo ^{191,195,201,204,217}, ni en adolescentes ni en adultas jóvenes tanto en pre-menopáusicas ^{197,216} como en post-menopáusicas ²¹⁶. No se asocia al consumo actual ^{126,217,218}, incluso en las postmenopáusicas ^{205,218}, ni se asocia al consumo reciente ^{201,218} tanto en pre como postmenopáusicas ²¹⁶, ni al consumo durante los últimos 2,10 y 20 años ²¹⁹. No es un factor de riesgo ni el consumo total ²¹⁸ tanto en pre como postmenopáusicas ²¹⁶, ni el consumo de por vida ¹⁹⁵.

Holmberg mostró como el consumo no afecta al riesgo de padecer cáncer de mama entre las mujeres menores de 50 años suecas ¹⁹⁰. Adami en Suecia y Noruega, indica que un moderado-alto consumo de alcohol no aumenta el riesgo, una ingesta de ≥ 5 g-alcohol/día se asocia a una disminución significativa del riesgo de cáncer de mama en mujeres <45 años OR 0,6 (IC 95% 0,4 -0,9) ²²⁰. Webster señaló que las consumidoras no tenían mayor riesgo que las abstemias OR 1,0 (IC 95% 0,8-1,2), obteniendo el mismos resultados para el consumo de 10 g-alcohol/día OR 1,01 (IC 95% 0,95-1,08) ²²¹. Thorand, dentro del Estudio Multicéntrico Comunidad Europea en Antioxidantes, Infarto de Miocardio y el Cáncer de Mama (EURAMIC) con mujeres postmenopáusicas, mostró como el consumo se asociaba inversamente con el cáncer de mama de forma significativa, debido posiblemente a la baja ingesta de alcohol de la población objeto de estudio ²²².

3.5.5.- Meta-análisis y revisiones:

Los resultados de los diversos estudios fueron posteriormente analizados mediante revisiones, re-análisis y meta-análisis destacando:

La revisión bibliografía de 2011 que nos muestra como el consumo de 1 bebida alcohólica al día presentan un aumento del 4% en el riesgo de cáncer de mama, el consumo alto (≥ 3 bebidas /día) se asocia con un incremento del riesgo de 40-50%. Un 5% de los cánceres de mama son atribuibles al consumo de alcohol ²⁸.

Un meta-análisis con 6 estudios prospectivos y 4335 casos, observa como cada 10 g-alcohol/día que aumenta el consumo se incrementa lineal y significativamente el riesgo RR 1,09 (IC 95% 1,04-1,13), siendo el riesgo para un consumo 30-60 g-alcohol/día vs abstemios RR 1,41 (IC 95% 1,18-1,69), no siendo modificados los resultados por otros factores ¹²⁵.

Un re-análisis de 53 estudios (58.515 casos y 95.067 controles) mostró, como el consumo de alcohol incrementa significativamente el riesgo de cáncer de mama; el consumo de 35-44 g-alcohol/día tiene un riesgo de 1,32 (IC 95% 1,19-1,45; $p < 0,00001$) y el consumo de ≥ 45 g/día un riesgo 1,46 (IC 95% 1,33-1,61; $p < 0,00001$), el riesgo de cáncer de mama aumentaba en un 7,1 % (IC 95% 5,5%-8,7%; $p < 0,00001$) por cada 10 g/día que se incrementaba el consumo de alcohol; estimando que el 4% de los cánceres de mama en los países desarrollados son atribuibles al alcohol, mientras en los países en vías de desarrollo, donde el consumo de alcohol promedio en los controles es sólo 0,4 g/día, el alcohol tendría un efecto insignificante en la incidencia del cáncer de mama ¹²⁶.

3.6.- Tipos de bebidas consumidas

A la pregunta si influye el tipo de bebida, han intentado contestar distintos investigadores. Respecto al vino Besaoud observó un efecto umbral en su consumo, así la ingesta 10-12 g-alcohol/día (vino) tenía un efecto protector OR 0,51 (IC 95% 0,3-0,91), mientras que por encima de 12 g-alcohol/día, se transformaba en factor de riesgo ²²³. Lenz en Montreal observó como en las mujeres postmenopáusicas el riesgo se incrementa cuando consumían sólo vino diario OR 2,3 (IC 95% 1,2 - 4,3) ²¹¹. Talamini mostró, como el mayor riesgo de cáncer de mama corresponden a las mujeres que consumían más cantidad de vino, o más de un tipo de bebida alcohólica ¹⁸⁷. Toniolo obtuvo una asociación entre el consumo de alcohol (≥ 40 g/día o \geq mitad botella de vino) y cáncer de mama con un OR 1,9 (IC 95% 1,1-3,3), puntualizando que el riesgo se limita al pequeño grupo, que consume cantidades importantes de vino ²²⁴. Mattisson observó como la ingesta alta de vino se asocia con un elevado y significativo riesgo de cáncer de mama RR 2,12 (IC 95% 1,24 - 3,60) en mujeres postmenopáusicas ¹⁸⁰. Viel relaciona el riesgo de cáncer de mama con el consumo de vino tinto entre mujeres pre-menopáusicas, tanto para el consumo mensual ($p=0,003$) como la duración del consumo ($p=0,01$) ¹⁹⁴. Van den Brandt observó, como la

cerveza no incrementa el riesgo, sin embargo un consumo moderado-alto de vino y licor incrementa el riesgo de cáncer de mama ¹⁷⁹.

En postmenopáusicas Petri mostró, como el consumo de >6 bebidas-espirituosas/semana incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama RR 2,43 (IC 95% 1,41-4,20; p=0,0014) en comparación con el consumo < 1 bebida espirituosa/semana ¹⁷⁴.

Freudenheim encontró un leve incremento de riesgo en el consumo de cerveza (≥ 1 bebida/día) en comparación de las otras bebidas en el consumo de 2, 10 y 20 años hacia atrás ²¹⁹. Katsouyanni mostró como las consumidoras de cerveza incrementan el riesgo de cáncer de mama OR 1,34 (IC 95% 1,05 -1,71) ¹⁹². Rosenberg obtiene para consumo de ≥ 1 cerveza/día un RR 1,7 (p>0,05), frente a la disminución del riesgo por consumo de ≥ 1 vaso-vino/día RR 0,7 (p<0,05) ²¹⁷. Willet encontró, como el consumo cerveza y el licor, por separado, incrementa significativamente el riesgo de cáncer de mama ¹²².

Son numerosos los estudios que no encuentran diferencias entre los tipos de bebida sin especificar la edad ^{30,162,178,201,206} y en pre-menopáusicas ^{174,220}. Chen observa como el consumo de vino presenta un riesgo RR 1,12 (IC 95% 1,07 -1,18), el consumo de cerveza un riesgo RR 1,09 (IC95% 1,03 -1,15) y el consumo de bebidas espirituosas un riesgo RR 1,09 (IC95% 1,05-1,13), los tres tipos de consumo incrementan significativamente el riesgo de forma similar ¹⁶⁴. Un meta-análisis señala como el tipo específico de bebidas alcohólicas no influyen significativamente en las estimaciones de los riesgos de padecer cáncer de mama ¹²⁵.

3.7.- Consumo de alcohol asociado a otros factores

El consumo de alcohol es un factor de riesgo para el cáncer de mama, asociación que no modifica el uso de THS ^{165,170,204}, factores hormonales reproductivos ²⁰⁴, antecedentes familiares de cáncer de mama ²⁰⁴, la ingesta de isoflavonas y ácido fólico ^{165,170,204}, la dieta ²⁰⁴, el IMC ^{165,170,204}, los estratos de edad ²⁰⁴ y el consumo de tabaco ^{126,170,204,225}.

3.7.1.- Herencia

Van den Brandt encontró, como el consumo de alcohol en mujeres con antecedentes de enfermedad benigna de mama, incrementan notablemente el riesgo de cáncer de mama¹⁷⁹. Se estudió la relación del consumo y herencia de cáncer de mama, entre familiares de primer grado, las consumidoras a diario, mostraban un riesgo mayor de cáncer en comparación con las abstemias RR 2,45 (IC 95% 1,20-5,02), siendo el riesgo menor y no significativo entre familiares de segundo grado RR 1,27 (IC 95% 0,73-2,22), las mujeres que se incorporaban a la familia por matrimonio y consumían a diario, no

incrementaban el riesgo de cáncer de mama RR 0,9 (IC 95% 0,42-1,9), concluyendo que el incremento del riesgo debido al consumo de alcohol, se limitada a las que presentan antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama ²²⁶. Haile realizó un estudio en mujeres pre-menopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama, siendo sus controles sus hermanas, con el fin de estudiar el cáncer de mama bilateral con fuerte vínculo familiar observando como el consumo elevado de alcohol se asocia significativamente con el riesgo de cáncer de mama bilateral ²²⁵.

3.7.2.- IMC

Gasptur asocio el consumo de ≥ 4 g-etanol/día, con un IMC alto y los receptor hormonal ER+ /PR- (RR 1,8), y ER- /PR- (RR 2,0) ²²⁷. Terry por el contrario, muestra como el consumo de alcohol en mujeres con un IMC<25 presentan un mayor incremento de riesgo de cáncer de mama OR 2,13 (IC95% 1,29-3,54), asociando consumo 1bebida/día con recetores hormonales RE+ y con IMC< 25, pero no encontró asociación con el IMC ≥ 25 ²⁰¹.

3.7.3.- Educación:

Harris observó como las mujeres delgadas (IMC <22) incrementaban el riesgo de cáncer inversamente a la cantidad de consumo de alcohol (<5 g/día OR 2,10, de 5-15 g/día OR 1,71 y >15g/día OR 1,41), señalando que no mostraban un patrón coherente con respuesta a la dosis, disminuyendo aún más los riesgos al añadir otros factores, como el nivel educativo alto y la ocupación laboral, señalando la importancia de estos factores en la reducción del riesgo de cáncer de mama ²²⁸. Kroop en pre-menopáusicas, mostró como la asociación con la alta ingesta de etanol (≥ 19 g/día) era modificada por el nivel educativo, al analizar la muestra en conjunto obtuvo para el consumo >30g/día un OR 1,94, pero al dividir en tres grupos según el nivel educativo el riesgo cambió, para bajo nivel un OR 3,7, para nivel medio un OR 1,6 y para el nivel alto un OR 0,7, concluyendo que para un consumo similar el incremento del nivel cultural disminuye el riesgo de cáncer de mama ²⁰³.

3.7.4.- Alcohol y terapia hormonal sustitutiva (THS).

En una cohorte de 44.187 enfermeras postmenopáusicas, con 1.722 casos, Chen observó como las mujeres que usan THS ≥ 5 años y que además consumen ≥ 20 g-alcohol/día presentan un riesgo relativo de cáncer de mama casi el doble que las que no consumen alcohol y nunca han usado terapia hormonal RR 1,99 (IC 95% 1,42-2,79), una hipotética mujer postmenopáusica cuyo riesgo para el cáncer de mama es 4% pudiera aumentar a un 8% si tomara THS en la postmenopausia ≥ 5 años y consumiera más de una

bebida alcohólica al día ²²⁹. Un estudio danés con 1.579 casos obtuvo para la combinación de THS y consumo de alcohol un incremento significativo del riesgo de cáncer de mamá ($p=0,02$) comparadas con las que no consumían alcohol ni THS ²³⁰.

Gertig estudió una cohorte con 13.444 postmenopáusicas con 336 casos, indicando como las mujeres con THS reciente y consumo ≥ 10 g-alcohol/día mostraban un incremento significativo de riesgo RR 2,37 (IC95% 1,45-3,88), frente a las mujeres abstemias con THS, que incrementan el riesgo sin llegar a ser significativo RR 1,33 (IC95% 0,85-2,08) ²³¹. Suzuki en una cohorte sueca, observó una interacción significativa entre consumo de alcohol y el uso de terapia hormonal en la postmenopausia, incrementando el riesgo de cáncer de mama en los receptores hormonales ER+PR+ ($p= 0,039$) ²³².

3.7.5.- Alcohol y anticonceptivos orales (AO)

Dumeaux en su estudio de cohortes en Noruega mostró como entre las mujeres consumidoras de alcohol, aparecía un exceso de riesgo para la duración total de anticonceptivo únicamente cuando el consumo era <5 g-alcohol/día ($p=0,0009$), observando una relación inversa entre la duración del uso de los AO y el consumo de alcohol ($p=0,01$) ¹⁶⁶.

Gapstur en un estudio de cohortes con 493 casos, reveló como el consumo de alcohol y anticonceptivos incrementa significativamente el riesgo de padecer cáncer de mama en post-menopáusicas, las mujeres que ingerían estrógenos y alcohol 5-14,9 g/día tenían un RR 1,88 (IC95% 1,30-2,72) y las que consumían estrógenos y alcohol ≥ 15 g/día tenían un RR 1,83 (IC95% 1,18-2,85) de padecer cáncer de mama ¹⁸⁴.

3.7.6 Alcohol y ácido fólico.

El consumo de alcohol incrementa el riesgo de cáncer de mama, siendo todavía mayor en las mujeres con menor ingesta de folatos ^{177,233}, Baglietto mostró como la ingesta ≥ 40 g-alcohol/día incrementa el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con aportes bajos (200 μg /día) de ácido fólico RR 2,00 (IC95% 1,14-3,49) ¹⁸².

En las mujeres que consumen alcohol, el riesgo de cáncer de mama disminuye con aportes altos de ácido fólico, siendo un factor de protección significativo ^{199,233,234}. Zhang mostró como los folatos para un consumo de ≥ 15 g-alcohol/día disminuyen el riesgo de cáncer de mama RR 0,11 (IC 95% 0,02-0,59) ²³⁵ y Sellers observó con niveles altos de ácido fólico como el consumo de alcohol no incrementa el riesgo RR 1,03 (IC 95% 0,89-1,19) ²³⁶.

Baglietto obtiene como la ingesta alta (400 µg/día) de ácido fólico para el consumo de ≥ 40 g-alcohol/día disminuye el riesgo de cáncer de mama RR 0,77 (IC 95% 0,33-1,80), siendo la interacción significativa ($p=0,04$)¹⁸². Touvier en el estudio SU.VI.MAX señaló como los polifenoles ayudan a prevenir el cáncer de mama únicamente en las mujeres que consumen menos de 6 g-alcohol/día²³⁷.

Sellers en una cohorte con 33.552 mujeres postmenopáusicas con 1.823 casos, analizando los antecedentes familiares, mostró como los bajos niveles de ácido fólico incrementan el riesgo de cáncer tanto en las abstemias RR 2,39 (IC 95% 1,36-4,2) como en las consumidoras de alcohol RR 2,21 (IC 95% 1,43-3,41), señaló que los niveles altos de ácido fólico en las abstemias no incrementan el riesgo de cáncer de mama y en las consumidoras de alcohol no disminuyen el riesgo elevado, es decir, no invierten el efecto negativo del alcohol²³⁶.

3.8.- Resumen de la Evidencia Previa: El informe “Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective”

El grupo de expertos World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research analizó diversos estudios de cohortes, casos-control y ecológicos. Distribuidos atendiendo: al consumo total de alcohol, al consumo de alcohol, al consumo de etanol; en función de su relación con el riesgo de cáncer de mama, diferenciados en tres grupos según el estado menopáusico: todas las edades o sin especificar la edad (en color negro), en pre-menopáusicas (color rojo) y en postmenopáusicas (color verde)

Tabla 3.- Estudios analizados por grupo de expertos World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research atendiendo al consumo, el tipo de estudio, la significación del riesgo y el estado menopáusico.

RIESGOS CANCER MAMA	CONSUMO TOTAL ALCOHOL			CONSUMO ALCOHOL		CONSUMO ETANOL		
	COHORTE	CASO-CONTROL	ECOLOGICO	COHORTE	CASO-CONTROL	COHORTE	CASO-CONTROL	ECOLOGICO
INCREMENTO SIGNIFICATIVO	3 / 1 / 1	7 / 2 / 1	2		6 / 1 / 3	6 / 3 / 7	5	4
INCREMENTO NO SIGNIFICATIVO	3 / 1 / 1	15 / 8 / 4		4	10 / 2 / 4	2 / 3 / 8	7	
DISMINUCIÓN NO SIGNIFICATIVO	3 / 1	9 / 1 / 1			2 / 1	3 / 1 / 3	4	
DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVO						1	1	
NO AFECTA AL RIESGO	1	1			1		1	
SUMA	11 / 2 / 3	31 / 12 / 6	2	4	19 / 4 / 7	12 / 7 / 18	18 / 9 / 10	4
TOTAL	11	31	2	4	19	25	29	4

Realizó diversos meta-análisis, así para el consumo total de alcohol, realizó dos, el primero con 3 estudios de cohorte, obteniendo un riesgo 1,07 (IC 95% 0,89-1,29) para 5 bebidas/semana, un incremento leve sin llegar a ser significativo y sin heterogeneidad ^{238,239}, el segundo con 10 estudios caso-control de todas las edades, mostrando un riesgo significativo 1,05 (IC 95% 1,03 -1,07) para 5 bebidas/semana, con alta heterogeneidad, no siendo alterado el riesgo por el estado menopáusico ^{126,156,157,192,193,204,208,217,219}.

Para el consumo de etanol se realizaron seis meta-análisis, los dos primeros analizaron todas las edades y el resto atendiendo al estado menopáusico. El primer meta-análisis incorporó 9 estudios de cohorte, con mujeres de todas las edades, obteniendo un riesgo final 1,10 (IC 95% 1,06-1,14) por el consumo de 10 g/día, con gran heterogeneidad que puede ser explicada en parte por ajustes de edad e historia reproductiva ^{122,151,166,167,183,185,190,240,241}. El segundo se realizó con 7 estudios de caso-control con mujeres de todas las edades, observando un riesgo final 1,06 (IC 95% 1,04 -1,09) por consumo 10 g/día, con moderada heterogeneidad ^{191,196,212,221,242,243,244}.

Tabla 4.- Estudios que forman parte de los dos meta-análisis del consumo total de alcohol, atendiendo al tipo de estudio y significación del riesgo.

	Consumo total de alcohol	
	Cohorte	Caso-control
↑ Riesgo Significativo		La Vecchia ²⁰⁴ 1,1 (1,07-1,13)
↑ Riesgo NO Significativo	Wu ²³⁹ 1,38 (0,84-2,26)	Baumgartner ¹⁵⁶ 1,07 (0,82-1,38)
	Wu ²³⁹ 1,08 (0,78-1,50)	Katsouyanni ¹⁹² 1,05 (0,97-1,12)
No altera el riesgo	Byrne ²³⁸ 0,99(0,77-1,28)	Kinney ¹⁵⁷ 1,03 (0,92-1,15)
		Lash ¹⁹³ 1,01 (0,86-1,19)
		Rosenberg ²¹⁷ 0,97 (0,86-1,1)
		Viladiu ²⁰⁸ 0,97 (0,93-1,11)
↓ Riesgo NO Significativo		Freudenheim ²¹⁹ 0,94 (0,79-1,13)
		Sneyd ²¹³ 0,94 (0,81-1,09)
		Baumgartner ¹⁵⁶ 0,9 (0,79-1,03)
Riesgo final	1.07 (IC 95% 0.89-1.29)	1,05 (IC 95% 1,03 -1,07)

Tabla 5.- Estudios que forman parte de los dos meta-análisis del consumo de etanol, atendiendo al tipo de estudio y significación del riesgo.

	Consumo etanol		
	Cohorte	Caso-control	
↑ Riesgo Significativo	Holmberg ¹⁹⁰	4,32 (1,34-13,89)	Bowlin ¹⁹¹ 1,44 (1,11-1,86) Harvey ¹⁹⁶ 1,10 (1,02-1,18) Ferraroni ²⁴³ 1,06 (1,3-1,09)
	Rissanen ²⁴¹	2,33 (1,28-4,24)	
	Dumeaux ¹⁶⁶	1,41 (1,21-1,64)	
	Willett ¹²²	1,19 (1,11-1,29)	
	Lin ¹⁶⁷	1,15 (1,03-1,28)	
↑ Riesgo NO Significativo	Hines ¹⁵¹	1,08 (0,88-1,33)	Rohan ²¹² 1,21 (0,99-1,48) Brandt ²⁴⁴ 1,08 (0,94-1,23) Trentham-Dietz ²⁴² 1,05 (1,00-1,11) Webster ²²¹ 1,01(0,95-1,08)
	Rohan ¹⁸³	1,03 (0,98-1,09)	
	Goodman ²⁴⁰	0,86 (0,67-1,11)	
	Schatzkin ¹⁸⁵	0,64 (0,43-0,94)	
Riesgo final	1,10 (IC95% 1,06-1,14)	1,06 (IC 95% 1,04 -1,09)	

El tercero se realizó en pre-menopáusicas con 5 estudios de cohortes, mostrando un riesgo final 1,09 (IC 95% 1,01-1,17) por consumo de 10 g/día, con moderada heterogeneidad^{168,175,181,190,241}. En el cuarto se trabajó con postmenopáusicas mediante 11 estudios de cohortes, presentando un riesgo final 1,08 (IC95% 1,05-1,10) por consumo de 10 g/día, con moderada heterogeneidad^{163,168,178,179,181,190,229,232,236,241,245}. El quinto se realizó con 9 estudios casos-control con pre-menopáusicas presentando un riesgo final 1,08 (CI 95% 1,04–1,13) por consumo de 10 g/día^{191,194,203,212,218,220,228, 243,246}. Los 5 meta-análisis citados, presentan una asociación significativa entre consumo de alcohol y cáncer de mama, sin embargo el sexto meta-análisis con 10 estudios casos-control con mujeres postmenopáusicas el consumo de alcohol (10 g/día) no incrementa el riesgo 1,00 (IC 95% 0,98–1,01)^{191,200,205,212,218,228,247,248,249,250}. De los 8 meta-análisis que estudiaron consumo y cáncer de mama, 6 obtuvieron incremento de riesgo significativo y 2 incremento no significativo. Concluyendo el grupo que hay evidencia convincente respecto al consumo de alcohol como factor de riesgo para el cáncer de mama.

3.9 Diferentes tipos de cáncer de mama y alcohol.

Hay dos preguntas que los numerosos estudios epidemiológicos, han intentado responder: ¿El consumo de alcohol afecta por igual a todos los cánceres de mama?, ¿Qué cánceres de mama son más sensibles al efecto cancerígeno del consumo de alcohol?

Diversos estudios investigaron la asociación con diferentes tipos de cáncer de mama, así Terry en un estudio estadounidense casos y control observó un incremento significativo del riesgo por consumo de alcohol en mujeres con diagnóstico invasivo de

cáncer de mama (OR 1,56 IC95% 1,11-2,18) pero no en los tumores de mama in situ ²⁰¹. Un estudio casos-control con 301 casos de carcinoma in situ y 3.789 de cáncer de mama invasivo, mostró como el consumo de 10 g-alcohol/día era un factor de riesgo leve, sin diferencias entre cáncer in situ e invasivo de mama, señalando que sólo la alta ingesta de alcohol se asociaba con el riesgo de carcinoma ductal pero no con el riesgo de carcinoma lobulillar in situ ²⁴². En un estudio multicéntrico casos-control realizado por Li, partiendo de la histología de los carcinomas (3.463 ductal, 274 lobular, 261 ductal-lobular, 91 medular, 77 tubular, 70 comedo, 61 mucinoso/ 4682), observó como el consumo de alcohol se relaciona únicamente de manera positiva con el riesgo de carcinoma lobular en mujeres post-menopáusicas ²⁵¹.

Otros estudios han analizado posibles relaciones entre receptores tumorales y cáncer de mama por consumo de alcohol:

Uno de los primeros estudios realizado por Gapstur con una cohorte de 37.105 (939 casos) mujeres en Iowa, mostró como las consumidoras de ≥ 4 g-etanol/día sin THS comparadas con las abstemias ni THS, obtenía un incremento del riesgo de cáncer de mama en los tumores con los siguientes receptores hormonales, para ER+/PR+ un RR 1,8, para ER+/ER- un RR 1,3 y para ER-/PR- un RR 2,6, siendo significativo para los tumores con receptores ER-/PR- y ER+/PR+. Las mujeres con historia familiar de cáncer de mama que consumen alcohol (cualquier cantidad) comparadas con las abstemias sin historia familiar de cáncer de mama presentan los siguientes riesgos: para ER+/PR+ un RR 1,7, para ER+/PR- un RR 0,8, para ER-/PR- un RR 3, concluyendo que el consumo de alcohol es un factor de riesgo excepto para los receptores hormonales ER+/PR- ²²⁷.

Diversos estudios relacionan el consumo con determinados tipos de receptores hormonales. El estudio de cohortes "Women's Health Study" obtuvo para el consumo de 10 g-alcohol/día un incremento significativo del riesgo únicamente para el receptor hormonal: ER+PR+ de cáncer de mama con un RR 1,11 (IC 95% 1,03-1,2) ¹⁶⁹. Suzuki en un estudio de cohortes sueco con 1.188 casos en postmenopáusicas, observó como el consumo de alcohol (≥ 10 g/día) incrementa únicamente el riesgo de cáncer de mama en los receptores hormonales ER+ comparadas con las abstemias, (ER+PR+ un RR 1,35 $p < 0.049$ y ER+PR- un RR 2.36 $P < 0.001$) ²³². Romieu en el estudio EPIC con 11.576 casos, mostró como el consumo de alcohol incrementa el riesgo significativo en los tumores con receptores: ER+ /PR+, ER- /PR-, HER2- y ER- /PR- /HER2-, el mayor riesgo lo obtuvieron las mujeres que comenzaron a consumir antes del primer embarazo a término ¹⁷³. Un meta-análisis que incluye estudios de cohortes y casos-controles, presentó una relación dosis-respuesta: el aumento de la ingesta de 10 g-etanol/día se asocia con un incremento

significativo del riesgo para los receptores ER+ (12%), ER- (7%), ER+PR+ (11%) y ER+PR- (15%), excepto el ER-PR- que no incrementa el riesgo, independientemente del uso THS, el IMC y la historia familiar de cáncer de mama ²⁵².

El estudio prospectivo WHI (Women's Health Initiative Observational Study) con 2944 casos, observó como el consumo de alcohol se relaciona positivamente con el riesgo de cáncer de mama en general, las consumidoras de ≥ 7 bebidas/ semana obtenían un incremento del riesgo en el carcinoma ductal invasivo con receptor hormonal ER+PR+ (RR 1,14), pero solo era significativo, el incremento del riesgo en los carcinomas lobulillar invasivo con receptor hormonal ER+PR+ RR 1,82 (IC 95% 1,18-2,81) ²⁵³. Li en un estudio casos-control muestra como las mujeres que consumen alcohol tienen 1,8 veces más de riesgo de presentar cáncer lobulillar que las que no consumen OR 1,8 (IC 95% 1,3 -2,5), pero sólo 1,2 veces más de riesgo de presentar cáncer ductal que las que no consumen OR 1,2 (IC 95% 0,9-1,4); además el consumo de alcohol aumenta el riesgo significativamente en los tumores con receptores hormonales ER+ /PR+ OR 1,3 (IC 95% 1,1-1,7), no incrementando el riesgo en el resto: ER+ /PR- o ER- /PR-, concluyendo que el consumo de alcohol se asocia con el carcinoma lobulillar y con receptores hormonales positivos ²⁰².

Si bien como se ha descrito existen cada vez más estudios sobre la asociación de cáncer de mama y alcohol, atendiendo a los receptores hormonales, sin embargo todavía existe poca evidencia, sobre el papel del alcohol en relación con otros tipos de receptores tumorales y por lo tanto con la clasificación en 3 grupos siguiendo dichas expresiones: RH+, Erb2+ y ER-PR-Erb2-.

Dado el papel clave que estos receptores tienen para el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama una vez diagnosticado tras la biopsia, es preciso hacer más estudios que analicen los posibles efectos del alcohol atendiendo a los diversos receptores tumorales, con el fin de prevenir los efectos negativos del consumo de alcohol sobre el tejido mamario y la aparición de un cáncer de mama, y orientar tanto la prevención primaria como el tratamiento de estos pacientes.

OBJETIVOS

Apoyados en las conclusiones del grupo de expertos de la World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2007 ⁶¹, partimos de la hipótesis de que consumos de alcohol medios y altos se asocian con cáncer de mama en todas las edades tanto en premenopáusicas y posmenopáusicas.

Asimismo, partimos de la hipótesis de que existirán diferencias en la fuerza de la asociación entre el alcohol y el cáncer de mama según los tipos tumorales.

Por todo ello se plantean los siguientes objetivos:

General

Estudiar la asociación entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama en los diversos tipos de receptores.

Específicos

1º Estudiar la relación entre el consumo medio y alto de alcohol en el pasado y el cáncer de mama en el MCC-Spain.

2º Estudiar la relación entre el consumo medio y alto de alcohol actual y el cáncer de mama en el MCC-Spain .

3º Estudiar la relación entre el consumo medio y alto de alcohol en el pasado y el cáncer de mama atendiendo al estado menopáusico, en pre-menopáusicas y en posmenopáusicas en el MCC-Spain.

4º Estudiar la relación entre el consumo medio y alto de alcohol actual y el cáncer de mama atendiendo al estado menopáusico, en pre-menopáusicas y en posmenopáusicas en el MCC-Spain.

5º Estudiar la relación entre el consumo medio y alto de alcohol en el pasado y el cáncer de mama atendiendo a los diversos tipos de receptores tumorales (RH+, Erb2+ y triple negativo) en todas las edades en el MCC-Spain.

6º Estudiar la relación entre el consumo medio y alto de alcohol actual y el cáncer de mama atendiendo a los diversos tipos de receptores tumorales (RH+, Erb2+ y triple negativo) en todas las edades en el MCC-Spain.

7º Estudiar la relación entre el consumo medio y alto de alcohol en el pasado y el cáncer de mama atendiendo a los diversos tipos de receptores tumorales (RH+, Erb2+ y triple negativo) y al estado menopáusico en pre-menopáusicas y en posmenopáusicas en el MCC-Spain.

8º Estudiar la relación entre el consumo medio y alto de alcohol actual y el cáncer de mama atendiendo a los diversos tipos de receptores tumorales (RH+, Erb2+ y triple negativo) y al estado menopáusico en pre-menopáusicas y en posmenopáusicas en el MCC-Spain.

METODOLOGÍA

En el año 2007, el Instituto de Salud Carlos III y el CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), firmaron un convenio de colaboración para el desarrollo de la Acción Transversal en Cáncer aprobada mediante acuerdo del Consejo de Ministros del 11 de Octubre de 2007. El CIBERESP se comprometió a desarrollar y ejecutar un plan operativo de investigación epidemiológica en cáncer: el MCC-Spain (estudio multicaso-control poblacional).

MCC-Spain es un estudio de casos-controles sobre los tumores más frecuentes, incluye 23 hospitales, 12 Comunidades Autónomas y 17 grupos de investigación CIBERESP²⁵⁴. Siguiendo las directivas nacionales e internacionales (código deontológico, declaración de Helsinki) y la ley española sobre confidencialidad de datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal [LOPD]).

El estudio investiga cinco tumores: cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata y la leucemia linfática crónica (LLC), con la peculiaridad de utilizar la misma serie de controles en todos los casos. El estudio tiene como objetivo, analizar la influencia de factores ambientales y su interacción con factores genéticos en tumores frecuentes o con características epidemiológicas peculiares en España ²⁵⁴. Se seleccionó el cáncer de mama por ser un importante problema de salud pública, en el que los factores de riesgo conocidos explican apenas el 50% de los casos observados.

MCC-SPAIN cuenta con los siguientes elementos clave: selección de controles; toma de muestras biológicas en casos y controles para la medición de exposiciones ambientales; constitución de un banco de ADN para incorporar a las iniciativas internacionales de exploración del genoma (genome-wide association studies) y la inclusión de muestras tumorales para la sub-clasificación molecular ²⁵⁵.

El estudio incluye 1738 casos nuevos de cáncer de mama y 1910 controles en 10 nodos participantes (Asturias, Barcelona, Cantabria, Gerona, Guipúzcoa, Huelva, León, Madrid, Navarra, Valencia). Los controles son mujeres sin cáncer de mama que se emparejan con los casos por frecuencias según edad y provincia de residencia.

Se excluyeron del estudio (casos y controles) las mujeres con impedimentos para la comunicación (mentalmente incapacitado, problemas de habla) y las físicamente incapacitadas para participar en el estudio y a aquellas con antecedentes personales previos de cáncer de mama²⁵⁵.

1.- Casos y controles:

Casos: Los casos son mujeres con edades entre los 20 y 85 años, con diagnóstico de cáncer de mama (C50, D05.1, D05.7), histológicamente confirmado y que residen dentro del área de influencia del hospital como mínimo 6 meses antes de la selección.

Los casos en nuestro estudio son:

- Tumores con receptores hormonales positivos (ER+ y/o PR+) y Erb2-.
- Tumores con receptores Her2+ o Erb2+
- Tumores triple negativo (ER-, PR-, Her2-)

La información clínica de los casos fue recogida de las historias clínicas de los pacientes en los centros hospitalarios, incluyendo las características del tumor, los receptores hormonales, el grado de diferenciación y el tipo histológico ²⁵⁵.

Controles: Los controles son mujeres entre 20-85 años sin cáncer de mama que se emparejan con los casos, en edad (± 5 años) y residencia en zona de influencia como mínimo 6 meses antes de la selección. Siendo seleccionadas al azar por los médicos de los centros de salud de atención primaria de las áreas sanitarias de referencia atendidas por los hospitales, donde se reclutan los casos, siendo invitadas por el facultativo en nombre de CIBERESP a participar en el estudio ²⁵⁵.

La información sobre exposición en casos-contrroles, se recoge mediante entrevistadoras entrenadas a partir de un cuestionario estructurado (Anexo 1), que incluye información detallada sobre factores sociodemográficos, ocupación, antecedentes personales y familiares, hábitos de vida y dieta, así como la obtención de diversas muestras biológicas sangre o saliva, uñas, pelo, grasa, tejido tumoral y tejido sano, con el fin de obtener biomarcadores únicamente en los casos ²⁵⁵.

2.- Alcohol

El consumo de alcohol, tanto actual como pasado (cuando la mujer tenía entre 30 y 40 años), se transformó en gramos de etanol/ día consumidos en promedio a partir de los tipos de bebidas y frecuencias de consumo autoreferidas (Anexo 1).

Para ello se le pregunta si toma las siguientes bebidas:

- 1 vaso o copa de vino blanco o rosado
- 1 vaso o copa de vino tinto
- 1 caña, lata o botellín de cerveza con alcohol,
- 1 caña, lata o botellín de cerveza sin alcohol,

- 1 copa de champán, cava o 1 culín de sidra,
- 1 copa o vasito de vino dulce, jerez, vermut o similar,
- 1 copa de Brandy, coñac, carajillo, ginebra, ron, whisky, orujo, vodka, aguardiente, licores, anisetes y pacharán, ,

A cada tipo de bebida le corresponde una frecuencia:

- Nunca o menos de 1 vez por mes
- 1-3 veces por mes
- 1-2 veces por semana
- 3-4 veces por semana
- 5-6 veces por semana
- vez por día
- 2-3 veces por día
- 4 o más veces por día

La fórmula para hallar los gramos de etanol partiendo de los datos recogidos:

$$\text{Gramos} = \frac{\text{Volumen (expresado en cc) x graduación x 0,8}}{100}$$

Obteniendo una tabla que nos indica los gramos de etanol por unidad de bebida tal como se obtuvo en la entrevista.

Tabla 6.- Cantidad de etanol ingerida por unidad de bebida.

Bebida	cantidad	grado	cantidad OH
Cerveza	200	5	8
Cerveza sin alcohol	200	1	1,6
Vino Blanco	100	10	8
Tinto	100	12	9,6
Cava	75	13	7,8
Vermut	50	20	8
Brandy	25	40	8

Teniendo en cuenta el consumo por gramos/día en los controles se establecieron los terciles de bajo, medio o alto consumo, que se aplicaron tanto en controles como en casos.

3.- Variables de ajuste:

3.1.- Variables socio-demográficas

- Edad como variable continua, edad en años cumplidos al momento del diagnóstico en los casos y de la entrevista en los controles.

- Nivel educativo: definido por el grado más alto completado, presentando cuatro categorías: educación primaria sin terminar, educación primaria, educación secundaria y universitaria.

3.2.- Variables de los periodos en los que la mama está expuesta a cambios hormonales

- Estado menopáusico, variable definida por dos categorías: pre-menopáusica si en el último año ha presentado menstruación y postmenopáusica si en el último año no ha tenido menstruación.

- Edad de la menarquia determinada por la edad en que tuvo la primera regla

- Edad de la menopausia determinada por la edad en la que estuvo un año sin tener menstruación en el grupo de mujeres post-menopáusica.

