

M. Morillo,  
J. Adame,  
J. Gimeno,  
E. Chacón,  
M. Díaz,  
S. Carrasco

# Factores de riesgo del cáncer de mama femenino. Estudio de casos y controles. Parte I: factores reproductivos

## A case-control study of risk factors for female breast cancer. Part I: reproductive factors

### SUMMARY

**Objective.** Analyze the reproductive factors considered of risk to developing breast cancer (nulliparity, age at first childbirth, breastfeeding, etc.).

**Materials and methods.** Presented a retrospective review of 877 cases of female breast cancer with age-matched controls. The risk was calculated by odds-ratio (OR) and their interval of trust at 95%.

**Results.** We find a bigger risk in the unmarried women than in the married ones (OR = 1.89). The nulliparity presents a OR = 1.64 in relation to the women with children, and that a first childbirth after age 35 years has a high risk when it is compared with those that have it before age 20 years (OR = 3.29). The prolonged lactation (>3 years) reduce risk of breast cancer (OR = 0.55).

**Conclusions.** We consider that the current decrease of the parity and maternal nursing, as well as the increment of the number of women that have their first childbirth in advanced ages, could be the reason, along with other factors, of the increase of premenopausal cancers.

Servicio de Obstetricia  
y Ginecología.  
Hospital Universitario  
Reina Sofía. Córdoba.

Correspondencia:  
Manuel Morillo Conejo.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez-Pidal, s/n.  
14004 Córdoba.

*Palabras clave*

*Cáncer de mama, Epidemiología, Factores reproductivos.*

*Key words*

*Breast cancer, Epidemiology, Reproductive factors*

### INTRODUCCIÓN

En 1975 la incidencia mundial del cáncer de mama fue de medio millón de casos, esperándose para el año 2000 que ésta sobrepase el millón de mujeres. En Estados Unidos hoy día una de cada nueve mujeres presentará este tipo de neoplasia a lo largo de su vida, cuando hace 50 años la proporción era de una cada veinte. Los datos de Connecticut, que cuenta con el registro oncológico más antiguo en actividad continua, señalaban un incremento anual del 1,2% entre los años 1940-1982, mientras que entre 1982-

1986 la incidencia aumentó bruscamente a un 4% anual.<sup>1</sup> El informe de la SEER confirma este crecimiento desmesurado en los EE. UU., que alcanzó un 36% desde 1973 a 1987.<sup>2</sup> Los resultados de diversos estudios avalan estos hechos<sup>3-6</sup> y confirman un crecimiento del 52% entre los años 1950-1990.

No obstante, algunos autores<sup>7-10</sup> señalan que esta elevada tasa de crecimiento sería debido a los cribados mamográficos, con un importante número de carcinomas *in situ* y de tumores pequeños que anteriormente resultaban indetectables. Liff et al<sup>11</sup> consideran que este aumento de la incidencia no lo justifi-

ca solamente la generalización de los estudios mamográficos, y que habría que buscar otras causas sobreañadidas como son los cambios en los hábitos de vida de las mujeres.

En nuestro país el cáncer de mama ocupa el primer lugar entre en los tumores femeninos.<sup>12-15</sup> En el informe de la Asociación Española Contra el Cáncer del año 1993, sobre un registro de tumores de 22 centros hospitalarios de un total de 10.825 cánceres femeninos, el de mama representa el 28,5% del total con 3.086 casos.<sup>16</sup>

Las tasas de incidencia y mortalidad en los países de la Comunidad Europea del año 1990<sup>17</sup> referían para España una incidencia de 47,9 casos por 10<sup>5</sup> mujeres y unas tasas de mortalidad 16,9 casos por 10<sup>5</sup> mujeres. La probabilidad actual de que una mujer española adquiera un cáncer de mama antes de cumplir los 75 años se aproxima a un 5%. Esto significa que una de cada 20 mujeres desarrollará esa enfermedad antes de esa edad.<sup>18</sup> Tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de mama muestran en nuestro país una tendencia creciente en las últimas décadas.<sup>19-21</sup>

## OBJETIVOS

Conocer los factores de riesgo de esta enfermedad en nuestro entorno con el propósito de que sirvan como base para un cribado selectivo de población en las zonas donde no se realiza de ningún tipo, ya que el conocimiento de éstos puede ser útil para seleccionar una serie de mujeres con un elevado riesgo de padecer la enfermedad y que sean tributarias de una mayor vigilancia y/o quimioprevención.<sup>22, 23</sup>

No obstante, señalamos que todos estos factores hay que considerarlos con cautela, ya que lo que está demostrado es la asociación causal y no la relación causal. Pero, como afirman Trichopoulos y Lipworth:<sup>24</sup> «la epidemiología no pretende ofrecer una certeza absoluta, pero para obtener conclusiones fiables sobre la patología humana sólo puede utilizarse la investigación observacional entre ellos».

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio de casos y controles. La población sobre la que se plantea el estudio resul-

ta definida por aquella que se considera fuente de los casos (población de base secundaria) y los controles son igualmente miembros de esta población.<sup>25</sup>

Esta población de base secundaria está formada en nuestro trabajo por todas las mujeres (12.614) que han acudido durante un tiempo determinado (1980-1996) a la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Los casos lo forman todos los cánceres de mama diagnosticados histológicamente durante este período de tiempo y cuyos datos estaban todos recogidos en la historia clínica (877 casos). El grupo control (877 mujeres) se ha configurado a partir de las mujeres que acudieron a esta consulta y no presentaban patología mamaria, ni clínica ni radiológicamente.

Este grupo se ha realizado por un muestreo estratificado de tipo contemporáneo. El criterio para su estratificación ha sido la distribución del mismo número de controles, por grupos de edad, que los casos (apareamiento). El número de casos por grupos de edad se indican en la figura 1 y los factores de riesgo analizados en este trabajo se exponen en la tabla 1.

## Estudio estadístico

Para el análisis de la tendencia central y dispersión de variables se utiliza la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el análisis de la significación estadística el test de Chi cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates, para determinar la posible relación entre las variables cualitativas. El test de Student para la compa-

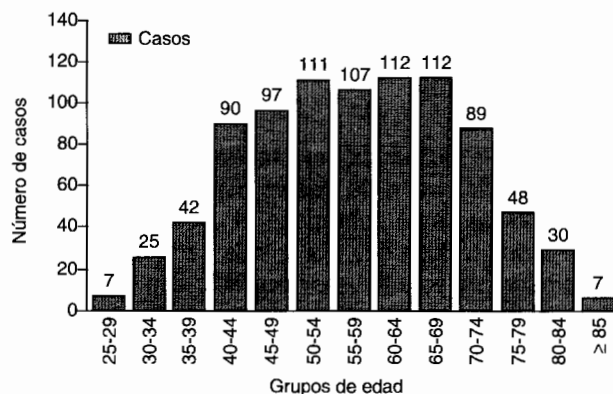


Fig. 1. Número de casos de cáncer de mama por grupos de edad.