- Nº de hijos, variable definida por el número de embarazos que la mujer llevó a término (0 hijos, 1 hijo, 2 hijos, 3 hijos o más).

- Lactancia materna definida en tres categorías de tiempo de lactancia, bajo, medio y alto.

3.3.- Variables relacionadas con hábitos de vida

- Consumo de tabaco distinguiendo tres categorías: nunca fumador, exfumador (más de un año sin fumar) y fumador

- IMC definida en tres categorías: normo-peso <25kg/m², sobrepeso de 25 a 30 kg/m² y obesidad 30 kg/m² o más

- Actividad física estimada mediante el promedio anual (MET_h/semana) en los últimos 10 años, presentado varias categorías (0=inactiva: 0 MET_h/semana, 1=ligeramente activa: de 0 a 8 MET_h/semana, 2=moderadamente activa: de 8 a 10 MET_h/semana y 3=muy activa:>16 MET_h/semana)

-La dieta definida por el grado de adherencia a la dieta mediterránea, en tres categorías baja, media y alta. El Mediterranean Diet Score, MDS (Anexo 2), fue confeccionado por Antonia Trichopoulou y colaboradores en el año 2003²⁵⁵. Contempla siete grupos de alimentos (verduras, legumbres, fruta, pescado, cereales, carne y lácteos)

más la razón grasas monoinsaturadas/saturadas y el consumo de alcohol. La medida del consumo de alimentos se realiza en gramos/día. La puntuación es de un punto para aquellos consumos igual o mayor a la mediana para los alimentos considerados como saludables (verduras, legumbres, fruta, pescado, cereales y razón grasas monoinsaturadas/ saturadas) y para los que consumen por debajo de la mediana los alimentos no considerados como saludables (carne y lácteos). En el resto de los casos se asigna cero puntos. En el caso del consumo de alcohol se asigna un punto para consumos entre 5 y 25 gramos/día en el caso de las mujeres y de 10 y 50 gramos/día en el caso de los hombres, en caso contrario se asigna 0 puntos. La puntuación total, por tanto, oscila entre 0 (mínima adherencia) y 9 (adherencia máxima).

Tabla 7.- Grupo de alimentos y Mediterranean Diet Score.

Grupo de Alimentos	MDS (Trichopoulou) 0-9		
	Alimentos	Criterios	Medida
Verduras	Todas (excepto patatas)	\geq mediana	g/día
Legumbres	Todas	\geq mediana	g/día
Fruta	Incluye frutos secos	\geq mediana	g/día
Cereales	Todos	\geq mediana	g/día
Carne	Toda	\leq mediana	g/día
Pescado	Y marisco (si en conserva, no salazón y ahumados)	\geq mediana	g/día
Productos Lácteos	Leche, queso, yogur	\leq mediana	g/día
Grasas / lípidos	Ratio GMI/GS	\geq mediana	g/día
Alcohol	Todo tipo	H=10-50;M=5-25	g/día

Se convirtió la puntuación obtenida en una variable ordinal con tres categorías:

Adherencia baja (0-3); media (4-5) y alta (6-9).

3.4.- Variables genéticas o herencia

Antecedentes familiares de cáncer de mama, definida por la presencia o ausencia de una familiar de primer grado (madre o hija) con diagnóstico previo de cáncer de ama.

4.- Análisis estadístico.

De los datos de las variables de los casos y controles, atendiendo o no al estado menopáusico, mediante el programa Stata 13.0, se hallan las frecuencias absolutas y

relativas en las diversas categorías de las variables, así como las medias y desviación típica en las variables numéricas.

Se calcularon las Odds ratio y sus intervalos de confianza para estimar el riesgo de cáncer de mama en función del consumo de alcohol, pasado y actual. Se estimaron tanto las Odds Ratio crudas (en realidad ajustadas por edad y nivel educativo siguiendo un modelo mixto multivariable con la provincia como variable de efectos aleatorio) como las ajustadas (aOR, que incluyó además de las anteriores: antecedentes de cáncer de mama en familiares de 1er grado, estado tabáquico, IMC, edad de inicio de la menstruación, edad fin de la menstruación, estado menopausia, número de hijos, lactancia materna, actividad física, adherencia a dieta mediterránea y total de energía).

Se llevó a cabo los mismos análisis para los diferentes estados menopáusicos (pre y post) y los diferentes tipos de receptores (RH+, Erb2+ y triple negativo).

RESULTADOS

1.- Características de los casos:

La tabla 8 nos muestra la características de los 1738 cánceres de mama diagnosticados, destacando que la mayor parte de los tumores son invasivos y ductales.

Tabla 8.- Características de los tumores de los casos incluidos en el estudio.

Variables	casos	
	n	%
Localización		
Mama derecha	775	44,59
Mama izquierda	889	51,15
Ambas	48	2,76
Desconocido	26	1,50
Tipo tumor		
In situ	164	9,44
Invasivo	1459	83,95
Desconocido	115	6,62
Tipo histológico		
Ductales	1297	74,63
Lobulillares	112	6,44
Medulares	6	0,35
Coloide/mucosos	20	1,15
Papilares	22	1,27
Tubulares	12	0,69
Mixtos	27	1,55
Otros	35	2,01
Desconocidos	207	11,91

Atendiendo al tipo de receptor los 1533 tumores se clasifican como: cáncer con receptor hormonal positivo el 73,1% (1121), cáncer con receptor Her2+ o Erb2+ el 16,6% (255) y cáncer triple negativo el 10,3% (157). De los 1646 tumores, 289 casos (17,6%) tienen receptores de estrógenos negativos (RE-) y 1357 casos (82,4%) tienen receptores de estrógenos positivos (RE+). De los 1631 tumores, 468 casos (28,7%) tienen receptores de progesterona negativos (RP-) y 1163 casos (71,3%) tienen receptores de progesterona positivos (RP+). De los 1508 tumores, 1259 casos el 83,5% tienen receptores Her2- o Erb2-, 249 casos (16,5%) tienen receptores Her2+ o Erb2+.

2.- Resultados de las variables de ajuste

2.1.- El estado menopáusico

Atendiendo al estado menopáusico (Tabla 9) dentro de los casos el 35,2% son premenopáusicas frente al 28,7% de los controles, el 64,7% de los casos son posmenopáusicas comparadas con el 71% de los controles. Cuando se analiza el estado menopáusico en los distintos tipos tumorales destaca como el 36,6% del cáncer de mama

triple negativo son pre-menopáusicas (Tabla 10) siendo el grupo donde es mayor este estado. Cuando se considera sólo aquellas mujeres de las que disponemos datos de consumo de alcohol (Tabla 11) el porcentaje de pre-menopáusicas entre los tumores triple negativo es similar (36,5%), alcanzando también un valor próximo el porcentaje de pre-menopáusicas con RH+ (36,3%).

Tabla 9.- Características de los casos y controles atendiendo al estado menopáusico.

Variables	Premenopausia				Postmenopausia			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Edad								
<49	534	87,3	487	88,9	92	8,2	77	5,7
50-59	77	12,6	60	11,0	394	35,0	383	28,2
>60	1	0,2	1	0,2	639	56,8	896	66,1
Nivel educativo								
Menos de primaria	12	2,0	16	2,9	258	22,9	312	23,0
Primaria	137	22,4	93	17,0	426	37,9	491	36,2
Secundaria	283	46,2	228	41,6	290	25,8	359	26,5
Universitaria	180	29,4	211	38,5	151	13,4	194	14,3
Área de residencia								
Asturias	27	4,4	45	8,2	43	3,8	76	5,6
Barcelona	98	16,0	69	12,6	194	17,2	321	23,7
Cantabria	64	10,5	63	11,5	77	6,8	125	9,2
Girona	15	2,5	14	2,6	32	2,8	43	3,2
Guipuzkua	72	11,8	77	14,1	154	13,7	178	13,1
Huelva	31	5,1	24	4,4	77	6,8	54	4,0
León	70	11,4	61	11,1	156	13,9	141	10,4
Madrid	147	24,0	131	23,9	193	17,2	234	17,3
Navarra	74	12,1	43	7,9	152	13,5	138	10,2
Valencia	14	2,3	21	3,8	47	4,2	46	3,4
AF Primer grado								
Si	90	14,7	29	5,3	167	14,8	138	10,2
No	504	82,4	501	91,4	923	82,0	1157	85,3
Desconocido	18	2,9	18	3,3	35	3,1	61	4,5
Estatus tabáquico								
Nunca	240	39,2	237	43,3	730	64,9	903	66,6
Exfumador	145	23,7	133	24,3	198	17,6	235	17,3
Fumador	219	35,8	176	32,1	192	17,1	214	15,8
Desconocido	8	1,3	2	0,4	5	0,4	4	0,3
IMC								
<25 kg/m ²	386	63,1	349	63,7	369	32,8	539	39,8
25-29 kg/m ²	157	25,7	121	22,1	429	38,1	443	32,7
>= 30 kg/m ²	53	8,7	59	10,8	245	21,8	237	17,5
Desconocido	16	2,6	19	3,5	82	7,3	137	10,1
Edad menarquia	12,66	1,4	12,7	1,5	12,83	1,6	12,92	1,7
Edad menopausia	46,57	5,8	49,26	4,6	49,11	5,4	48,45	5,3
Número de hijos								
0	156	25,5	153	27,9	197	17,5	202	14,9
1	162	26,5	128	23,4	158	14,0	165	12,2
2	231	37,8	213	38,9	444	39,5	537	39,6
>3	62	10,1	50	9,1	321	28,5	448	33,0
Desconocido	1	0,2	4	0,7	5	0,4	4	0,3
Edad primer hijo	28,02	5,65	28,05	5,63	26,12	4,60	26,06	4,34
Lactancia materna								
Negativo	156	25,5	153	27,9	197	17,5	202	14,9
Q1	152	24,8	133	24,3	307	27,3	366	27,0
Q2	179	29,3	143	26,1	283	25,2	348	25,7
Q3	122	19,9	112	20,4	313	27,8	422	31,1
Desconocido	3	0,5	7	1,3	25	2,2	18	1,3

2.2.- Edad

La muestra está formada por 1910 mujeres como controles con una media de edad 59,04 años ($s=13,2$) y 1738 casos de cáncer de mama confirmados histológicamente con una media de edad de 56,38 años ($s=12,6$). Los 1117 casos con RH+ tienen una media de edad 56,6 años ($s=12,6$) con un rango de 85 a 24 años. Los 254 casos con receptor Her2+ o Erb2+ tienen una media de edad de 55,0 años ($s=12,5$) con un rango de 84 a 23 años, la media más baja de todos los tipos de casos. Los 157 casos de cáncer de mama triple negativo tienen una media de edad de 56,54 años ($s=14,11$) con un rango de 83 a 23 años. Los 208 casos de cáncer sin tipología tienen una media de edad de 56,51 ($s=11,42$) con un rango de 85 a 28.

Por grupos de edad, tienen menos de 49 años el 36,1% de los casos frente al 29,7% de los controles, de 50 a 59 años el 27,1% de los casos frente al 23,3% de los controles, y son mayores de 60 años el 36,8% de los casos y 47,0% de los controles. Se observa que en pre-menopáusicas tienen menos de 49 años el 87,3% de los casos y el 88,9% de los controles mientras que en las postmenopáusicas la mayoría tienen más de 60 años con un 56,8% de los casos y el 66,1% de los controles.

Atendiendo a la distribución de edades según el tipo tumoral, el 38,5% de los casos con receptores Erb2+ tienen menos de 49 años, mientras que el 37,5% de los casos con RH+ y el 38,8% de los casos triple negativo son mayores de 60 años (Tabla 10). Cuando solo se tienen en cuenta aquellas mujeres de las que se dispone de datos de consumo de alcohol, los porcentajes son similares, con un 38,9% de casos con receptores Erb2+ y el 38,5% triple negativo son mayores de 60 años, siendo otro 38,5% de estos casos menores de 49 años (Tabla 11).

2.3.- Nodos de estudio o áreas de residencia

En la tabla 9 se observa la distribución por nodos de estudio destacando Madrid con 19,6% de los casos y 19,1% de los controles, Barcelona con 16,8% de los casos y 20,7% de los controles, Guipúzcoa con 13,0% de los casos y 13,4% de los controles y León con 13,0% de los casos y 10,6% de los controles. El 19% y el 17,7% de los cánceres con RH+ corresponden a Madrid y Barcelona, el 17,6% de los tumores con receptores Erb2+ o Her2+ corresponden a Navarra y Barcelona, el 26,1% de los cánceres triple negativo corresponden a Madrid y el 17,9% a Barcelona y León (Tabla 10).

Tabla 10.- Características de los casos según el tipo de receptores y controles.

Variables	Casos										Controles	
	Total		RH+		Erb2 +		Triple -		No tipo		n	%
	n	%	N	%	n	%	n	%	N	%		
Edad												
<49	627	36,1	407	35,5	116	38,5	51	38,1	53	34,2	568	29,7
50-59	471	27,1	311	27,1	78	25,9	31	23,1	51	32,9	445	23,3
>60	640	36,8	430	37,5	107	35,6	52	38,8	51	32,9	897	47,0
Nivel educativo												
Menos de primaria	270	15,5	191	16,6	43	14,3	20	14,9	16	10,3	329	17,2
Primaria	563	32,4	368	32,1	99	32,9	47	35,1	49	31,6	586	30,7
Secundaria	574	33,0	381	33,2	96	31,9	45	33,6	52	33,6	588	30,8
Universitaria	331	19,0	208	18,1	63	20,9	22	16,4	38	24,5	407	21,3
Área de residencia												
Asturias	70	4,0	50	4,4	14	4,7	6	4,5	0	0,0	121	6,3
Barcelona	292	16,8	203	17,7	53	17,6	24	17,9	12	7,7	395	20,7
Cantabria	141	8,1	82	7,1	26	8,6	3	2,2	30	19,4	188	9,8
Girona	47	2,7	32	2,8	5	1,7	4	3,0	6	3,9	57	3,0
Guipuzkua	226	13,0	154	13,4	35	11,6	15	11,2	22	14,2	255	13,4
Huelva	108	6,2	61	5,3	29	9,6	6	4,5	12	7,7	79	4,1
León	226	13,0	156	13,6	33	11,0	24	17,9	13	8,4	202	10,6
Madrid	341	19,6	218	19,0	47	15,6	35	26,1	41	26,5	365	19,1
Navarra	226	13,0	145	12,6	53	17,6	13	9,7	15	9,7	181	9,5
Valencia	61	3,5	47	4,1	6	2,0	4	3,0	4	2,6	67	3,5
AF Primer grado												
Si	257	14,8	180	15,7	42	14,0	12	9,0	23	14,8	167	8,7
No	1428	82,2	930	81,0	254	84,4	117	87,3	127	81,9	1661	87,0
Desconocido	53	3,1	38	3,3	5	1,7	5	3,7	5	3,2	82	4,3
Estatus tabáquico												
Nunca	970	55,8	637	55,5	173	57,5	81	60,5	79	51,0	1141	59,7
Exfumador	343	19,7	235	20,5	55	18,3	20	14,9	33	21,3	369	19,3
Fumador	412	23,7	266	23,2	72	23,9	33	24,6	41	26,5	392	20,5
Desconocido	13	0,8	10	0,9	1	0,3	0	0,0	2	1,3	8	0,4
IMC												
<25 kg/m2	756	43,5	491	42,8	126	41,8	62	46,3	77	49,7	888	46,5
25-29 kg/m2	586	33,7	402	35,0	101	33,6	40	29,9	43	27,7	567	29,7
>= 30 kg/m2	298	17,2	190	16,6	53	17,6	29	21,6	26	16,8	296	15,5
Desconocido	98	5,6	65	5,7	21	7,0	3	2,2	9	5,8	159	8,3
Edad menarquia	12,77	1,6	12,78	1,6	12,74	1,6	12,94	1,4	12,64	1,6	12,85	1,6
Edad menopausia	48,79	5,5	48,71	5,6	48,87	5,5	49,05	4,4	49,05	5,7	48,49	5,3
Estado												
Premenopausia	612	35,2	406	35,4	106	35,2	49	36,6	51	32,9	548	28,7
Postmenopausia	1125	64,7	741	64,6	195	64,8	85	63,4	104	67,1	1356	71,0
Desconocido	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	0,3
Número de hijos												
0	353	20,3	230	20,0	64	21,3	23	17,2	36	23,2	355	18,6
1	320	18,4	204	17,8	54	17,9	32	23,9	30	19,4	294	15,4
2	675	38,8	449	39,1	118	39,2	50	37,3	58	37,4	751	39,3
>3	383	22,0	261	22,7	64	21,3	28	20,9	30	19,4	499	26,1
Desconocido	7	0,4	4	0,4	1	0,0	1	0,8	1	0,7	11	0,6
Edad primer hijo	26,75	5,1	26,79	5,1	26,51	5,1	27,14	5,0	26,53	5,0	26,56	4,8
Lactancia materna												
Negativo	353	20,3	230	20,0	64	21,3	23	17,2	36	23,2	355	18,6
Q1	459	26,4	307	26,7	77	25,6	32	23,9	43	27,7	499	26,1
Q2	462	26,6	299	26,1	82	27,2	43	32,1	38	24,5	492	25,8
Q3	435	25,0	293	25,5	74	24,6	33	24,6	35	22,6	536	28,1
Desconocido	29	1,7	19	1,7	4	1,3	3	2,2	3	1,9	28	1,5

En la tabla 11 en los casos con información de alcohol se muestra como el 19,4% y 18,0% de los cánceres con RH+ son de Madrid y Barcelona, el 17,8% de los tumores con receptores Erb2+ o Her2+ son de Navarra y Barcelona, el 27,9% y el 22,1% de los cánceres triple negativo son de Madrid y León.

2.4.- Antecedentes familiares de primer grado

Los antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama se observa en el 14,8% de los casos, casi el doble que el 8,7% en los controles. En la tabla 9 también se observan diferencias entre los controles, así el 5,3% de las pre-menopáusicas tienen antecedentes familiares frente al 10,2% de las postmenopáusicas, mientras que entre los controles los porcentajes de antecedentes familiares son similares en pre y posmenopáusicas.

En la tabla 10 se muestra como el 15,7% de los canceres con RH+ y el 9% de los triple negativo presentan antecedentes familiares de cáncer de mama, porcentajes que se mantienen al considerar solo aquellas mujeres de las que se dispone de información de consumo de alcohol, así la tabla 11 muestra como el 15,1% de los RH+ y el 8,7% del triple negativo tienen antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama.

2.5.- Nivel educativo alcanzado

Respecto al nivel educativo, los controles muestran mayores porcentajes en los niveles extremos, no haber terminado la educación primaria y tener estudios universitarios con 17,2% y 21,3% frente al 15,7% y 19,0% de los casos, por el contrario los casos muestran mayores porcentajes en los niveles medios: primaria y secundaria con 32,4% (563) y 33,1% (574) frente al 30,7% (586) y 30,8% (588) de los controles respectivamente.

En la tabla 9 se muestra un patrón generacional-social, las pre-menopáusicas tienen mayores porcentajes en educación secundaria (46,2% casos y 41,6% controles) y universitaria (29,4% casos y 38,5% controles), disminuyendo la cifra de mujeres que no terminan los estudios primarios (2% casos y 2,9% controles). El 20,9% de los casos con receptores Erb2+ y el 16,4% de los casos triple negativo tienen estudios universitarios (Tabla 10).

En la tabla 11, con las mujeres con datos de alcohol, el 21,5% de canceres con receptores Erb2 y el 17,3% de los triple negativo tienen estudios universitarios y un 15% de canceres con RH+ no terminaron primaria (Tabla 11).

Tabla 11.- Características de los casos con datos de consumo de alcohol según los tipos de receptores y los controles.

Variables	Casos										Controles	
	Total		RH+		Erb2 +		Triple -		No tipo		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Edad												
<49	536	36,7	355	36,2	96	38,9	40	38,5	45	34,9	490	30,2
50-59	409	28,0	277	28,3	65	26,3	24	23,1	43	33,3	379	23,4
>60	515	35,3	348	35,5	86	34,8	40	38,5	41	31,8	752	46,4
Nivel educativo												
Menos de primaria	207	14,2	147	15,0	33	13,4	15	14,4	12	9,3	272	16,8
Primaria	481	33,0	322	32,9	82	33,2	41	39,4	36	27,9	485	29,9
Secundaria	480	32,9	325	33,2	79	32,0	30	28,9	46	35,7	511	31,5
Universitaria	292	20,0	186	19,0	53	21,5	18	17,3	35	27,1	353	21,8
Área de residencia												
Asturias	65	4,5	45	4,6	14	5,7	6	5,8	0	0,0	108	6,7
Barcelona	241	16,5	176	18,0	44	17,8	12	11,5	9	7,0	333	20,5
Cantabria	115	7,9	64	6,5	22	8,9	3	2,9	26	20,2	156	9,6
Girona	41	2,8	29	3,0	4	1,6	3	2,9	5	3,9	51	3,2
Guipuzkoa	207	14,2	141	14,4	31	12,6	14	13,5	21	16,3	236	14,6
Huelva	49	3,4	31	3,2	13	5,3	3	2,9	2	1,6	38	2,3
León	212	14,5	144	14,7	32	13,0	23	22,1	13	10,1	200	12,3
Madrid	294	20,1	190	19,4	39	15,9	29	27,9	36	27,9	300	18,5
Navarra	181	12,4	116	11,8	44	17,8	8	7,7	13	10,1	150	9,3
Valencia	55	3,8	44	4,5	4	1,6	3	2,9	4	3,1	49	3,0
AF Primer grado												
Si	210	14,4	148	15,1	32	13,0	9	8,7	21	16,3	143	8,8
No	1212	83,0	804	82,0	212	85,8	92	88,5	104	80,6	1412	87,1
Desconocido	38	2,6	28	2,9	3	1,2	3	2,9	4	3,1	66	4,1
Estatus tabáquico												
Nunca	805	55,1	536	54,7	142	57,5	65	62,5	62	48,1	977	60,3
Exfumador	292	20,0	202	20,6	44	17,8	15	14,4	31	24,0	320	19,7
Fumador	355	24,3	236	24,1	61	24,7	24	23,1	34	26,4	320	19,7
Desconocido	8	0,6	6	0,6	0	0,0	0	0,0	2	1,6	4	0,3
IMC												
<25 kg/m ²	655	44,9	434	44,3	105	42,5	47	45,2	69	53,5	779	48,1
25-29 kg/m ²	489	33,5	339	34,6	85	34,4	30	28,9	35	27,1	475	29,3
>= 30 kg/m ²	245	16,8	158	16,1	45	18,2	24	23,1	18	14,0	249	15,4
Desconocido	71	4,9	49	5,0	12	4,9	3	2,9	7	5,4	118	7,3
Edad menarquia	12,78	1,6	12,76	1,6	12,82	1,6	13	1,4	12,64	1,6	12,84	1,6
Edad menopausia	48,87	5,4	48,81	5,5	49,13	5,2	48,61	4,3	48,99	5,5	48,53	5,3
Estado												
Premenopausia	524	35,9	356	36,3	87	35,2	38	36,5	43	33,3	476	29,4
Postmenopausia	935	64,0	623	63,6	160	64,8	66	63,5	86	66,7	1143	70,5
Desconocido	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,1
Número de hijos												
0	305	20,9	201	20,5	53	21,5	18	17,3	33	25,6	306	18,9
1	273	18,7	179	18,3	44	17,8	24	23,1	26	20,2	255	15,7
2	587	40,2	389	39,7	102	41,3	44	42,3	52	40,3	650	40,1
>3	293	20,1	210	21,4	48	19,4	18	17,3	17	13,2	406	25,1
Desconocido	2	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,8	4	0,3
Edad primer hijo	26,74	4,9	26,76	4,9	26,6	5,1	26,67	5,0	26,88	4,9	26,62	4,8
Lactancia materna												
Negativo	305	20,9	201	20,5	53	21,5	18	17,3	33	25,6	306	18,9
Q1	383	26,2	262	26,7	61	24,7	26	25,0	34	26,4	429	26,5
Q2	398	27,3	259	26,4	68	27,5	37	35,6	34	26,4	422	26,0
Q3	359	24,6	248	25,3	63	25,5	22	21,2	26	20,2	449	27,7
Desconocido	15	1,0	10	1,0	2	0,8	1	1,0	2	1,6	15	0,9

2.6.- El hábito de fumar tabaco

El hábito del tabaco está más extendido entre los casos que en los controles, fuman el 23,7% de los casos y el 20,5% de los controles, nunca han fumado el 59,7% de los controles y el 55,8% de los casos. La tabla 9 muestra un patrón generacional-social en el consumo de tabaco, con una incorporación reciente de la mujer al hábito tabáquico, por

ello en las pre-menopáusicas fuman el 35,8% de los casos y 32,1% controles, cifras muy superiores a las de las posmenopáusicas donde fuman el 17,1% de los casos y el 15,8% de los controles. En las posmenopáusicas no han fumado nunca el 64,9% de los casos y el 66,6% de los controles, cifras que contrastan con las pre-menopáusicas con un 39,2% en los casos y un 43,3% en los controles. El 23,2% de los casos con RH+ y el 24,6% del triple negativo son fumadoras, el 60,5% del triple negativo no han fumado nunca (Tabla 10). Porcentajes muy próximos se encuentran entre las mujeres de las que se dispone de datos dietéticos y de consumo de alcohol, así el 62,5% de casos triple negativo y el 57,4% de los casos con RH+ no ha fumado nunca (Tabla 11).

2.7.- Obesidad

Más de la mitad de las mujeres presenta obesidad o sobrepeso siendo más frecuente en casos que en controles, el 17,2% de los casos presentan obesidad (IMC > 30 Kg/m²) frente al 15,5% de los controles, el 33,7% de los casos presentan sobrepeso (IMC: 25-30 Kg/m²) frente al 29,7% de los controles, el 43,5% de los casos presentan normopeso (IMC<25 Kg/m²) frente al 46,5% de los controles.

La tabla 9 muestra un patrón del IMC influido por la edad, en las pre-menopáusicas el 63,1% de los casos y el 63,7% controles presentan normo-peso, en las postmenopáusicas el 38,1% de los casos y el 32,7% de los controles presentan sobrepeso, así como el 21,8% de los casos y 17,5% de los controles presentan obesidad. Destacando el sobrepeso (38,1%) y la obesidad (21,8%) en los casos con posmenopausia y la obesidad (10,9%) en los controles con pre-menopausia. El 21,6% de los cánceres triple negativo son obesas, el 35% de los casos con receptores Erb2+ presentan sobrepeso (Tabla 10). De nuevo, no hay grandes diferencias entre los datos de todas las mujeres y de aquellas de las que se dispone de datos de dieta y alcohol, así el 23,1% de los casos triple negativo son obesas y el 34,6% de casos con RH+ tienen sobrepeso (Tabla 11).

2.8.- La media de edad de la menarquia y menopausia

La media de edad de la menarquia es ligeramente menor en los casos 12,77 años que en los controles 12,85 años. En la tabla 9 muestra como las pre-menopáusicas tanto en los casos (12,66 años) como controles (12,7 años) tienen antes la menarquia que las posmenopáusicas. La edad media de la menarquia es 12,94 años en los casos triple negativo y 12,78 años en casos con RH+ (Tabla 10). Siendo levemente mayores las edades entre aquellas de las que se disponen de datos de consumo de alcohol, en las que la edad media de la menarquia es 13 años en los casos triple negativo, ligeramente superior a los 12,84 años de los controles (Tabla 11).

En las post-menopáusicas la edad media de la menopausia es mayor en los casos 49,11 años que los controles 48,45 años (Tabla 9). La media de edad en los casos triple negativo es 49,05 años y en los casos con RH + es 48,71 años (Tabla 10).

2.9.- La edad media del primer embarazo, número de hijos y lactancia:

La media de edad en el primer embarazo a término es 26,75 años en los casos y 26,56 años en los controles. Se observa un patrón generacional-social en la tabla 9, las postmenopáusicas presentan una media de edad más joven para el primer embarazo (casos 26,12 y controles 26,06 años) que las pre-menopáusicas (casos 28,02 años y controles 28,05 años). La media de edad de alumbramiento es 26,51 años en los casos con receptores Erb2+ o Her2+ y 27,14 años en el triple negativo (Tabla 10). En la tabla 11 en las mujeres que tenemos datos de alcohol oscilan las medias de edad entre los 26,6 años en los receptores Erb2+ o Her2+ y 26,76 en los canceres con RH+.

Los casos tienen menor número de hijos que los controles, así el 20,3% de los casos no ha tenido ningún hijo, el 18,4% de los casos ha tenido un único hijo, el 39,3% de los controles ha tenido dos hijos y el 26,1% de los controles ha tenido tres o más hijos. En la tabla 9 se observa un claro patrón generacional-social, las postmenopáusicas tienen mayor número de hijos (≥ 3 hijos) tanto en casos (28,5%) como controles (33%); la no paridad (25,5% de los casos y 27,9% de los controles) y el hijo único (26,5% de los casos y 23,4% de los controles) se afianza entre las pre-menopáusicas. El 17,2% de los canceres triple negativo son nulíparas y el 22,7% de los canceres con RH+ tienen 3 o más hijos (Tabla 10). Al considerar solo aquellas con datos de consumo de alcohol (Tabla 11), el 20,9% de los canceres con RH+ son nulíparas y el 21,4% de los canceres con RH+ tienen 3 o más hijos.

El 25% de los casos realizaron una lactancia alta frente al 28,1% de los controles. En la tabla 9 se muestra como la lactancia materna se relaciona con un patrón generacional-social, las postmenopáusicas practicaron la lactancia alta (el 27,8% de los casos y 31,1% de los controles) comparadas con las pre-menopáusicas El 23,9% de los casos triple negativo presentan la lactancia baja, el 25,5% de los canceres con RH+ realizaron lactancia alta (Tabla 10). Estos valores son similares a los encontrados para las mujeres de las que tenemos datos de consumo de alcohol en las que el 21,2% de los casos triple negativo realizaron lactancia alta, el 35% de los triple negativos lactancia media y el 26,7% de los casos con RH + lactancia baja (Tabla 11).

2.10.- Actividad física

En la tabla 12 se observa como los porcentajes disminuyen tanto en casos como controles al incrementar la actividad física, excepto en los controles que la máxima actividad (12%) supera a la previa (9%). Los controles realizan más actividad física que los casos. El 66,8 % de los casos son inactivos y un 16,2% realizan ejercicios leves y sólo un 8,2% realizan actividad física intensa. El 72,1% de los casos con receptores Erb2+ y el 71,2% del triple negativo son inactivos, el 14,4% del triple negativo realizan una actividad leve, el 4,5% de los casos con receptores Erb2+ realizan una actividad moderada, el 5,8% del triple negativo y 9,1% de los casos con RH+ realizan actividad física importante.

Tabla 12.- Consumo de alcohol, realización de actividad física, y adherencia a la dieta mediterránea en casos y controles.

Variables	Casos										Controles	
	Total		RH+		Erb2 +		Triple -		No tipo		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Ingesta pasada OH												
Q1	504	34,5	333	34,0	92	37,3	42	40,4	37	28,7	625	38,6
Q2	448	30,7	295	30,1	78	31,6	32	30,8	43	33,3	453	28,0
Q3	508	34,8	352	35,9	77	31,2	30	28,9	49	38,0	543	33,5
Ingesta actual OH												
Q1	569	39,0	379	38,7	99	40,1	52	50,0	39	30,2	605	37,3
Q2	434	29,7	279	28,5	77	31,2	30	28,9	48	37,2	464	28,6
Q3	457	31,3	322	32,9	71	28,7	22	21,2	42	32,6	552	34,1
Actividad Física												
Inactivo	975	66,8	641	65,4	178	72,1	74	71,2	82	63,6	985	60,8
0,1-8 METS·h/semana	236	16,2	162	16,5	42	17,0	15	14,4	17	13,2	293	18,1
8-16 METS·h/semana	119	8,2	88	9,0	11	4,5	9	8,7	11	8,5	145	9,0
>16 METS·h/semana	130	8,9	89	9,1	16	6,5	6	5,8	19	14,7	197	12,2
Desconocido	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
Adherencia DM Trichop.												
Alta	288	19,7	200	20,4	48	19,4	16	15,4	24	18,6	369	22,8
Media	626	42,9	407	41,5	115	46,6	47	45,2	57	44,2	714	44,1
Baja	546	37,4	373	38,1	84	34,0	41	39,4	48	37,2	538	33,2

2.10.- Adherencia a la dieta mediterránea

La tabla 12 nos muestra una mayor adherencia de los controles a la dieta mediterránea (alta 22,8% y media 44,1%) que los casos (alta 19,7% y media 42,9%). El 20,4% de los casos con receptores hormonales + y el 15,4% del triple negativo tienen alta adherencia, el 46,6% de los casos con recetores Erb2+ y 41,5% de los RH+ tienen moderada adherencia, el 34% de los casos con receptores Erb2+ y el 39,4% de triple negativo tienen baja adherencia a la dieta mediterránea.

3.- Consumo de alcohol pasado y actual

En la tabla 12 se observa como la ingesta pasada de alcohol es mayor en los casos, el 30,7% tiene ingesta moderada y el 34,8% ingesta alta; en el gráfico 4, observamos como casos en las pre-menopáusicas presentan el porcentaje menor en alto consumo con 29,8%, menor incluso que los controles en la posmenopausia, mientras que las posmenopáusicas tienen el porcentaje más alta del consumo más alto con 37,5%. El 40,4% de casos triple negativo y el 34% de los RH+ presentan una ingesta pasada baja, el 30,1% de los casos con RH+ presenta una ingesta moderada, el 28,9% del triple negativo y el 35,9% de los RH+ presentan una ingesta elevada.

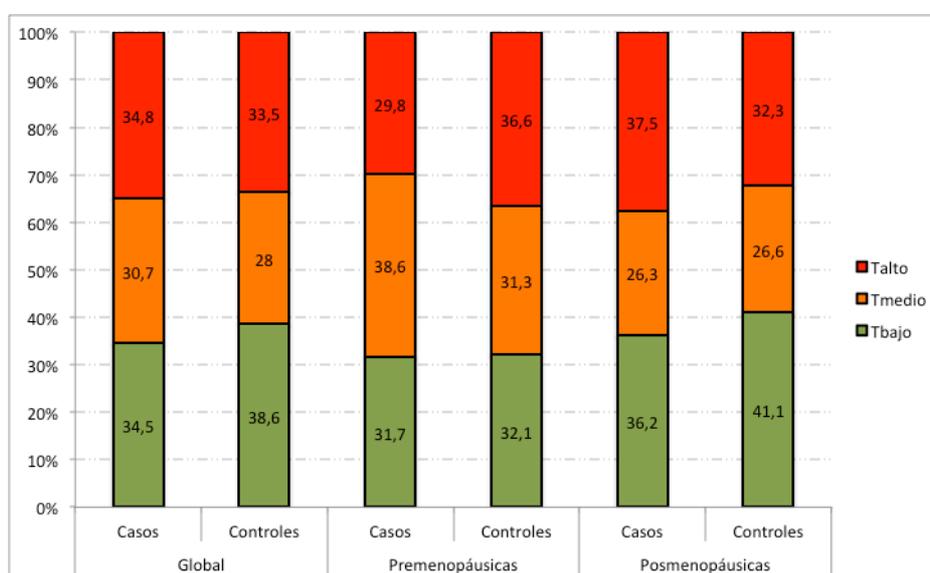


Figura 4. - Porcentajes de consumo de alcohol, en casos y controles, atendiendo al estado menopáusico y al consumo de alcohol pasado.

En la tabla 12 se observa como la ingesta actual de alcohol alta es mayor en los controles (34,1%) que en los casos (31,3%), en el consumo bajo y medio se cambia la tendencia siendo superiores la ingesta en los casos, el 29,7 % de los casos presentan un consumo moderado y 39% un consumo bajo actual. El 50% de los casos triple negativo y el 38,7% de los RH+ presentan una ingesta actual baja, el 28,5% de los RH+ presentan una ingesta moderada, el 21,2% del triple negativo y el 32,9% de los RH+ presentan ingestas actuales altas de alcohol.

4.- Consumo de alcohol como posible factor de riesgo para el cáncer de mama.

4.1.- Consumo pasado de alcohol

4.1.1.- Consumo pasado de alcohol

El consumo pasado de alcohol (Gráfico 5 y Tabla 13) en mujeres se asocia significativamente con cáncer de mama, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 1,39 (IC 95% 1,09-1,76) y aOR=1,52 (IC 95%1,18-1,96) respectivamente, las mujeres cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 39% y un 52% más de riesgo de padecer cáncer de mama comparadas con las de menor consumo pasado, observando la tendencia un valor de $p = 0,001$, incrementándose el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol.

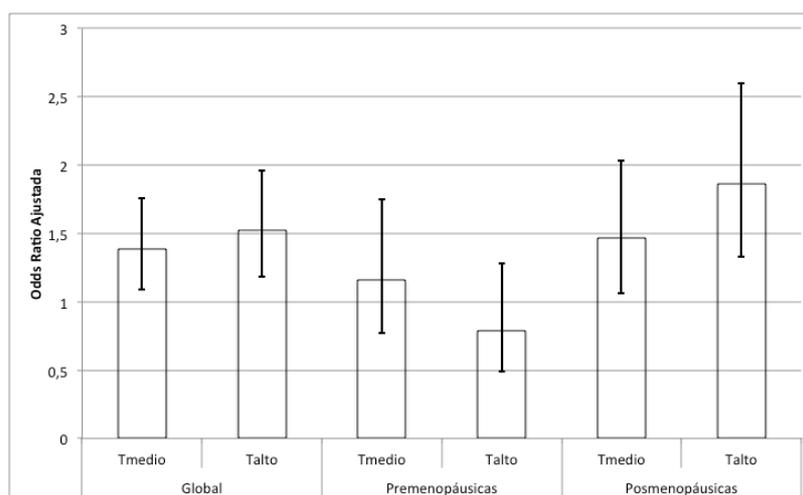


Figura 5. - Odds Ratio ajustadas para consumo de alcohol pasado para todas las edades y atendiendo al estado menopáusico.

4.1.2 Consumo pasado de alcohol en premenopáusicas

No se observó ningún tipo de asociación significativa entre el consumo de alcohol pasado y el cáncer de mama entre las mujeres premenopáusicas, con valores aOR para el consumo medio y alto respecto el consumo bajo de aOR=1,16 (IC 95% 0,77-1,75) y aOR=0,79 (IC 95% 0,49-1,28) respectivamente.

4.1.3 Consumo pasado de alcohol en posmenopáusicas

El consumo pasado de alcohol en post-menopáusicas (Gráfico 5 y Tabla 13) se asocia significativamente con cáncer de mama, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR=1,47 (IC 95% 1,06-2,03) y aOR=1,86 (IC 95%1,33-2,60) respectivamente, las post-menopáusicas cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 47% y un 86% más de riesgo de padecer cáncer de mama comparadas con las de menor consumo pasado, observando la tendencia un valor de $p < 0,001$, incrementándose el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol.

Tabla 13.- Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de cáncer de mama según el nivel de consumo pasado o actual de alcohol.

GLOBAL												
Consumo Alcohol		Casos		Controles		Odds Ratio						p Tend
		n	%	n	%	Cruda			Ajustada			
						OR	IC 95 %		OR	IC 95 %		
Pasado	Q1	504	34,5	625	38,6	1			1			0,001
	Q2	448	30,7	453	28,0	1,20	1,00	1,44	1,39	1,09	1,76	
	Q3	508	34,8	543	33,5	1,21	1,01	1,44	1,52	1,18	1,96	
Actual	Q1	569	39	605	37,3	1			1			0,002
	Q2	434	29,7	464	28,6	0,94	0,79	1,13	0,77	0,61	0,98	
	Q3	457	31,3	552	34,1	0,88	0,74	1,06	0,66	0,51	0,85	
PREMENOPAUSIA *												
Pasado	Q1	166	31,7	153	32,1	1			1			0,374
	Q2	202	38,6	149	31,3	1,30	0,92	1,72	1,16	0,77	1,75	
	Q3	156	29,8	174	36,6	0,82	0,59	1,12	0,79	0,49	1,28	
Actual	Q1	169	32,3	147	30,9	1			1			0,288
	Q2	202	38,6	158	33,2	1,14	0,84	1,56	0,94	0,62	1,43	
	Q3	153	29,2	171	35,9	0,8	0,58	1,11	0,79	0,48	1,28	
POSTMENOPAUSIA **												
Pasado	Q1	338	36,2	470	41,1	1			1			<0,001
	Q2	246	26,3	304	26,6	1,09	0,87	1,37	1,47	1,06	2,03	
	Q3	351	37,5	369	32,3	1,34	1,08	1,66	1,86	1,33	2,60	
Actual	Q1	400	42,8	458	40,1	1			1			0,007
	Q2	232	24,8	306	26,8	0,83	0,66	1,04	0,63	0,46	0,87	
	Q3	303	32,4	379	33,2	0,89	0,72	1,10	0,62	0,44	0,87	

*Ajustado por edad, nivel educativo, nodo o área, antecedentes familiares de 1er grado, estado tabáquico, IMC, edad inicio menstruación, estado menopausia, número de hijos, lactancia materna, actividad física, adherencia a dieta mediterránea y total de energía.

**Ajustado por edad, nivel educativo, nodo o área, antecedentes familiares de 1er grado, estado tabáquico, IMC, edad inicio menstruación, edad fin menstruación, estado menopausia, número de hijos, lactancia materna, actividad física, adherencia a dieta mediterránea y total de energía.

4.2.- Consumo actual de alcohol

4.2.1.- Consumo actual de alcohol en todas las edades

El consumo actual de alcohol (Tabla 13) en mujeres se asocia inversa y significativamente con cáncer de mama, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 0,77 (IC 95% 0,61-0,98) y aOR=0,66 (IC 95% 0,51-0,85) respectivamente, las mujeres cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 30% y un 51% más de riesgo de padecer cáncer de mama que las mujeres con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente, observando la tendencia un valor de $p=0,002$, disminuyendo el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol, siendo el consumo actual un factor protector significativo contra el cáncer de mama.

Tabla 14. - Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de Cáncer de Mama con receptores hormonales según nivel de consumo pasado o actual de alcohol.

GLOBAL												
Consumo Alcohol		RH +		Controles		Odds Ratio						p Tend
		n	%	n	%	Cruda			Ajustada			
						OR	IC 95 %		OR	IC 95 %		
Pasado	Q1	333	34	625	38,6	1			1			0,001
	Q2	295	30,1	453	28,0	1,21	0,99	1,49	1,43	1,09	1,87	
	Q3	352	35,9	543	33,5	1,28	1,05	1,56	1,63	1,23	2,16	
Actual	Q1	379	38,7	605	37,3	1			1			0,010
	Q2	279	28,5	464	28,6	0,92	0,75	1,13	0,74	0,56	0,96	
	Q3	322	32,9	552	34,1	0,94	0,77	1,15	0,68	0,51	0,91	
PREMENOPAUSIA *												
Pasado	Q1	113	31,7	153	32,1	1			1			0,157
	Q2	134	37,6	149	31,3	1,22	0,87	1,72	1,10	0,69	1,74	
	Q3	109	30,6	174	36,6	0,82	0,58	1,17	0,66	0,38	1,13	
Actual	Q1	111	31,2	147	30,9	1			1			0,902
	Q2	127	35,7	158	33,2	1,10	0,78	1,55	0,97	0,61	1,56	
	Q3	118	33,2	171	35,9	0,93	0,66	1,32	1,08	0,62	1,87	
POSTMENOPAUSIA **												
Pasado	Q1	220	35,3	470	41,1	1			1			0,000
	Q2	161	25,8	304	26,6	1,13	0,87	1,47	1,63	1,12	2,38	
	Q3	242	38,8	369	32,3	1,46	1,15	1,87	2,32	1,58	3,39	
Actual	Q1	268	43,0	458	40,1	1			1			0,004
	Q2	152	24,4	306	26,8	0,83	0,64	1,07	0,61	0,42	0,89	
	Q3	203	32,6	379	33,2	0,92	0,71	1,15	0,56	0,38	0,82	

*Ajustado por edad, nivel educativo, área o nodo, antecedentes familiares de 1er grado, estado tabáquico, IMC, edad inicio menstruación, estado menopausia, número de hijos, lactancia materna, actividad física, adherencia a dieta mediterránea y total de energía.

**Ajustado por edad, nivel educativo, área o nodo, antecedentes familiares de 1er grado, estado tabáquico, IMC, edad inicio menstruación, edad fin menstruación, estado menopausia, número de hijos, lactancia materna, actividad física, adherencia a dieta mediterránea y total de energía.

4.2.2.- Consumo actual de alcohol en pre-menopáusicas

El consumo actual de alcohol en pre-menopáusicas (tabla 13) se asocia inversa pero no significativamente con el cáncer de mama, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 0,94 (IC 95% 0,62-1,43) y aOR=0,79 (IC 95% 0,48-1,28) respectivamente las pre-menopáusicas cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 6% y un 27% más de riesgo de padecer cáncer de mama que las pre-menopáusicas con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente. No se observa un patrón de tendencia, valor de $p=0,288$ el consumo actual de alcohol no es un factor de riesgo ni protector significativo para el cáncer de mama en pre-menopáusicas.

4.2.3.- Consumo actual de alcohol en posmenopáusicas

El consumo actual de alcohol en post-menopáusicas (tabla 13) se asocia inversa y significativamente con el cáncer de mama, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR=0,63 (IC 95% 0,46-0,87) y aOR=0,62 (IC 95% 0,44-0,87) respectivamente, las post-menopáusicas cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 59% y un 61% más de riesgo de padecer cáncer de mama que las post-menopáusicas con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente, observando la tendencia un valor de $p=0,007$, disminuyendo el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol.

5.- Consumo de alcohol como posible factor de riesgo para tumores con RH+

5.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con RH+

5.1.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con RH+ para todas las edades

El consumo pasado de alcohol en las mujeres (tabla 14 y gráfico 6) se asocia significativamente con cáncer de mama con RH+, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR=1,43 (IC 95% 1,09-1,87) y aOR=1,63 (IC 95% 1,23-2,16) respectivamente, las mujeres cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 43% y un 63% más de riesgo de padecer cáncer de mama con RH+ comparadas con las de menor consumo pasado, observando la tendencia un valor de $p=0,001$, incrementándose el riesgo de cáncer de mama con RH+ según crece el consumo de alcohol.

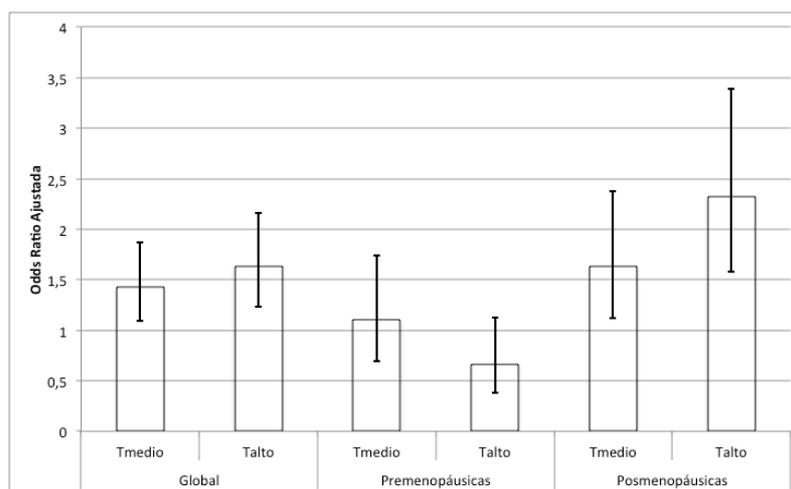


Figura 6. - Odds Ratio ajustadas para consumo de alcohol pasado en cánceres con RH+ para todas las edades y atendiendo al estado menopáusico.

5.1.2.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con RH+ en pre-menopáusicas

El consumo pasado de alcohol en pre-menopáusicas (tabla 14 y gráfico 6) no se asocia significativamente con cáncer de mama con RH+, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene respectivamente un aOR 1,10 (IC 95% 0,69-1,74) indicando un factor de riesgo débil, sin llegar a ser significativo y un aOR=0,66 (IC 95% 0,38-1,13) indicando un factor de protección no significativo. Las pre-menopáusicas cuyo consumo pasado de alcohol es moderado tienen un 10% más de riesgo de padecer cáncer de mama con RH+ comparadas con las de menor consumo pasado, mientras que las pre-menopáusicas cuyo consumo pasado de alcohol es bajo tienen un 51% más de riesgo de padecer cáncer de mama con RH+ comparadas con las de mayor consumo pasado. No se observa un patrón de tendencia al incrementar el consumo de alcohol (valor de $p=0,157$).

5.1.3.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con RH+ en posmenopáusicas

El consumo pasado de alcohol en post-menopáusicas (tabla 14 y gráfico 6) se asocia significativamente con cáncer de mama con RH+, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 1,63 (IC 95% 1,12-2,38) y aOR=2,32 (IC 95% 1,58-3,39) respectivamente, las post-menopáusicas cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 63% y un 132% más de riesgo (más del doble) de padecer cáncer de mama con RH+ positivos comparadas con las de menor consumo pasado, observando la tendencia un valor de $p < 0,0001$ incrementándose el riesgo de cáncer de mama con RH+ en las post-menopáusicas según crece el consumo de alcohol.

5.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con RH+

5.2.1.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con RH+ para todas las edades

El consumo actual de alcohol en mujeres (tabla 14) se asocia inversa y significativamente con cáncer de mama con RH+, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 0,74 (IC 95% 0,56-0,96) y aOR=0,68 (IC 95% 0,51-0,91) respectivamente, las mujeres cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 35% y un 47% más de riesgo de padecer cáncer de mama con RH+ que las mujeres con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente, observando la tendencia un valor de $p=0,010$, disminuyendo el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol.

5.2.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con RH+ en pre-menopáusicas

El consumo actual de alcohol en pre-menopáusicas (tabla 14) no se asocia significativamente con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene respectivamente un aOR 0,97 (IC 95% 0,61-1,56) indicando un factor de protección débil, sin llegar a ser significativo y un aOR=1,08 (IC 95% 0,62-1,87) indicando un factor de riesgo débil y no significativo. No se observa un patrón de tendencia al incrementar el consumo de alcohol (valor de $p=0,902$), el consumo actual de alcohol no es un factor de riesgo ni protector significativo para el cáncer de mama con RH+ en pre-menopáusicas.

5.2.3.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con RH+ en posmenopáusicas

El consumo actual en post-menopáusicas (tabla 14) se asocia inversa y significativamente con cáncer de mama con RH+, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 0,61 (IC 95% 0,42-0,89) y aOR=0,56 (IC 95% 0,38-0,82) respectivamente, las post-menopáusicas cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 64% y un 78% más de riesgo de padecer cáncer de mama con RH+ que las postmenopáusicas con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente, observando la tendencia un valor de $p=0,004$, disminuyendo el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol.

6.- Consumo de alcohol como posible factor de riesgo para cánceres con Erb2+

6.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con Erb2+

6.1.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ para todas las edades

El consumo pasado de alcohol en las mujeres es un factor de riesgo sin llegar a ser significativo para el cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ (tabla 15 y gráfico 7), al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 1,27 (IC 95% 0,82-1,96) y aOR=1,28 (IC 95% 0,79-2,07) respectivamente. Las mujeres cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 27% y un 28% más de riesgo de padecer cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ comparadas con las de menor consumo pasado. No se observa un patrón de tendencia al incrementar el consumo de alcohol (valor de $p=0,301$)

6.1.2.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ en las premenopáusicas

El consumo pasado de alcohol en pre-menopáusicas (tabla 15 y gráfico 7) no se asocia significativamente con cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene respectivamente un aOR= 0,97 (IC 95% 0,45-2,09) y un aOR= 0,99 (IC 95% 0,40-2,49) factores de protección muy débiles. Las pre-menopáusicas cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 3% y un 1% más de riesgo de padecer cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ comparadas con las de menor consumo pasado. No se observa un patrón de tendencia al incrementar el consumo de alcohol (valor de $p=0,983$).

6.1.3.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ en las posmenopáusicas

El consumo pasado de alcohol en las post-menopáusicas (tabla 15 y gráfico 7) es un factor de riesgo sin llegar a ser significativo para el cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 1,38 (IC 95% 0,79-2,42) y aOR=1,43 (IC 95% 0,79-2,59) respectivamente. Las post-menopáusicas cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 38% y un 43% más de riesgo de padecer cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ comparadas con las de menor consumo pasado. No se observa un patrón de tendencia al incrementar el consumo de alcohol (valor de $p=0,303$).

Tabla 15. - Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de Cáncer de Mama con receptores Erb2+ o Her2+ según nivel de consumo pasado o actual de alcohol.

GLOBAL												
Consumo Alcohol		Erb2+		Controles		Odds Ratio						p Tend
						Cruda			Ajustada			
		n	%	n	%	OR	IC 95 %		OR*	IC 95 %		
Pasado	Q1	92	37,3	625	38,6	1			1			0,301
	Q2	78	31,6	453	28,0	1,11	0,79	1,55	1,27	0,82	1,96	
	Q3	77	31,2	543	33,5	0,97	0,69	1,36	1,28	0,79	2,07	
Actual	Q1	99	40,1	605	37,3	1			1			0,042
	Q2	77	31,2	464	28,6	0,94	0,67	1,32	0,81	0,52	1,25	
	Q3	71	28,7	552	34,1	0,76	0,54	1,08	0,60	0,37	0,98	
PREMENOPAUSIA*												
Pasado	Q1	30	34,5	153	32,1	1			1			0,983
	Q2	34	39,1	149	31,3	1,16	0,66	2,03	0,97	0,45	2,09	
	Q3	23	26,4	174	36,6	0,67	0,36	1,23	0,99	0,40	2,49	
Actual	Q1	31	35,6	147	30,9	1			1			0,031
	Q2	40	46	158	33,2	1,21	0,70	2,08	0,99	0,47	2,08	
	Q3	16	18,4	171	35,9	0,45	0,23	0,88	0,32	0,12	0,87	
POSTMENOPAUSIA*												
Pasado	Q1	62	38,8	470	41,1	1			1			0,303
	Q2	44	27,5	304	26,6	0,97	0,63	1,49	1,38	0,79	2,42	
	Q3	64	33,8	369	32,3	1,06	0,70	1,60	1,43	0,79	2,59	
Actual	Q1	68	42,5	458	40,1	1			1			0,314
	Q2	37	23,1	306	26,8	0,75	0,48	1,17	0,62	0,35	1,10	
	Q3	55	34,4	379	33,2	0,90	0,60	1,35	0,71	0,40	1,28	

*Ajustado por edad, nivel educativo, área o nodo, antecedentes familiares de 1er grado, estado tabáquico, IMC, edad inicio menstruación, estado menopausia, número de hijos, lactancia materna, actividad física, adherencia a dieta mediterránea y total de energía.

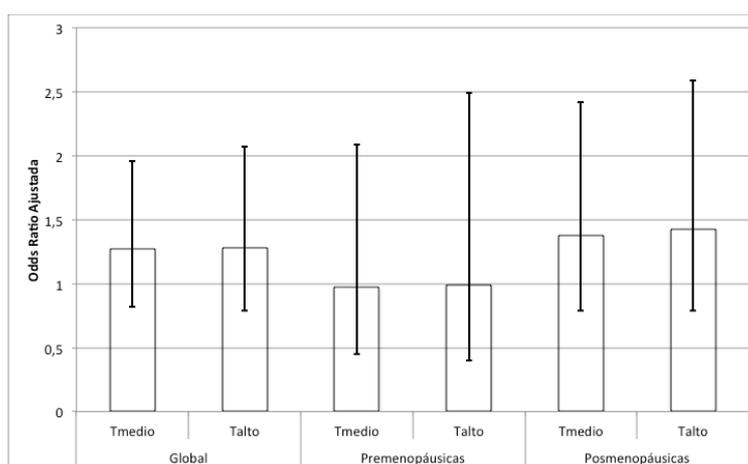


Figura 7. - Odds Ratio ajustadas para consumo de alcohol pasado en cánceres con Erb2+ para todas las edades y atendiendo al estado menopáusico.

6.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con Erb2+

6.2.1.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ para todas las edades

El consumo actual de alcohol en mujeres se asocia inversamente (siendo significativo sólo para el alto consumo) con cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ (tabla 15), al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 0,81 (IC 95% 0,52-1,25) y aOR=0,60 (IC 95% 0,37-0,98) respectivamente. Las mujeres cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 23% y un 67% más de riesgo de padecer cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ que las mujeres con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente, observando la tendencia un valor de $p=0,042$, disminuyendo el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol.

6.2.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ en pre-menopáusicas

El consumo actual de alcohol en pre-menopáusicas (tabla 15) se asocia inversamente (siendo significativo sólo para el alto consumo) con cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 0,99 (IC 95% 0,47-2,08) y aOR=0,32 (IC 95% 0,12-0,87) respectivamente. Las pre-menopáusicas cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 1% y un 212% más de riesgo de padecer cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ que las mujeres con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente, observando la tendencia un valor de $p=0,031$, disminuyendo el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol.

6.2.3.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama con Erb2+ en posmenopáusicas

El consumo actual de alcohol en post-menopáusicas (tabla 15) se asocia inversamente sin llegar a ser significativo con el cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR= 0,62 (IC 95% 0,35-1,10) y aOR=0,71 (IC 95% 0,40-1,28) respectivamente. Las post-menopáusicas cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 61% y un 41% más de riesgo de padecer cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ que las post-menopáusicas con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente. No se observa un patrón de tendencia al incrementar el consumo de alcohol (valor de $p=0,314$)

7.- Consumo de alcohol como posible factor de riesgo para cánceres triple negativo.

7.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama triple negativo

7.1.1.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama triple negativo para todas las edades

El consumo pasado de alcohol en las mujeres es un factor de riesgo sin llegar a ser significativo para el cáncer triple negativo (Tabla 16 y gráfico 8), al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR= 1,58 (IC 95% 0,83-3) y aOR=2,03 (IC 95% 0,98-4,2) respectivamente. Las mujeres cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 58% y un 103% más de riesgo de padecer cáncer de mama triple negativo comparadas con las de menor consumo pasado. Se observa un patrón de tendencia, casi significativo al incrementar el consumo de alcohol (valor de $p=0,055$).

7.1.2.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama triple negativo en premenopáusicas

No se pudo hallar por problemas de tamaño muestral.

7.1.3.- Consumo pasado de alcohol en cánceres de mama triple negativo en posmenopáusicas

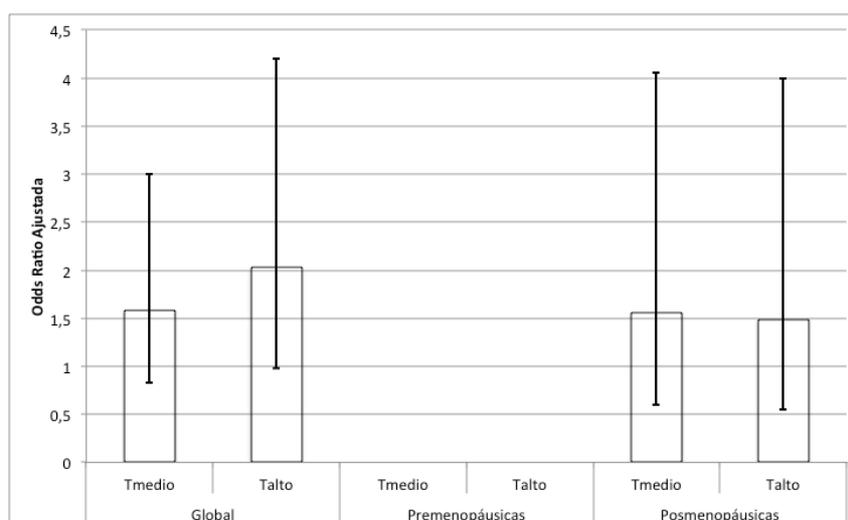
El consumo pasado de alcohol en las post-menopáusicas (tabla 16 y gráfico 8) es un factor de riesgo sin llegar a ser significativo para el cáncer de mama triple negativo, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR 1,56 (IC 95% 0,60-4,05) y aOR=1,48 (IC 95% 0,55-4,00) respectivamente. Las post-menopáusicas cuyo consumo pasado de alcohol es moderado y alto tienen un 56% y un 48% más de riesgo de padecer cáncer de mama triple negativo comparadas con las de menor consumo pasado. No se observa un patrón de tendencia al incrementar el consumo de alcohol (valor de $p=0,542$)

Tabla 16. - Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de Cáncer de Mama triple negativo según nivel de consumo pasado o actual de alcohol.

GLOBAL												
Consumo Alcohol	Triple -		Controles		Odds Ratio						p Tend	
	n	%	n	%	Cruda			Ajustada				
					OR	IC 95 %		OR*	IC 95 %			
Pasado	Q1	42	40,4	625	38,6	1			1			0,055
	Q2	32	30,8	453	28,0	1,08	0,66	1,77	1,58	0,83	3,00	
	Q3	30	28,9	543	33,5	0,94	0,57	1,56	2,03	0,98	4,20	
Actual	Q1	52	50	605	37,3	1			1			0,001
	Q2	30	28,9	464	28,6	0,76	0,47	1,22	0,49	0,26	0,93	
	Q3	22	21,2	552	34,1	0,51	0,30	0,86	0,29	0,14	0,61	
PREMENOPAUSIA *												
Pasado	Q1	12	31,6	153	32,1	1			1			
	Q2	15	39,5	149	31,3	-	-	-	-	-	-	
	Q3	11	29	174	36,6	-	-	-	-	-	-	
Actual	Q1	15	39,5	147	30,9	1			1			
	Q2	16	42,1	158	33,2	-	-	-	-	-	-	
	Q3	7	18,4	171	35,9	-	-	-	-	-	-	
POSTMENOPAUSIA**												
Pasado	Q1	30	45,5	470	41,1	1			1			0,542
	Q2	17	25,8	304	26,6	0,89	0,47	1,68	1,56	0,60	4,05	
	Q3	19	28,8	369	32,3	0,91	0,49	1,69	1,48	0,55	4,00	
Actual	Q1	37	56,1	458	40,1	1			1			0,039
	Q2	14	21,2	306	26,8	0,57	0,30	1,09	0,34	0,13	0,92	
	Q3	15	22,7	379	33,2	0,51	0,27	0,96	0,34	0,13	0,94	

*Ajustado por edad, nivel educativo, área o nodo, antecedentes familiares de 1er grado, estado tabáquico, IMC, edad inicio menstruación, estado menopausia, número de hijos, lactancia materna, actividad física, adherencia a dieta mediterránea y total de energía.

**Ajustado por edad, nivel educativo, área o nodo, antecedentes familiares de 1er grado, estado tabáquico, IMC, edad inicio menstruación, edad fin menstruación, estado menopausia, número de hijos, lactancia materna, actividad física, adherencia a dieta mediterránea y total de energía.

**Figura 8.** - Odds Ratio ajustadas para consumo de alcohol pasado en cánceres triple negativo para todas las edades y atendiendo al estado menopáusico.

7.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama triple negativo

7.2.1.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama triple negativo para todas las edades

El consumo actual de alcohol en mujeres se asocia inversa y significativamente con cáncer de mama triple negativo (tabla 16), al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR=0,49 (IC 95% 0,26-0,93) y aOR=0,29 (IC 95% 0,14-0,61) respectivamente. Las mujeres cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 104% y un 245% más de riesgo de padecer cáncer de mama triple negativo que las mujeres con consumos actuales de alcohol medio y alto respectivamente, observando la tendencia un valor de $p=0,001$, disminuyendo el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol.

7.2.2.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama triple negativo en premenopáusicas

No se pudo hallar por problemas de muestra.

7.2.3.- Consumo actual de alcohol en cánceres de mama triple negativo en posmenopáusicas

El consumo actual en post-menopáusicas (tabla 16) se asocia inversa y significativamente con cáncer de mama triple negativo, al comparar el consumo medio y alto con el consumo bajo se obtiene un aOR= 0,34 (IC 95% 0,13-0,92) y aOR=0,34 (IC 95% 0,13-0,94) respectivamente. Las post-menopáusicas cuyo consumo actual de alcohol es bajo tienen un 194% más de riesgo de padecer cáncer de mama con receptores hormonales positivos que las post-menopáusicas con consumos actuales de alcohol medio o alto, observando la tendencia un valor de $p=0,039$, disminuyendo el riesgo de cáncer de mama según crece el consumo de alcohol

8. Análisis de las pérdidas

De los 1738 casos y 1910 controles se contó con información del cuestionario de alcohol en 1460 casos (84,0%) y en 1621 controles (84,9%) (Tabla 17).

En la tabla 17 se puede observar como las pérdidas en los casos fueron significativamente más frecuentes en las de más edad 125 (19,5%), las de menor nivel educativo 63 (23,3%), las que tienen antecedentes familiares de 1er grado 47 (18,3%), las obesas 53 (17,8%), las post-menopáusicas 190 (16,9%), tener 3 o más hijos 90 (23,5%), la lactancia materna alta 76 (17,5%), más frecuentes pero con diferencias no estadísticamente significativas en las nunca fumadoras 165 (17%).

En los controles las pérdidas fueron significativamente más frecuentes en fumadoras 72 (18,4%), en mujeres con sobrepeso 92 (16,2%) y obesas 47 (15,9%), la post-menopausia 213 (15,7%), tener 3 o más hijos 93 (18,6%) y la lactancia materna alta 87 (16,2%).

Tabla 17.- Tabla de pérdidas en casos y controles en diversas variables.

Variables	Casos				Controles			
	N	n	%	p	N	n	%	p
Edad				< 0,05				0,44
<49	627	91	14,5		568	78	13,7	
50-59	471	62	13,2		445	66	14,8	
>60	640	125	19,5		897	145	16,2	
Nivel educativo				< 0,05				0,10
Menos de primaria	270	63	23,3		329	57	17,3	
Primaria	563	82	14,6		586	101	17,2	
Secundaria	574	94	16,4		588	77	13,1	
Universitaria	331	39	11,8		407	54	13,2	
Área de residencia				< 0,05				<0,05
Asturias	70	5	7,1		121	13	10,7	
Barcelona	292	51	17,5		395	62	15,7	
Cantabria	141	26	18,4		188	32	17	
Girona	47	6	12,8		57	6	10,5	
Guipuzcoa	226	19	8,4		255	19	7,5	
Huelva	108	59	54,6		79	41	51,9	
León	226	14	6,2		202	2	1	
Madrid	341	47	13,8		365	65	17,8	
Navarra	226	45	19,9		181	31	17,1	
Valencia	61	6	9,8		67	18	26,9	
AF Primer grado				< 0,05				0,52
Si	257	47	18,3		167	24	14,4	
No	1428	216	15,1		1661	249	15	
Desconocido	53	15	28,3		82	16	19,5	
Estatus tabáquico				0,06				<0,05
Nunca	970	165	17		1141	164	14,4	
Exfumador	343	51	14,9		369	49	13,3	
Fumador	412	57	13,8		392	72	18,4	
Desconocido	13	5	38,5		8	4	50	
IMC				<0,05				<0,05
<25 kg/m ²	756	101	13,4		888	109	12,3	
25-29 kg/m ²	586	97	16,6		567	92	16,2	
>= 30 kg/m ²	298	53	17,8		296	47	15,9	
Desconocido	98	27	27,6		159	41	25,8	
Edad menarquia		12,73		1,45		12,9		1,82
Edad menopausia		48,42		5,89		48,26		5,28
Estado				0,28				<0,05
Premenopausia	612	88	14,4		548	72	13,1	
Postmenopausia	1125	190	16,9		1356	213	15,7	
Desconocido	1	0	100		6	4	66,7	
Número de hijos				<0,05				<0,05
0	353	48	13,6		355	49	13,8	
1	320	47	14,7		294	39	13,3	
2	675	88	13		751	101	13,5	
>3	383	90	23,5		499	93	18,6	
Desconocido	7	5	71,4		11	7	63,6	
Edad primer hijo		26,81		5,64		26,17		4,7
Lactancia materna				<0,05				<0,05
Negativo	353	48	13,6		355	49	13,8	
Q1	459	76	16,6		499	70	14	
Q2	462	64	13,9		492	70	14,2	
Q3	435	76	17,5		536	87	16,2	
Desconocido	29	14	48,3		28	13	46,4	

DISCUSIÓN

1.- Efecto general del alcohol consumido en el pasado sobre el cáncer de mama

El primer resultado importante de esta tesis doctoral es la asociación entre el consumo pasado de alcohol y el cáncer de mama, con aOR 1,39 para consumo medio y aOR 1,52 para consumo alto, observando un patrón de tendencia, al incrementar el consumo crece el riesgo de cáncer de mama p tend= 0,001. Asociación esperada y concordante con el resultado del grupo de expertos del World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007 que concluyen indicando que el alcohol es un factor de riesgo para el cáncer de mama con evidencia convincente⁶¹.

1.1.- Etiopatogenia del alcohol, mutagénesis y carcinogénesis

El consumo de alcohol se relaciona con el cáncer de mama, el alcohol es considerado como un agente débil y acumulativo de cáncer de mama, siendo importante su efecto como co-promotor del tumor ^{36,142}. El etanol llega al torrente sanguíneo exclusivamente mediante la ingesta de alcohol, no hay ningún proceso metabólico que genere etanol.

El metabolismo básico del consumo de alcohol es la transformación del etanol a acetaldehído, sustancia cancerígena, por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) y el citocromo P4502E1, y en menor medida por la catalasa. A su vez el acetaldehído posteriormente es oxidado a acetato, sustancia inocua para el organismo, por la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH) ^{25,33,34}.

El acetaldehído tiene capacidad para acumularse en el tejido mamario durante periodos importantes de tiempo, debido principalmente a su capacidad para oxidar etanol a acetaldehído en el tejido mamario y por la llegada de acetaldehído producido en el hígado por el torrente sanguíneo ²⁵⁷.

El alcohol según IARC incrementa el riesgo de cáncer, al metabolizar el etanol y convertirlo en acetaldehído, esta sustancia química tóxica y carcinógena ²⁵, daña el ADN y las proteínas celulares, generando en los diversos procesos especies de oxígeno reactivo (ROS) y especies de nitrógeno reactivo que dañan el ADN, las proteínas y los lípidos mediante un proceso oxidativo ^{25,33,35,40}. Además el consumo de alcohol deteriora la capacidad de disolver y absorber una variedad de nutrientes del complejo B, como el folato, ácido fólico, vitamina C, D, E y carotenoides ²⁵.

Uno de los mecanismos que pueden mediar los efectos del alcohol sobre el ADN y que conlleva incrementando la acción oxidativa y cancerígena sobre las células, es la presencia de niveles reducidos de folato ^{37,258}. El ácido fólico afecta la metilación del ADN y

la síntesis de ADN, además inhibe las enzimas claves en el metabolismo del carbono, lo que conlleva a la inhibición de la actividad y la expresión de enzimas implicadas en la metilación del ADN, las ADN-metiltransferasas ^{37,258}. Los polimorfismos de varios genes implicados en el metabolismo del carbono puede modular el metabolismo del alcohol, incrementando el riesgo de carcinogénesis asociada a alcohol ^{37,258}.

La ingestión crónica de etanol, conlleva un aumento de la actividad de CYP2E1 y un incremento en la producción de ROS, así como una mayor activación de los pro-carcinógenos ambientales presentes en el humo del tabaco y en determinados alimentos como los hidrocarburos policíclicos, hidracinas y nitrosaminas que requieren al CYP2E1 para activarse ^{25,33,39,40}. La carcinogénesis producida por el alcohol es dependiente de la dosis de alcohol consumida ^{25,33,35,36,37,38}

1.3.- Recomendación de consumo

En base a estos resultados, sólo queda una opción, la reducción del consumo de alcohol, limitándolo al máximo, promoviendo la abstinencia o no consumo de alcohol. Promover un cambio cognitivo y conductual respecto al consumo, “cantidades moderadas de consumo de alcohol diario incrementan el riesgo de cáncer de mama”, con el fin de incrementar el porcentaje de mujeres no consumidoras, y que las consumidoras disminuyan la cantidad ingerida.

2.- El efecto del consumo de alcohol pasado en pre-menopáusicas

En contra de lo esperado tras la conclusión del grupo de expertos de la World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007, no se ha hallado en esta tesis una asociación significativa entre consumo de alcohol y cáncer de mama en las pre-menopáusicas⁶¹. Obteniendo el mismo resultado al analizar el consumo de alcohol en pre-menopáusicas en cánceres de mama con receptores RH+ como para el tumor con Erb2+.