TABLA 1  
**CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE RIESGO ANALIZADOS EN CASOS Y CONTROLES**

	Cáncer (media ± DS)	G. control (media ± DS)	Significado estadístico
Edad media .....	57,38 ± 13,01	57,33 ± 13,01	NS
N.º de partos .....	2,67 ± 1,95	3,06 ± 2,03	p < 0,001
Meses lactancia ma- terna .....	22,17 ± 32,09	26,95 ± 36,73	p < 0,01
Edad primer parto ..	26,39 ± 4,19	25,01 ± 3,83	p < 0,001
Nulíparas .....	17,45%	11,40%	p < 0,001
Solteras .....	11,06%	6,16%	p < 0,001
No lactancia materna	35,23%	22,23%	p < 0,001

ración de medias de las variables numéricas. El análisis de la varianza para el estudio de las medias múltiples relacionadas con un solo factor por medio de la prueba de Newman-Keuls. El cálculo del coeficiente de correlación de Pearson y determinación de la recta de regresión para valorar la relación lineal existente entre dos variables numéricas.

Se utiliza el test de Wilcoxon para la comparación de medias de variables numéricas de muestras dependientes. El test de correlación de Spearman para determinar la recta de regresión de las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal. La prueba de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre variables numéricas de muestras independientes. El nivel de significación estadística fijado ha sido del 95%,  $p < 0,05$ .

El análisis de la asociación causal se realiza por la proporción de expuestos entre los casos y en los controles, es decir, por la cuantificación del efecto de la causa (odds ratio = OR). El cálculo de la asociación estadística por la chi de Mantel y Haenszel, y para fijar los límites de precisión se calcula el intervalo de confianza al 95% por el método de Miettinen.

## RESULTADOS

### Estado civil

La incidencia de solteras (11,06%) entre las mujeres con cáncer de mama es significativamente superior ( $p < 0,001$ ) a la observada en las mujeres del grupo control (6,16%). Esto conlleva un incremento del riesgo (OR = 1,89; IC95%: 1,57-2,28) en estas mujeres frente a las casadas ( $p < 0,001$ ).

La edad de las solteras con cáncer no muestra diferencias significativas respecto a la del grupo control (58,37 ± 13,88 vs 58,64 ± 13,25 años) e igual sucede con las edad de las casadas (57,26 ± 12,90 vs 57,24 ± 12,99 años). Tampoco existen diferencias entre las edades de las solteras y casadas de cada grupo.

El incremento del riesgo de las solteras se observa independientemente del estado hormonal, aunque resulta significativo ( $p < 0,005$ ) solamente en las menopáusicas. En éstas el OR es de 1,89 (IC95%: 1,46-2,45) y en las que aún reglaban el OR es de 1,94 (IC95%: 1,01-2,45), aunque los resultados no son significativos.

El riesgo para aquellas solteras que tienen antecedentes familiares es muy elevado (OR = 4,75; IC95%: 1,37-16,44) frente a las casadas con los mismos antecedentes, aunque con una significación escasa dados los extremados límites de confianza ( $p < 0,05$ ).

Las solteras presentan en todos los grupos de edad un incremento del riesgo frente a las casadas, aunque solamente resulta significativo en las de 40-49 años ( $p < 0,025$ ), con un OR = 2,36 (IC95%: 1,36-4,07). El menor riesgo se observa en las menores de 40 años (OR = 1,35; IC95%: 0,47-3,51) sin significado estadístico.

Analizadas las diferencias de riesgo entre las solteras y las casadas nulíparas, se observa en las primeras un OR = 1,40 (IC95%: 0,63-3,07), aunque los resultados no muestran diferencias significativas.

### Paridad

La paridad de casos y controles presenta diferencias significativas ( $p < 0,001$ ). Un total de 153 mujeres con cáncer (17,45%) no tuvieron hijos frente a las 100 (11,40%) del grupo control. La media del número de partos ha sido en los casos de 2,67 ± 1,95 y en el grupo control de 3,06 ± 2,03 partos ( $p < 0,001$ ).

Se ha señalado anteriormente un mayor número de solteras en los casos que en los controles, hecho que es el causante de estas diferencias en la paridad, pues aunque el número de casadas sin hijos es mayor en el grupo con cáncer (7,56% vs 5,59%, los resultados no son significativos).

En relación a las que han tenido uno o más hijos, las nulíparas presentan un OR = 1,64 (IC95%: 1,41-1,91;  $p < 0,001$ ). Al mismo tiempo, el incremento de la paridad disminuye progresivamente el riesgo al com-

TABLA 2  
NÚMERO DE PARTOS EN CASOS Y CONTROLES.  
ODDS RATIOS Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO

Número de partos	Cáncer		G. control		OR	IC95%	Significado estadístico
	N.º	(%)	N.º	(%)			
0	153	17,45	100	11,40	1*		
1	71	8,09	51	5,82	0,91	0,11-7,35	NS
2	199	22,69	225	25,66	0,58	0,48-0,69	p < 0,001
3	211	24,06	204	23,26	0,68	0,52-0,88	p < 0,025
4	120	13,68	132	15,05	0,59	0,47-0,76	p < 0,005
5	55	6,27	67	7,64	0,54	0,39-0,73	p < 0,01
6	34	3,88	43	4,90	0,52	0,34-0,77	p < 0,025
>6	34	3,88	55	6,27	0,40	0,31-0,53	p < 0,001
Total	877	100	877	100			

\* Valor de referencia.

pararlo con las nulíparas (tabla 2). Aunque un solo parto no llega a disminuirlo significativamente, a medida que aumentan éstos la protección es mayor, llegando al máximo en las mujeres que tienen más de seis hijos.

Esta protección es independiente del estado hormonal de las mujeres. La mayor disminución del riesgo de padecer una neoplasia de mama se encuentra en aquellas mujeres menopáusicas que tuvieron más de tres partos (OR = 0,53; IC95%: 0,44-0,64; p < 0,001). Por el contrario, las nulíparas que se encuentran en estado menopáusico, en relación a las que han tenido hijos, presentan un OR = 1,61 (IC95%: 1,31-1,98; p < 0,005). En las nulíparas no menopáusicas el OR = 1,86 (IC95%: 1,13-3,05; p < 0,05).

La presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama incrementa aún más el riesgo de la nuliparidad. Estas mujeres tienen un OR = 3,79 al comparlas con las que han tenido hijos y también tienen antecedentes (IC95%: 1,66-8,64; p < 0,025). Las que no tienen antecedentes familiares presentan un menor riesgo (OR = 1,57; IC95%: 1,31-1,88; p < 0,005).

La nuliparidad conlleva un aumento del riesgo en todos los grupos de edad, aunque los resultados sólo son significativos en las mujeres de 40-49 años (OR = 2,04; IC95%: 1,23-3,37; p < 0,05). En mujeres menores de 40 años el OR de las uníparas es de 1,87 (IC95%: 0,79-4,05; NS) en relación a las nulíparas.