Al comparar los resultados con otros estudios observamos que unos estudios obtienen los mismos resultados, el consumo incrementa el riesgo sin llegar a ser significativo ^{181,190}. Rohan encuentra mayor riesgo en el consumo de las premenopáusicas que de las posmenopáusicas, sin ser significativo ninguno de los dos¹⁸³. Mannisto no encontró asociación significativa en pre-menopáusicas atendiendo a la edad del primer consumo, el consumo total durante la vida y consumo antes de los 30 años, siendo limitado el resultado por tamaño muestral²¹⁸. Problema que no tiene el estudio de Garland con un tamaño muestral importante 116.671 mujeres entre los 25-42 años, pero con resultados similares el promedio de consumo de alcohol de por vida (desde los 15 años) incrementa

riesgo sin significación¹⁷⁵. La causa que argumentan para los citados estudios para explicar sus resultados son las características de las mujeres, con porcentajes altos de abstemias y escasos porcentajes de alto consumo de alcohol, en la muestra MCC-Spain los casos premenopáusicos presentan el menor porcentaje de consumo de alcohol pasado alto, con un 29,8% de los casos. En estudios con porcentajes moderados a altos de consumo y mujeres con consumo regular si obtienen en premenopáusicas riesgos significativos como el de Viel con un RR 3,96 (IC 95% 1,59-9,84) para consumo mensual superior a 4 litros por mes en 154 premenopáusicas, estudio limitado por su tamaño muestral¹⁹⁴. Ferraroni obtiene resultados similares pero en consumos regulares y superiores a 27,6 g alcohol/ día (OR 1,80)²⁴³.

El grupo de mujeres premenopáusicas del MCC-Spain es joven 1 de cada 4 casos tienen menos de 40 años. Lo que lleva a pensar en otros factores que no precisen un proceso lento y continuo de carcinogénesis como es el alcohol^{25,37}.

De los 612 casos en premenopáusicas 90 tienen antecedentes familiares de primer grado con cáncer de mama, un 14,7% casi el triple de en los controles con premenopausia (5,3%). Tener antecedentes de primer grado de cáncer de mama se asocia significativamente con tener cáncer de mama en la premenopausia aOR 3,31 (IC 95% 1,99-5,05). Una posible explicación a los resultados puede estar en lo aportado por dos estudios, el primero mostró como incremento del riesgo significativo debido al consumo de alcohol, se limita a las que presentan antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama, frente a las de 2º grado y familia por matrimonio²²⁶ y el segundo tras comparar casos en premenopáusicas con sus hermanas sanas, muestra como el consumo elevado de alcohol se asocia significativamente con el riesgo de cáncer de mama bilateral²²⁵. Analizar las relaciones entre premenopáusicas con antecedentes familiares y el consumo de alcohol para ello se precisaría una muestra mayor que la actual, además sería interesante comparar los casos premenopáusicas con antecedentes con el grupo sin antecedentes.

3.- El efecto del consumo de alcohol pasado en posmenopáusicas

En las posmenopáusicas se observa también la asociación entre el consumo pasado de alcohol y el cáncer de mama, con aOR 1,47 para consumo medio y 1,86 para consumo alto, observando un patrón de tendencia $p \text{ tend} < 0,001$. Asociación esperada y concordante con el resultado del grupo de expertos del World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007 que concluyen indicando que el alcohol es un factor de riesgo para el cáncer de mama en posmenopáusicas con evidencia convincente⁶¹

La mayoría de los estudios utiliza muestras de todas las edades, pocos estudios diferencian entre pre y posmenopáusicas, encontrando asociación significativa en el consumo de alcohol en posmenopáusicas con patrón de tendencia en el consumo, e incremento de riesgo sin llegar a ser significativo en las pre-menopáusicas ^{164,166}, incluso se observó una asociación significativa en las diferencias entre pre y post ¹⁶⁶.

4.- Efecto general del alcohol consumido actualmente sobre el cáncer de mama

Respecto al consumo actual de alcohol se asocia inversa y significativamente con el cáncer de mama, el cáncer de mama en posmenopáusicas, el cáncer de mama con RH+, cáncer de mama con RH+ en posmenopáusicas, en cáncer con Erb2+ (consumo alto), en cáncer con Erb2+ en pre-menopáusicas (consumo alto), cáncer triple negativo y cáncer triple negativo en posmenopáusicas. En el cáncer de mama en pre-menopáusicas, cáncer de mama con RH+ en pre-menopáusicas, cáncer Erb2+ (consumo medio), en cáncer con Erb2+ en posmenopáusicas y en pre-menopáusicas (consumo medio) la asociación con el alcohol no es significativa.

Resultados similares respecto al consumo actual de alcohol, se han obtenido para todas las edades ^{126,201,218,219} y en posmenopáusicas ^{218,205}.

Pocos estudios han analizado casos de triple negativo, como el de Kabat con 300 casos en observando como el consumo actual (>7 bebidas/semana) se relaciona con una disminución significativa del riesgo de cáncer mama triple negativo ²⁵⁹.

4.1.- Justificación de los resultados

Los datos obtenidos en investigación experimental en el laboratorio llevan a pensar que la acción cancerígena del alcohol con respecto al cáncer de mama es tardía, por lo que las correlaciones o asociaciones entre el consumo y el cáncer de mama no pueden determinarse en estudios epidemiológicos que abarcan periodos de exposición actual o reciente ingesta con relación al diagnóstico ²⁶⁰.

Scoccianti en su revisión bibliográfica propone para evitar la marcada heterogeneidad de los resultados, una normalización de los diseños epidemiológicos con el fin de poder identificar una ventana temporal de estudio donde se produce la mayor susceptibilidad al alcohol y posterior desarrollo del cáncer de mama ²⁶¹. Como se ha mostrado en la introducción hay multitud de estudios sobre el consumo de alcohol y cáncer de mama, pero cada estudio marca unas pautas tanto de la frecuencia, como la cantidad y el periodo de consumo estudiado.

En este estudio al igual que otros estudios epidemiológicos para determinar la cantidad, patrones de consumo, tipo de bebida consumida,... se utilizan encuestas o informes, con el consiguiente sesgo de memoria, incluyendo el sub-registro de admisión. Un estudio demuestra como el sub-registro, reducen su consumo, pasando de consumos altos a moderados cuando se les pregunta; observando como el consumo se aproxima al patrón socialmente aceptable, pudiendo explicar porque el consumo moderado se asocia o no al cáncer de mama, si el sub-registro es importante pequeños consumos darán resultados similares a los de alto consumo ²⁶².

Los casos consumen actualmente menos alcohol que los controles, la explicación puede venir de la psicología de la personalidad. Cuando una persona se encuentra en situaciones de incertidumbre, que implican una amenaza a la integridad personal, la imagen o incluso la vida, trata de explicar o encontrarle sentido a lo que está pasando e intenta responder dos preguntas ¿Por qué a mí? ¿Qué he hecho yo para tener cáncer? En ese momento comienzan a realizar atribuciones causales más o menos racionales o emocionales de su enfermedad. Se ha observado como los pacientes de cáncer tienden a hacer más atribuciones causales que otros pacientes con enfermedades graves como el infarto de miocardio ²⁶³. Siguiendo el modelo atribucional de Weiner (la última versión 1986) las atribuciones se forman en base a tres dimensiones sobre la causa: interna o externa, control o ausencia de control y la estabilidad o inestabilidad ²⁶⁴. Con la configuración de estas dimensiones cada paciente formará su atribución y se responsabilizará en diversos gradientes, pensamientos que no compartirá con familiares ni sanitarios, culpabilizándose de todo tipo de conductas o hábitos que puedan afectar a la salud desde los más conocidos a los más esperpénticos e ilógicos ²⁶³. Las atribuciones se incrementan con la gravedad y pueden afectar a las respuestas de las encuestas, disminuyendo especialmente las conductas “no saludables”, especialmente las más próximas en el tiempo a la aparición de los síntomas de la enfermedad o diagnóstico ²⁶³, produciendo respuestas defensivas “yo ya hacía las cosas bien” “antes cuando era joven si lo hacía pero ya no lo hago”. También se ha observado diferencias entre las atribuciones que hacen los pacientes y sus parejas, debidas a la auto-protección del sujeto sano, los esposos de pacientes de cáncer de útero y de mama, tienden más que sus mujeres a atribuir la enfermedad a la biología y al azar ²⁶⁵, lo que permite evitar la preocupación y culpa, no pudo hacer nada para prevenir el cáncer de su mujer ²⁶⁶.

5.- Efectos del alcohol consumido en el pasado atendiendo a los tipos de receptores.

5.1.- Efectos del alcohol consumido en el pasado en los Erb2+ o Her2+ y triple negativos

El consumo pasado de alcohol en las mujeres es un factor de riesgo sin llegar a ser significativo para el cáncer de mama con receptores Erb2+ o Her2+ (aOR 1,27 medio y aOR 1,28 alto), obteniendo los mismos resultados en posmenopáusicas (aOR 1,38 medio y aOR 1,43 alto).

El alcohol pasado es un factor de riesgo sin llegar a ser significativo (aOR 1,58 medio y aOR 2,03 alto) en el cáncer triple negativo pero estando más cerca de conseguir un patrón de tendencia ($p_{tend}=0,055$), obteniendo los mismos resultados en posmenopáusicas (aOR 1,56 medio y aOR 1,48 alto)

Para analizar la aOR ajustadas partíamos de una muestra de 1460 casos de cáncer de mama, 247 (16,9%) son casos con Her2+ y 104 (7,1%) son casos triple negativo, las muestras son pequeñas, especialmente la del triple negativo, no pudiendo en las premenopáusicas triple negativo obtener resultados, mostrando un problema de potencia, obteniendo intervalos de confianza amplios y por ello no mostrar asociaciones significativas.

Hay pocos estudios que investiguen sobre los marcadores Erb2+ y triple negativo. Observando en ellos los mismo resultados de la tesis, Hirko no observó asociación significativa para el Luminal B (Erb2+) y el triple negativo²⁶⁷. Incluso un estudio obtuvo una disminución significativa del riesgo de cáncer mama triple negativo para consumo >7 bebidas/semana²⁵⁹. Romieu muestra asociación significativa para el triple negativo cuando el consumo el consumo empezaba antes del primer embarazo, en caso contrario no se mostraba asociación significativa¹⁷³.

5.2.- Efectos del alcohol consumido en el pasado en los RH+

El consumo pasado de alcohol se asocia significativamente con cáncer de mama con RH+ (OR 1,43 medio y OR 1,63 alto), con un claro patrón de tendencia $P_{tend} 0,001$. Mostrando la misma asociación y patrón de tendencia significativa con las mujeres posmenopáusicas (OR 1,32 medio y OR 2,32 alto, $p_{tend}= 0,000$).

5.2.1.- Etiopatogenia del alcohol, mutagénesis y carcinogénesis en receptores RH+

La IARC dentro de los efectos cancerígenos del alcohol seguros destaca como incrementa la concentración de estrógenos en sangre. Los elevados niveles de estrógeno

surgen después de beber, debido a que la ingesta de alcohol incrementa la actividad de la aromatasas y esto conlleva una conversión mayor de testosterona a estrógeno, resultando una disminución de testosterona y un aumento del nivel de estrógenos en sangre ²⁶⁸.

El etanol estimula la proliferación celular y la actividad de transcripción ligada al ER, que a su vez aumentan los niveles circulantes de estrógenos que controlan la proliferación y morfogénesis en el cáncer de mama ³⁸.

Tanto el etanol como el acetaldehído pueden interferir en las vías del estrógeno y pueden desencadenar la expresión de RH en tumores de mama, modulando el riesgo según la expresión del RH y el estado menopáusico ²⁶⁹.

Los estrógenos pueden ejercer sus efectos cancerígenos en el tejido mamario no sólo a través de ER, sino también por acción directa sobre el ADN. La activación metabólica de los estrógenos genera catecol-3,4-quinonas, un metabolito reactivo que interactúa con el ADN para producir aductos depurinantes y originar mutaciones ^{270,271,272,273}.

Las células del tejido mamario son sensibles al consumo del alcohol y así en cultivo celular de laboratorio se observaron los efectos proliferativos y mutagénicos, a través de los ER y a través de los productos del metabolismo oxidativo del etanol ^{274,275,276}.

A pesar de la importancia de la vía dependiente del estrógeno para explicar la asociación entre consumo de alcohol y cáncer con RH, no es suficiente por lo que hay que seguir investigando en mecanismos biológicos y epidemiológicos que aclaren definitivamente la relación.

5.2.3.- Resultados de otros estudios

Diversos estudios han obtenido como resultado la asociación entre consumo pasado de alcohol y los cánceres con RH positivos, ER+PR+ ^{169,253,202,227}, en ER+ ^{232,259,267}, y todos los receptores excepto los ER-PR- asociado a antecedentes familiares de cáncer de mama. ²⁵².

Se ha investigado la posibilidad de modificar la asociación de alcohol y cáncer de mama en los ER+ mediante otros receptores tumorales potencialmente relevantes (AR andrógeno e IR insulina), encontrando asociación únicamente con los AR+ y ER+ ²⁷⁷, confirmando aún más la asociación, como la mostrada en esta tesis.

6.- Fortalezas y limitaciones

6.1.- Fortalezas

Este es el primer trabajo basado en un estudio de casos y controles poblacionales que evalúa el efecto de la asociación de consumo actual y pasado de alcohol y cáncer de

mama en la población española, en todas las edades, atendiendo al estado menopáusico y con tres receptores tumorales (RH+, Erb2+ y ER-/PR-/Erb2-) importantes para el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

Dentro de las principales fortalezas del presente estudio está trabajar con casos incidentes histológicamente confirmados, el carácter multicéntrico del estudio lo que le añade variabilidad geográfica y una mayor validez externa; sin olvidar que los controles no son hospitalarios sino poblacionales con las ventajas metodológicas y de validez que ello comporta.

Por otro lado, en nuestro estudio, todos los participantes cumplieron un amplio cuestionario sobre factores de riesgo unos bien establecidos y otros de sospecha sobre diversos tumores, incluyendo el de mama, así como un cuestionario nutricional que incluía el consumo de alcohol.

Se debe dejar constancia de la calidad y experiencia de los equipos investigadores que participan en el MCC-Spain y su reconocida solvencia en la evaluación de interacciones gen-ambiente en la epidemiología del cáncer.

6.2.- Limitaciones

La principal limitación del presente trabajo es la propia de la metodología utilizada, es decir, la de los estudios de casos y controles. Donde la información recogida es autoreportada y por lo tanto el sesgo de recuerdo está presente, se recogió información sobre el consumo actual, en los casos antes del diagnóstico, y el consumo entre los 30-40 años de edad para lo cual debían hacer uso de la memoria, recordemos el rango de la muestra 22 a 85 años. Sin olvidar y muy especialmente en el caso del alcohol, la deseabilidad social al tomar como patrones de respuesta consumos de etanol socialmente aceptables, teniendo siempre presente en los casos diagnosticados la formación de atribuciones causales y culpa por los hábitos que pueden afectar a la salud como es el consumo de alcohol.

A pesar de todo lo anterior, la gran mayoría de las limitaciones van a tener el principal efecto en reducir el poder estadístico y los sesgos van hacia la nulidad lo que viene a reforzar los hallazgos encontrados.

A pesar del carácter multicéntrico del estudio y el gran número de hospitales implicados y que el número de casos incluidos es alto, nos hemos encontrado con problemas de potencia estadística en algunos grupos de cáncer minoritarios (Erb2+ y triple negativo); pero a pesar de ello los análisis de los diversos subgrupos son de interés

no tanto por identificar diferencias significativas como para indicar un patrón de riesgos definido, en este aspecto si cumple con su papel.

Han surgido resultados en las pre-menopáusicas que no coincidían con los esperados, al ser una muestra joven, no se ha observado asociación con el alcohol y si un marcado patrón de antecedentes familiares de cáncer de mama.

Para posibles estudios puede ser interesante comparar el consumo de alcohol en los canceres con antecedentes familiares con el consumo en los casos sin antecedentes familiares. Analizar otros factores de riesgo que pueden influir en la asociación del consumo de alcohol con el cáncer de mama, como el consumo de folatos o la terapia hormonal sustitutiva.

La necesidad de realizar más estudios que lleven a poder identificar una ventana temporal de estudio de mayor susceptibilidad al alcohol para el desarrollo del cáncer de mama, ventana que unifique criterios que haga posible una mejor comparación de resultados.

CONCLUSIONES

1. Con relación al consumo pasado de alcohol, nuestros hallazgos están en consonancia con la evidencia existente, y se ha observado como a mayor consumo existe un incremento del riesgo de cáncer de mama estadísticamente significativo. Respecto a las de menor consumo, las de medio y alto presentan un riesgo incrementado del 39% y 52% respectivamente.
2. En el caso de las mujeres post-menopáusicas, nuestros hallazgos están en consonancia con la evidencia existente y se ha observado como a mayor consumo pasado de alcohol existe un incremento del riesgo estadísticamente significativo de cáncer de mama. Respecto a las de menor consumo, las de medio y alto presentan un riesgo incrementado del 47% y 86% respectivamente.
3. Con relación a los tumores con marcadores hormonales positivos, solamente en el caso de las mujeres post-menopáusicas se ha observado un riesgo incrementado y estadísticamente significativo. Respecto a las de menor consumo, las de medio y alto presentan un riesgo incrementado del 36% y 132% respectivamente de cáncer de mama con marcadores hormonales positivos.
4. En el caso de las mujeres premenopáusicas, no se ha observado una asociación significativa entre el consumo de alcohol pasado y el riesgo de cáncer de mama, ni en el análisis global ni para cada uno de los tipos de tumor analizado.
5. En el caso de los tumores Erb2+ no se ha observado asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama, muy probablemente por su diferente etiopatogenia respecto a aquellos con marcadores hormonales positivos.
6. En el caso de los tumores triple negativo se ha observado un incremento del riesgo con el consumo pasado de alcohol, si bien, muy probablemente por problemas de potencia estadística no se alcanzado la significación estadística.
7. El consumo actual de alcohol autoreferido, en nuestro caso, no se ha mostrado como una buena herramienta para valorar el riesgo de cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ World Health Organization (2011a). The global status report on alcohol and health 2011. Geneva. Disponible en : [\(http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/), Consultada el 14 Abril 2015).
- ² Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2224-60.
- ³ World Health Organization (1992b). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research. Geneva.
- ⁴ (2009-a) Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders *Lancet*. 2009 27;373(9682):2223-33.
- ⁵ WHO. Global status report on alcohol and health 2014. WHO. Luxembourg, 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1.
- ⁶ Van Gils PF1, Hamberg-van Reenen HH, van den Berg M, Tariq L, de Wit GA. The scope of costs in alcohol studies: Cost-of-illness studies differ from economic evaluations. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010 Jul 6;8:15. doi: 10.1186/1478-7547-8-15
- ⁷ Anderson P, Baumberg B (2006). Alcohol in Europe – A public health perspective. A report for the European Commission. England: Institute of Alcohol Studies.
- ⁸ Bouchery EE1, Harwood HJ, Sacks JJ, Simon CJ, Brewer RD. Economic costs of excessive alcohol in the U.S., 2006. *Am J Prev Med*. 2011 Nov;41(5):516-24.
- ⁹ Matzopoulos RG, Truen S, Bowman B, Corrigan J. The cost of harmful alcohol use in South Africa. *S Afr Med J*. 2014 Feb;104(2):127-32.
- ¹⁰ Hilton ME. Demographic characteristics and the frequency of heavy drinking as predictors of self-reported drinking problems. *Br J Addict*. 1987 Aug;82(8):913-25.
- ¹¹ Midanik LT, Clark WB. Drinking-related problems in the United States: description and trends, 1984-1990. *J Stud Alcohol*. 1995 Jul;56(4):395-402.
- ¹² Kraus L, Bloomfield K, Augustin R, Reese A. Prevalence of alcohol use and the association between onset of use and alcohol-related problems in a general population sample in Germany. *Addiction*. 2000 Sep;95(9):1389-401.
- ¹³ Sartor CE, Lynskey MT, Heath AC, Jacob T, True W. The role of childhood risk factors in initiation of alcohol use and progression to alcohol dependence. *Addiction*. 2007 Feb;102(2):216-25.
- ¹⁴ Grucza RA, Bucholz KK, Rice JP, Bierut LJ. Secular trends in the lifetime prevalence of alcohol dependence in the United States: a re-evaluation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 May;32(5):763-70.
- ¹⁵ Wilsnack SC, Wilsnack RW, Kantor LW. Focus on: women and the costs of alcohol use. *Alcohol Res*. 2013;35(2):219-28.

- ¹⁶16 Grittner U, Kuntsche S, Graham K, Bloomfield K. Social inequalities and gender differences in the experience of alcohol-related problems. *Alcohol Alcohol*. 2012 Sep-Oct;47(5):597-605.
- ¹⁷17 Schmidt L.A, Mäkelä P, Rehm J, Room R (2010). Alcohol: equity and social determinants. In: Blass E, Kurup, A.S, editors. *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization
- ¹⁸18 McKee M, Pomerleau J, Robertson A, Pudule I, Grinberga D, Kadziauskiene K, et al. Alcohol consumption in the Baltic Republics. *J Epidemiol Community Health*. 2000 May;54(5):361-6.
- ¹⁹19 World Health Organization (2010a). *Global Strategy to reduce the harmful use of alcohol 2010*. Geneva (http://www.who.int/substance_abuse/msbalcstrategy.pdf)
- ²⁰20 World Health Organization (2013a). *Global NCD Action plan 2013-2020*. Geneva. (http://www.who.int/nmh/publications/ncd_action_plan2013.pdf?ua=1, accessed 7 April 2014)
- ²¹21 World Health Organization (2014a). *Global Information System on Alcohol and Health (GISAH)* (online database). (<http://www.who.int/gho/alcohol>).
- ²²22 Global Health Observatory Map Galery. (<http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx> accessed 31 Julio 2015)
- ²³23 World Health Organization (2004b). *Global status report on alcohol 2004*. Geneva (http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview.pdf, accessed 15 April 2015.
- ²⁴24 WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption. WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption. *Second report*. World Health Organ Tech Rep Ser. 2007;(944):1-53, 55-7, back cover.
- ²⁵25 International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. *Personal habits and indoor combustions. A review of human carcinogens*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans. 2012; 100 (Pt E): 373-472.
- ²⁶26 Rehm J, Shield KD (2013). Alcohol and mortality: global alcohol-attributable deaths from cancer, liver cirrhosis and injury in 2010. *Alcohol Research: Current Reviews* 2013, 35(2), 174-183.
- ²⁷27 Nelson DE, Jarman DW, Rehm J, Greenfield TK, Rey G, Kerr WC, et al. Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am J Public Health*. 2013 Apr;103(4):641-8.
- ²⁸28 Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C (2012). Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 47(3):204-12
- ²⁹29 Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*. 2010 May;105(5):817-43

- ³⁰ Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al, Million Women Study Collaborators. Moderate alcohol intake and cancer incidence women. *J Natl Cancer Inst* 2009 Mar 4; 101(5):296-305
- ³¹ Boyle P, Boffetta P. Alcohol consumption and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2009;11 Suppl 3:S3.
- ³² International Agency for Research on Cancer (IARC) (<http://www.iarc.fr>)
- ³³ International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks in Humans. 2010; 96:3-1383
- ³⁴ Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncology* 2009; 10 (2): 173-180.
- ³⁵ Oyesanmi O, Snyder D, Sullivan N, Reston J, Treadwell J, Schoelles KM. Alcohol consumption and cancer risk: understanding possible causal mechanisms for breast and colorectal cancers. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010 Nov;(197):1-151
- ³⁶ Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex*. 2011 Sep-Oct;53(5):440-7
- ³⁷ Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol*. 2005 Apr;35(3):213-25
- ³⁸ Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2143-51.
- ³⁹ Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7(2):149-56.
- ⁴⁰ Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*. 2004 May-Jun;39(3):155-65.
- ⁴¹ Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 1993 May 5;85(9):722-7
- ⁴² Enciclopedia medica MedlinePlus.
(<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/encyclopedia.html>) consultada en 5 de agosto de 2015.
- ⁴³ Diccionario de la lengua española de la Real Academia de España (<http://lema.rae.es/drae/>) consultada el 5 de agosto de 2015-08-05
- ⁴⁴ La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Información sobre cáncer de mama (<http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama>)
- ⁴⁵ Longo D.L, Jameson J.L., Fauci A.S., Stephen L. Hauser S.L. , Loscalzo J and Karper DL Editores Harrison. Principios de Medicina Interna ed 18ª McGRAW-HILL Interamericana, México 2012 (parte 7 capítulo 90)
- ⁴⁶ American Cancer Society. (<http://www.cancer.org/>) Consultado 5 agosto 2015)

- ⁴⁷ Asociación Española contra el cáncer. (<http://www.aecc.es/>) Consultado 5 agosto 2015-08-05
- ⁴⁸ Alonso JM. Cáncer de mama. Manejo desde Atención Primaria. Semergen. 2000 26: 491-501
- ⁴⁹ Álvarez Hernández C., Vich Pérez P., Brusint C., Cuadrado Rouco C., Díaz García N., Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V) Semergen 2014;40(8):460-472
- ⁵⁰ Stelling CB, Powel DE. Masas mamarias circunscritas. En: Stelling CB, Powel DE, editores. Enfermedades de la mama. Diagnóstico y detección. Barcelona: Harcourt Brace; 2005. P 159-51
- ⁵¹ Harris JR, Lippman ME, Morroe M, Osborne CK. Disease of the breast. 3^a ed Philadelphia, Pa: Lippicott Williams and Wilkins; 2004, p 47-56
- ⁵² Eroles P., Bosh A., Pérez-Fidalgo J., Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat Rev. 2012; 38(6):698-707
- ⁵³ Garcia Toro E. Hacia una clasificación molecular del cáncer de mama. Electron J Biomed. 2008; 1:72-6
- ⁵⁴ Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol 2006; 19(2): 264–271.
- ⁵⁵ Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. Editors. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer, 2010. p 347-76 www.springeronline.com American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois
- ⁵⁶ GLOBOCAN 2012 <http://globocan.iarc.fr> Consultado 5 agosto 2015
- ⁵⁷ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
- ⁵⁸ Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-403.
- ⁵⁹ Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
- ⁶⁰ OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en) Consultado 5 agosto 2015
- ⁶¹ World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washintong DC: AIRC 2007. Disponible en:
http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/Second_Expert_Report_full.pdf

- ⁶² The WHO: collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Breast cancer and combined oral contraceptives: result from a multinational study. *Br J Cancer* 1990;61(1):110-9
- ⁶³ McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321(7261):624-8.
- ⁶⁴ MacMahon B. General Motors Cancer Research Prizewinners Laureates Lectures. Charles S. Mott Prize. Reproduction and cancer of the breast. *Cancer* 1993;71(10):3185-8.
- ⁶⁵ Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988;62(8):1625-31.
- ⁶⁶ Hsieh C, Trichopoulos D, Katsouyanni K. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46(5):796-800.
- ⁶⁷ Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6(3):245-54.
- ⁶⁸ Colditz GA, Rosner B, Speizer F. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(6):365-71.
- ⁶⁹ Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002;72(2):107-15.
- ⁷⁰ Ewertz M., Duffy SW, Adami HO. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46(4):597-603
- ⁷¹ Trichopoulos D, Hsieh CC, MacMahon B. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31(6):701-704
- ⁷² Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328):187-95
- ⁷³ Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004; 363(9414):1007-16
- ⁷⁴ Reeves GK, Kan SW, Key T, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2006; 119(7): 1741-5
- ⁷⁵ London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1990; 347:431-6
- ⁷⁶ Michels KB, Willet WC, Rosner BA. Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89887 women. *Lancet* 1996; 347(8999): 431-6
- ⁷⁷ Tao SC, Yu MC, Ross RK. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988; 42(4):495-8
- ⁷⁸ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 1996; 54 (suppl1):1S-06S.

- ⁷⁹ Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factors for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(10):1290-302.
- ⁸⁰ Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W. et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(10):2496-502
- ⁸¹ Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46(12):2275-84.
- ⁸² Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without the disease. *Lancet* 1997; 350(9084):1047-59
- ⁸³ Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114(3):448-54
- ⁸⁴ Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risk for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: result from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(1): 103-111
- ⁸⁵ Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T, Boyko V, Olmar L, Mashiach S, et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer a historical prospective cohort of Israeli Women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(2): 201-12.
- ⁸⁶ Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Michels KB. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166(22):2484-9
- ⁸⁷ Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, Vannucci M, Pinnix CC, Fulton S, et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(1):13-26.
- ⁸⁸ Van den Brandt FC, Van den Brandt PA. Height, weight, weight change, and postmenopausal breast cancer risk: the Netherlands cohort study. *Cancer Causes Control* 1997; 8(1):39-47.
- ⁸⁹ Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152(6):514-27
- ⁹⁰ Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218-26.
- ⁹¹ Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology* 1995; 6(2):137-4
- ⁹² Tehar B, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Body silhouette, menstrual function at adolescence and breast cancer risk in the E·N cohort study. *Br J Cancer* 2005; 92(11):2042-8

- ⁹³ Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Over-weight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91(3):421-30
- ⁹⁴ Magnusson C, Baron J, Persson I, Wolk A, Bergstrom R, Trichopoulos D, et al. Body size in different periods of life and breast cancer risk in post-menopausal women. *Int J Cancer* 1998; 76(1):29-34.
- ⁹⁵ Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 2002; 44(2): 127-38.
- ⁹⁶ Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, Van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007; 18(1): 137-57.
- ⁹⁷ Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):78-85.
- ⁹⁸ Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjonneland A, et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):602-12
- ⁹⁹ Engeset D, Alsaker E, Lund E, Welch A, Khaw KT, Clavel-Chapelon F, et al. Fish consumption and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 119(1):175-82.
- ¹⁰⁰ Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, Cerhan JR, Moore D, Hong CP, et al. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(22):1724-9
- ¹⁰¹ Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connolly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89(9):1672-85
- ¹⁰² Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, Thompson WD, Paganini-Hill A, Haile RW. Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42(3):243-51.
- ¹⁰³ Augustin LS, Dal Maso L, La Vecchia C, Parpinel M, Negri E, Vaccarella S, et al. Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol* 2001;12(11):1533-8.
- ¹⁰⁴ Bradshaw PT, Sagiv SK, Kabat GC, Satia JA, Britton JA, Teitelbaum SL et al. Consumption of sweet foods and breast cancer risk: a case-control study of women on Long Island, New York. *Cancer Causes Control* 2009;20(8):1509-15
- ¹⁰⁵ Nagel G, Linseisen J, van Gils CH, Peeters PH, Boutron Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(3):753-65
- ¹⁰⁶ Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15(4):617-31.

- ¹⁰⁷ Howe GR, Hirohata T, Hislop TG. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(7):561–9.
- ¹⁰⁸ Frazier AL, Li L, Cho E, Willett WC, Colditz GA. Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2004;15(1):73–82
- ¹⁰⁹ Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiebaut AC, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;88(5):1304–12.
- ¹¹⁰ Chajes V, Thiebaut AC, Rotival M, Gauthier E, Maillard V, Boutron-Ruault MC, et al. Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *Am J Epidemiol* 2008;167(11):1312–20.
- ¹¹¹ Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000;36(5):636–46.
- ¹¹² Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;285(6):769–76
- ¹¹³ Van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F, et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 2005;293(2):183–93
- ¹¹⁴ Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, et al. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;170(10):1257–67.
- ¹¹⁵ Tokunaga M, Land CE, Tokuoka C. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1994;138(2):209–23.
- ¹¹⁶ Miller AB, Howe GR, Sherman GJ. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989;321(19):1285–9.
- ¹¹⁷ Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic and mays. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(17):1307–12
- ¹¹⁸ Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Katz L. Increased risk of breast cancer after low dose irradiation. *Lancet* 1989; 1(8639): 629-31
- ¹¹⁹ Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 1996;145(2):225–30
- ¹²⁰ Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk form screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 1997;22:119–24
- ¹²¹ Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):21-32
- ¹²² Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1987;316(19):1174–1180.

- 123 Howe G, Rohan T, Decarli A, Iscovich J, Kaldor J, Katsouyanni K et al. The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies. *Int J Cancer*. 1991;47(5):707-710.
- 124 Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control*. 1994;5(1):73-82.
- 125 Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Brandt PA van den, Folsom AR, Goldbohm RA. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998;279(7):535-540.
- 126 Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr et al. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 96,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-1245.
- 127 International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group Alcohol drinking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1988; 44:1-378.
- 128 Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007;8(4):292-293.
- 129 Hiatt RA, Bawol RD. Alcoholic beverage consumption and breast cancer incidence. *Am J Epidemiol*. 1984 Nov;120(5):676-83.
- 130 Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Splansky GL, Cupples LA, Ellison RC. Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol*. 1999 Jan 15;149(2):93-101.
- 131 Vaeth PA, Satariano WA. Alcohol consumption and breast cancer stage at diagnosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Jun;22(4):928-34.
- 132 Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Willett WC, Gonzalez J, Villar F et al. Alcoholic beverage consumption and risk of breast cancer in Spain. *Cancer Causes Control*. 1993 Jul;4(4):345-53.
- 133 Asociación Española Contra el Cáncer. Consejos: Código Europeo Contra el Cáncer 2003. Disponible en URL: http://www.aecc.es/codigo_europeo.html
- 134 Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337(24):1705-14.
- 135 Feigelson HS, E. CE, Robertson AS, Wingo PA, Thun MJ. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(10):895-902
- 136 Guo WD, Chow WH, Zheng W, Li JY, Blot WJ. Diet, serum markers and breast cancer mortality in China. *Jpn J Cancer Res* 1994;85(6):572-7.
- 137 Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;332(19):1245-50.
- 138 Jain MG, Ferrence RG, Rehm JT, Bondy SJ, Rohan TE, Ashley MJ et al. Alcohol and breast cancer mortality in a cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64(2):201-9.

- ¹³⁹ Lagiou P, Trichopoulou A, Henderickx HK, Kelleher C, Leonhauser IU, Moreiras O, et al. Household budget survey nutritional data in relation to mortality from coronary heart disease, colorectal cancer and female breast cancer in European countries. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(4):328-32.
- ¹⁴⁰ Flatt SW, Thomson CA, Gold EB, Natarajan L, Rock CL, Al-Delaimy WK et al. Low to moderate alcohol intake is not associated with increased mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Mar;19(3):681-8.
- ¹⁴¹ Holm M, Olsen A, Christensen J, Kroman NT, Bidstrup PE, Johansen C, et al. Pre-diagnostic alcohol consumption and breast cancer recurrence and mortality: results from a prospective cohort with a wide range of variation in alcohol intake. Pre-diagnostic alcohol consumption and breast cancer recurrence and mortality: results from a prospective cohort with a wide range of variation in alcohol intake. *Int J Cancer*. 2013 Feb 1;132(3):686-94.
- ¹⁴² Brooks PJ, Zakhari S. Moderate alcohol consumption and breast cancer in women: from epidemiology to mechanisms and interventions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Jan;37(1):23-30.
- ¹⁴³ Coutelle C, Höhn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrochi P, Roth HJ et al. Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. *Int J Oncol*. 2004 Oct;25(4):1127-32.
- ¹⁴⁴ McCarty CA, Reding DJ, Commins J, Williams C, Yeager M, Burmester JK et al. Alcohol, genetics and risk of breast cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jun;133(2):785-92
- ¹⁴⁵ Lee KM, Abel J, Ko Y, Harth V, Park WY, Seo JS et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 19 and 1B1, alcohol use, and breast cancer risk in Korean women. *Br J Cancer* 2003;88(5):675-8.
- ¹⁴⁶ Zheng T, Holford TR, Zahm SH, Owens PH, Boyle P, Zhang Y et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, alcohol consumption and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2003;88(1):58-62.
- ¹⁴⁷ Freudenheim JL, Ambrosone CB, Moysich KB, Vena JE, Graham S, Marshall JR, et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype modification of the association of alcohol consumption with breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 1999;10(5):369-77
- ¹⁴⁸ Freudenheim JL, Bonner M, Krishnan S, Ambrosone CB, Graham S, McCann SE et al. Diet and alcohol consumption in relation to p53 mutations in breast tumors. *Carcinogenesis* 2004;25(6) :931-9.
- ¹⁴⁹ Kawase T, Matsuo K, Hiraki A, Suzuki T, Watanabe M, Iwata H et al. Interaction of the effects of alcohol drinking and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on the risk of female breast cancer in Japan. *J Epidemiol*. 2009;19(5):244-50.
- ¹⁵⁰ Lilla C, Koehler T, Kropp S, Wang-Gohrke S, Chang-Claude J. Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) genotype, alcohol consumption and breast cancer risk by age 50 years in a German case-control study. *Br J Cancer* 2005;92(11):2039-41
- ¹⁵¹ Hines LM, Hankinson SE, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Kelsey KT, Colditz GA et al. A prospective study of the effect of alcohol consumption and ADH3 genotype on plasma

steroid hormone levels and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(10):1099-105.

¹⁵² Sturmer T, Wang-Gohrke S, Arndt V, Boeing H, Kong X, Kreienberg R et al. Interaction between alcohol dehydrogenase II gene, alcohol consumption, and risk for breast cancer. *Br J Cancer* 2002;87(5):519-23.

¹⁵³ Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(10):2137-50.

¹⁵⁴ Park SY, Kolonel LN, Lim U, White KK, Henderson BE, Wilkens LR. Alcohol consumption and breast cancer risk among women from five ethnic groups with light to moderate intakes: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer*. 2014 Mar 15;134(6):1504-10.