El efecto protector de la paridad guarda relación con la edad en que se produzcan los partos. En aquellas mujeres con tres o más partos que tuvieron el primero antes de los 25 años la disminución del

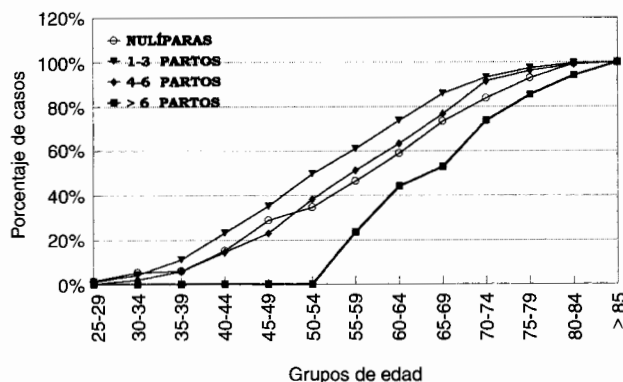


Fig. 2. Incidencia acumulada de cáncer de mama por grupos de edad en relación a la paridad.

riesgo en comparación con las nulíparas es muy significativa (p < 0,001) con OR = 0,44 (IC95%: 0,39-0,51). Por el contrario, las que tuvieron tres o más partos, si el primero fue después de los 30 años tienen más riesgo que las nulíparas (OR = 1,76; IC95%: 0,87-3,55), aunque no resulta significativo.

Otro hecho observado es que aquellas mujeres que tuvieron hijos pero no lactaron nunca tienen un riesgo similar al comparlas con las nulíparas (OR = 1,01; IC95%: 0,17-6,88; NS).

El incremento de la paridad produce un aumento de la edad de presentación del cáncer de mama. Las nulíparas presentan una edad media de 59,55 ± 13,79 años; en las que tienen un solo hijo la edad media es de 55,26 ± 12,74 años, y ésta aumenta linealmente (Y = 50,86 + 1,878 X; r = 0,246; p < 0,01) hasta los 68,59 ± 9,14 años de las que tienen más de seis partos, con la particularidad de que ninguna de estas últimas ha tenido la enfermedad antes de los 55 años. En la figura 2 se señala la incidencia acumulada en relación a la paridad donde se observa gráficamente este hecho.

### Edad del primer parto

El primer parto ha tenido lugar en las mujeres con neoplasia de mama a los 26,39 ± 4,19 años. En los controles esta edad es de 25,02 ± 3,83 años (p < 0,001).

Existe un mayor número de mujeres en los controles que han tenido su primer parto antes de los 25 años (46,98% vs 33,98%). Después de los 30 años han tenido su primer parto un 13,81% de las mujeres con cáncer frente al 6,43% de los controles (p < 0,001).

La disminución del riesgo de padecer cáncer de mama por la primiparidad temprana (antes de los 20 años) no resulta significativa al compararla con el resto de las pacientes (OR = 0,59; IC95%: 0,29-1,21), pero si se compara con las que lo han tenido pasados los 30 años el OR = 0,28 (IC95%: 0,19-0,41) con un valor de  $p < 0,001$ .

El incremento del riesgo al aumentar la edad del primer parto en relación a la primiparidad temprana se indica en la tabla 3, siendo éste significativo a partir de los 26-30 años.

Las mujeres que tuvieron su primer parto pasados los 30 años en comparación con las nulíparas presentan un mayor riesgo, aunque los resultados no son significativos (OR = 1,31; IC95%: 0,66-2,58). Sin embargo, una mujer con un primer parto a una edad menor de 20 años tiene una gran disminución del riesgo al compararla con las nulíparas (OR = 0,37; IC95%: 0,25-0,56;  $p < 0,005$ ).

En las mujeres premenopáusicas el primer parto antes de los 25 años tiene un efecto protector al compararla con las que lo tienen más tardíamente (OR = 0,62; IC95%: 0,47-0,81;  $p < 0,025$ ). La primiparidad tardía (> 30 años) incrementa el riesgo significativamente (OR = 3,93; IC95%: 2,47-6,24;  $p < 0,005$ ).

En las menopáusicas la disminución del riesgo por el primer parto temprano es aún más significativo (OR = 0,53; IC95%: 0,48-0,59;  $p < 0,001$ ). Con un primer parto a partir de los 30 años el riesgo también llega a ser importante en las mujeres menopáusicas (OR = 3,01; IC95%: 2,54-3,55;  $p < 0,001$ ).

Aquellas que tuvieron un primer parto antes de los 25 años y no lactaron nunca no disminuyen el riesgo de forma significativa respecto a las mujeres que tampoco lactaron y tuvieron el primer parto a una

edad posterior (OR = 0,71; IC95%: 0,30-1,65). Una lactancia prolongada (> 36 meses) sí que presentan una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama cuando el primer parto fue antes de los 25 años frente a mujeres de igual lactancia y un primer parto posterior (OR = 0,52; IC95%: 0,41-0,66;  $p < 0,005$ ).

El incremento del riesgo de padecer una neoplasia de mama cuando el primer hijo se tiene tardíamente sucede tanto en las mujeres que tienen un solo hijo como en aquellas que tienen varios, e incluso un primer parto tardío seguido de varios partos incrementa aún más el riesgo. Ya se señaló anteriormente el mayor riesgo de la multiparidad, en relación con las nulíparas, de aquellas mujeres con un primer parto tardío. Este riesgo es mucho mayor cuando se las compara con las multíparas de primer parto antes de los 25 años (OR = 7,47; IC95%: 4,58-12,2 ;  $p < 0,001$ ).

El aumento del riesgo por la primiparidad tardía se hace significativo estadísticamente a partir de los 40 años. En las mujeres de 40-49 años (OR = 2,45; IC95%: 1,24-2,45;  $p < 0,05$ ), en las de 50-59 años (OR = 5,15; IC95%: 3,04-8,71;  $p < 0,005$ ), en las de 60-69 años (OR = 2,99; IC95%: 2,02-4,43;  $p < 0,005$ ) y en las de 70 o más años (OR = 2,38; IC95%: 1,17-4,86;  $p < 0,05$ ).

La edad del primer parto guarda una correlación positiva con la edad de presentación del cáncer de mama ( $Y = 48,18 + 0,33 X$ ;  $r = 0,108$ ;  $p < 0,01$ ), aumentando dicha edad a medida que aumenta la edad del primer parto. Sin embargo, este hecho resulta más significativo en las mujeres con antecedentes familiares de dicha neoplasia. Aquellas pacientes que tienen antecedentes presentan el cáncer a una edad muy temprana cuando el primer parto lo tienen precozmente, aumentando progresivamente dicha edad cuando la primiparidad se retrasa ( $Y = 39,03 + 0,64 X$ ;  $r = 0,203$ ;  $p < 0,01$ ). En las que no poseen antecedentes, la edad al diagnóstico de la enfermedad es algo mayor cuando el primer parto es precoz, y existe un menor incremento de dicha edad al aumentar la edad del primer parto ( $Y = 50,06 + 0,26 X$ ;  $r = 0,087$ ;  $p < 0,05$ ).

Las mujeres que han tenido el primer parto antes de los 25 años tienen el cáncer con la menor edad media, ya sea globalmente o en determinadas circunstancias como se indica en la tabla 4. Los antecedentes familiares y la no lactancia materna son los parámetros que más disminuyen la edad; por el contrario, la lactancia prolongada hace aumentar significativamente la edad de presentación del cáncer de

TABLA 3

**EDAD DEL PRIMER PARTO EN CASOS Y CONTROLES. ODDS RATIOS Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO**

Edad del primer parto	Cáncer		G. control		OR	IC95%	Significado estadístico
	N.º	(%)	N.º	(%)			
<20 años.....	17	2,35	30	3,86	1*		
20-25 años....	309	42,68	427	54,96	1,27	0,27-6,09	NS
26-30 años....	298	41,16	270	34,75	1,95	1,10-3,43	$p < 0,05$
31-35 años....	72	9,94	35	4,50	3,63	2,45-5,37	$p < 0,001$
>35 años.....	28	3,87	15	1,93	3,29	1,76-6,17	$p < 0,025$
Total.....	724	100	777	100			

\* Valor de referencia.

**TABLA 4**  
**EDAD MEDIA AL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER Y EDAD DEL PRIMER PARTO EN TODAS LAS PACIENTES Y EN RELACIÓN A LA LACTANCIA Y ANTECEDENTES FAMILIARES**

Edad del primer parto	Edad cáncer todos	Edad cáncer AF (+)	Edad cáncer AF (-)	Edad cáncer lactancia >36	Edad cáncer no lactancia
< 25	54,53 ± 13,71 (*)	50,21 ± 14,33 (*)	55,18 ± 13,53 (*)	61,61 ± 11,24 (*)	49,70 ± 13,57 (*)
25-30	57,74 ± 12,03 p < 0,01	58,54 ± 13,95 p < 0,01	57,56 ± 11,57 p < 0,05	65,29 ± 9,60 p < 0,05	54,76 ± 12,03 p < 0,05
> 30	59,77 ± 12,46 p < 0,001	59,52 ± 11,40 p < 0,05	59,83 ± 12,81 p < 0,01	68,76 ± 10,55 p < 0,05	57,09 ± 13,20 p < 0,05

\* Valor de referencia.

mama. La edad media de todas las pacientes con cáncer de mama ha sido de 57,39 ± 13,01 años.

### Lactancia materna

A pesar de tratarse de una variable que presenta grandes diferencias y no seguir una distribución normal, sí resulta significativo (p < 0,01) en el análisis de la varianza, una mayor lactancia materna en el grupo control que en las mujeres con cáncer de mama (26,95 ± 36,73 meses vs 22,17 ± 32,09 meses).

El número de mujeres que no lactaron nunca entre los casos es significativamente superior (p < 0,001) al de las mujeres del grupo control (35,24% vs 22,23%). Sin embargo, dado el mayor número de solteras y nulíparas en el grupo con cáncer, analizada la lactancia materna solamente en las mujeres que tuvieron hijos resulta igualmente significativo (p < 0,001) un mayor porcentaje de mujeres sin lactar entre los casos de neoplasia de mama (21,55% vs 12,23%).

El hecho de no lactar confiere a la mujer un riesgo para padecer un cáncer de mama. Comparadas con aquellas que sí amamantaron a sus hijos, éstas presentan un OR = 1,90 (IC95%: 1,77-2,04; p < 0,001).

La disminución del riesgo que conlleva la lactancia materna se señala en la tabla 5, donde se muestra que en todos los grupos de lactancia existe una bajada significativa del mismo al referenciarlas con las que no lactaron nunca.

El riesgo que produce el no lactar se observa en todas las edades salvo en las mujeres con 70 o más años. Las mujeres jóvenes (menores de 40 años) son las que presentan el mayor riesgo (OR = 2,91; IC95%: 1,81-4,71; p < 0,01). En el grupo de 40-49 años (OR = 1,79; IC95%: 1,29-2,49; p < 0,025). En

las mujeres de 50-59 años (OR = 1,83; IC95%: 1,33-2,52; p < 0,01). Con 60-69 años (OR = 1,56; IC95%: 1,05-2,33; p < 0,05). En edades avanzadas, 70 o más años, el riesgo no llega a ser significativo (OR = 1,34; IC95%: 0,54-3,31).

Similares resultados se obtienen cuando se analiza el riesgo de la no lactancia en las mujeres ya sean menopáusicas o no. Estas últimas, más jóvenes, tienen un OR = 2,17 (IC95%: 1,81-2,60; p < 0,001). Las menopáusicas presentan un OR = 1,78 (IC95%: 1,58-1,99; p < 0,001).

El incremento del riesgo que se produce en las no lactantes disminuye a medida que aumenta el número de partos. Las mujeres con un único parto son las que presentan el mayor riesgo al compararlas con las que tuvieron también un solo hijo, pero sí lactaron (OR = 3,41; IC95%: 2,10-5,53; p < 0,005). Las de dos partos tienen un OR = 1,81 (IC95%: 1,22-2,67; p < 0,025) al compararlas con mujeres de igual paridad y lactantes. Por último, las mujeres con tres o más partos presentan un OR = 1,69 (IC95%: 1,24-2,31; p < 0,05).

**TABLA 5**  
**FRECUENCIA DE LA LACTANCIA MATERNA EN CASOS Y CONTROLES. ODDS RATIOS Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO**

Lactancia materna	Cáncer		G. control		OR	IC 95%	Significado estadístico
	N.º	(%)	N.º	(%)			
No lactancia..	309	35,24	195	22,23	1*		
1-12 meses ..	192	21,89	252	28,73	0,48	0,44-0,53	p < 0,001
13-36 meses. 189	21,55	215	24,51	0,55	0,49-0,62	p < 0,001	
>36 meses ..	187	21,32	215	24,51	0,55	0,48-0,62	p < 0,001
Total .....	877	100	877	100			

\* Valor de referencia.

La protección de una lactancia prolongada (> 36 meses) en las mujeres con tres o más partos frente a las nulíparas es de OR = 0,53 (IC95%: 0,44-0,63;  $p < 0,001$ ).

Se analizan las modificaciones del riesgo que conlleva la no lactancia en relación a la edad en que se tuvo el primer parto. Cuando las mujeres tienen su primer parto antes de los 25 años y no lactaron nunca tienen mayor riesgo que las que lo tienen a la misma edad, pero sí lo hicieron (OR = 2,16; IC95%: 1,63-2,86;  $p < 0,005$ ). Cuando el primer parto tiene lugar entre los 25-30 años, el no lactar confiere un OR = 1,62 (IC95%: 1,18-2,25;  $p < 0,025$ ). Por último, las primíparas mayores de 30 años que no lactaron también incrementan su riesgo, aunque en menor cantidad que aquellas de su misma edad que sí lo hicieron, aunque los resultados no son significativos (OR = 1,47; IC95%: 0,25-8,12).