¹⁵⁵ Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, Wilkens LR, Hankin JH, Feigelson HS et al. Breast cancer in a multiethnic cohort in Hawaii and Los Angeles: risk factor-adjusted incidence in Japanese equals and in Hawaiians exceeds that in whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(9):795-800.

¹⁵⁶ Baumgartner KB, Annegers JF, McPherson RS, Frankowski RF, Gilliland FD, Samet JM. Is alcohol intake associated with breast cancer in Hispanic women? The New Mexico Women's Health Study. *Ethn Dis* 2002;12(4):460-9.

¹⁵⁷ Kinney AY, Millikan RC, Lin YH, Moorman PG, Newman B. Alcohol consumption and breast cancer among black and white women in North Carolina (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11(4):345-57.

¹⁵⁸ Stanford JL, Herrinton L, Schwartz S. Breast cancer incidence in asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology* 1995;6(2):181-3.

¹⁵⁹ John EM, Phipps AI, Davis A, Koo J. Migration history, acculturation, and breast cancer risk in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12):2905-13.

¹⁶⁰ Parkin DM, Steinitz R, Khlal M, Kaldor J, Katz L, Young J. Cancer in Jewish migrants to Israel. *Int J Cancer* 1990;45(4):614-21.

¹⁶¹ Ewertz M, Duffy SW. Incidence of female breast cancer in relation to prevalence of risk factors in Denmark. *Int J Cancer* 1994;56(6):783-7.

¹⁶² Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(3):525-47

¹⁶³ Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(2):161-4.

¹⁶⁴ Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1884-90.

- 165 Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2007 May;18(4):361-73.
- 166 Dumeaux V, Lund E, Hjartaker A. Use of oral contraceptives, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1302-7.
- 167 Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Wakai K, Kondo T, Niwa Y et al. Prospective study of alcohol consumption and breast cancer risk in Japanese women. *Int J Cancer* 2005;116(5):779-83.
- 168 Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, Anton H et al. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 2002;13(5):407-15.
- 169 Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 2007 Mar 15;165(6):667-76.
- 170 Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T et al; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Cancer*. 2010 Aug 1;127(3):685-95
- 171 Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152(10):950-64.
- 172 Schatzkin A, Jones DY, Hoover RN, Taylor PR, Brinton LA, Ziegler RG et al. Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *N Engl J Med* 1987;316(19):1169-73.
- 173 Romieu I, Scoccianti C, Chajes V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L et al. Alcohol intake and breast cancer in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition: Short title: Alcohol intake and breast cancer: Alcohol intake and breast cancer. *Int J Cancer*. 2015;137(8):1921-30
- 174 Petri AL, Tjønneland A, Gamborg M, Johansen D, Høidrup S, Sørensen TI et al. Alcohol intake, type of beverage, and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Jul;28(7):1084-90
- 175 Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, Spiegelman DL, Manson JE, Stampfer MJ et al. Alcohol consumption in relation to breast cancer risk in a cohort of United States women 25-42 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(11):1017-21.
- 176 Duffy CM, Assaf A, Cyr M, Burkholder G, Coccio E, Rohan T et al. Alcohol and folate intake and breast cancer risk in the WHI Observational Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Aug;116(3):551-62.
- 177 Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SS, Leitzman M, Johnson KA, Johnson C, Buys SS et al. Dietary folate intake, alcohol use and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):895-904

- 178 Tjonneland A, Thomsen BL, Stripp C, Christensen J, Overvad K, Mellekkaer L et al. Alcohol intake, drinking patterns and risk of postmenopausal breast cancer in Denmark: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2003;14(3):277-84.
- 179 Van den Brandt PA, Goldbohm RA, van 't Veer P. Alcohol and breast cancer: results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1995;141(10):907-15
- 180 Mattisson I, Wirfalt E, Wallstrom P, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. High fat and alcohol intakes are risk factors of postmenopausal breast cancer: a prospective study from the Malmo diet and cancer cohort. *Int J Cancer* 2004 (4);110:589-97.
- 181 Friedenreich CM, Howe GR, Miller AB, Jain MG. A cohort study of alcohol consumption and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993;137(5):512-20.
- 182 Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *BMJ*. 2005 Oct 8;331(7520):807.
- 183 Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 2000;11(3):239-47
- 184 Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA, Folsom AR. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992;136(10):1221-31
- 185 Schatzkin A, Carter CL, Green SB, Kreger BE, Splansky GL, Anderson KM et al. Is alcohol consumption related to breast cancer? Results from the Framingham Heart Study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(1):31-5.
- 186 Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Medina E, Csendes A. [Breast cancer risk factors in women in Santiago, Chile]. *Rev Med Chil* 2000;128(2):137-43.
- 187 Talamini R, La Vecchia C, Decarli A, Franceschi S, Grattoni E, Grigoletto E, et al. Social factors, diet and breast cancer in a northern Italian population. *Br J Cancer* 1984;49(6):723-9.
- 188 Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Inoue M, Takezaki T, Kuroishi T et al. A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. *Jpn J Cancer Res* 1995;86(2):146-54.
- 189 Zaridze D, Lifanova Y, Maximovitch D, Day NE, Duffy SW. Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer* 1991;48(4):493-501.
- 190 Holmberg L, Baron JA, Byers T, Wolk A, Ohlander EM, Zack M et al. Alcohol intake and breast cancer risk: effect of exposure from 15 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(8):843-7
- 191 Bowlin SJ, Leske MC, Varma A, Nasca P, Weinstein A, Caplan L. Breast cancer risk and alcohol consumption: results from a large casecontrol study. *Int J Epidemiol* 1997;26(5):915-23.
- 192 Katsouyanni K, Trichopoulou A, Stuver S, Vassilaros S, Papadiamantis Y, Bournas N et al. Ethanol and breast cancer: an association that may be both confounded and causal. *Int J Cancer* 1994;58(3):356-61.

- ¹⁹³ Lash TL, Aschengrau A. Alcohol drinking and risk of breast cancer. *Breast J* 2000(6);6:396-9.
- ¹⁹⁴ Viel JF, Perarnau JM, Challier B, Faivre-Nappez. Alcoholic calories, red wine consumption and breast cancer among premenopausal women. *Eur J Epidemiol* 1997;13(6):639-43.
- ¹⁹⁵ Berstad P, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Alcohol intake and breast cancer risk among young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Mar;108(1):113-20
- ¹⁹⁶ Harvey EB, Schairer C, Brinton LA, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Alcohol consumption and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;78(4):657-61.
- ¹⁹⁷ Swanson CA, Coates RJ, Malone KE, Gammon MD, Schoenberg JB, Brogan DJ et al. Alcohol consumption and breast cancer risk among women under age 45 years. *Epidemiology* 1997;8(3):231-7.
- ¹⁹⁸ Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, Boyle P, Talamini R, Franceschi S. Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(5):389-94.
- ¹⁹⁹ Islam T, Ito H, Sueta A, Hosono S, Hirose K, Watanabe M et al. Alcohol and dietary folate intake and the risk of breast cancer: a case-control study in Japan. *Eur J Cancer Prev.* 2013 Jul;22(4):358-66.
- ²⁰⁰ Ferraroni M, Decarli A, Willett WC, Marubini E. Alcohol and breast cancer risk: a case-control study from northern Italy. *Int J Epidemiol* 1991;20(4):859-64.
- ²⁰¹ Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2006 Mar;16(3):230-40.
- ²⁰² Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Daling JR. The relationship between alcohol use and risk of breast cancer by histology and hormone receptor status among women 65-79 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(10):1061-6
- ²⁰³ Kropp S, Becher H, Nieters A, Chang-Claude J. Low-to-moderate alcohol consumption and breast cancer risk by age 50 years among women in Germany. *Am J Epidemiol* 2001;154(7):624-34.
- ²⁰⁴ Vecchia C, la Negri E, Parazzini F, Boyle P, Fasoli M, Gentile A et al. Alcohol and breast cancer: update from an Italian case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(12):1711-7
- ²⁰⁵ Van't Veer P, Kok FJ, Hermus RJ, Sturmans F. Alcohol dose, frequency and age at first exposure in relation to the risk of breast cancer. *Int J Epidemiol* 1989;18(3):511-7.
- ²⁰⁶ Rosenberg L, Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Helmrich SP, Miettinen OS et al. Breast cancer and alcoholic-beverage consumption. *Lancet* 1982;1(8266):267-70.
- ²⁰⁷ Lucena RA, Allam MF, Costabeber IH, Villarejo ML, Navajas RF. Breast cancer risk factors: PCB congeners. *Eur J Cancer Prev* 2001;10(1):117-9.
- ²⁰⁸ Viladiu P, Izquierdo A, de Sanjose S, Bosch FX. A breast cancer case-control study in Girona, Spain. Endocrine, familial and lifestyle factors. *Eur J Cancer Prev* 1996;5(5):329-35

- 209 Hu YH, Nagata C, Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y. Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer: a case-control study in Gifu, Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43(1):65-72.
- 210 Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE et al. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14(2):151-60.
- 211 Lenz SK, Goldberg MS, Labreche F, Parent ME, Valois MF. Association between alcohol consumption and postmenopausal breast cancer: results of a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer Causes Control* 2002;13(8):701-10.
- 212 Rohan TE, McMichael AJ. Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1988;41(5):695-9.
- 213 Sneyd MJ, Paul C, Spears GF, Skegg DC. Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1991;48(6):812-5.
- 214 Holmberg L, Ohlander EM, Byers T, Zack M, Wolk A, Bergström R et al. Diet and breast cancer risk. Results from a population-based, case-control study in Sweden. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1805-11.
- 215 Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Negri E, Montella M, Dal Maso L et al. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1361-7.
- 216 Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11(3):271-8.
- 217 Rosenberg L, Palmer JR, Miller DR, Clarke EA, Shapiro S. A case-control study of alcoholic beverage consumption and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131(1):6-14.
- 218 Mannisto S, Virtanen M, Kataja V, Uusitupa M, Pietinen P. Lifetime alcohol consumption and breast cancer: a case-control study in Finland. *Public Health Nutr* 2000;3(1):11-8.
- 219 Freudenheim JL, Marshall JR, Graham S, Laughlin R, Vena JE, Swanson M et al. Lifetime alcohol consumption and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 1995;23(1):1-11.
- 220 Adami HO, Lund E, Bergström R, Meirik O. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1988;58(6):832-7.
- 221 Webster LA, Layde PM, Wingo PA, Ory HW. Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Lancet* 1983;2(8352):724-6.
- 222 Thorand B, Kohlmeier L, Simonsen N, Croghan C, Thamm M. Intake of fruits, vegetables, folic acid and related nutrients and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Public Health Nutr* 1998;1(3):147-56.
- 223 Bessaoud F, Daurès JP. Patterns of alcohol (especially wine) consumption and breast cancer risk: a case-control study among a population in Southern France. *Ann Epidemiol*. 2008 Jun;18(6):467-75

- 224 Toniolo P, Riboli E, Protta F, Charrel M, Cappa AP. Breast cancer and alcohol consumption: a case control study in northern Italy. *Cancer Res* 1989;49(18):5203-6.
- 225 Haile RW, Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, Bertolli J, Douglas Thompson W et al. A case-control study of reproductive variables, alcohol, and smoking in premenopausal bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37(1):49-56.
- 226 Vachon CM, Cerhan JR, Vierkant RA, Sellers TA. Investigation of an interaction of alcohol intake and family history on breast cancer risk in the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Cancer*. 2001 Jul 15;92(2):240-8
- 227 Gapstur SM, Potter JD, Drinkard C, Folsom AR. Synergistic effect between alcohol and estrogen replacement therapy on risk of breast cancer differs by estrogen/progesterone receptor status in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995 Jun;4(4):313-8.
- 228 Harris RE, Wynder EL. Breast cancer and alcohol consumption. A study in weak associations. *JAMA* 1988;259(19):2867-71.
- 229 Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE et al. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med*. 2002 Nov 19;137(10):798-804.
- 230 Hvidtfeldt UA, Tjønneland A, Keiding N, Lange T, Andersen I, Sørensen TI et al. Risk of breast cancer in relation to combined effects of hormone therapy, body mass index, and alcohol use, by hormone-receptor status. *Epidemiology*. 2015 May;26(3):353-61.
- 231 Gertig DM, Fletcher AS, English DR, Macinnis RJ, Hopper JL, Giles GG. Hormone therapy and breast cancer: what factors modify the association? *Menopause*. 2006 Mar-Apr;13(2):178-84.
- 232 Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(21):1601-8.
- 233 Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology*. 2001 Jul;12(4):420-8.
- 234 Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci*. 2011 Sep;102(9):1607-14.
- 235 Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(5):373-80.
- 236 Sellers TA, Grabrick DM, Vierkant RA, Harnack L, Olson JE, Vachon CM et al. Does folate intake decrease risk of postmenopausal breast cancer among women with a family history? *Cancer Causes Control* 2004;15(2):113-20.
- 237 Touvier M, Druesne-Pecollo N, Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Fezeu L, Galan P et al. Dual association between polyphenol intake and breast cancer risk according to alcohol consumption level: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(1):225-36.

- 238 Byrne C, Ursin G, Ziegler RG. A comparison of food habit and food frequency data as predictors of breast cancer in the NHANES I/NHEFS cohort. *J Nutr* 1996;126(11):2757-64.
- 239 Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(3):209-17
- 240 Goodman MT, Cologne JB, Moriwaki H, Vaeth M, Mabuchi K. Risk factors for primary breast cancer in Japan: 8-year follow-up of atomic bomb survivors. *Prev Med* 1997;26(1):144-53.
- 241 Rissanen H, Knekt P, Jarvinen R, Salminen I, Hakulinen T. Serum fatty acids and breast cancer incidence. *Nutr Cancer* 2003;45(2):168-75
- 242 Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Remington PL. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(7):697-703.
- 243 Ferraroni M, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case-control study. *Eur J Cancer*. 1998 Aug;34(9):1403-9.
- 244 Brandt B, Hermann S, Straif K, Tidow N, Buerger H, Chang-Claude J. Modification of breast cancer risk in young women by a polymorphic sequence in the egfr gene. *Cancer Res* 2004;64(1):7-12.
- 245 Barrett-Connor E, Friedlander NJ. Dietary fat, calories, and the risk of breast cancer in postmenopausal women: a prospective population-based study. *J Am Coll Nutr* 1993;12(4):390-9.
- 246 Kumar NB, Riccardi D, Cantor A, Dalton K, Allen K. A case-control study evaluating the association of purposeful physical activity, body fat distribution, and steroid hormones on premenopausal breast cancer risk. *Breast J* 2005;11(4):266-72.
- 247 Graham S, Hellmann R, Marshall J, Freudenheim J, Vena J, Swanson M, et al. Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York. *Am J Epidemiol* 1991;134(6):552-66
- 248 Kohlmeier L, Simonsen N, van 't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Margolin B et al. Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(9):705-10.
- 249 Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Greenberg ER, Baron JA et al. Lactation in relation to postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999;150(2):174-82
- 250 Terry P, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer* 2002;44(1):1-6.
- 251 Li CI, Daling JR, Malone KE, Bernstein L, Marchbanks PA, Liff JM, et al. Relationship between established breast cancer risk factors and risk of seven different histologic types of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):946-54.

- 252 Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2008 Apr 15;122(8):1832-41
- 253 Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D et al. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Sep 22;102(18):1422-31.
- 254 Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Martín V, Llorca J, Moreno V, et al; MCC-Spain Study Group Population-based multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain): rationale and study design. *Gac Sanit*. 2015 Jul-Aug;29(4):308-15
- 255 Estudio multi-caso control poblacional, incluyendo tumores de alta incidencia en España. MCC-Spain. Disponible en: <http://mccspain.org/> Consultado el 2 de octubre 2015.
- 256 Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003 Jun 26;348(26):2599-2608.
- 257 Castro GD, Delgado de Layño AM, Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Castro JA. Acetaldehyde accumulation in rat mammary tissue after an acute treatment with alcohol. *J Appl Toxicol* 2008 Apr;28(3):315-21
- 258 Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res*. 2013;35(1):25-35.
- 259 Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J. Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women *Cancer Causes Control* . 2011 22(5): 775–783.
- 260 Zakhari S, Hoek JB. Alcohol and breast cancer: reconciling epidemiological and molecular data. *Adv Exp Med Biol*. 2015;815:7-39.
- 261 Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello PY, Chajes V, Romieu I. Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature. *Am J Prev Med*. 2014 Mar;46(3 Suppl 1):S16-25
- 262 Klatsky AL, Udaltsova N, Li Y, Baer D, Nicole Tran H, Friedman GD. Moderate alcohol intake and cancer: the role of underreporting. *Cancer Causes Control*. 2014 Jun;25(6):693-9.
- 263 Mumma,C.-McCorkle,R.(1982): Causal attributions and life-threatening disease. *Int J Psychiatry Med*. 1982-1983;12(4):311-9.
- 264 Weiner,B.(1986): An attributional theory of motivation and emotion. Nueva York: Springer-Verlag.
- 265 Gotay,C.(1985): Why me? Attributions and adjustment by cancer patients and their mates at two stages in the disease process. *Soc Sci Med*. 1985;20(8):825-31.
- 266 Turnquist D, Harvey J, Andersen B. Attributions and adjustment to life-threatening illness. *Br J Clin Psychol*. 1988 Feb;27 (Pt 1):55-65.

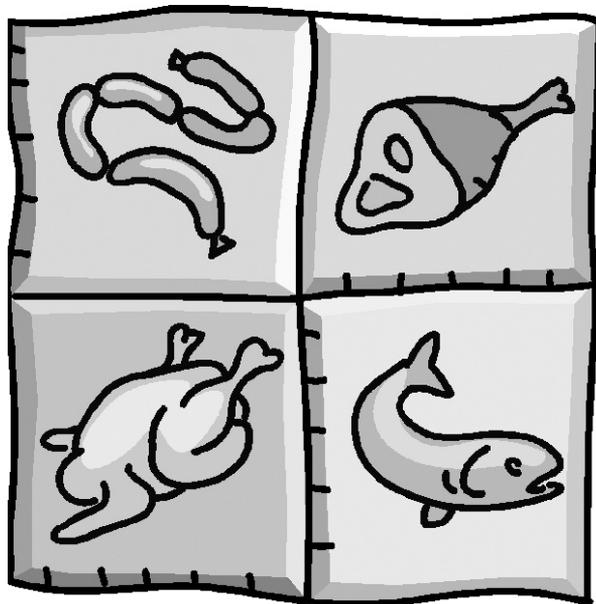
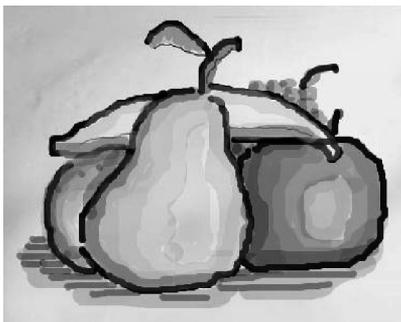
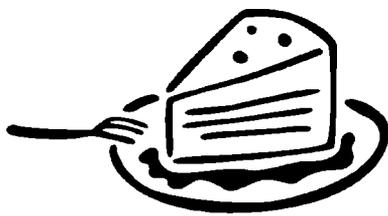
- ²⁶⁷ Hirko KA, Chen WY, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Beck AH, et al. Alcohol consumption and risk of breast cancer by molecular subtype: Prospective analysis of the nurses' health study after 26 years of follow-up. [Int J Cancer](#). 2015 Sep 18. doi: 10.1002/ijc.29861. [Epub ahead of print]
- ²⁶⁸ Fernández SV. Estrogen, alcohol consumption, and breast cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35(3): 389-91.
- ²⁶⁹ Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Aug;7(8):599-612.
- ²⁷⁰ Cavalieri E, Frenkel K, Liehr JG, Rogan E, Roy D. Estrogens as endogenous genotoxic agents-DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; (27): 75-93.
- ²⁷¹ Cavalieri EL, Rogan EG. A unifying mechanism in the initiation of cancer and other diseases by catechol quinones *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028: 247-57.
- ²⁷² Cavalieri E, Rogan EG. Unbalanced metabolism of endogenous estrogens in the etiology and prevention of human cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 125(3-5): 169-80.
- ²⁷³ Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (3): 270-82
- ²⁷⁴ Etique N, Flament S, Lecomte J, Grillier-Vuissoz I. Ethanol-induced ligand-independent activation of ERalpha mediated by cyclic AMP/PKA signaling pathway: an in vitro study on MCF-7 breast cancer cells. *Int J Oncol* 2007; 31(6): 1509-18.
- ²⁷⁵ Etique N, Grillier-Vuissoz I, Lecomte J, Flament S. Crosstalk between adenosine receptor (A2A isoform) and ERalpha mediates ethanol action in MCF-7 breast cancer cells. *Oncol Rep* 2009; 21(4): 977-81
- ²⁷⁶ Izevbieg EB, Ekunwe SI, Jordan J, Howard CB. 2002. Ethanol modulates the growth of human breast cancer cells in vitro. *Exp Biol Med* 2002; 227(4):260-5.
- ²⁷⁷ Wang J, Zhang X, Beck AH, Collins LC, Chen WY, Tamimi RM et al. Alcohol Consumption and Risk of Breast Cancer by Tumor Receptor Expression. *Horm Cancer*. 2015 Dec;6(5-6):237-46.

ANEXOS

ANEXO 1

Estudio MCC-Spain

CUESTIONARIO ALIMENTARIO



**Si tiene cualquier duda en rellenar este cuestionario,
por favor, contacte con:**

INSTRUCCIONES

- En este cuestionario vamos a preguntarle sobre sus hábitos alimentarios durante **el último año**.
- Aunque sus hábitos hayan podido cambiar durante este tiempo, por favor, intente recordar, **en término medio**, cada cuando comía cada alimento.
- **No deje preguntas en blanco:**
 - Si no está seguro, dé una respuesta aproximada.
 - Si no comía algunos de los alimentos, marque la casilla "*Nunca o menos de 1 vez por mes*".
- Para cada alimento, tenga en cuenta tanto cuando lo comía **sólo como combinado o mezclado con otros alimentos** (por ejemplo, huevos en la tortilla, pollo en la paella, legumbres y embutidos en potajes, jamón en bocadillos, etc.)
- En su respuesta, incluya alimentos comidos tanto en casa como en el trabajo, restaurantes, etc.
- Cuando en algún alimento se indique "*en temporada*", como en el caso de helados y algunas frutas, indique la frecuencia de **consumo durante la temporada**.
- Si es necesario, puede pedir la ayuda de un familiar o amigo para contestar el cuestionario. Sin embargo, **usted siempre debe participar en las respuestas**.

EJEMPLO

(no escriba en esta página)

Para cada alimento tendrá que marcar con una señal (X) la casilla que más se aproxime a la frecuencia con la que solía comer cada alimento en la cantidad especificada.

IMPORTANTE: NO SE DEJE NINGUNA CASILLA VACÍA, EN CASO DE QUE NO COMA UN ALIMENTO MARQUE SIEMPRE LA CASILLA DE MENOS FRECUENCIA es decir Nunca o menos de una vez por mes / Nunca o casi nunca...

Por ejemplo:

1. Si usted comía una ración de pollo 1 vez por semana, nunca comía pato o aves de caza, y come 1 tortilla de 2 huevos más un huevo frito por semana, respondería de la siguiente manera:

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pollo o pavo (1 pieza o ración)				X				
Pato o aves de caza: faisán, perdiz, codornices, etc.... (1 pieza o ración)	X							
Huevos: fritos, duros, tortilla, etc.... (uno)					X			

2. Si cuando comía pollo, lo comía a la plancha la mitad de veces, rebozado algunas veces y en paella algunas veces, respondería de la siguiente manera:

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén			X		
Frito	X				
Rebozado, empanado o enharinado		X			
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido		X			
Al horno, al ast o asado	X				
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego	X				
Otros (especificar): _____	X				

Ahora queremos preguntarle sobre la dieta que ha tenido **durante el último año**. Primero, vamos a hacer un breve repaso de qué come habitualmente, y luego vamos a recoger información más detallada. Por favor, marque con una señal (X) la casilla que más se aproxima a la frecuencia media con la que solía comer cada alimento, en la cantidad especificada.

A. Preguntas de hábitos generales

A.1. ¿Cuántas veces al día suele comer, incluyendo desayuno, meriendas/snacks, comida, y cena?

veces

A.2. Por favor, díganos con qué frecuencia come los siguientes tipos de alimentos, tomando en cuenta desayuno, comida, cena y merienda/snack.

Todos tipos de:	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
1 Carne, incluyendo aves, carne de vaca o cerdo, cordero o cabra, y embutidos								
2 Pescado o mariscos frescos o congelados (no enlatados)								
3 Verduras, incluyendo ensaladas y platos de verduras cocinadas								
4 Legumbres								
5 Frutas frescas, excepto zumos								
6 Productos lácteos (leches, yogures) excepto postres								
7 Pan								
8 Pasta y arroz								

A3. ¿Con qué frecuencia consume usted platos preparados o precocinados en casa, ya sea para la comida o para la cena?

- Nunca o menos de 1 vez por mes
- 1-3 por mes
- 1-2 por semana
- 3-4 por semana
- 5-6 por semana
- 1 por día
- 2-3 por día
- 4 o más por día

A4. ¿Con qué frecuencia come en restaurantes, incluyendo comida y cena?

- Nunca o menos de 1 vez por mes
- 1-3 por mes
- 1-2 por semana
- 3-4 por semana
- 5-6 por semana
- 1 por día
- 2-3 por día
- 4 o más por día

A5. ¿Sigue usted algún tipo de dieta especial, por ejemplo, dieta adelgazante, baja en grasa, etc.?

- SI ¿Cuál? _____
- NO

B. Preguntas detalladas

Por favor, díganos lo que más se aproxima a la frecuencia media con la que solía comer cada alimento, en la cantidad especificada.

1.1 AVES Y HUEVOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pollo o pavo (1 pieza o ración)								
Pato o aves de caza: faisán, perdiz, codornices, etc.... (1 pieza o ración)								
Huevos: fritos, duros, tortilla, etc.... (uno)								

¿Con qué frecuencia comía el pollo o pavo cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecho el pollo respecto a las fotos (excepto guisados)?

- Menos que la foto 1
- Como la foto 1
- Entre la foto 1 y la foto 2
- Como la foto 2
- Entre la foto 2 y la foto 3
- Como la foto 3
- Más que la foto 3
- No comía pollo

¿Cuándo come pollo, con qué frecuencia se come la piel?

- Nunca o casi nunca
- Algunas veces
- Aprox. la mitad de veces
- La mayor parte de las veces
- Siempre
- No comía pollo

1.2 CERDO

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de cerdo (excluya hamburguesas, salchichas, embutidos, bacon, tocino) (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el cerdo cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de cerdo respecto a las fotos (excepto guisados)?

- Menos que la foto 1
- Como la foto 1
- Entre la foto 1 y la foto 2
- Como la foto 2
- Entre la foto 2 y la foto 3
- Como la foto 3
- Más que la foto 3
- No comía cerdo

1.3 TERNERA, BUEY, VACA O RES

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de ternera, buey, vaca o res (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía la carne de ternera cocinada de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de vaca respecto a las fotos (excepto guisados)?

- Menos que la foto 1
- Como la foto 1
- Entre la foto 1 y la foto 2
- Como la foto 2
- Entre la foto 2 y la foto 3
- Como la foto 3
- Más que la foto 3
- No comía ternera

1.4 OTROS PLATOS DE CARNE (CERDO Y TERNERA)

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Salchichas frescas, butifarras, morcillas, chistorra (una)								
Hamburguesas ternera (2 pequeñas o 1 grande)								
Hamburguesa cerdo (2 pequeñas o 1 grande)								
Albóndigas de cerdo (4 unidades)								
Albóndigas de ternera (4 unidades)								

¿Con qué frecuencia comía las salchichas frescas/butifarras/morcilla/chistorra cocinadas de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hechas las salchichas frescas?

- Poco hecho
- Medio hecho
- Hecho
- Muy hecho/quemado
- No comía salchichas frescas

¿Con qué frecuencia comía la hamburguesa cocinada de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hechas las hamburguesas?

- Poco hecho
- Medio hecho
- Hecho
- Muy hecho/quemado
- No comía hamburguesas

1.5 CORDERO O CABRITO

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de cordero o cabrito (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el cordero o cabrito cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de cordero o cabrito?

- Poco hecho
- Medio hecho
- Hecho
- Muy hecho/quemado
- No comía cordero/cabrito

1.6 OTRAS CARNES Y VÍSCERAS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Conejo o liebre (1 pieza o ración)								
Hígado de ternera, cerdo o pollo (1 ración)								
Otras vísceras: sesos, mollejas, callos, etc.... (1 ración)								
Bacon, tocino o panceta (2 lonchas)								

Cuando comía carne (ternera, cerdo, cordero, conejo, pavo, pollo, etc....) ¿qué hacía con la grasa visible?

- Quitarla toda
- Quitar la mayor parte
- Quitarla solo un poco
- No quitarla
- Casi nunca compro carne con grasa visible
- No comía carne

1.7 PESCADO Y MARISCOS

Ahora voy a preguntarle sobre su consumo de pescado fresco o congelado. Por el momento, no me interesa el consumo de pescado enlatado o salazones. Eso se lo preguntaré luego.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pescado blanco: merluza, lenguado, besugo, mero, pescadilla, etc.... (1 pieza o ración)								
Pescado azul: sardinas, atún, caballa, bonito, salmón, etc.... (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el pescado blanco cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Con qué frecuencia comía usted el pescado azul cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

1.8 OTROS PESCADOS Y MARISCOS

Me gustaría ahora preguntarle sobre pescados y mariscos frescos o congelados que usted consumía.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Mejillones, almejas, ostras, lapas y similares (6 unidades)								
Pulpo, calamares o sepia (1 ración)								
Gambas, langostinos y similares (3-4 unidades)								

1.9 PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y OTROS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

		Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Jamón dulce, York o cocido (1-2 lonchas)									
Jamón salado: serrano o país (2-3 lonchas)									
Fuet, salchichón o chorizo curado (4-5 lonchas)									
Otros embutidos: butifarra, mortadela, salami (4-5 lonchas), sobrasada (1 loncha)									
Frankfurt y similares (uno)									
Patés, foie gras (1 ración)									
Croquetas o buñuelos (3-4 unidades)									
Palitos o delicias de pescado fritas (3-4 unidades)									
Empanadillas (2-3 unidades)									
Bocadillos tipo doner, shawarma, kebab o similar (uno)									
Pescado en salazón: bacalao, anchoas, boquerones, etc. (1 ración)									
Pescado en conserva: sardinas, atún, arenque, etc. (1 lata)									
Mariscos y otros pescados en conserva: berberechos, mejillones, pulpo, etc. (1 lata)									

2. VERDURAS Y LEGUMBRES

Ahora vamos a preguntarle sobre **verduras y legumbres**. Piense tanto cuando las comía solas como mezclados en potajes, cocidos, fabada, sopas, arroces, pisto o sanfaina, tortillas, etc....

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Lechuga (1 plato)								
Vegetales de hoja verde: escarola, endivias, etc. crudas (1 plato)								
Tomate crudo (uno)								
Pepinos (medio)								
Cebolla (media)								
Rábanos (3-4 unidades)								
Espárragos (3-4 unidades)								
Zanahoria (1 unidad)								
Judías verdes (1 plato)								
Espinacas, acelgas, berros (1 plato)								
Col, coliflor, brócoli, coles de Bruselas, repollo, berzas (1 plato)								
Berenjenas, calabacines (1 plato)								
Pimientos rojos (uno)								
Pimientos verdes (uno)								
Champiñones o setas (1 plato pequeño)								
Guisantes (1 plato)								
Maíz, natural o en lata (1 plato pequeño o 1 lata)								
Alcachofa, en temporada (una)								
Moniato, en temporada (uno)								
Calabaza, en temporada (1 plato pequeño)								
Gazpacho, en temporada (1 plato sopero o taza)								
Puré de verduras (1 plato sopero o taza)								
Otros vegetales (ej: nabo, apio) (especificar): _____								
Lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato sopero)								
Habas (1 plato sopero)								

3. FRUTAS Y FRUTOS SECOS

Le preguntaremos ahora por su consumo de frutas y frutos secos, excluyendo los zumos naturales.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Naranja, pomelo (una), mandarinas (dos)								
Plátano (uno)								
Manzana (una)								
Pera (una)								
Uva (1 racimo mediano o plato de postre)								
Kiwi (uno)								
Fresas o fresones, en temporada (1 plato de postre o taza)								
Cerezas o picotas, en temporada (1 plato de postre o taza)								
Melocotón, nectarina (uno), albaricoques, paraguayos (2-3), en temporada								
Higos frescos, en temporada (3-4 unidades)								
Sandía, melón, en temporada (1 tajada o porción mediana)								
Ciruela, en temporada (una)								
Mango o papaya, en temporada (uno)								
Aguacate, en temporada (uno)								
Frutas en almíbar: melocotones, peras, piña, etc.... (2 mitades o rodajas)								
Otras frutas frescas (ej. caqui, chirimoya...) (especificar): _____								
Aceitunas (1 ración, aprox. 10)								
Frutos secos: almendras, cacahuetes, avellanas, nueces (1 ración, aprox. 10)								
Frutas desecadas: ciruela, albaricoque, pasas, dátiles, higos (3-4 unidades)								

4. PRODUCTOS LÁCTEOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Leche desnatada o semi-desnatada (sola o con café) (1 vaso o taza)								
Leche entera (sola o con café) (1 vaso o taza)								
Leche condensada (1 cuchara de sopa o 1 barraquito)								
Leche de soja (1 vaso)								
Yogurt descremado (uno)								
Yogurt sin descremar o entero (uno)								
Requesón, mató, cuajada (1 tajada o ración)								
Queso blanco o fresco: de Burgos o cabra (1 tajada o ración)								
Queso cremoso o en porciones (1 porción)								
Queso curado o semicurado: manchego, bola, gruyère (1 tajada)								
Queso azul, roquefort, cabrales (1 tajada o ración)								
Natillas, flan, pudín, crema catalana (1 unidad o ración)								
Batidos de leche: chocolate, vainilla, etc. (1 vaso)								
Helados cremosos, en temporada (1 cucurucho, vasito, bola o corte)								
Helados cremosos, fuera de temporada (1 cucurucho, vasito, bola o corte)								

¿Suele comer los helados bajos en calorías o sin azúcar?

- Nunca o casi nunca
- Algunas veces
- Aprox. la mitad de veces
- La mayor parte de las veces
- Siempre
- No comía helados

5. PAN, CEREALES Y SIMILARES

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Pan blanco (1 panecillo o 2 rodajas pan de barra o 1 rodaja pan payés /de pueblo)								
Pan integral (1 panecillo o 2 rodajas pan de barra o 1 rodaja pan payés /de pueblo)								
Cereales normales (1 bol o tazón)								
Cereales integrales (1 bol o tazón)								
Roscas, rosquilletas, picos, palitos y similares (3-4 unidades)								
Roscas, rosquilletas, picos, palitos y similares integrales (3-4 unidades)								
Patatas: cocidas, asadas, puré, papas arrugadas (1 plato)								
Patatas fritas (no "chips") (1 ración o medio plato)								
Arroz (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) sin salsa (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con salsa de tomate (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con salsa de tomate y carne								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con otra salsa (1 plato)								
Raviolis, canelones, lasaña (1 plato)								
Pizza (1 ración o trozo)								
Empanada (1 ración o trozo)								

6. SALSAS Y OTROS CONDIMENTOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Sopas y cremas de sobre (1 plato soperero)								
Mayonesa (1 cuchara de sopa)								
Mayonesa Light o ligera (1 cuchara de sopa)								
Salsa de tomate (media taza) - no en pasta								
Nata o crema de leche (media taza) - no en pasta								
Picantes: Tabasco, pimienta, guindilla, mojo, etc.... (media cucharadita)								
Otras salsas: ketchup, bechamel, etc. (1 cuchara de sopa)								
Sal (1 pizca o pellizco con) dos dedos								
Ajo (1 diente)								

7. ACEITES Y GRASAS

En las siguientes preguntas nos interesa saber qué tipo de condimentos utiliza para sus comidas, ya sea para cocinar como para condimentar ensaladas, verduras, etc.

¿Con qué frecuencia comía o utilizaba para cocinar o aliñar los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Aceite de oliva añadido al pan o comidas (1 cucharada)								
Aceite de girasol, maíz o soja, añadido al pan o comidas (1 cucharada)								
Mantequilla añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								
Margarina añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								
Manteca de cerdo añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								

¿Con qué clase de aceite o grasa se cocinaban o freían habitualmente sus comidas? Si es más de un tipo, especificar que porcentaje aproximado se utilizaba de cada uno.

(Si se utilizaba más de un tipo, marque todos los que utilizaban.)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aceite de oliva | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Aceite de semillas (girasol, maíz, o soja) | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Mezcla de aceite de oliva y de semillas | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Mantequilla | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Margarina | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Manteca | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> No sabe | <input type="text"/> <input type="text"/> % |

¿Se solían utilizar los restos de aceite o grasa de la sartén para hacer salsa o para cocinar?