Un primer parto antes de los 25 años seguido de una lactancia prolongada disminuye significativamente el riesgo ( $p < 0,001$ ) al compararlo con las nulíparas (OR = 0,40; IC95%: 0,34-0,47), hecho que no sucede si el primer parto tiene lugar después de los 30 años (OR = 1,85; IC95%: 0,41-8,35; NS).

Se ha comentado anteriormente, al hablar de la paridad, la importancia de la lactancia prolongada en la edad de presentación de la neoplasia de mama. Las no lactantes han tenido una edad al diagnóstico de la enfermedad de  $56,59 \pm 13,67$  años y las grandes lactantes (>36 meses) de  $64,15 \pm 10,55$  años ( $p < 0,001$ ).

Realizada una correlación lineal entre estas variables se observa una relación positiva entre los meses de lactancia total y la edad al diagnóstico de la enfermedad, aumentando ésta al aumentar el número de meses ( $Y = 54,71 + 0,120 \times \text{meses de lactancia}$ ;  $r = 0,297$ ;  $p < 0,001$ ).

En general, las grandes lactantes presentan el cáncer en estado menopáusico en el 80,6% de los casos frente al 63,8% de las que nunca lactaron, y el 60,4% de las que lo hicieron menos tiempo ( $p < 0,001$ ). En las mujeres que lactaron más de 3 años no se observa la enfermedad antes de los 40 años.

## DISCUSIÓN

### Estado civil

Hace 40 años fue estudiada la incidencia del cáncer de mama entre las monjas de Nueva York y Mas-

sachusetts,<sup>26</sup> encontrándose entonces que su riesgo era 1,5 veces mayor que el de la población general. Estudios posteriores<sup>27-29</sup> han observado que este mayor riesgo de las solteras y nulíparas tiene lugar a partir de los 40 años y no antes.

Estudios actuales<sup>30</sup> señalan que las mujeres casadas sin hijos y que mantienen relaciones sexuales presentan un menor riesgo para padecer cáncer de mama que las solteras sin relaciones sexuales, e igualmente sucede en los varones,<sup>31</sup> atribuyéndose este efecto protector a la liberación de oxitocina por la manipulación del pezón y en el orgasmo.

La incidencia de solteras en las mujeres con cáncer, según distintas revisiones de nuestro país,<sup>32-37</sup> oscila entre el 6,5 y el 14,3%, y en la extensa serie de Albrektsen et al<sup>38</sup> su incidencia es del 8,9%. En este estudio su frecuencia de un 11%, resulta significativamente más alta que el 6,2% que observamos en el grupo control.

El OR de estas mujeres, en relación a las casadas, es de 1,89. Otros autores<sup>39-41</sup> señalan cifras de riesgo que oscilan de 1,1 a 2,1. Rao et al en la India<sup>42</sup> encuentran un RR = 2,3 de las solteras frente a las casadas. Este incremento del riesgo en nuestra serie se observa independientemente de que la mujer sea menopáusica o no, aunque solamente resulta significativo en las primeras.

La edad con mayor riesgo en las solteras es la de 40-49 años, con un OR = 2,3, y la de menor riesgo la inferior a los 40 años (OR = 1,3), coincidiendo con lo anteriormente expuesto de que el riesgo comienza a partir de los 40 años.

Como señala Murrell,<sup>30</sup> se observa un ligero incremento del riesgo de padecer la enfermedad, aunque sin significado estadístico, en las mujeres solteras frente a las casadas sin hijos (OR = 1,4), aunque desconocemos la actividad sexual de cada grupo, para poder relacionar estas diferencias con el efecto beneficioso de la oxitocina. Hirayama<sup>43</sup> en su estudio realizado en mujeres japonesas encuentra un RR = 2 en las solteras nulíparas frente a las casadas en iguales condiciones.

### Paridad

El efecto del embarazo sobre el riesgo de padecer un cáncer de mama, pese a la multitud de estudios realizados, todavía no se conoce con exactitud. Aun-



que ya se conocía la mayor incidencia de la enfermedad entre las solteras frente a las casadas, fue en la década de los cincuenta cuando varios estudios señalaron que las mujeres con más hijos tenían menos cánceres que las de menos hijos y solteras.

Los datos sobre la mortalidad en Inglaterra por carcinoma de mama en 1953<sup>26</sup> señalaron que las mujeres casadas con hijos mostraban las tasas más bajas (52,6 por 100.000 mujeres), seguido por las casadas sin hijos (69,7) y las solteras (74,6), observándose además que en las menores de 35 años esta relación cáncer-fertilidad estaba invertida: las primeras tenían una tasa de 3,5 casos/100.000, las segundas de 2,5 casos/100.000 y por último las solteras de 2,1 casos/100.000 mujeres.

Los datos de Clemmensen<sup>28</sup> en el registro danés también mostraron que las solteras tenían, por debajo de los 35 años, menor proporción de casos que las casadas, pero que a partir de esta edad la relación se invertía.

No fue hasta el año 1970 cuando se realizó el mayor estudio cooperativo de casos-controles de ámbito internacional, en el que intervinieron siete países de diferentes incidencias,<sup>44</sup> llegándose a la conclusión de «que el número de nacimientos probablemente no tiene ninguna asociación con el riesgo de cáncer de mama, excepto cuando se asocia a la edad del primer nacimiento». Sin embargo, años más tarde, múltiples trabajos,<sup>45-52</sup> incluidas las revisiones de MacMahon et al,<sup>27, 53</sup> han puesto de manifiesto que la paridad tiene un efecto protector significativo en el riesgo de esta enfermedad, independientemente de la edad del primer parto, lactancia y edad del último embarazo a término.

Han sido contributivos e interesantes los estudios de Paymaster et al<sup>54</sup> en las diferentes etnias y castas de la India (hindúes, musulmanes, parsis, etc.). Los parsis son una casta rica, con casamientos tardíos, de escaso número de hijos y que no los amamantan; sin embargo, las mujeres hindúes se casan precozmente (media de 16 años), tienen gran cantidad de hijos y generalmente los amamantan. Estudiando la incidencia de diferentes neoplasias observaron que en las mujeres hindúes la de mama representaba el 14% de todas, en las musulmanes el 20%, llegando a un máximo del 60% en las mujeres parsis. Lógicamente los cánceres genitales presentaban una proporción inversa (49, 21 y 19%).

Los diferentes riesgos relativos señalados para la nuliparidad en relación a las mujeres con hijos osci-

lan de 1,2 a 2,4, aunque hay que tener en cuenta otro factor importante como es la edad al primer parto y el período de protección, en relación a la edad, de la multiparidad. Ya señalamos antes sobre el efecto inverso observado de cáncer-fertilidad antes de los 35 años, y los posteriores estudios de Vatten et al<sup>55</sup> y de Pathak et al,<sup>56</sup> que indican que antes de los 50 años las nulíparas tienen menos riesgo que las multiparas y que a partir de esa edad el riesgo se invierte. Otros autores<sup>57</sup> observan una disminución del 9% por cada embarazo a término, independientemente de la edad del primero. Kvale,<sup>50</sup> sin embargo, señala que la protección de la multiparidad disminuye si el intervalo entre los embarazos es prolongado.

En nuestro estudio el porcentaje de nulíparas es significativamente mayor en los casos que en los controles, aunque este hecho se debe al mayor número de solteras entre los casos. El porcentaje de nuliparidad señalado por los autores españoles<sup>32, 35-37, 58-62</sup> oscila entre el 13% que refieren García-Valdecasas et al<sup>36</sup> y el 26,5% de Saíz et al.<sup>59</sup> En otros países las cifras varían entre el 13,6 y el 22%.<sup>26, 47, 63</sup>

Para nosotros la nuliparidad presenta un OR = 1,6, y, con la excepción de las uníparas, va disminuyendo significativamente el riesgo de la enfermedad, llegando al máximo en las mujeres de más de seis partos. Saíz et al,<sup>39</sup> tomando como referencia las mujeres con uno-dos partos, encuentran una disminución del riesgo, aunque no significativa, al incrementarse la paridad.

Pathak et al,<sup>56</sup> tomando como referencia la uniparidad, encuentran en las nulíparas un RR = 0,7, disminuyendo el riesgo con el número de partos, alcanzando el máximo en las de más de tres hijos con un RR = 0,5, siendo solamente significativo este último resultado ( $p < 0,001$ ). Albrektsen et al,<sup>38</sup> con la misma referencia, encuentran en las nulíparas un RR = 1,09, disminuyendo el riesgo a medida que aumenta el número de partos (RR = 0,97 para las de dos partos, hasta RR = 0,46 para las de cinco o más).

Los hechos señalados por Vatten et al<sup>55</sup> y Pathak et al<sup>56</sup> de que antes de los 50 años las nulíparas presentan menos riesgo que las que han tenido hijos no se ha observado en este estudio. Aunque sí encontramos que las menores de 40 años uníparas tienen más riesgo que las nulíparas. Kvale et al<sup>49</sup> encuentran que antes de los 60 años las uníparas presentan más riesgo que las nulíparas. Otros<sup>38</sup> señalan riesgos para las mujeres con un solo parto al comparar-



las con las nulíparas de RR = 1,2 para las menores de 30 años, descendiendo éste con el incremento de la edad hasta llegar a un RR = 0,8 para las de 50-54 años.

El efecto de la lactancia materna tiene su importancia en la disminución del riesgo por la paridad, de hecho las mujeres con hijos que no lactaron nunca no disminuyen su riesgo al compararlas con las nulíparas.

Al analizar el efecto protector de la paridad en relación a la edad en que se tuvo el primer parto se observa un descenso del riesgo al aumentar la paridad cuando la primiparidad es precoz, y un aumento del mismo cuando el primer hijo se tuvo pasados los 30 años. Otras publicaciones<sup>57</sup> señalan disminuciones significativas del riesgo, en todos los grupos de edad del primer parto, al aumentar la paridad, incluidas las que tuvieron el primero con 30 o más años, aunque en este último caso los resultados no son significativos.

En la relación *paridad-edad de presentación del cáncer* resulta significativo un incremento de la edad de presentación de la enfermedad a medida que aumenta el número de hijos. Este hecho se observa en todas las mujeres, independientemente si lactaron o no, aunque en estas últimas las edades son inferiores. Las que han tenido más de seis hijos la edad media de la enfermedad es de 68,6 años y en las que han tenido ocho partos la edad media es de 73,1 años.

Trabajos recientes aportan resultados dispares ante el riesgo que presentan las mujeres que han tenido gestaciones múltiples. Para Nasca et al<sup>64</sup> los partos múltiples representan una disminución del riesgo, aunque no significativa, que es mayor en las mujeres menores de 55 años (RR = 0,94) y algo menor (RR = 0,97) en las mayores de esa edad. Por el contrario, en el estudio de Hsieh et al<sup>65</sup> observan un incremento del riesgo en estas mujeres (RR = 1,2), y aunque globalmente no es significativo, sí lo es durante las 15 años siguientes a este tipo de parto (RR = 1,7). Nosotros no hemos podido valorar este hecho, ya que desconocemos este tipo de gestación tanto en los casos como en los controles.

### Edad del primer parto

Se ha señalado al hablar de la paridad que fue la edad temprana del primer parto uno de los primeros factores considerados como protectores de la enfer-

medad maligna de la mama. Han sido muchas las teorías e hipótesis que han tratado de explicar este mecanismo de protección. Moolgavcar et al<sup>66</sup> y Pike et al<sup>67</sup> consideran que la actividad mitótica del tejido mamario se inicia en la menarquía y se incrementa progresivamente hasta el primer embarazo, comenzando entonces a reducirse hasta la menopausia, aunque continúa posteriormente, pero a un nivel mínimo. Durante esta etapa proliferativa las células mamarías iniciadoras pueden sufrir mutaciones que posteriormente puedan transformarla en células malignas. Este primer embarazo temprano sería responsable de la reducción de esta proliferación celular.

Los estudios de Russo et al<sup>68-70</sup> sobre el desarrollo mamario, primero en ratas y después en mujeres, han puesto de manifiesto la activación de distintos genes en los lobulillos de la mama en relación al estado hormonal y reproductivo. La diferenciación o no de sus células les imprimiría unas características permanentes que serían refractarias o no a la carcinogénesis. Un primer embarazo tardío tendría un mayor riesgo, según estos autores, por ser éste el promotor, con sus elevados niveles de estrógenos, de unas células en los ductus terminales muy susceptibles a la iniciación de la carcinogénesis debido a su gran indiferenciación y actividad proliferativa.

Golditz<sup>71</sup> señala que incluso un primer parto precoz incrementa, aunque sea transitoriamente, el riesgo de padecer la enfermedad debido a esta indiferenciación de los lobulillos. Bruzzi et al<sup>72</sup> han señalado que el primer embarazo a término conlleva un incremento del riesgo temporal durante los 10 años siguientes, siendo más alto (RR = 2) durante los 3 primeros años. Lambe et al<sup>73</sup> también confirman este hecho; sin embargo, Kelsey et al<sup>74</sup> creen que estos resultados no son valorables, ya que el riesgo disminuye en las mujeres de más de 50 años que han tenido hijos, la mayoría de las cuales no han tenido un embarazo en los últimos 10 años. Tampoco han observado este efecto en los amplios estudios noruegos.<sup>38, 55</sup>

La edad media del primer parto en las mujeres con neoplasia de mama ha sido de 26,4 años, significativamente superior a la del grupo control con 25 años. Otros autores<sup>33, 35, 36, 61</sup> señalan edades medias en los casos que van de los 25,4 a los 27,8 años. Después de los 30 años han tenido su primer parto el 13,8% de los casos frente al 6,4% de los controles. Estudios españoles<sup>35, 37, 62</sup> refieren porcentajes de un primer parto después de los 30 años, que oscilan del

13,8 al 17,9%. Fuera de nuestro país<sup>38, 63</sup> un primer parto con 30 o más años tiene lugar entre el 5,4 y 10% de los casos; otros<sup>32</sup> observan hasta un 5,2% de mujeres cuya primiparidad fue después de los 35 años.