- Sí
 No
 No sabe

8. DULCES, PASTELES Y OTROS APERITIVOS Y SNACKS SALADOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Galletas sin chocolate tipo María (4-5 galletas)								
Galletas sin chocolate tipo María integrales(4-5 galletas)								
Galletas con chocolate (2-3 galletas dobles)								
Croissant, donut, ensaimada, napolitana (uno)								
Magdalena (una), bizcocho (1 trozo)								
Pastel, tarta (1 trozo)								
Churros, porras o masa frita (1 ración, 4-5 unidades)								
Chocolate, bombones (1 barra o 2 bombones)								
Chocolate en polvo (1 cucharada de postre)								
Mermelada, confitura, miel (1 cucharada de sopa)								
Azúcar en café, postres, zumos, infusiones, etc (1 cucharadita)								
Sacarina (1 pastilla)								
Otros edulcorantes (1 cucharadita, 1 pastilla)								
Turrón, en temporada (1-2 trozos)								
Mantecados, polvorones, mazapán, panellets, en temporada (1 unidad)								
Bolsa de patatas fritas o "chips" (1 bolsa pequeña)								

9. SUPLEMENTOS DE VITAMINAS Y MINERALES

Antes de este último año, ¿tomó usted durante más de un mes, pastillas, cápsulas o comprimidos de vitaminas o minerales?

- SÍ
 NO (salte a la página siguiente)

Sí su respuesta es "Sí", ¿qué cantidad y durante cuánto tiempo tomó vitaminas o minerales?

	¿Cuántas pastillas?				¿Durante cuántos años?				
	Ninguna	1-3 por semana	4-6 por semana	Cada día	Menos de un año	1-2 años	3-4 años	5-9 años	10 o más años
Complejos vitamínicos*									
Vitamina C									
Vitamina A									
Complejo vitamínico B									
Hierro									
Calcio solo									
Calcio + vitamina D									
Ácido fólico									
Derivados de la soja									
Ácidos grasos Omega-3									
Otros (especificar):									

*Tipo: Pharmaton, Multicentrum, Micebrina, Dayamineral, Rochevit, Redoxon complex.

Especifique la marca o marcas de suplementos de vitaminas o minerales que tomaba:

10. CONSUMO DE FLUIDOS

A continuación, me gustaría preguntarle su consumo de bebidas. Estamos interesados en el consumo actual y en el consumo cuando usted tenía 30-40 años.

	En la actualidad, ¿con qué frecuencia bebe?	¿Cuál era la frecuencia de consumo en el pasado, entre los 30 y los 40 años?
Vino blanco o rosado (1 vaso o copa)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Vino tinto (1 vaso o copa)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Cerveza con alcohol (1 caña, botellín o lata)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Cerveza sin alcohol (1 caña, botellín o lata)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día

	En la actualidad, ¿con qué frecuencia bebe?	¿Cuál era la frecuencia de consumo en el pasado, entre los 30 y los 40 años?
Champán, cava (1 copa) o sidra (1 culín)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Vino dulce, jerez, vermut o similar (1 copa o vasito)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Brandy, coñac o carajillo, ginebra, ron, whisky, orujo, vodka, aguardiente, licores, anisetes, pacharán (1 copa)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día

¿Con qué frecuencia bebía las siguientes bebidas?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Refrescos con gas: Coca-cola, Pepsi, naranja, limón, tónica (1 lata, botella pequeña o vaso)								
Refrescos con gas Light o bajos en calorías o azúcar (1 lata, botella pequeña o vaso)								
Zumo de naranja natural (1 vaso)								
Zumo de otras frutas naturales: fresa, mango, papaya, etc.... (1 vaso)								
Zumo de frutas envasado sin gas (1 lata o vaso)								
Zumo de tomate (1 lata o vaso)								
Horchata, en temporada (1 vaso)								
Agua con gas o sifón (1 vaso o botellín)								
Gaseosa (1 vaso)								

A continuación me gustaría hacerle algunas preguntas sobre su consumo de café. Me interesaría hacerle las preguntas de café descafeinado y café normal por separado.

A- Café Normal

¿Tomó usted alguna vez al menos una taza de **café normal** por semana durante al menos un año o más?

SI NO *[pasar a página siguiente B- Café descafeinado]*

¿A qué edad empezó a tomar al menos una taza de **café normal** por semana?

años

¿Qué edad tenía usted la última vez que tomó **café normal**?

años

Por favor intente recordar sus hábitos de beber **café normal** durante la mayor parte de su vida adulta. Esto puede ser distinto a lo que usted hace ahora. ¿Cuántas tazas de café tomaba habitualmente por día o semana?

tazas por día ó tazas por semana ó No Sabe

¿El **café normal** que tomaba en casa está preparado principalmente con agua del grifo o embotellada o disuelto en leche?

- Agua municipal/del grifo
- Embotellada o no municipal
- Sólo con leche
- No sabe

B- Café Descafeinado

¿Tomó usted alguna vez al menos una taza de **café descafeinado** por semana durante al menos un año o más?

SI NO *[pasar página siguiente]*

¿A qué edad empezó a tomar al menos una taza de **café descafeinado** por semana?

años

¿Qué edad tenía usted la última vez que tomó **café descafeinado**?

años

Por favor intente recordar sus hábitos de beber **café descafeinado** durante la mayor parte de su vida adulta. Esto puede ser distinto a lo que usted hace ahora. ¿Cuántas tazas de café tomaba habitualmente por día o semana?

tazas por día ó tazas por semana ó No Sabe

¿El **café descafeinado** que tomaba en casa está preparado principalmente con agua del grifo o embotellada o disuelto en leche?

- Agua municipal/del grifo
- Embotellada o no municipal
- Sólo con leche
- No sabe

ÚLTIMAS PREGUNTAS

1. ¿Hay algún alimento que consumía más de una vez por mes y que no figura en este cuestionario?

- SÍ
 NO (salte a la pregunta n°. 2)

Si su respuesta es "Sí", especifique qué alimento y con qué frecuencia lo consumía:

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día

2. ¿Ha hecho alguna vez algún cambio importante en su alimentación por razones de salud o por alguna otra razón en los últimos 5 años, es decir, aumento o disminución de un alimento o grupo de alimentos, tal y como pescados, carnes, frutas, vegetales, cereales, aceites y grasas, sal, dulces, agua, suplementos u otros?

- SÍ
 NO (salte a la pregunta no. 3)

	<i>Aumento del consumo</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>Disminución del consumo</i>	<i>No consume este alimento</i>
Carnes				
Embutidos				
Aves				
Pescado y mariscos				
Legumbres				
Pan				
Arroz				
Pasta				
Fruta fresca				
Verduras				
Aceites, margarinas, mantequilla				
Otro (especificar)				
Otro (especificar)				

3. ¿Ha habido alguna persona que le ayudara a completar el cuestionario?

- SÍ NO [pase a la pregunta 4]

¿Quién le ha ayudado?

- Marido/Esposa/Pareja
 Entrevistador/a
 Otra persona

4. ¿Dónde ha contestado el cuestionario?

- Hospital
 Casa
 En otro sitio

1.9-A PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y OTROS (ver pág. 19)

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Cecina (2-3 lonchas)								
Botillo (1 ración)								
Otros embutidos ahumados: chorizo ahumado (4-5 lonchas)*								
Pescados ahumados: salmón, mojama (1 ración)								

**Excluir chorizo curado, mortadela y salami contestado anteriormente*

3-A FRUTAS (ver pág. 21)

¿Cuándo come manzana, con qué frecuencia se come la piel?

1. Nunca o casi nunca
2. Algunas veces
3. Aprox. la mitad de veces
4. La mayor parte de las veces
5. Siempre

¿Cuándo come otras frutas (melocotón, peras, etc), con qué frecuencia se come la piel?

1. Nunca o casi nunca
2. Algunas veces
3. Aprox. la mitad de veces
4. La mayor parte de las veces
5. Siempre

ÚLTIMAS PREGUNTAS-A (ver pág. 33)

5-¿Con qué frecuencia acostumbra macerar (vino, zumos, limón) las siguientes carnes?

 	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de veces	Siempre
Carne de cerdo					
Carne de vacuno					
Pollo					
Pescado					

Muchas gracias por su colaboración.

ciberesp

Centro de Investigación Biomédica en Red
Epidemiología y Salud Pública

ANEXO 2



**PROTOCOLO ESTUDIO MCC-SPAIN
ACCIÓN TRANSVERSAL DEL CÁNCER CIBERESP**

Versión 16: 4 de septiembre de 2012

ÍNDICE

1. Grupos participantes
2. Introducción
3. Criterios de inclusión y exclusión de casos y controles
4. Identificación de los casos
5. Selección de controles
6. Muestras biológicas
 - 6.1. Muestras de sangre
 - 6.2. Muestras de saliva
 - 6.3. Muestras de uña
 - 6.4. Muestras de pelo
 - 6.5. Muestra de orina
 - 6.6. Muestras de tejido fresco
 - 6.7. Muestra de grasa
7. Medidas antropométricas
 - 7.1. Instrucciones para la medida del contorno de cintura y cadera
 - 7.2. Instrucciones para la evaluación del ratio 2D:4D
 - 7.3. Medida de la distancia anogenital
8. Recogida de mamografías
9. Entrevista
10. Cuestionario de dieta
11. Gestión de bases de datos
12. Aspectos éticos

1. GRUPOS PARTICIPANTES

1. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-Hospital del Mar) - Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL): **Manolis Kogevinas (IP)**, Gemma Castaño Vinyals, Judith Cirac, Cristina Villanueva, Cecilia Persavento, Estela Carrasco, Yasmin Sabaté, Lourdes Arjona, Glòria Carrasco, Michelle Mendez, Kyriaki Papantoniou, Dora Romaguera, Lucas Salas, Esther Gràcia, Ja-Paul Zock, Mariona Bustamante, Nadia Espejo

2. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III: **Marina Pollán (IP)**, Nuria Aragonés, Beatriz Pérez-Gómez, Virginia Lope Carvajal, Elena Boldo, María Ángeles Sierra, Ángel González, Gonzalo López-Abente, Adela Castelló, Esther Garcia-Esquinas, Eva Ferreras Barrera, Javier García, Marta Cervantes, Pablo Fernández Navarro, Rebeca Ramis

3. Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad de Murcia: Carmen Navarro, Concepción López-Rojo, María Dolores Chirlaque, Enrique Pellicer, Ana Jerónimo, M^a Carmen Hernández, José María Huerta

4. Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo: Adonina Tardón, Manuel Rivas, Avelino Menéndez Crispín, María José Fernández, Arturo García Álvarez, M^a Felicitas Lopez Cima, Ana Fernández Somoano, Ana Souto, Begoña Martínez Argüelles, Eduardo Belmonte, Esther Vízaino

5. Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa: Jone M Alzibar, Miren Dorronsoro, Ander Gómez, Usoa Garin, María Jesús Michelena, Cristina Saraqueta, Nerea Larrañaga, Itziar Zaldua, Pilar Amiano, Enrique Ulibarrena, Iruñe Ruiz Diaz, Larraitz Arriola, Lurdes Azpiroz Galarza, Mikel Azpiri

6. Instituto de Salud Pública de Navarra: Eva Ardanaz, María Ederra, Milagros García López, Aurelio Barricarte Gurrea, Nieves Ascunce, Conchi Moreno, Carmen Ezponda, M^a Eugenia Pérez de Rada, Estefanía Toledo, Ana Barcos, Nerea Egüés, Antonia Martínez, Leire Martínez Goñi, Conchita de Miguel, Marcela Guevara Eslava, Jesús Castilla

7. Institut Municipal d'Investigació Mèdica- Grupo de Investigación en epidemiología clínica i molecular del càncer: Miquel Porta, Paloma Quesada

8. Unitat de Bioestadística i Bioinformàtica - Institut Català d'Oncologia: Victor Moreno, Marta Crous, Elisabet Guinó, Isabel Padrol, Mireia Garcia, Ainara Expósito, Laia Paré

9. Unitat d'Infeccions i Càncer - Institut Català d'Oncologia: Silvia de Sanjosé, Delphine Casabonne, Yolanda Benavente, María Teresa Alonso, Laura Costas, Claudia Robles

10. Hospital Universitario San Cecilio: Nicolás Olea, Marieta Fernández

11. Universidad de León: Vicente Martín Sánchez, Antonio José Molina, Tania Fernández, Andrés Palomo, Belén Matilla, Carmen Castañón, Emiliano Honrado, Isis Atallah, Luis Ortega Valín, Mercedes Hernández, Oscar Sanz, Santiago Vivas, Serafín de Abajo Olea
12. Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal: Beatriz Romero, Mario Rodríguez, Rafael Cantón, Rosa del Campo, Fernando Baquero
13. Hospital del Mar: Maria Sala, Cris Murta, Francesc Macià, Loli Perea, Xavier Castells
14. Universidad de Huelva: Juan Alguacil, Javier Caballero, Rocío Capelo Álvarez, Ana María Jiménez, Amara García, Macarena Prieto, Encarnación Marín, Jessica Félix, Laura Davis, Ángela Zumel, Rosa Galisteo Garrido, Susana Domínguez Pérez, Marian Díaz Santos, Esperanza Ramos Sánchez, Nela de la Corte Sánchez, J.L. Gómez Ariza
15. Universidad de Cantabria: Javier Llorca, Inés Gómez Acebo, Trinidad Dierssen Sotos, Pilar González Echezarreta, Paula Picón, Almudena de la Pedraja Pavón
16. Universidad de Granada: José Juan Jiménez Moleón, Aurora Bueno, Rocío Olmedo Requena, María del Carmen Olmedo Requena, María Fernández Prada, Paloma García Martín, Sergio Merino Salas, Benito Mirón Pozo, Eladio Jiménez Mejías, Obdulia Moreno Abril
17. Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP) - Valencia: Rosana Peiró, Monica Ripoll, Vicent Villanueva, Ana Molina, Dolores Salas
18. Sistema de Información Nacional de Agua de Consumo (SINAC) - Madrid: Margarita Palau
19. Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona (UERCG) - Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi): Rafael Marcos Gragera, M Loreto Vilardell Gil, Angel Izquierdo Font, Josep M Roncero Vidal, Maria Buxó Pujolras, Gemma Renart Vicens, Montserrat Puig Vives, Gemma Osa Gelis, Marc Saez Zafra, M Carme Carmona Garcia

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

2.1. ANTECEDENTES

1. La acción estratégica de cáncer del CIBERESP: estudio “MCC-Spain”

A finales de 2007, el Instituto de Salud Carlos III y el CIBER de Epidemiología y Salud Pública firmaron un convenio de colaboración para el desarrollo de la acción transversal del cáncer aprobada mediante acuerdo del Consejo de Ministros de 11 de Octubre de 2007. El CIBERESP se compromete en dicho convenio a desarrollar y ejecutar un plan operativo de investigación epidemiológica en cáncer. Dicho plan operativo anual cuenta con una dotación económica específica consignada en el convenio de 750.000€ para el año 2008.

En 2008, el CIBERESP pone en marcha un estudio multicaso-control (MCC-SPAIN) para investigar la influencia de factores ambientales y su interacción con factores genéticos en tumores muy frecuentes o con características epidemiológicas peculiares en nuestro país, en las que los factores ambientales implicados no son suficientemente conocidos.

MCC-SPAIN cuenta con los siguientes elementos clave: 1) selección de controles poblacionales; 2) toma de muestras biológicas en casos y controles para la medición de exposiciones ambientales; 3) constitución de un banco de DNA para incorporar a las iniciativas internacionales de exploración del genoma (genome-wide association studies), e 4) inclusión de muestras tumorales para la subclasificación molecular.

Los tumores elegidos para su estudio en la Acción Estratégica 2008 son el cáncer colorrectal y el cáncer de mama. Este estudio ha sido ampliado con cáncer gastroesofágico y de próstata con la financiación adicional solicitada al FIS en la convocatoria 2008 (FIS PI08/1770). El cáncer colorrectal se ha seleccionado debido a su frecuencia en ambos sexos. El cáncer gastroesofágico ha sido elegido por su característico patrón geográfico y las hipótesis ambientales sugeridas. El cáncer de próstata se ha seleccionado por su frecuencia y su carácter hormonal, compartiendo con el cáncer de mama las hipótesis etiológicas sobre disrupción endocrina. También se ha ampliado con el reclutamiento de leucemia linfocitaria crónica y linfoma linfocítico pequeño LLC/LLP (Chronic Lymphocytic Leukemia - CLL y Small type Lymphocytic Lymphoma- SLL) en colaboración con el ICGC en el que participa el Hospital Clinic de Barcelona (International Cancer Genome Consortium).

Algunos grupos de CIBERESP están ya implicados en el estudio prospectivo europeo de dieta y cáncer (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition, EPIC). MCC-SPAIN aportará información complementaria, prestando especial atención a las exposiciones ambientales, principalmente metales, trihalometanos, disruptores endocrinos y medicamentos. Este proyecto se abre a la colaboración con el CIBER de Enfermedades Hepático Digestivas, con el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y otras instituciones.

Esta propuesta está enfocada hacia la salud pública, haciendo hincapié en los tumores más comunes que afectan a la población española. Uno de los puntos fuertes de este estudio es el tamaño muestral, el cual permitirá hacer análisis genéticos, análisis de asociación con factores ambientales y también analizar las interacciones gen-ambiente. Su carácter multicéntrico, con la inclusión de casos en siete regiones españolas, nos dará una visión más amplia de las causas de estos tumores en las diferentes regiones de España. Todos los centros tienen experiencia en estudios de esta índole. Los grupos del CREAL y de Asturias participaron en el estudio más grande realizado hasta ahora en España sobre cáncer de vejiga, incluyendo sujetos de 5 regiones españolas, y analizando exposiciones ambientales, factores genéticos, e interacciones gen-ambiente. El grupo del ISCIII pertenece al Centro Nacional de Epidemiología, específicamente al Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Tienen tres líneas de investigación, la monitorización de la situación del cáncer en España (línea en la cual son referencia nacional), la epidemiología ambiental, ocupacional y estilos de vida, y la epidemiología genética y molecular del cáncer. Los grupos de Murcia, Guipúzcoa y Navarra participan en el estudio EPIC. Los grupos del Institut Català d'Oncologia y el Grupo de Epidemiología Clínica y Molecular del Cáncer del IMIM tienen experiencia en la evaluación de medicamentos y cáncer, y en la evaluación de exposiciones ambientales, respectivamente. El equipo de la Universidad de Granada (Prof. N Olea) es reconocido a nivel internacional por su investigación en disruptores endocrinos.

2. Cáncer colorrectal

2.1. Incidencia

El de colon es el segundo cáncer más frecuente en los países desarrollados. En España, el colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en hombres y el segundo en mujeres. Las tasas de incidencia estimadas para el periodo 1993-1996 son de 29.21 casos por 100,000 habitantes en hombres y 20.79 en mujeres, para el cáncer de colon y recto combinados. Datos actualizados de 1998-2001 de los registros poblacionales de tumores muestran tasas de incidencia de cáncer de colon entre 14.5 (Albacete) a 28.6 (Girona) en hombres, y entre 11.5 (Zaragoza) y 18.6 (Girona) en mujeres. Para el cáncer de recto, las tasas de incidencia oscilaban entre 10.4 (Cuenca) y 17.3 (País Vasco) en hombres, y 4.6 (Albacete) y 7.8 (Zaragoza) en mujeres.

2.2. Factores de riesgo

La dieta es el factor etiológico más importante del cáncer colorrectal. Una dieta rica en proteína animal y consumo de alcohol incrementa el riesgo, mientras que el consumo elevado de frutas, verduras y lácteos son protectores. Se ha sugerido que el consumo elevado de grasas podría aumentar el riesgo y que el consumo elevado de fibra lo reduciría, pero la evidencia para estos factores es inconsistente. En algunos estudios se ha observado que el café protege contra el cáncer colorrectal, pero la asociación no es concluyente. Algunos estudios han sugerido que los suplementos de ácido fólico, calcio y vitamina E son protectores. La actividad física reduce el riesgo, mientras que la obesidad lo incrementa.

También se han identificado algunos factores reproductivos como factores etiológicos. La nuliparidad incrementa el riesgo mientras que el uso de contraceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva en

mujeres posmenopáusicas reduce el riesgo. La enfermedad de Crohn y el síndrome de colon irritable predisponen al desarrollo de cáncer colorrectal.

Factores ambientales como los subproductos de la desinfección del agua se han investigado en estudios epidemiológicos con resultados inconsistentes. Limitaciones metodológicas en evaluar la exposición a largo plazo explican parte de la inconsistencia (Stewart 2003; Schottenfeld 1982; Potter 2002).

3. Cáncer de mama

3.1. Incidencia

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, diagnosticándose más de un millón de casos nuevos cada año. En España, según las últimas estimaciones, se diagnostican anualmente alrededor de 16000 casos nuevos (Ferlay 2004). Este tumor es, además, la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres españolas, con tasas de 18,6 casos por 100.000 mujeres-año en 2005 (López-Abente 2006), inferior a la estimada para el conjunto de Europa (Ferlay 2007). Aunque la incidencia está aumentando en nuestro país un 2-3% anual, desde la década de los 90 la mortalidad disminuye un 2% cada año en promedio (López-Abente 2005). La supervivencia a 5 años se sitúa en un 83%, significativamente más alta que la media europea (Verdecchia 2007).

3.2. Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes son la edad, la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad o el primer embarazo a edad tardía, la exposición a radiaciones ionizantes, la presencia de mutaciones en genes de alta penetrancia (BRCA1, BRCA2 y otros), la existencia de antecedentes familiares y la obesidad en postmenopáusicas (Dumitrescu 2005). Muchos de estos factores actúan modificando el nivel o el tiempo de exposición a las hormonas sexuales endógenas. Recientemente, se ha propuesto un modelo etiopatogénico sobre la tasa de proliferación y maduración del tejido mamario que explicaría la influencia de la edad y los factores reproductivos en combinación con la tasa de estrógenos circulante (Pike 2004). La presencia de un patrón mamográfico denso es uno de los principales factores de riesgo más recientemente identificados (Dumitrescu 2005; Colditz 2006; Boyd 2005). La densidad mamográfica varía en función de las variables reproductivas y de otros factores ambientales, aunque se ha descrito una importante contribución genética en la determinación de este patrón (Boyd 2005).

En estos momentos se considera que la susceptibilidad genética juega un importante papel en el cáncer de mama. La historia familiar es uno de los factores de riesgo mejor establecidos. No obstante, los principales genes de alta penetrancia identificados hasta la fecha (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, HRAS1 y ATM) explican menos del 25% de los casos familiares de cáncer de mama (Houlston 2004). Globalmente, el cáncer de mama se considera una enfermedad compleja desde el punto de vista genético, y se acepta que el modelo poligénico, con participación de distintos polimorfismos, es el más adecuado para explicar la susceptibilidad genética en el cáncer de mama (Pharoah 2002). Los análisis de segregación sugieren que el 50% de los tumores de mama se acumularían en el 12% de la población

más susceptible, si dicha clasificación de susceptibilidad fuese posible (Pharoah 2002). La identificación de estos polimorfismos de baja penetrancia es un área de especial interés en la investigación actual (Houlston 2004). Los polimorfismos más investigados incluyen los genes implicados en las rutas de síntesis y metabolismo de los estrógenos, la reparación del DNA, y las principales rutas metabólicas (Colditz 2006).

A pesar de la cantidad de investigación existente en cáncer de mama, existen todavía muchas lagunas en la epidemiología de este cáncer, ya que los factores de riesgo clásicos explican menos del 50% de los casos observados (Madigan 1995). Por este motivo, una de las áreas de interés prioritario es el estudio de los posibles agentes ambientales que puedan explicar la alta incidencia de esta patología, habiéndose prestado especial atención a los compuestos con efectos similares a las hormonas femeninas. Los estudios en animales de laboratorio han identificado más de 200 sustancias que se comportan como carcinógenos mamarios y unas 250 sustancias mimetizan o interfieren la actividad estrogénica (Brody 2007). En estudios epidemiológicos, las sustancias más investigadas han sido los compuestos orgánicos persistentes, principalmente los PCBs, el DDT y sus metabolitos. En conjunto, los estudios epidemiológicos sobre pesticidas organoclorados aportan resultados inconsistentes o negativos, pero la exposición en épocas precoces de la vida ha sido poco investigada. La exposición a PCBs podría incrementar el riesgo de cáncer de mama en el 10-15% de mujeres portadoras de algunas variantes genéticas (Brody 2007). Por otra parte, la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos aumenta el riesgo de cáncer de mama (Brody 2007). Finalmente, los solventes orgánicos podrían incrementar la incidencia de estos tumores, aunque la evidencia procede principalmente de estudios ocupacionales (Brody 2007). Por el momento, no se dispone de suficiente información para caracterizar el efecto de otros disruptores endocrinos, como los ftalatos, el bisfenol A, el ácido perfluorooctanoico, etc (Brody 2007).

4. Cáncer gástrico (CG) y esofágico (CE)

4.1. Incidencia

A pesar del descenso en su incidencia y mortalidad (Aragónés 1997), el CG ocupa en España el 4º lugar en hombres y el 5º en mujeres, con una distribución geográfica muy característica, persistente en el tiempo, diferente a la de cualquier otro tumor y similar en ambos sexos (Aragónés 2008, López-Abente 2006).

4.2. Factores de riesgo

Existen dos grandes grupos de tumores gástricos. El carcinoma distal (no cardias), de tipo predominante intestinal, más prevalente en hombres, individuos de mayor edad y grupos socioeconómicos más bajos, tiene como principales factores de riesgo la dieta y la infección por *Helicobacter pylori*, habiéndose descrito un efecto protector del consumo de antiinflamatorios no esteroideos. El carcinoma de cardias, más frecuentemente de tipo histológico difuso, con una ratio hombre:mujer cercana a 1, es más habitual en gente más joven y se relaciona con la obesidad, el reflujo gastroesofágico y medicamentos (Fortuny 2007). Comparte características epidemiológicas y factores

de riesgo con el adenocarcinoma del tercio distal de esófago, lo que hace recomendable su estudio conjunto. Ambos tumores muestran una preocupante tendencia ascendente en las últimas décadas en Europa (Botterweck 2000).

Muchos de los últimos hallazgos epidemiológicos sobre dieta, tabaco (Gonzalez 2003), *H. pylori* (Palli 2007) y susceptibilidad genética en CG y CE tienen su origen en el estudio EPIC (Agudo 2007) en el que participan 6 grupos españoles (Granada, Murcia, Asturias, San Sebastián, Navarra y Barcelona).

En España, las enormes diferencias en el riesgo de morir por CG entre distintas regiones sugieren la implicación de exposiciones ambientales persistentes (Aragónés 2008). La mayor concentración de municipios con exceso de riesgo se localiza en Castilla y León, región no incluida en el estudio EPIC. Una de las fuentes de exposición a agentes tóxicos que cumple los requisitos mencionados es el agua de origen profundo, que puede introducirse en la cadena alimentaria a través del agua de bebida, o por consumo de alimentos regados con ella. Castilla y León presenta niveles elevados de nitratos y arsénico en las aguas profundas de su principal cuenca hidrográfica (Sahún 2008, García-Sánchez 2005). Es además una de las zonas en las que se declaran mayores vertidos industriales de cromo al agua (EPER-España 2008), metal que se ha asociado con este tumor (Beaumont 2008).

Un 10-15% de los CG presentan agregación familiar, ligada a ciertos síndromes hereditarios (Barber 2006). La susceptibilidad al CG viene también modulada por polimorfismos en genes involucrados en la protección de la mucosa gástrica, en la respuesta inflamatoria frente a la infección por *H. pylori*, en la detoxificación de carcinógenos, en la reparación del ADN y por otras vías (González 2002; Hamajima 2006). Por otra parte, la susceptibilidad al CE parece modulada por genes que codifican enzimas metabólicas (Hiyama 2007). La literatura disponible refleja la necesidad de realizar estudios con una potencia adecuada, capaces de proporcionar información por tipo histológico y localización anatómica y poder tener en cuenta la interacción gen-gen, gen-ambiente y la infección por *H. pylori*.

5. Cáncer de próstata (CP)

5.1. Incidencia

El cáncer de próstata es el 2º tumor más frecuente en hombres, con más de 13000 casos diagnosticados en España (Ferlay et al, 2004). Histológicamente, un 95% son adenocarcinomas, y el resto carcinomas de células escamosas o transicionales y sarcomas (Fernández et al, 1998). Actualmente la mayoría de casos se presentan sin síntomas ya que han sido detectados por el cribado con PSA (antígeno prostático específico).

5.2. Factores de riesgo

La incidencia del CP aumenta a partir de los 50 años (Granado de la Orden, 2006). La susceptibilidad genética explicaría más de 1/3 de la incidencia (Lichtenstein, 2000). Tres estudios recientes han realizado análisis de asociación del genoma completo y CP (Eeles et al, 2008; Thomas et al, 2008; Gudmundsson et al, 2008), confirmando algunas variantes comunes en 5 loci e identificando nuevas

variantes como SNPs en el cromosoma 10 cerca del gen MSMB o variantes en Xp11.22, aunque los resultados no son consistentes en todos los estudios. Se observa un incremento del riesgo en aplicadores de pesticidas (Alavanja et al, 2005) y una interacción entre la exposición a ciertos pesticidas (organofosforados, herbicidas) y la historia familiar (Alavanja, 2003). El rol de la dieta en el CP está aún por esclarecer.

Se ha investigado el efecto de los andrógenos, la 5-alfa reductasa, y los estrógenos con resultados inconsistentes. La IGF-1 podría conferir un aumento del riesgo, siendo un potente mitógeno que inhibe también la apoptosis (Stattin et al, 2000). Estos resultados han de mirarse con cautela, debido a posibles sesgos metodológicos en la medida del nivel hormonal. Además, entre los factores hormonales es necesario considerar también la disrupción endocrina exógena (ver más adelante).

En conclusión, aunque el componente genético sea de gran importancia, la variabilidad geográfica del CP, también en nuestro país (López-Abente 2006), y los cambios de incidencia en poblaciones migratorias sugieren la implicación de factores ambientales.

6. Agua de bebida, metales, nitratos, compuestos orgánicos persistentes (COPs) y evaluación de la exposición ambiental

El agua de bebida como fuente de exposición a tóxicos está siendo investigada sobre todo en relación con la asociación entre cáncer de vejiga (Villanueva 2007) y colorrectal y los productos de la cloración. Los trihalometanos son subproductos que se forman en el agua por la combinación de materia orgánica y derivados halogenados, como cloro y flúor, utilizados en la potabilización. El riesgo de cáncer colorrectal asociado a la exposición a subproductos de la cloración (SPD) ha sido evaluado en estudios epidemiológicos desde que el cloroformo fue detectado en 1974 (Rook 1974, Bellar 1974). Los primeros estudios de diseño ecológico evaluaban cáncer de diversos órganos simultáneamente (Cantor 1978, Page 1976, Kuzma 1977, Carlo 1980). Los estudios posteriores de diseño caso-control de mortalidad o basados en registros se han realizado desde los años 80 principalmente en América del norte, mejorando aspectos metodológicos de estudios anteriores (Gottlieb 1982, Alavanja 1979, Brenniman 1980). La mayoría incluye información individual sobre exposición y covariables, permitiendo una evaluación de la exposición individual y ajuste por confusores potenciales. Sin embargo, la evaluación cuantitativa de la exposición a SPD es rara, y los sujetos son clasificados con marcadores indirectos como origen del agua potable, tratamiento, y años de residencia en casas suministradas con agua superficial clorada. Se observó un ligero incremento del riesgo de cáncer colorrectal en algunos estudios, pero limitaciones metodológicas cuestionaban la validez de los resultados. Los siguientes estudios son de diseño caso-control y cohorte de casos incidentes, con información detallada sobre la exposición como el historial residencial (King 2000, Wilkins 1981). Se han usado diferentes métodos para evaluar la exposición, y los estudios muestran resultados inconsistentes. No se ha evaluado la interacción gen-ambiente debido a polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de los SPD (GSTT1, GSTZ1, CYP2E1). En resumen, aunque existe evidencia experimental de plausibilidad biológica, los estudios epidemiológicos muestran resultados inconsistentes.

El cáncer gastrointestinal apareció asociado con marcadores de exposición a SPD en algunos estudios (Page 1976). En el caso del cáncer de mama y de próstata esta fuente de exposición ha sido poco explorada.

Los nitratos son los contaminantes en el agua y la dieta más estudiados por su posible implicación en la carcinogénesis gástrica especialmente en áreas de alto contenido en nitratos. El arsénico, carcinógeno probado para cáncer de piel, vejiga y pulmón, puede potenciar el efecto de otros agentes carcinógenos, ya que afecta a las vías de reparación del ADN. La principal vía de exposición en la población es la digestiva. El arsénico se comporta además como irritante gástrico, pero todavía ha sido poco estudiado en relación con el CG (Bates 1992; IARC 2002). Son necesarios nuevos datos para clarificar la relación entre tumores digestivos y la exposición a cromo hexavalente, un cancerígeno reconocido (Beaumont 2008). La exposición a este agente se produce a través de la dieta (Reynolds 2007) y el agua de bebida.

Además también se evaluará si la exposición a COPs puede jugar un papel en el riesgo de cáncer gástrico. Nuevos métodos en epidemiología ambiental (Nieuwenhuijsen 2003) incluyen la utilización de GIS (geographic information systems) y biomarcadores, y facilitan la evaluación de exposiciones complejas ambientales.

7. Disrupción endocrina exógena y microambiente hormonal perinatal

El cáncer de próstata y el cáncer de mama (incluido también en MCC-Spain) son hormono-dependientes. Los plásticos y derivados del petróleo eliminados al ambiente se comportan como disruptores endocrinos, interfiriendo en las rutas metabólicas de los andrógenos (Harris 2008). Además son hidrofóbicos y se bioacumulan (Van der Oost 2003). Muchos plaguicidas se comportan como disruptores endocrinos y algunos (por ejemplo, la atrazina) inducen cáncer de mama y próstata en ratas (Fan 2007).

El efecto de los disruptores endocrinos ha sido estudiado, de forma insuficiente, en tumores de mama y próstata (Brody 2007, Wigle 2008). La evidencia sugiere que el efecto conjunto de estas sustancias es aditivo, por lo que resulta especialmente relevante considerar su efecto global, teniendo en cuenta su bioacumulación (Kortenkamp 2007). Frente al estudio aislado de cada disruptor, se ha propuesto la medición de la carga xenoestrogénica global TEXB (Fernández 2007). Este marcador se ha utilizado en muestras de tejido adiposo en un estudio caso-control de cáncer de mama, con resultados positivos (Ibarluzea 2004). El mismo grupo, perteneciente a CIBERESP, está poniendo en marcha la medición de carga la xenoestrogénica global en sangre.

Por otra parte, en los tumores hormono-dependientes cobra especial importancia el microambiente hormonal in útero. La evaluación de los efectos de disruptores endocrinos se ha evaluado mediante la utilización de fenotipos permanentes indicadores de exposiciones tempranas como son la razón entre la longitud del dedo índice y del dedo anular, la evaluación de déficit de testosterona mediante la ratio cintura-cadera, y la distancia anogenital.

La razón entre la longitud del dedo índice y del dedo anular (ratio 2D:4D) de la misma mano es un rasgo dimórfico, establecido probablemente in útero y utilizado como medida indirecta de la exposición perinatal a andrógenos. A mayor ratio, menor exposición a andrógenos, menor función testicular y menor concentración de testosterona (Manning JT, 2000).

La exposición intrauterina a las hormonas sexuales determina el patrón de distribución de la grasa, medible a través de la ratio cintura-cadera. Los andrógenos intra-útero favorecen la acumulación ventral de la grasa. Por el contrario, la exposición a la testosterona en adultos tiende a reducir dicha adiposidad. La adiposidad central, medida a través de esta ratio es un buen predictor de la caída en los niveles de DHEAS (sulfato de dehidroepiandrosterona)

La distancia anogenital (distancia desde el ano a la base del escroto en hombres o a la base de los genitales en mujeres) es un fenotipo permanente y una medida sensible a la exposición prenatal a antiandrógenos en estudios experimentales. Esta distancia es dimórfica; los hombres tienen aproximadamente el doble de distancia que las mujeres. La evidencia es todavía limitada en humanos sobre el efecto de los disruptores endocrinos en la distancia anogenital (Swan, 2005).