La nuliparidad y la edad tardía en el primer embarazo aumentan igualmente el riesgo de padecer la enfermedad. Varios trabajos epidemiológicos<sup>38, 41, 43, 53</sup> indican que la mujer que tiene su primer embarazo a término antes de los 20 años está expuesta la mitad de riesgo que la que no tiene hijos o los tiene pasados los 30 años. Ewertz et al<sup>45</sup> en un metaanálisis sobre los estudios en países nórdicos encuentran un RR = 1,5 en las mujeres con un primer parto pasados los 35 años en relación con las que lo tienen antes de los 20 años. Hsieh et al<sup>65</sup> indican que un primer parto a los 30 años tiene un RR = 1,5, y si éste es gemelar el RR = 2,3 pasados los 35 años el riesgo del primer parto sencillo es de 1,6 y del gemelar 4,6. Otros<sup>75</sup> refieren una disminución de un tercio del riesgo cuando la primiparidad tiene lugar antes de los 18 años. Nichols<sup>41</sup> señala que por cada año que se retrasa la edad del primer parto se incrementa el riesgo de padecer la enfermedad en un 3,5%.

En este estudio no resulta significativo el bajo riesgo (OR = 0,6) que tienen las mujeres con su primer parto antes de los 20 años al compararlas con el resto de mujeres con hijos. Sí que se observa una significativa disminución cuando las comparamos con las que lo han tenido pasados los 30 años (OR = 0,3) o con las nulíparas (OR = 0,4). Por el contrario, con la excepción de las mujeres con un primer parto entre los 20-25 años, a medida que aumenta la edad del mismo se incrementa el riesgo, siendo en nuestra casuística el mayor riesgo observado (OR = 3,6) a los 31-35 años.

Kvale y Heuch<sup>76</sup> indican que un primer parto con 35 o más años tiene el mismo riesgo que la nuliparidad, e incluso que una mujer con dos o tres partos si el último lo tiene después de los 35 años presenta más riesgo que las nulíparas. Nosotros desconocemos la edad del último parto de nuestras pacientes y controles, pero sí observamos que un primer parto tardío tiene mayor riesgo que la nuliparidad, aunque los resultados no son significativos (OR = 1,3).

En relación al estado hormonal, las mujeres que aún menstrúan se benefician algo menos que las menopáusicas de un primer parto temprano, siendo la primiparidad tardía (>30 años) más perjudicial en las premenopáusicas (OR = 3,9).

El incremento de riesgo de la primiparidad tardía ocurre tanto en las mujeres que tienen un solo hijo como en las que tienen varios, e incluso la multiparidad después de un primer parto tardío incrementa aún más el riesgo como señalan Kvale y Heuch.<sup>76</sup> En nuestro estudio el aumento del riesgo por la primiparidad pasados los 30 años es muy elevado (OR = 7,4) en las mujeres con más de tres partos.

Algunos autores<sup>77, 78</sup> consideran que el mayor riesgo de un primer parto tardío se produce en las mujeres de más de 50 años y en las menopáusicas. Nosotros, al estudiar este efecto en relación a la edad, observamos que en todas las edades se incrementa el riesgo, aunque en las menores de 40 años no resulta significativo y que el mayor riesgo (OR = 5,1) se observa en las mujeres de 50-59 años, disminuyendo después con la edad.

Woods et al<sup>79</sup> observan una edad más joven de padecer la enfermedad entre las mujeres que han tenido su primer parto temprano, y Lynch et al<sup>80</sup> encuentran una correlación positiva ( $p < 0,01$ ) entre la edad del primer parto y la edad al diagnóstico del cáncer de mama, incrementándose dicha edad al aumentar la edad del primer parto, hecho que no les resulta significativo en las mujeres con cáncer de mama hereditario.

Aunque no podemos en nuestro estudio referirnos a cáncer hereditario, observamos la misma correlación positiva y significativa entre la edad temprana del primer parto y la edad al diagnóstico de la enfermedad, y cuando existen antecedentes familiares la correlación también es positiva, con la particularidad de que la presentación de la enfermedad se hace en edades más jóvenes.

En nuestro trabajo la edad más joven en el diagnóstico del cáncer entre las que tienen una primiparidad precoz se produce en las que no lactan (49,7 años) y en las que tienen antecedentes familiares positivos (50,2 años). Por el contrario, la edad más tardía se observa en las que no tienen antecedentes (55,2 años) y en las que tuvieron una lactancia prolongada (61,6 años).

### Lactancia materna

Comenta Lipworth<sup>81</sup> en su revisión sobre la epidemiología del cáncer de mama un aforismo médico de 1926 que indicaba «que la mama que nunca ha realizado su función normal es más fácil que se vuelva cancerosa». Y señala al mismo tiempo que la hipóte-

sis de una disminución del riesgo en las mujeres que amamantan a sus hijos se hace consistente en los modelos de variación internacional de la incidencia de la enfermedad, que es más baja donde la lactancia es muy común y de larga duración.

Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha son contradictorios, desde los que no encuentran asociación alguna entre la lactancia materna y la disminución del riesgo<sup>27, 82-84</sup> hasta los que encuentran un efecto proteccionista definido, independiente de la paridad y edad del primer parto.<sup>85-89</sup>

Se han postulado varias teorías para explicar el posible efecto protector de la lactancia, desde la disminución de los niveles estrogénicos por el aumento de la prolactina<sup>90</sup> o, como señalan Adami et al,<sup>91</sup> de que una lactancia prolongada es indicativo de un sistema endocrino equilibrado, y por último, las teorías ya señaladas de Russo et al.<sup>68, 70</sup>

En nuestro estudio existe una mayor lactancia media en las mujeres del grupo control (26,9 meses vs 22,1 meses). Un 35,2% de las mujeres con cáncer no lactaron nunca frente al 22,2% del grupo control.

Los autores españoles consultados<sup>32, 33, 35, 37, 59, 62</sup> refieren unas cifras de no lactancia materna entre las mujeres con cáncer de mama, que oscilan del 12,1 al 49%. En otros estudios,<sup>63, 84, 87</sup> los porcentajes oscilan del 11,6 al 45,7%. González et al<sup>61</sup> indican una lactancia media de sus pacientes de 17,9 meses. Haagensen<sup>26</sup> señala entre los casos una media de 17,8 meses y entre los controles de 22,2 meses, cifras muy por debajo de la observadas por nosotros.

Las mujeres que no lactaron presentan un OR = 1,9 para padecer la enfermedad frente a las que sí lo hicieron. Los datos de Saiz et al<sup>39</sup> señalan para las mujeres que no lactaron nunca un RR = 2,8.