8. Fármacos

En los últimos años ha surgido un gran interés por un grupo de medicamentos conocidos como "estatinas" cuya exposición ha sido insuficientemente evaluada. Actúan en la vía del mevalonato inhibiendo la reductasa de la hidroximetilglutaril coenzima A, y se utilizan en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Experimentos in vitro e in vivo sugieren que las estatinas podrían ser activas contra diversos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de próstata y colorrectal (Demierre, 2005). También se ha observado un menor riesgo de LLC (Fortuny J et al, 2007), aunque este último hallazgo debe confirmarse en una muestra de mayor tamaño.

En 2006, se vendieron al Sistema Nacional de Salud un 16% más de unidades de estatinas que en 2005 (<http://www.portalfarma.com/home.nsf>). Varios estudios epidemiológicos han mostrado que estos fármacos podrían ser activos frente a distintos tumores (Fortuny 2006), entre ellos el de próstata y el cáncer esofágico y gástrico, aunque con resultados no concluyentes (Flick 2007, Boudreau 2008, Farwell 2008, Friedman 2007, Kaye 2004). Debido al creciente número de personas en tratamiento con estatinas y a la falta de información en cuanto a su relación con el riesgo de cáncer, es necesaria la evaluación de dicha relación en consumidores crónicos. La confirmación de un efecto protector de estos estatinas podría abrir las puertas a estudios sobre su uso en la quimioprevención del cáncer.

Existen aún pocas evidencias en relación al uso de AINES y analgésicos en relación al cáncer de próstata y gastroesofágico, aunque se ha sugerido un rol protector en otros cánceres. El uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina se ha asociado con una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en determinados grupos.

9. Leucemias

La Leucemia Linfocitaria Crónica (LLC) y el Linfoma Linfocítico Pequeño (LLP) en el adulto (>20 años) representa en España el 43% de todas las leucemias. La incidencia de nuevos casos tiene una gran variabilidad geográfica con tasa muy altas en Canadá y Nueva Zelanda (tasas de 12 por 10,000 en hombres y de 5-6 por 10,000 en mujeres), mientras que las tasas más bajas se registran en población oriental (en China tasas del orden de 0.3 por 10,000 habitantes). En España la detección de nuevos casos es de 4-5 por 100,000 en hombres y de 2-3 por 100,000 en mujeres. Esta gran variabilidad geográfica puede indicar una influencia de factores ambientales aunque no se puede descartar que exista una diferencia importante en el registro y diagnóstico de estos casos ya que los países con tasas más altas son, en su mayoría, países con un avanzado nivel económico.

La incidencia de LLC/LLP es en todas las geografías claramente superior en hombres que en mujeres, siendo generalmente del orden de dos veces mayor. Esta diferencia puede deberse tanto a factores ambientales como del huésped (genéticos o hormonales).

Uno de los factores de riesgo más claramente definidos para el desarrollo de LLC/LLP es la historia familiar de LLC/LLP o de otra enfermedad neoplásica hematológica (Goldin et al. 2004; Wang et al. 2006).

En España, Domingo-Domenech et al (2005) mostraba un riesgo cuatro veces mayor para agregación familiar de cánceres hematológicos.

Se han descrito varios factores ambientales asociados con un incremento del riesgo de LLC/LLP:

- Laborales: Se han asociado múltiples exposiciones químicas a un aumento de riesgo de LLC/LLP especialmente en el ámbito laboral. Estas incluyen exposición a benceno (Arpa et al. 1983; Glass et al. 2003), a derivados del petróleo, a gomas, estireno o butadieno, a óxido de etileno y exposiciones en agricultura (pesticidas, carbamatos, fosfatos,..).

- Tabaco: Varios estudios epidemiológicos han identificado una asociación de LLC/LLP con exposición al tabaco aunque no todos los estudios son consistentes. El último estudio (Morton et al. 2005) que analiza conjuntamente 9 estudios epidemiológicos identifica un aumento de riesgo que aumenta con los años de consumo.

- Tintes del pelo: Existen indicios que el riesgo de LLC/LLP que podría ser elevado en mujeres que han utilizado tintes del pelo durante largos periodos y principalmente en aquéllas que lo utilizaron antes de los años 70 (Yawei Z. et al. 2008; Takkouche et al. 2005; de Sanjose et al, 2006; Benavente et al, 2005).

- Infecciones e historia médica: Existen estudios que indican un aumento de riesgo en personas que han sufrido sífilis, tuberculosis, infecciones urinarias crónicas y procesos respiratorios crónicos (Cartwright et al. 1987; Landgren et al. 2007) mientras que se observa una disminución de riesgo en personas que han seguido un proceso de profilaxis antibiótica (Landgren et al. 2007). La historia de mononucleosis infecciosa se ha asociado con LLC/LLP. La exposición a niveles elevados de anticuerpos de EBV (aberrant pattern) está asociada a LLC/LLP (OR = 2.96, 95%CI = 2.22-3.95) (de Sanjose et al. 2007).

2.2. BIBLIOGRAFÍA

- Agudo A et al. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 1634-42.
- Alavanja MC et al. *Am J Epidemiol* 2003;157(9):800-14
- Aragónés N et al. *Ann Epidemiol* 1997;7:294-303.
- Aragónés N et al. *BMC Cancer* 2008 (enviado).
- Arpa et al. 1983
- Barber M et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:721-34.
- Bates MN et al. *Am J Epidemiol* 1992; 135:462-476.
- Beaumont JJ et al. *Epidemiology* 2008;19:12-23.
- Benavente et al. *Int J Epidemiol*. 2005;34(5):1118-22.
- Botterweck AA et al. *Int J Epidemiol* 2000;29:645-54.
- Boudreau DM et al. *Cancer Causes Control* 2008; ahead of print.
- Brody JG et al. *Cancer* 2007;109(12 Suppl):2667-711.
- Cartwright et al. *Br J Cancer*. 1987;56(1):79-82.
- De Sanjose et al. *Am J Epidemiol*. 2006;164(1):47-55.
- De Sanjose et al. *Int J Cancer*. 2007;121(8):1806-12.
- Demierre MF et al. *Nat Rev Cancer* 2005;5:930-42.
- Domingo-Domenech et al. *Haematologica*. 2005;90(3):416-8.
- Eeles RA et al. *Nature Genetics* 2008; 40(3):316-21.
- EPER. Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes 2008 (<http://www.eper-es.es>).
- Fan W et al. *Environ Health Perspect*. 2007 May;115(5):720-7.
- Farwell WR et al. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:134-9.
- Ferlay J et al. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
- Fernandez A et al. *Actas Urol Esp* 1998; 43-66.
- Fernandez MF et al. *Eur J Cancer*. 2007 May;43(8):1290-9.
- Flick ED et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2218-25.
- Fortuny J et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1154-59.
- Fortuny J et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 921-5.
- Friedman GD et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:27-36.
- García-Sánchez A et al. *Environ Geol* 2005; 47:847-854.
- Glass et al. *Epidemiology*. 2003 Sep;14(5):569-77.
- Goldin et al. *Blood* 2004; 104(6):1850-4.
- Gonzalez CA et al. *Int J Cancer* 2002;100:249-60.
- Gonzalez CA et al. *Rev Esp Salud Publica* 2004; 78(2):167-76.
- Gonzalez CA et al. *Int J Cancer* 2003;107(4):629-34.
- Granado de la Orden C et al. *Actas Urol Esp* 2006; 30(6):574-82.
- Gudmundsson J et al. *Nature Genetics* 2008; 40(3):281-3.
- Hallek M et al. *Blood*. 2008 ;111(12) :5446-5456
- Hamajima N et al. *Cancer Sci* 2006;97:1129-38.
- Harris R et al. *Environ Health Perspect*. 2007;115 Suppl 1:51-4.
- Hiyama T et al. *Int J Cancer* 2007;121:1643-58.
- <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

IARC/WHO Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 84: Some drinking water disinfectants and contaminants, including arsenic, 2002, Lyon, France.

Ibarluzea JM et al. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 591-600.

Kaye JH et al. *Br J Cancer* 2004;90:635-7.

Kortenkamp A. *Environ Health Perspect.* 2007 Dec;115 Suppl 1:98-105.

Landgren et al. *Br J Haematol.* 2007;139(5):791-8.

Lichtenstein P et al. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.

López-Abente G et al. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2006.

Manning JT et al. *Evol Hum Behav.* 2000;21(3):163-183.

Morton et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):925-33.

Nieuwenhuijsen MJ (Editor). Oxford University Press, Oxford. 2003

Palli et al. *Int J Cancer* 2007; 120(4):859-67. Erratum in *Int J Cancer* 2007;121(4):928.

Potter JD, Hunter D. In: Adami HO et al. Oxford University Press. New York 2002.

Rasmussen TH et al. *Environ Health.* 2003;2(1):12.

Reynolds M et al. *Nucleic Acids Res* 2007;35:465-76.

Sahún B et al. *Rev Soc Geol España* 2008; 17:137-155.

Schottenfeld D, Winawer SJ. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr. WB. Saunders Company. Philadelphia, 1982.

Stattin P et al. *JNCI* 2000;92:1910-17.

Stewart BW, Kleihues P, (Eds). *World Cancer Report.* 2003. Lyon, IARCPress.

Swan SH et al. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1056-61

Takkouche et al. *JAMA.* 2005;293(20):2516-25.

Thomas G. *Nature Genetics;* 40(3): 310-5.

Van der Oost R et al. *Env Toxicol Pharmacol.* 2003;13:57-149.

Villanueva CM et al. *Am J Epidemiol.* 2007 15; 165: 148-56.

Wang et al. 2006. *Blood.* 2007;109(8):3479-88

Wigle DT et al. *J Toxicol Environ Health* 2008; 11:242-259.

Yawei Z. et al. 2008;

2.3. OBJETIVOS

El objetivo general del estudio es evaluar los factores ambientales y genéticos asociados con cáncer colorrectal, de mama, de estómago/esófago y de próstata.

Los objetivos específicos son:

1. Realizar un estudio caso-control de base poblacional en cinco tumores comunes en España (colorrectal, mama, gastro-esofágico, próstata y leucemias) utilizando el mismo protocolo y la misma población de controles.
2. Evaluar el riesgo de cáncer de cada localización tumoral en relación a exposiciones ambientales incluyendo contaminantes del agua potable (arsénico, nitratos, cromo, subproductos de cloración), disruptores endocrinos y otros contaminantes orgánicos persistentes.

3. Evaluar el riesgo de los cánceres en relación al consumo de estatinas y analgésicos.
4. Evaluar el riesgo de cáncer de mama y próstata en relación a factores hormonales y fenotipos permanentes (ratio de dedos 2d:4d; distancia anogenital) relacionados con exposiciones ambientales en fases precoces de la vida.
5. Validar la evaluación de la exposición a agentes químicos ambientales mediante modelos de exposición utilizando biomarcadores de exposición, información individual y medidas de exposición ambiental.
6. Evaluar el riesgo de los tumores del estudio en relación a infecciones
7. Evaluar, en una primera fase, una serie limitada de genes tanto en relación a efectos principales como en relación a su interacción con factores ambientales.
8. Almacenar suficiente material biológico para su utilización en el futuro en estudios GWAS (genome wide association studies) y otros.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE CASOS Y CONTROLES

CASOS

Criterios de inclusión:

- diagnosticado de cáncer de colon o recto (ICD-10: C18, C19, C20, D01.0, D01.1, D01.2), mama (C50, D05.1, D05.7, estómago (C16, D00.2), esófago (C15.5), próstata (C61, D07.5), y de Leucemia Linfocitaria Crónica y Linfoma Linfocítico Pequeño (C91.1 ; cuyo diagnostico requiere exclusivamente la presencia en sangre periférica de linfocitos B del orden mínimo de 5×10^9 (Hallek et al. 2008)).
- cáncer histológicamente confirmado
- edad entre 20-85 años
- residencia dentro del área de influencia del hospital (a definir en cada centro participante) como mínimo 6 meses antes de la selección

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

CONTROLES

Criterios de inclusión:

- edad entre 20-85 años
- residencia dentro del área de influencia del hospital (a definir en cada centro participante) como mínimo 6 meses antes de la selección

Criterios de exclusión:

- impedimentos para la comunicación (mentalmente incapacitado, problemas de habla)
- físicamente incapacitado para participar en el estudio

INFORMACIÓN DE PARTICIPACIÓN

Casos

Para todos los casos seleccionados y que cumplan los criterios de inclusión en el estudio, se debe rellenar el formulario de selección del caso. Si el caso rechaza participar en el estudio (ya sea total o parcialmente), se debe rellenar además la segunda hoja del formulario de selección, especificando el motivo del rechazo. Si el rechazo es parcial (sólo acepta entrevista o sólo sangre), también se debe anotar.

Los formularios de selección son de distintos colores para identificar cada tipo de tumor:

- rosa: cáncer de mama
- verde: cáncer colorrectal

- azul: cáncer de próstata
- amarillo: estómago-esófago
- blanco: leucemias

Controles

Para los controles, sólo se rellena el formulario de selección del control (color salmón) una vez hemos hecho el contacto inicial telefónico con el sujeto y ha aceptado una cita para ser entrevistado y para la recogida de muestras. Si después de 5 llamadas (excluyendo sujetos no elegibles por residencia, edad, etc.) no hemos obtenido ningún sujeto que acepte participar, rellenaremos el formulario de selección con la información del quinto sujeto que hemos contactado. La tasa de no participación de los controles se calculará a partir del registro de llamadas. Este registro incluye cada una de las llamadas que se han hecho al sujeto, la hora y el día de la llamada y la respuesta obtenida en esa llamada (ver más información en el apartado "Selección de controles").

DEFINICIÓN DE LAS ÁREAS DE INFLUENCIA DE LOS HOSPITALES

Para cada uno de los hospitales participantes en el estudio donde se reclutan casos se debe definir su área de influencia, la cual servirá para la selección de controles.

4. IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS

Se debe ofertar la participación en el estudio a todos los casos incidentes que se produzcan. Por este motivo, el formulario de selección del caso debe rellenarse para todos los nuevos diagnósticos que se identifiquen, independientemente de la decisión del sujeto de participar en el estudio. A cada sujeto se le asigna un número de identificación formado por 6 caracteres, codificados como se indica a continuación:

1 letra que identifica el hospital + 1 dígito que indica tipo de caso/control (0=control; 1=colorrectal; 2=mama; 3=próstata; 4=estómago+esófago; 5=leucemias) + 4 dígitos de número de orden de sujeto (desde 0001 hasta 9999)

Letra hospital:

- A: H. Mar, Barcelona
- B: H. Bellvitge-ICO, L'Hospitalet
- C: H. Can Ruti, Badalona
- D: H. Clínic, Barcelona
- E: H. La Paz, Madrid
- F: H. Ramón y Cajal, Madrid
- G: H. Virgen del Camino, Navarra
- H: H. de Navarra, Navarra
- I: H. Donostia, Guipúzcoa
- J: Instituto Oncológico, Guipúzcoa
- K: Hospital de León, León
- L: Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo
- M: H. Cabueñes, Asturias
- N: H. Morales Messeguer, Murcia
- Ñ: H. Santa Caterina, Girona
- O: H. Dr. Josep Trueta, Girona
- P: H. Juan Ramón Jiménez, Huelva
- Q: H. Infanta Elena, Huelva
- S: H. Marqués de Valdecilla, Cantabria
- T: H. La Fe, Valencia
- U: H. San Cecilio, Granada
- V: H. Virgen de las Nieves, Granada
- W: H. Dr. Peset, Valencia

En el momento de identificar un posible caso y comprobar que cumple los criterios de elegibilidad, se le asigna un ID y se rellena el formulario de selección del caso. Después de esto, se contacta con el paciente y se le pide el consentimiento para participar en el estudio. Para cada sujeto debemos llevar dos consentimientos informados, uno para que firme el sujeto aceptando la participación y otro para

que se lo quede el participante. Acepte o no a participar en el estudio, el ID no se modifica ni se cambia.

En todos los casos se intentará reclutar a los participantes y recoger las muestras biológicas antes de comenzar cualquier tratamiento (cirugía, hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia u otros). En las situaciones en las que esto no sea posible es preciso recoger de forma clara la información relativa a los tratamientos recibidos.

CÁNCER COLORRECTAL

Semanalmente se recogerá la plantilla con la programación quirúrgica para identificar los pacientes que ingresan con tumores incidentes en el colon o el recto. Se contactará al paciente durante el ingreso hospitalario previo a la cirugía para pedir el consentimiento, realizar la toma de muestras y hacer la entrevista. Se comprobarán también los listados de admisiones para buscar posibles ingresos por urgencias. Se recogerá mensualmente un listado de todos los casos identificados en anatomía patológica y un listado de primer diagnóstico de cáncer del servicio de gastroenterología para recuperar posibles pérdidas. Los casos encontrados por esta vía serán invitados a participar en el estudio vía telefónica o aprovechando alguna cita médica. Además, se contactará con los servicios de Oncología Médica, donde son atendidos inicialmente los pacientes cuya primera opción terapéutica no es la cirugía. Se ofertará a estos pacientes participar en el estudio, e idealmente se les realizará la recogida de muestras antes de iniciar el tratamiento.

CÁNCER DE MAMA

Los tumores de mama son intervenidos por ginecólogos y/o cirujanos generales, según la organización de cada centro sanitario. El corto periodo de ingreso prequirúrgico en la mayoría de los casos supondrá que el personal del equipo investigador deberá adaptar el reclutamiento a la organización de cada servicio. En muchos casos, el reclutamiento y recogida de muestras se hará en las consultas previas a la cirugía. Para identificar aquellos casos considerados no operables, y descartar posibles pérdidas por ingresos urgentes, se recogerá semanalmente un listado de los casos identificados en anatomía patológica, y se contará con la colaboración de los servicios implicados en el tratamiento para su localización. Los casos encontrados por esta vía serán invitados a participar en el estudio vía telefónica o aprovechando alguna cita médica.

CÁNCERES DE ESTÓMAGO Y ESÓFAGO

Se recogerá la plantilla con la programación quirúrgica para identificar a los enfermos con tumores incluidos entre los seleccionados en el estudio, con los que se contactará durante el ingreso hospitalario previo a la cirugía. Para identificar casos considerados no operables, y descartar posibles pérdidas por ingresos urgentes, se recogerá semanalmente un listado de los casos identificados en anatomía patológica y un listado de primer diagnóstico de cáncer del servicio de gastroenterología. Los pacientes cuya primera opción terapéutica no es la cirugía acuden a los Servicios de Oncología Médica u Oncología Radioterápica. En la primera cita se invitará a estos pacientes a participar en el

estudio, e idealmente se les realizará la recogida de muestras y la entrevista antes de iniciar el tratamiento.

CÁNCER DE PRÓSTATA

Dado que el protocolo de tratamiento de los cánceres de próstata puede ser muy variable (observación, cirugía o radioterapia), los casos incidentes se identificarán principalmente a través de los listados de urología y de anatomía patológica. Los casos serán invitados a participar en el estudio durante su visita a consultas externas (si no tienen programada cirugía) o su estancia hospitalaria (si pasan por cirugía), o por vía telefónica en aquellos casos no previamente identificados.

LEUCEMIAS

Se incluirán todos los casos incidentes diagnosticados y seguido en el centro hospitalario identificado. Dado el largo periodo de latencia de la enfermedad y el diagnóstico casual en la mayoría de los casos, se incluirá como periodo incidente todos los pacientes en los que la fecha de diagnóstico no supera los 3 años desde el inicio del estudio.

Los casos se identificarán en los servicios de hematología de los hospitales.

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico confirmatorio de caso vendrá dado posteriormente por la información anatomopatológica. Se definirán protocolos para la validación del diagnóstico por un panel de expertos. Una vez esté disponible la información de anatomía patológica, se debe rellenar la parte final del formulario de selección de casos.

- Si el caso se confirma histológicamente, se debe anotar el tipo histológico y la fecha de la confirmación (fecha del informe de anatomía patológica).
- Si el caso no tiene confirmación histológica, se debe rellenar el cuadro final, y el caso deja de ser elegible para el estudio.

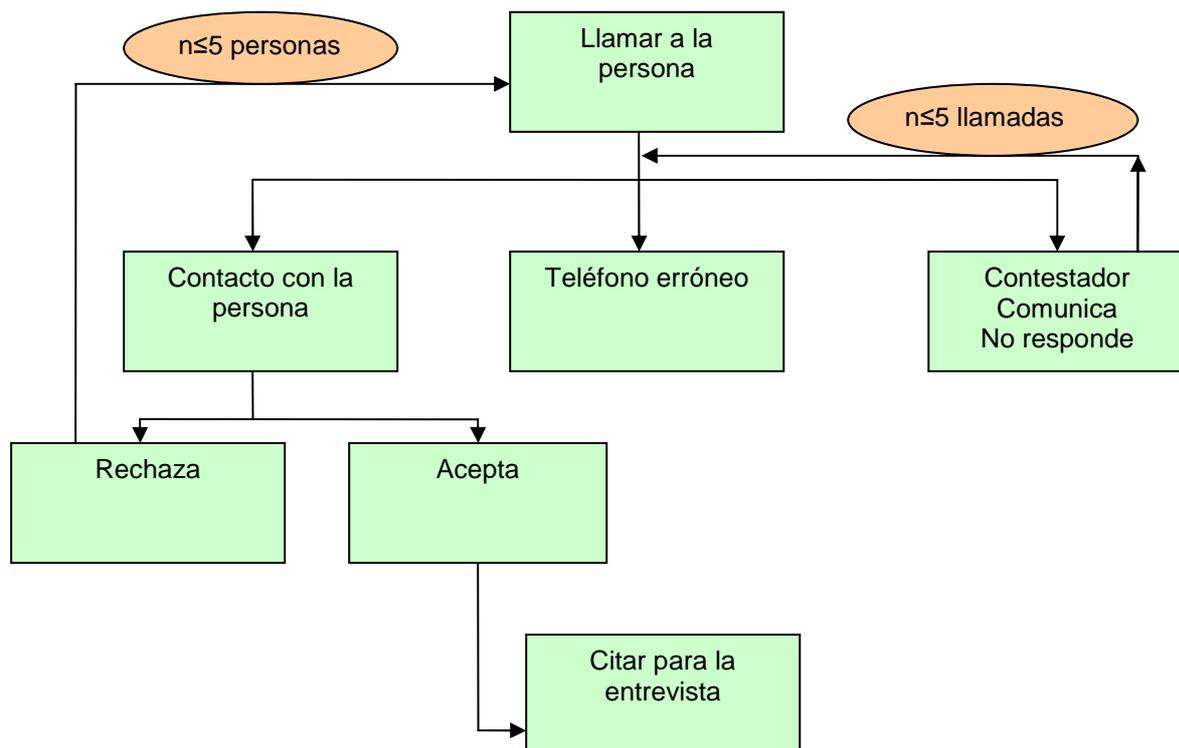
5. SELECCIÓN DE CONTROLES

Se seleccionarán 2500 controles poblacionales vivos identificados apareados por frecuencia por edad y sexo a los casos.

Procedimiento para la selección

Los controles se seleccionaran al azar a partir de las listas de población asignada a los médicos de familia de los Centros de Atención Primaria (CAP) escogidos para el estudio, apareando por frecuencia por sexo y edad esperada de los casos. Se empleará la misma población de controles para todos los casos de cáncer, teniendo en cuenta el sexo. Los criterios de inclusión o exclusión de los controles se mencionan en el apartado 3 (“criterios de inclusión o exclusión de casos y controles”).

Se llamará a los controles en nombre de su médico de familia para invitarles a participar en el estudio y concertar una cita para la entrevista y la recogida de muestras biológicas en el CAP. Se seleccionarán 5 personas por cada control potencial y se realizarán un máximo de 5 llamadas para intentar contactar con cada persona seleccionada. Selección aleatoria de 5 personas, según la figura:



Durante la llamada inicial, se harán unas preguntas de cribado para asegurarnos que esa persona es elegible para el estudio:

- residencia dentro del área de influencia del hospital en los últimos 6 meses
- edad y sexo

Para cada control se seleccionan al azar 5 personas, que se intentarán contactar telefónicamente hasta 5 veces. Se registrarán todos y cada uno de los intentos realizados para establecer contacto con cada persona en el archivo Excel del registro de llamadas. Cuando encontramos a una persona que acepta participar en el estudio se le asigna un ID. Si después de 5 llamadas a cada una de las 5 personas inicialmente seleccionadas no hemos encontrado a ningún interesado en participar en el estudio, le asignamos ID a la última persona y lo contabilizamos como no participación. Los controles no elegibles (por edad, capacidades mentales, lugar de residencia, etc) no se tienen en cuenta en éste cómputo de 5 personas. Las personas no localizables o las que tienen número erróneo de teléfono deben ser contabilizadas.

Para poder calcular la tasa de participación en los controles, se creará un archivo con el registro de llamadas. Este registro incluirá el ID del control, el intento entendido como persona (número de potencial control), la edad, el sexo, la fecha y hora de la llamada, el CAP del que procede, el código de resultado de la llamada, el código final del contacto con esa persona y el motivo de no respuesta. Cada fila de este registro es una llamada que se hace. Cada fila (es decir, cada llamada) debe contener toda la información con un código de llamada. Para cada persona, cuando se termine el contacto (independientemente del resultado del contacto) se debe anotar un código de resultados finales.

Un ejemplo de registro de llamadas es el siguiente:

ID	INTENTO	NOMBRE	EDAD	SEXO	HORA	DIA	CAP	CÓDIGO Llamada	CÓDIGO RESULTADO FINALES	MOTIVO NO RESPUESTA
10-0001-2	1	Jose María	71	1	13.30	30/10/2007	1	TE	6	Tel erroneo se encuentra el mismo por internet
10-0001-2	2	Francisco		1	15:06	05/11/2007	1	CF		Tiene cancer pulmon no puede desplazarse
10-0001-2	2	Francisco	76	1	16:54	12/11/07	1	CT	1	Cita el 16/11 a las 16:30
10-0002-2	1	Andres	48	1	13.30	30/10/2007	1	CA		
10-0002-2	1	Andres		1	11.00	02/11/2007	1	CF		Trabaja solo se encuentra de noche
10-0002-2	1	Andres		1	14:55	09/11/2007	1	CT	1	Cita el 13/11 a las 16:30
10-0003-2	1	Josefa	78	2	13:30	30/10/2007	1	CF		No esta llamar por la mañana
10-0003-2	1	Josefa		2	11:00	02/11/2007	1	CA		
10-0003-2	1	Josefa		2	17:46	05/11/2007	1	CT	1	Cita el 06/11/07
10-0005-2	1	Octavio	57	1	17:46	05/11/2007	1	TE	6	Tel erroneo se encuentra el mismo por internet
10-0005-2	2	Antonio	58	1	16:23	07/11/2007	1	TE	6	Tel erroneo se encuentra el mismo por internet
10-0005-2	3	José	55	1	10:40	09/11/2007	1	CA		
10-0005-2	3	José		1	15:00	09/11/2007	1	CT	1	Cita el mierc a las 16h
10-0006-2	1	Maria Eugenia	63	2	13.30	30/10/2007	1	CA		
10-0006-2	1	Maria Eugenia		2	11:00	02/11/2007	1	CA		
10-0006-2	1	Maria Eugenia		2	9:30	07/11/2007	1	CF		No esta llamar de aquí 1 hora
10-0006-2	1	Maria Eugenia		2	10:50	07/11/2007	1	CT	1	12/11/07 a les 08:30
10-0007-2	1	Catalina	77	2	13.35	30/10/2007	1	CT	1	5/11/07 a las 15.30
10-0008-2	1	Antonia	66	2	13.45	30/10/2007	1	CA		
10-0008-2	1	Antonia		2	11:05	02/11/2007	1	CA		
10-0008-2	1	Antonia		2	9:25	07/11/2007	1	CA		
10-0008-2	1	Antonia		2	21:25	08/11/2007	1	CA	6	
10-0008-2	2	María		2	10:30	09/11/2007	1	CT	1	15/11/07 a les 16h
10-0010-2	1	Montserrat		2	11:00	02/11/2007	1	TE	6	No lo encuentro tampoco en internet
10-0010-2	2	Justa	70	2	13:31	06/11/2007	1	CE		Cita el 08/11/07 a las 15.30
10-0010-2	2	Justa		2	15:50	08/11/2007	1	CA		No se presenta la llamo varias veces dejó mensaje
10-0010-2	2	Justa		2	17:50	08/11/2007	1	CT	1	ME llama, cita el 12/11 a las 15h
10-0011-2	1	Joaquin	52	1	17:50	05/11/2007	1	CA		
10-0011-3	1	Joaquin		1	13:05	06/11/2007	1	CF		No esta llamar en otro momento
10-0011-3	1	Joaquin		1	21:20	08/11/2007	1	CE		Martes 13/11 a las 14h
10-0011-3	1	Joaquin		1	13:30	13/11/2007	1	CE		No puede venir. Pdte llamr
10-0011-3	1	Joaquin		1	13:00	21/11/2007	1	CE		Quedo 22/12. Me llama no puede quedar
10-0011-3	1	Joaquin		1	15:00	10/12/2007	1	CT	1	12/12/07 a las 16h

Los códigos para las llamadas son los siguientes:

CÓDIGOS DE RESULTADOS PARA CADA LLAMADA		CÓDIGOS DE RESULTADOS FINALES	
NN	Llamada sin respuesta	1	Entrevista completa
TT	Comunican	2	Entrevista parcialmente realizada (*)
CA	Contestador automático (no se deja mensaje)	3	Rehúsa hacer la entrevista (†). Conviene anotar el motivo (salud, trabajo, etc.)
CT	Cita concertada	4	No elegible para el estudio o mal reclutado. No cumple criterios de inclusión
CF	Contacto con familiar o conocido	5	Falta la escala cognitiva (mentalmente incapacitado)
TE	Teléfono erróneo	6	No localizable (‡)
CE	Contacto establecido con sujeto sin concertar cita	7	Cita concertada y no se presenta
		8	No es posible conseguir control tras agotar las 5 personas
		9	Pendiente seguir llamando
		10	Cita concertada; pendiente entrevista

NOTAS: (*) Resultado para los casos de interrupción de la entrevista sin posibilidad de continuarla en otro momento

(†) Tener preparadas las preguntas relevantes para el estudio. Si el entrevistado no desea hacer la entrevista no se le debe forzar nunca. Mostrando comprensión por las razones de su rechazo, y recordándole que su participación es voluntaria

(‡) Este resultado únicamente se dará después de haber realizado 5 llamadas, dentro de todas las franjas horarias y de comprobar si el número de teléfono que tenemos es correcto.

Para todos los resultados diferentes a 1, se deben anotar comentarios.

Un ejemplo de introducción para la invitación a participar en el estudio para los controles:

“Hola buenos días/buenas tardes,

Soy (nombre entrevistador) y le llamo de parte del Dr. (nombre del médico de familia) del CAP (nombre del CAP). Me gustaría hablar con el Sr./la Sra. Estamos realizando un estudio sobre la salud en diversas zonas de España. En Barcelona participan los hospitales del Mar y Bellvitge, además del Instituto Municipal de Investigación Médica. Usted, gracias a una lista proporcionada por el Instituto Catalán de la Salud, ha sido escogido por su edad y lugar de residencia para participar en él. Debe tener en cuenta que su participación será muy importante para nuestra investigación y nos ayudará así a encontrar posibles causas sobre algunas enfermedades, que por desgracia actualmente se desconocen. La participación consiste en la realización de una entrevista personal y recogida de muestras biológicas. Nos gustaría citarle un día que a usted le convenga en el Hospital del Mar para realizar dicha entrevista. Los datos personales que usted nos facilite serán totalmente anónimos y confidenciales. ¿Estaría de acuerdo en participar?”

6. MUESTRAS BIOLÓGICAS

Casos y controles

- Sangre: los participantes en este estudio, que hayan dado su consentimiento para la realización de una extracción de sangre, donarán 18,5 ml de sangre (27 ml en una submuestra).
- Saliva: cuando se rechace donar sangre o no se pueda realizar la donación, alternativamente se recogerán 2 ml de saliva, con el Kit Oragene® DNA
- Uñas y pelo: se recogerán muestras de las uñas de los dos dedos gordos de los pies y un mechón de pelo de acuerdo con los protocolos que se describirán posteriormente. En caso de que la cantidad total de muestra de uña sea pequeña, se recortarán las uñas de todos los dedos de los pies.

Casos

- Grasa: en todos los casos se intentará recoger una muestra de grasa que se congelará inmediatamente a -80°C.
- Tejido tumoral y normal: siempre que sea posible, en los casos intervenidos quirúrgicamente se recogerán una muestra de tejido tumoral y otra de tejido normal o sano.
- En los tumores digestivos (esófago, estómago, colon y recto), siempre que sea posible, se recogerán una biopsia adicional de tejido normal y otra biopsia de tejido inflamatorio próxima a la lesión (a un centímetro aproximadamente) para genotipar *Helicobacter pylori* (en el estómago preferiblemente del cuerpo). Después de su obtención, el tejido fresco se congelará inmediatamente a -80°C.

Etiquetaje de las muestras

Cada tubo o bolsa utilizada para la recogida de muestras biológicas llevará una etiqueta que identifique, además del sujeto, el tipo de muestra y el número de alícuota. Estas etiquetas tienen, por tanto, 8 caracteres, ordenados de acuerdo con el siguiente esquema:

1 letra hospital + 1 dígito caso/control (0=control; 1=colorrectal; 2=mama; 3=próstata; 4=estómago+esófago; 5=leucemias) + 4 dígitos número de orden de sujeto (desde 0001 hasta 9999) + 1 letra tipo de muestra + 1 dígito número de alícuota

Letra correspondiente a cada hospital:

- A: H. Mar, Barcelona
- B: H. Bellvitge-ICO, L'Hospitalet
- C: H. Can Ruti, Badalona
- D: H. Clínic, Barcelona
- E: H. La Paz, Madrid
- F: H. Ramón y Cajal, Madrid
- G: H. Virgen del Camino, Navarra
- H: H. de Navarra, Navarra
- I: H. Donostia, Guipúzcoa

J: Instituto Oncológico, Guipúzcoa
K: Hospital de León, León
L: Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo
M: H. Cabueñes, Asturias
N: H. Morales Messeguer, Murcia
Ñ: H. Santa Caterina, Girona
O: H. Dr. Josep Trueta, Girona
P: H. Juan Ramón Jiménez, Huelva
Q: H. Infanta Elena, Huelva
S: H. Marqués de Valdecilla, Cantabria
T: H. La Fe, Valencia
U: H. San Cecilio, Granada
V: H. Virgen de las Nieves, Granada
W: H. Dr. Peset, Valencia

Letra según el tipo de muestra

W=sangre total
P=plasma
A=ADN (pellet)
S=suero
T=tejido
F=grasa
U=orina

6.1. Muestras de sangre

I. Extracción:

La persona que realice la extracción de la muestra de sangre rellenará el formulario correspondiente a la extracción.

La extracción de la sangre y del resto de las muestras biológicas se realizará bajo las condiciones habituales de bioseguridad y utilizando el material adecuado que se indica en el protocolo. Es importante que los tubos estén totalmente llenos.

- Guantes de látex (o de vinilo) durante la extracción de sangre
- Palomita: BD Vacutainer Blood Collection Set 21G x 3/4 x 7". Ref 368654.
- Etiqueta de ID de individuo (6 caracteres) para los tubos
- Tubos:
 - 1 tubo con EDTA de 10 ml (tapón lila)
 - EDTA K2 Ref. 367525. Vacutainer BD.
 - Obtención de plasma y DNA
 - 1 tubo para suero de 8.5 ml (tapón rojo)
 - SST II Advance Ref. 366468. Vacutainer. BD

Obtención de suero

Sólo cuando sea posible: 1 tubo para suero de 8.5 ml (tapón rojo)

SST II Advance Ref. 366468. Vacutainer. BD

Obtención de suero

El orden de preferencia para recogida de tubos es: 1 tubo EDTA, 2 tubos suero

En la zona donde se va a realizar la punción se recomienda hacer anteriormente una limpieza con alcohol al 70% dejando actuar el antiséptico unos segundos. Luego se coloca la goma (smarch) en la región braquial para provocar compresión sobre las venas.

Una vez extraída la sangre y repartida a los tubos distintos, los tubos deben permanecer protegidos de la luz solar a una temperatura de 4°C (temperatura de nevera). Identificar todos los tubos con el ID del sujeto.

II. Procesamiento de las muestras de sangre:

Material

Procesamiento del suero y plasma

Eppendorf Centrifuge 5810



Pipetas + puntas de filtro de 1 ml (Nirco u otra marca)

Alternativamente Pipeta Pasteur



Referencia	Características	Presentación
14200	Punta c/filtro 1000 µL	Caja 10 racks x 100 puntas (1000 u.) estéril
35260	Punta c/filtro 1000 µL - baja adherencia	Caja 10 racks x 100 puntas (1000 u.) estéril

Material para el almacenamiento de suero y plasma

Tubo NUNC de 4.5 ml (Ref. 363452. Nunc)

Cajas de plástico (Nirco o otra marca)

Tubos NUNC de 1 ml (Ref. 366656. Nunc) o 1.8 ml (Ref. 363401. Nunc)

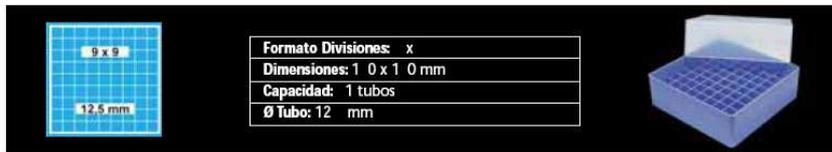
Nunc CryoTubes™

Internal thread.
Polypropylene (PP) tubes
and screw cap.
Sterile with writing area.



Cap for tubes with internal thread

Cat. No.	363401	366524	363452	366656	368632
Bottom shape	Round	Round	Round	Conical	Round
Suggested working volume, ml	1.8	3.6	4.5	1.0	1.8
Free standing	-	-	-	+	+
Starfoot	-	-	-	-	-
Total length, mm	48	70	92	42	49
Total diameter, mm	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
Units per pack/carton/case	50/500/2000	50/400/1600	50/300/1200	50/500/2000	50/450/1800



Altura														
Serie B50	45-55 mm	B50	B50B	B50G	B50R	B50Y	B50W	B50H	B50P	B50F	B50V	B50S	B50O	B50Q
Serie B69	52 mm	B69	B69B	B69G	B69R	B69Y	B69W	B69H	B69P	B69F	B69V	B69S	B69O	B69Q
Serie B80	75-80 mm	B80	B80B	B80G	B80R	B80Y	B80W	B80H	B80P	B80F	B80V	B80S	B80O	B80Q
Serie B99	90-95 mm	B99	B99B	B99G	B99R	B99Y	B99W	B99H	B99P	B99F	B99V	B99S	B99O	B99Q

Material para el almacenamiento de ADN

Aconsejado (CEGEN Barcelona)

4 cajas con 10 placas micronic cada una (Ref. MP52020. Micronic)

Piercable TPE Capcluster (tapones para el micronic) (Ref. M53001. Micronic)



Alternativo

Tubos NUNC de 1 ml (Ref. 366656. Nunc) o 1.8 ml (Ref. 363401. Nunc)

Cajas de plástico (Nirco u otra marca)

Material para el almacenamiento de sangre

Cajas de plástico (Nirco u otra marca)

Congelador de -20°C, Congelador de -80°C, Nevera de 4°C

El procesamiento tiene que hacerse durante las siguientes 24-48 h después de la extracción. Cada nodo organizará la logística del procesamiento de acuerdo a sus particularidades.

Procesado del tubo con EDTA de 10 ml (tapón lila): Obtención de plasma y sangre total y muestra para ADN

Material

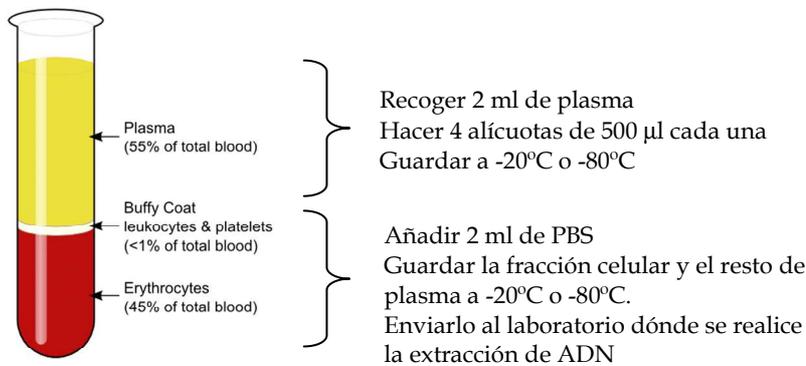
1 tubo con EDTA de 10 ml (tapón lila)

Paso 1

Coger 4 ml de sangre total y guardarlos en 4 alícuotas de 1 ml en 4 tubos Nunc a -80C. Se etiquetan con las etiquetas codificadas como Sangre Total (W) y se guardan en cajas independientes a -20 °C o -80 °C (cajas de color rojo).

Paso 2

1. Centrifugar los 6 ml de sangre restante durante 10-15 minutos a 2500 rpm a temperatura ambiente.
2. Una vez centrifugado se diferencia el plasma, el buffy coat (leucocitos y plaquetas) y la fracción de células rojas (RBC).



3. Con mucho cuidado de no volver a mezclarlo, recogemos con una pipeta 2 ml de plasma. Estos 2 ml de plasma se reparten en 4 tubos de 500 µl cada uno. Los tubos serán tipo NUNC de 1/1.5 ml de capacidad, se etiquetan individualmente con las etiquetas de plasma (P) y se guardan en cajas independientes a -20C o -80C (cajas de color amarillo).
4. Quedará la fracción celular (buffy coat + glóbulos rojos o eritrocitos) y el resto del plasma, aproximadamente unos 4 ml a los cuales se les añadirá 2 ml de PBS (o el mismo volumen de plasma que se haya extraído si es distinto de 2 ml). Esta muestra se etiqueta con la etiqueta de ADN (A) y se guardan en cajas independientes a -20C o -80C (cajas blancas).

Comentarios

1. En Barcelona

- a. Los hospitales del Mar, H. Can Ruti y H. Clínic (cáncer de mama) enviarán este tubo etiquetado para ADN en 24-48 h al laboratorio del CEGEN dónde se procede a la extracción del ADN. El nodo del CEGEN (Barcelona) utiliza el sistema Chemagic Magnetic Separador (CHEMAGEN), que trabaja con los volúmenes de 6-7ml, 4-5ml, 3ml, 2ml, 1 ml. El ADN se guarda a 4°C en placas micronic (cada tubo tiene un código de barras asociado a su ID en un excel). En función de las necesidades, se realizará una réplica de la placa micronic y una se guardará a -20°C o -80°C (stock) y la otra se mantendrá a 4°C.
 - b. En los H. Clínic (cáncer colorrectal, cáncer de próstata y controles) y Bellvitge estos tubos etiquetados para ADN h serán procesadas en 24-48 en el laboratorio de cada hospital donde se realiza la extracción de ADN. Posteriormente la muestra procesada se congela a -20°C o -80°C.
2. El grupo de Guipúzcoa, Granada y Valencia procesará la extracción del ADN en su propio centro.
 3. El grupo de Murcia mandará mensualmente todas las muestras al nodo de Barcelona (plasma y tubo para extracción de ADN).
 4. El resto de grupos, en principio, una vez al mes realizarán un envío con nieve carbónica de estos tubos etiquetados para ADN al banco de ADN de Salamanca para proceder a la extracción del ADN. Esta muestra puede ir en el tubo de EDTA original de 10 ml etiquetado con el ID del individuo, al cual se añadiría la etiqueta de alícuota de ADN.

Procesado del (los) tubos para suero de 8,5 ml (tapón rojo): Obtención de suero

Material

- 1 tubo para suero de 8,5 ml (tapón rojo)
- Volumen total de sangre 8.5 ml

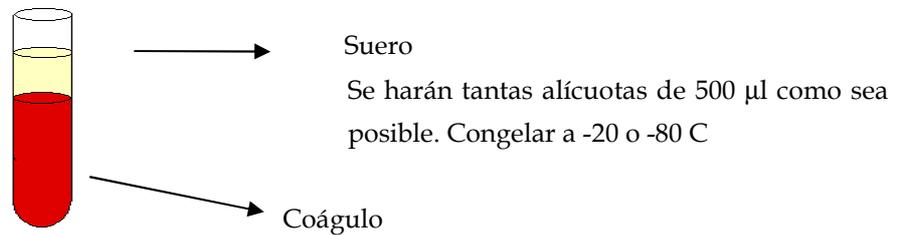
Comentario

El procesamiento tiene que hacerse durante las siguientes 24-48 h después de la extracción. El procesamiento se hará en los centros de origen, excepto en el caso de las muestras del H. Mar-Can Ruti que se procesarán en el CEGEN de Barcelona, las muestras del H. Clínic y del H. de Bellvitge que se procesarán en los respectivos Biobancos de los propios hospitales y las muestras de Murcia que se procesarán en el CEGEN.

Paso 1

1. Centrifugar 10-15 minutos a 2500 rpm a temperatura ambiente (en algunos casos antes de la centrifugación ya se observa el suero separado del coagulo).
2. Tras el centrifugado se diferencia el suero del coagulo. Con mucho cuidado de no volver a mezclarlo, se recoge el suero con una pipeta en alícuotas de 500 µl (mínimo 4). que se almacenarán en tubos tipo NUNC de 1/1.5 ml de capacidad. Estos tubos se guardarán en cajas de plástico independientes a -20C o -80C (cajas de color verde).

3. Una de las alícuotas de 500 µl servirá para el análisis de *Helicobacter pylori* y se enviará en un futuro a Madrid.



Cuando sea posible extraer un tubo extra al sujeto: repetir el paso 1 descrito anteriormente con el segundo tubo para suero (tapón rojo) de 8,5 ml:

3. Con mucho cuidado de no volver a mezclarlo, se recogen con una pipeta aproximadamente 4 ml de suero.

Estos 4 ml de suero se guardan en un tubo NUNC de 4.5 ml de plástico etiquetado con la etiqueta de suero, alícuota 9 (S9) que se congela en una caja independiente (blanca y azul) a -20°C o -80 °C. Se enviará a Granada para el análisis de TEBX.

6.2. Muestras de saliva

Las muestras de saliva se recogen en los recipientes específicos de recogida de saliva y se etiquetan con una etiqueta de Identificación de Individuo (6 caracteres). Se conservan a temperatura ambiente. Se recogerá una muestra de saliva a los casos y controles que rechacen la sangre y también a todos los casos de leucemia, independientemente de si se ha recogido sangre.

Material necesario

Recipientes para la recogida de saliva: Oragene DNA Self-Collection Kit (GENOTEK)



Obtención de ADN

Comentario

La muestra de saliva es estable durante meses a temperatura ambiente.

Los centros enviarán la muestra de saliva a temperatura ambiente al nodo de Barcelona del CEGEN o al Banco de ADN de Salamanca.

Protocolo para las muestras del CEGEN

1. Rendimiento de la extracción

- a. A partir de saliva se obtienen 500 μl a aproximadamente 75-100 ng/ μl (aproximadamente 50 μg)
2. El ADN se guarda a 4 °C en placas micronic (cada tubo tiene un código de barras asociado a su ID en un excel) o en tubos tipo NUNC individuales. En función de las necesidades, se realizará una réplica de la placa micronic y una se guardará a -20 °C o -80 °C (stock) y la otra se mantendrá a 4 °C.

6.3. Muestras de uña

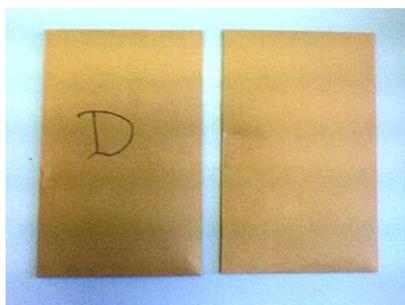
Nota: Si es posible, avisar previamente al participante para que no se aplique lacas ni otros productos en las uñas en los días previos a la toma de la muestra

Material necesario:

- Alcohol (o clorhexidina) y algodón para limpiar las tijeras
- Tijeras o tenazas para cortar la uña
- Sobres para almacenar las uñas
- Etiquetas de ID

Procedimiento

Se procederá a cortar un trozo de uña de cada uno de los dedos gordos de los pies lo más grande posible, que se guardarán en un sobre debidamente etiquetado con el ID del individuo y marcándolo con la letra D. Si las uñas de los dedos gordos no pueden ser cortadas por alguna razón, o la cantidad recogida es muy pequeña, se recortarán las uñas de todos los demás dedos de los pies, siempre que tengan uña disponible, que se recogerán en otro sobre etiquetado con el ID del individuo. Si las uñas están pintadas o si existe alguna incidencia reseñable que pueda ser de interés durante la toma, hay que dejar constancia del hecho en la hoja de toma de muestras.



Antes y después de cada uso del cortaúñas, hay que limpiarlo con clorhexidina (o alcohol si no tenemos clorhexidina) para evitar cualquier tipo de infección micótica o bacteriana.

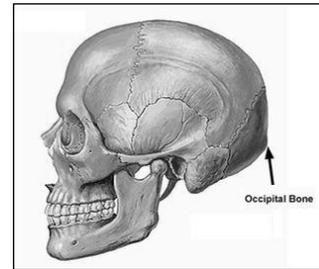
Conservación

Las uñas pueden conservarse a temperatura ambiente en los sobres dispuestos para este fin, correctamente identificados hasta su análisis.

6.4. Muestras de pelo

Material necesario:

- Tijeras de acero inoxidable de extremo curvo
- Alcohol y algodón para limpiar las tijeras tras el corte del mechón de pelo
- Celo para mantener sujeto/unido el mechón del pelo
- Bolsas de plástico pequeñas con cierre hermético
- Guantes de látex o similar sin polvo
- Etiquetas de ID



Procedimiento

El procedimiento para la toma de muestra varía dependiendo de la longitud del pelo.

a) Pelo de longitud superior a 5 cm

La cantidad de pelo que se recoge es equivalente al ancho de un lápiz, aproximadamente 7mm, cuando el mechón de pelo está extendido, procurando obtener al menos 25-50 mg de pelo. Esta cantidad de pelo se recogerá repartida en dos mechones de la zona occipital.

1. Retirar el pelo hacia un lado de manera que quede accesible la zona occipital
2. Separa un mechón de pelo horizontalmente de unos 2-3 cm de ancho y 0.2-0.3 cm de grosor (es decir, una capa de pelo ancha y fina)
3. Retorcer el mechón de pelo para formar un hilo y sujetarlo con un trozo de celo al menos a 5cm de la raíz
4. Cortar el mechón de pelo lo más próximo posible al cuero cabelludo.
5. Marcar el celo para identificar el extremo más cercano al cuero cabelludo
6. Guardar el mechón en una bolsa de plástico con cierre hermético
7. Etiquetar la bolsa con el ID del sujeto

b) Pelo de longitud inferior a 5 cm

1. Cortar el pelo de la zona occipital directamente, sin formar un mechón
2. Si el pelo es muy corto, realizar pequeños cortes en distintas zonas hasta conseguir la cantidad necesaria (25-50 mg)
3. Guardar el pelo en una bolsa de plástico con cierre hermético
4. Etiquetar la bolsa con el ID del sujeto



Los tratamientos artificiales del cuero cabelludo como el tinte, la decoloración y la ondulación en frío (permanente), alteran las propiedades naturales de absorción y adsorción de los elementos metálicos. En el formulario de recogida se recoge la información sobre el estado del pelo de los individuos participantes en el estudio.

Conservación

Las muestras de pelo se pueden almacenar a temperatura ambiente en la bolsa que se facilita a tal fin adecuadamente identificada con una etiqueta ID hasta su análisis.

6.5. Muestras de orina

La orina es una muestra biológica no invasiva generalmente, fácil de recoger en estudios epidemiológicos. En esta muestra está previsto analizar metales pesados, creatinina y cotinina. Una de las principales ventajas de este sustrato es que permite, sin ocasionar daño alguno al sujeto, recoger una muestra de volumen suficiente como para poder especiar los metales y diferenciar la parte orgánica de la inorgánica. El material para la recogida de la orina debe ir previamente lavado con ácido nítrico al 10% para eliminar las posibles trazas de metales pesados.

I. Toma de muestra:

Se facilita al participante un bote para recoger 60 ml de orina (no es necesario que sea la primera orina de la mañana).

Material necesario:

- Bote de recogida de orina de 60 ml, previamente lavado con ácido nítrico
- Etiquetas de ID del sujeto

II. Procesamiento de las muestras de orina:

Material necesario:

Los tubos para las alícuotas de orina serán de polipropileno y con tapón blanco, para evitar que lleven metales los tapones. Serán necesarios:

- 2 tubos de 1.2 ml (rack tubos Corning®)
- 8 tubos NUNC de 5 ml previamente lavados con ácido nítrico
- 2 tubos de 7 ml previamente lavados con ácido nítrico

Procedimiento

Únicamente se precisa el alicuotado en los recipientes adecuados para los análisis posteriores

Pasos:

1. Con una pipeta se alícuota la orina, en este orden, en las siguientes alícuotas:
 - 2 alícuotas de 0,5 ml , en tubos de 1.2 ml
 - 8 alícuotas de 3 ml, en tubos lavados de 5 ml
 - 2 alícuotas de 5 ml, en los tubos lavados de 7 ml

2. Una vez alicuotadas, las muestras de orina se etiquetan y se congelan a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su envío al laboratorio de análisis. El resto de la orina se deshecha.

6.6. Muestras de tejido fresco (en los casos)

Material necesario:

- Criomoldes (Sakura Cryomolds, 4557 Standard)
- OCT (Optimum Cutting Temperature formulation)
- Etiquetas criogénicas de tejido (T)

Para asignar las etiquetas a las muestras de tejido se usará el siguiente orden:

T1: Tejido tumoral

T2: Tejido sano

T3: Tejido sano

T4: Tejido inflamatorio peritumoral

Procesamiento

En la mayoría de hospitales se disponen de un biobanco de tejido. Se crearán acuerdos con los bancos de tejidos para poder obtener muestras de tejido en los casos en los que sea posible. Dado la complejidad de la congelación inmediata del tejido después de la intervención, en los centros en los que exista posibilidad se recogerá tejido tumoral y tejido normal. El tejido fresco, que no debe haber pasado por formol, se congelará a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ debidamente etiquetado inmediatamente después de su obtención. Las muestras se introducirán en criomoldes (Sakura Cryomolds, 4557 Standard), a los que se añadirá OCT (Optimum Cutting Temperature formulation) y se congelarán a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En los pacientes con tumores de **mama**, se recogerán, como mínimo, dos biopsias de tejido del órgano afectado: una de zona sana y otra de tumor, siguiendo el procedimiento estándar ya mencionado.

En los pacientes con tumores digestivos (**colorrectal y estómago/esófago**), se recogerán, siempre que sea posible, cuatro biopsias: dos de zona sana, una tercera de zona tumoral y una cuarta de la zona inflamatoria que rodea la lesión (zona eritematosa que rodea al tumor). La muestra de zona inflamatoria y una de las biopsias de zona sana serán enviadas en un futuro al Laboratorio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal, donde se realizarán las determinaciones microbiológicas relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*.

Los criterios para recoger biopsia de zona sana serán los siguientes:

- Estómago y unión esófago-gástrica:

La biopsia sana se recogerá preferentemente del cuerpo del estómago y, si no es posible, del antro del estómago.

- Esófago (excepto unión esófago-gástrica) y tumores colorrectales
Biopsia sana de una región proximal a la localización de la neoplasia.

Es imprescindible que quede recogido el lugar anatómico del órgano (por ejemplo en el estómago: cardias, fundus, cuerpo o antro) del que se ha tomado cada biopsia.

En los pacientes con cáncer de **próstata** la disponibilidad de muestra fresca es poco frecuente, ya que la próstata se procesa en su conjunto generalmente parafinada. Por ello, hay que intentar en todos los tumores, al menos, tener muestras parafinadas de tejido sano y de tejido tumoral.

6.7. Muestras de grasa mamaria o abdominal (en los casos)

Material

- Papel de aluminio
- Cassettes de plástico (Kartell Spa, art. 02921-06)
- Etiquetas criogénicas de grasa (F)



Procesamiento

Las muestras de tejido adiposo se recogerán en todas las piezas quirúrgicas que lleguen en fresco a los Servicios de Anatomía Patológica (las piezas de tumores de mama y digestivos).

La muestra de grasa se obtiene por el anatomopatólogo inmediatamente después a la recogida y etiquetado de las muestras de tejido fresco, a partir de la grasa adherida a pieza quirúrgica, siempre y cuando ésta no haya permanecido en formol. El peso aproximado mínimo de las muestras de tejido adiposo a obtener es de 2 gramos.

Las muestras en fresco se depositan sobre papel de aluminio, sin conservantes, suero fisiológico o fijador, se empaquetan y se almacenan en cassettes de plástico, cuya referencia es la siguiente: Kartell Spa, artículo 02921-06. Las cassettes están disponibles en diferentes colores para poder diferenciar el tipo de tumor. La correspondencia es la siguiente:

- Verde: colorrectal
- Rojo: mama
- Azul: próstata
- Amarillo: estómago

A continuación se procede a su identificación manteniéndose a -70 °C en el laboratorio hasta el momento de su procesamiento (alternativamente se puede almacenar a -20 °C). A cada muestra se le asigna un código de identificación cuya correspondencia queda anonimizada en la forma habitual.

7. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

7.1. Instrucciones para la medida del contorno cintura y cadera

Material

- cinta métrica flexible (de costurera)

Procedimiento

Con una cinta métrica flexible, y el sujeto de pie, medir el contorno de la cintura (medida número 2), aproximadamente por encima del ombligo. Anotar la medida. Repetir la medida 2 veces más. Luego medir la cadera (medida número 3), medida en medio de las nalgas. Anotarlo, y repetir la medición 2 veces más.

Cintura

La medida se realizará en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta ilíaca, por encima del ombligo. Considerar como lugar de medida la parte más estrecha por encima de las crestas iliacas y por debajo de las costillas. Se recomienda realizar la medida al final de la espiración, durante una respiración normal. La cinta métrica debe estar en posición horizontal alrededor de la cintura, con la suficiente holgura que permita introducir un dedo entre la cinta y el cuerpo del sujeto. Se realizaran dos mediciones por participante, y cuando la diferencia entre ambas sea superior a 0,5 cm, se procederá a realizar una tercera. Se registraran todas las mediciones en cm.



Cadera

La medida se realizará en la mayor circunferencia a la altura de los trocánteres mayores. La cinta métrica debe estar en posición horizontal, con la suficiente holgura que permita introducir un dedo entre la cinta y el cuerpo del sujeto. Se realizaran dos mediciones por participante, y cuando la diferencia entre ambas sea superior a 0,5 cm, se procederá a realizar una tercera. Se registraran todas las mediciones en cm.



7.2. Instrucciones para la evaluación de ratio 2D:4D

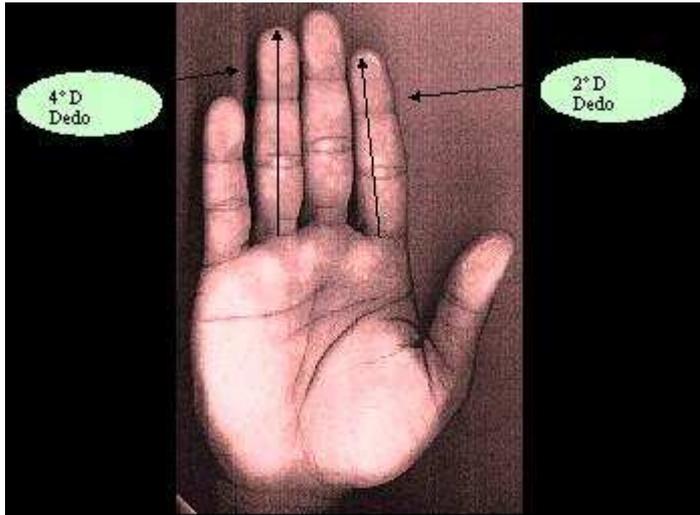
Material

- pie de rey digital

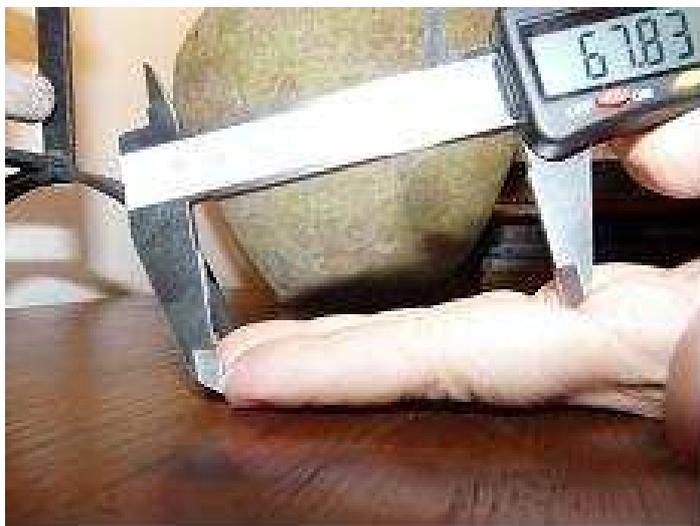
Procedimiento

La razón entre la longitud del dedo índice y del dedo anular de la misma mano se medirá mediante pies de rey con resolución de 0,05 mm.

El entrevistador y el entrevistado deben estar sentados para facilitar la medición. Antes de comenzar a medir deben retirarse los anillos o cualquier otro objeto similar que pueda dificultar la adecuada colocación de la mano o la medición. Antes de cada medida hay que comprobar que el calibre se pone a cero.



1. El entrevistado tiene que colocar el dorso de la mano derecha sobre una superficie plana, como aparece en la figura, con los dedos estirados lo más rectos posible. En los casos en los que exista imposibilidad física de estirar alguno de los dedos en alguna de las manos, se registrará este hecho y se tomará la medida de los dedos que no sufran este problema.



2. Localice en el 4º dedo o dedo anular (4º D) el lugar donde el dedo se une a la palma de la mano. Tome ahí como referencia el pliegue o arruga transversal que es **más cercano a la palma de la mano**.

Considere el punto medio de este pliegue y mida desde ahí la distancia señalada en la grafica, hasta la punta del dedo (4º D), colocando el calibre como se indica en la fotografía. Para esta medición no hay que considerar las uñas ni aplastar el pulpejo del dedo.

Tras finalizar la medición cierre el calibre y póngalo de nuevo a cero.

3. Mida esta distancia 1 vez más y apunte el resultado. Si la diferencia entre ambas mediciones es mayor de 0,5 mm repita la medida una tercera vez y apúntela también.
4. Repita el procedimiento (pasos 1 hasta 3) en el 2º dedo o dedo índice.(2º D)
5. Repita el procedimiento para tomar las mismas medidas en la mano izquierda.

7.3. Medida de la distancia anogenital

La medición de la distancia anogenital se realizará sólo en los casos de algunos de los centros participantes en el estudio.

Personal y material necesario:

- Una persona que mide y apunta los datos de la medición
- Un ayudante que coloca las piernas del entrevistado en la postura correcta
- Un pie de rey o calibre digital (“vernier calliper”)

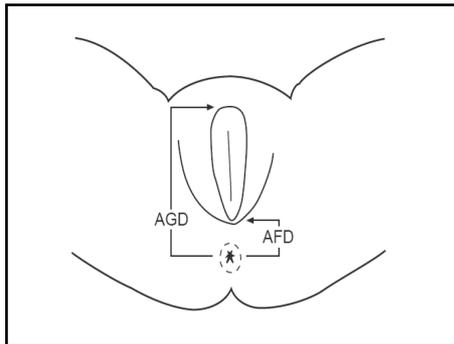
- Alcohol de 70% para limpiar el pie de rey
- Antiséptico para limpiar la zona anogenital del entrevistado antes de la medición

Mediciones:

1. Medición de las distancias anogenitales a las mujeres:

AFD: distancia desde la comisura labial al centro del ano

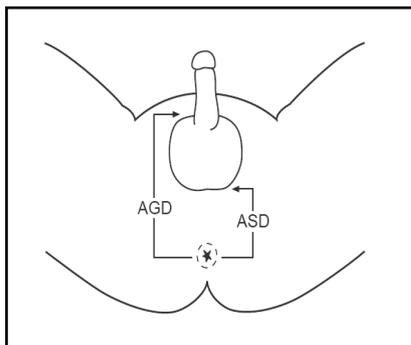
AGD: distancia desde la base (borde superior) de clítoris al centro anal



2. Medición de las distancias en los hombres:

AGD: distancia desde la superficie inferior del pene al centro anal

ASD: distancia desde la base del escroto al centro anal. Para esta medición es necesario el mantenimiento del **escroto levantado**.



Instrucciones para el procedimiento de las mediciones:

1. El entrevistado tiene que estar desnudo desde la cintura hacia abajo y acostado en una superficie dura (por ejemplo, una mesa quirúrgica) con sus nalgas puestas al borde de dicha superficie.
2. La persona que ayuda en el procedimiento tiene que flexionar las rodillas del paciente hasta que se encuentren encima de la zona anogenital. Desde esta posición manteniendo **las rodillas**

siempre flexionadas, abrir las piernas del sujeto sin poner mucha fuerza y hasta el punto que lo permite la flexibilidad del sujeto. El ayudante mantiene la persona en esta posición intentando evitar algún movimiento durante la medición. **Es necesario que todos los sujetos estén en la posición correcta durante la medición. Si por cualquier razón eso no es posible no siga el procedimiento de las mediciones.**

3. Limpiar la zona anogenital con antiséptico
4. Limpiar el pie de rey con alcohol siempre antes de utilizarlo
5. Ajustar el pie de rey a la indicación de cero
6. Manteniendo el entrevistado quieto en la posición correcta, el borde superior del pie de rey se coloca en el borde superior de la distancia que se realiza.
7. Abrir el pie de rey hasta el borde inferior de la medición que se realiza.
8. Comprobar que el borde superior sigue colocado en el punto correcto
9. Anotar la medición del pie de rey
10. Cerrar el pie de rey y ajustarlo de nuevo a la indicación "cero".
11. Repetir la medición (pasos 8-11) de la misma distancia 2 veces más y anotarlos.
12. Ajustar el pie de rey al cero y pasar a la medición de la segunda distancia siguiendo al mismo procedimiento (pasos 8-13)

8. RECOGIDA DE MAMOGRAFÍAS

En las mujeres con cáncer de mama y en las mujeres control del MCC es de gran interés poder medir la densidad mamográfica en la última mamografía disponible. La mejor proyección para valorar la densidad mamográfica es la cráneo-caudal (CC), aunque la concordancia entre ambas proyecciones (CC y OML- mediolateral oblicua) es muy alta (> 90%). Por lo que, si no está disponible la CC sirve la OML.

Si las mamografías son analógicas, hace falta la mamografía original para la lectura de la densidad. Las copias no garantizan suficiente calidad (esto depende de la calidad de la copia). Si las mamografías son digitales, se requiere una copia en formato digital de la imagen pre-procesada (raw-image).

En aquellos nodos donde el programa de cribado centraliza esta información, lo ideal es obtener la última mamografía disponible en el propio programa.

a) Mujeres con cáncer de mama.

- Tomar la última mamografía disponible dentro del programa de cribado de la otra mama (mama contralateral, no afectada por el diagnóstico), preferiblemente la proyección CC, siempre que la diferencia entre la fecha de realización y la fecha actual sea inferior a 2 años.
- Anotar la fecha de realización de la mamografía
- Si la mamografía es antigua (más de 2 años), tomar una mamografía actual (las mujeres con cáncer de mama se les hace mamografía) de la mama contralateral y anotar fecha y tratamiento previo recibido.

b) Mujeres control.

Utilizar la última mamografía disponible si es reciente (menos de dos años en relación a la fecha de inclusión de la mujer control en el estudio). Idealmente proyección CC. Si es posible tomar las dos mamografías CC de las dos mamas y, si no, tomar aleatoriamente una de ellas.

En los nodos donde las mamografías del cribado no están disponibles.

a) Mujeres con cáncer de mama.

- Concertar con el hospital la recogida de la mamografía de la mama contralateral (la que no tiene cáncer de mama), idealmente esta mamografía debe estar hecha lo antes posible tras el diagnóstico, o inmediatamente antes al mismo y antes de iniciar ningún tratamiento hormonal.
- Anotar fecha de realización de la mamografía.
- Anotar tratamiento recibido (previo a la mamografía).

b) Mujeres control.

- Si la mujer está en edad de cribado y tiene una mamografía hecha hace menos de un año: pedírsela para escanearla y devolverla.
- Si la mujer no se ha hecho una mamografía en el último año: Citarla en el hospital para realizarle la mamografía con el mismo aparato que se hace la de las mujeres caso de su zona de referencia.

9. ENTREVISTA

Un cuestionario estructurado e informatizado será administrado por entrevistadores entrenados mediante una entrevista personal. La duración de cada entrevista será aproximadamente 60 minutos.

Se recogerá información sobre los siguientes factores:

- A. Factores socio-demográficos
- B. Historia personal y datos antropométricos
- C. Tabaquismo
- D. Ocupación
- E. Actividad física
- F. Historial residencial y consumo y uso del agua
- G. Historia médica y uso de fármacos
- H. Hábitos de tomar el sol y hábitos de sueño
- I. Productos de higiene y cosméticos
- J. Historia médica
- K. Historia familiar
- L. Medida del contorno de la cintura y cadera y longitud de los dedos
- M. Sintomatología
- N. Calidad de la entrevista

Ninguno apartado quedará sin contestar (excepto del apartado que se refiere solamente a mujeres cuando el entrevistado sea hombre o viceversa). Cuando por razones médicas o de estado general del paciente, la entrevista no pueda ser finalizada durante el primer contacto con el individuo, los pacientes serán contactados posteriormente en su domicilio o, si esto no es posible, se recogerá aquella información imprescindible para la inclusión del paciente en el estudio.

Instrucciones para la aplicación del cuestionario general:

- El encuestador leerá al entrevistado los encabezados de las preguntas excepto cuando se indique lo contrario.
- Las instrucciones para el entrevistador están escritas de forma diferente a las preguntas: están en cursiva.
- La opción NS/NC ha de evitarse al máximo, si es necesario se repetirá la pregunta y se intentará averiguar si se entendió correctamente.
- Otras preguntas son cerradas con diversas opciones que se leerán al entrevistado y se le pedirá que seleccione la opción que corresponde. Cuando haya la opción "otra" y ninguna de las otras opciones se adecuen a las características del entrevistado, se le pide al entrevistado que especifique anotándose su respuesta en el espacio reservado para ello.
- Algunas de las opciones de las preguntas llevan señaladas "ir a", "pasar a", "saltar a" etcétera seguido del número de otra pregunta o una "flecha" que se dirige a otra pregunta

de ella que viene enseguida. Ello quiere decir que si el entrevistado elige dicha opción, el entrevistador deberá pasar a la pregunta que se indique. Si se elige otra opción que no lleva este pase o flecha, el entrevistador seguirá el orden de las preguntas sin saltar ninguna.

- El encuestador no tiene que guiar las respuestas del entrevistado con preguntas tales como: ¿Está usted segura de que...?. Sin embargo hay que asegurarse de que la persona entrevistada entiende las preguntas.

10. CUESTIONARIO DE DIETA

Una vez finalizada la entrevista y realizadas las medidas antropométricas se le entregará al sujeto:

- el cuestionario de dieta (más la hoja de preguntas adicionales)
- un sobre franqueado con la dirección de destino (cada centro)

Se le explicará al sujeto que debe cumplimentarlo, sin dejarse espacios en blanco, ponerlo en el sobre franqueado que le entregamos y depositarlo en cualquier buzón de correos.

Una vez recibido en el centro, se deben introducir los datos del cuestionario en la parte de la entrevista informatizada correspondiente a la sección de dieta. En caso de que el sujeto se haya dejado alguna pregunta sin contestar, el entrevistador lo llamará para acabar de cumplimentarlo.

Asimismo, si 2 semanas después de la fecha de realización de la entrevista no se ha recibido el cuestionario de dieta, el entrevistador llamará al sujeto para preguntarle si hay algún problema o si ya lo ha mandado.

Este cuestionario pretende determinar los hábitos alimentarios durante el último año. Para las respuestas hay que tener en cuenta los alimentos consumidos tanto en casa como también en el trabajo, en restaurantes etc.

La opción elegida se marcará con una señal (X). Si es necesaria una corrección se rodeará la X ya puesta y se marcará una nueva X en la opción que corresponda.

11. GESTIÓN DE BASES DE DATOS

Las entrevistas se realizan con un portátil, por lo que la información queda en formato electrónico. Además de la entrevista personal, cada entrevistador debe introducir en el ordenador los datos del formulario de selección, el formulario de no participación o participación parcial (si fuera el caso), el cuestionario de dieta una vez recibido por parte del sujeto y también los ítems recogidos de cada sujeto (entrevista, uñas, pelo, sangre, consentimiento, etc).

Semanalmente, el entrevistador debe hacer una copia de seguridad de los datos introducidos en el ordenador portátil. Además, debe enviar la base de datos al centro coordinador del CREAL a través de FTP (file transfer protocol), sistema que asegura la confidencialidad de los datos recogidos.

12. ASPECTOS ÉTICOS

En todo el estudio se seguirán las directivas nacionales e internacionales (código deontológico, declaración de Helsinki), y se seguirá la ley española sobre confidencialidad de datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal [LOPD]).