Yang et al,<sup>88</sup> tomando como referencia una lactancia de 2 o más meses, encuentran un RR = 1,3 en las que no lactaron nunca y un RR = 1,8 en las que lo hicieron 1 mes o menos, señalando que estos resultados solamente lo observan en las mujeres premenopáusicas. Layde et al,<sup>85</sup> sin embargo, indican un RR = 0,67 en aquellas mujeres que lactaron 2 o más años, ya fuesen premenopáusicas o menopáusicas.

En el estudio de Brinton et al,<sup>89</sup> realizado únicamente en mujeres premenopáusicas menores de 45 años, indican que solamente disminuye el riesgo significativamente cuando se produce una lactancia superior a las 30 semanas por hijo. Estos autores encuentran en las que lactaron 2 o más semanas un

RR = 0,87 y en las que lo hicieron 72 o más semanas un RR = 0,67, disminuyendo más dicho riesgo a medida que la mujer es más joven. Otros<sup>57</sup> indican que el riesgo disminuye cuando la lactancia es superior a los 12 meses y que esta disminución se incrementa en un 8% por cada 12 meses de lactancia.

En los trabajos de London et al,<sup>82</sup> tomando como referencia la no lactancia, solamente encuentran un RR = 0,98 en las que amamantaron 2 o más años, aunque hay que tener en cuenta en este estudio que tan sólo un 6% de los casos habían lactado 1 o más años. Lo contrario sucede en el trabajo de Tao et al,<sup>86</sup> en que dado el gran hábito de lactancia prolongada de las mujeres en China, donde el 50% de las mujeres lactan más de 3 años, encuentran una disminución de riesgo importante (RR = 0,36) en las que lo hicieron más de 10 años y menor (RR = 0,77) en las que lactaron de 3 a 5 años.

El estudio de Newcomb et al,<sup>87</sup> llevado a cabo en los EE. UU. sobre 5.434 casos y 7.563 controles, donde no lactaron el 45,7% de los casos y el 45,2% de los controles, encuentran que globalmente la lactancia no disminuye el riesgo significativamente (RR = 0,97) al compararlas con las que lactaron. Pero cuando estudian el estado hormonal encuentran en las premenopáusicas un RR = 0,78 y en las menopáusicas de 1,04.

La disminución significativa del riesgo que observan en las premenopáusicas es a partir de los 4-12 meses de lactancia (RR = 0,78), llegando a RR = 0,72 a las que lactaron más de 2 años. En relación a la edad en que comenzó la lactancia, encuentran muy significativo en las premenopáusicas, que a menor edad de inicio mayor disminución del riesgo (con menos de 20 años, un RR = 0,54), disminuyendo esta protección a medida que aumenta la edad, así en las que la comienzan la lactancia a los 30 o más años el RR = 1,3. Estos autores llegan a la conclusión que si las mujeres lactaran de 4-12 meses reducirían el cáncer premenopáusicos en el 11%, y si lo hicieran al menos durante 2 años esta reducción llegaría al 25% o más si la primera lactancia se hace en edades jóvenes.

En el análisis del riesgo de la no lactancia en relación a la edad de las mujeres se observa que las menores de 40 años que no lactan son las que tienen más riesgo; e inversamente, las más jóvenes son las que más disminuyen el riesgo cuando lactan. En relación al estado hormonal, tanto las premenopáusi-

cas como las menopáusicas que no lactaron nunca incrementan su riesgo respecto a las que sí lo hicieron, aunque el mayor riesgo lo presentan las primeras.

En función de la edad del primer parto, la disminución del riesgo por la lactancia es máxima en las mujeres de un primer parto temprano; las primíparas de 30 o más años no se benefician por la lactancia prolongada.

Existe una correlación lineal positiva entre los meses de lactancia y la edad de presentación de la enfermedad, aumentando esta última al incrementarse el número de meses de lactancia, hecho que se observa independientemente de la edad en que se tenga el primer parto, lo que demuestra la protección de la lactancia prolongada en edades jóvenes.

## RESUMEN

**Objetivo.** Analizar los factores reproductivos considerados de riesgo para padecer un cáncer de mama (nuliparidad, edad del primer parto, lactancia materna, etc.).

**Material y métodos.** Se realiza un estudio de casos-control en 877 mujeres diagnosticadas histológicamente de cáncer de mama y 877 controles apareados por edad. Se calcula el riesgo mediante los odds-ratios (OR) y su intervalo de confianza al 95%.

**Resultados.** Encontramos un mayor riesgo en las solteras frente a las casadas (OR = 1,89), que la nuliparidad presenta un OR = 1,64 en relación a las mujeres con hijos, y que un primer parto después de los 35 años tiene un riesgo elevado al compararlo con las que lo tienen antes de los 20 años (OR = 3,29). La lactancia superior a los 3 años presenta una protección (OR = 0,55) frente a las que no lactan.

**Conclusiones.** Consideramos que la actual disminución de la paridad y lactancia materna, así como el incremento del número de mujeres que tienen su primer parto en edades avanzadas, pueden ser responsables, junto con otros factores, del mayor aumento de cánceres premenopáusicos.

## REFERENCIAS

1. Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. The increasing incidence of breast cancer since 1982: relevance of early detection. *Cancer Causes Control* 1991;2:67-74.
2. Qualters JR, Lee NC, Smith RA, Aubert RE. Breast and cervical cancer surveillance, United State, 1973-1987. *MMWR CDC Surveill Summ* 1992;41:1-7.
3. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1993;43:7-26.
4. Holford TR, Roush GC, McKay LA. Trends in female breast cancer in Connecticut and the United States. *J Clin Epidemiol* 1991;44:29-39.
5. Keener B, Jubelirer SJ, German or, Haddy L. The West Virginia Cancer Registry: historical development and preliminary results. *W V Med J* 1995;91:144-6.
6. Garfinkel L, Boring CC, Heath CW Jr. Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994;11:222-7.
7. Simon MS, Lemanne D, Schwartz AG, Martino S, Swanson GM. Recent trends in the incidence of *in situ* and invasive breast cancer in the Detroit metropolitan area (1975-1988). *Cancer* 1993;71:769-74.
8. McWorter WP, Eyre HJ. Impact of mammographic screening on breast cancer diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:153-4.
9. White EW, Lee CY, Kristal AR. Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1546-52.
10. La Vecchia C, Negri E, Bruzzi P, Franceschi S, Bucchi L, Parazzini F. The impact of mammography on breast cancer detection. *Ann Oncol* 1993;4:41-4.
11. Liff JM, Sung JF, Chow WH, Greenberg RS, Flanders WD. Does increased detection account for the rising incidence of breast cancer? *Am J Public Health* 1991; 81:462-5.
12. Viñes JJ, Del Castillo A, Fernández F, Domínguez A, Caorandí MB, et al. Situación epidemiológica del cáncer femenino. Criterios para una acción médico-preventiva. *Anales Epidemiol* 1982;17:131-47.
13. Bernal Pérez M. Tasas de incidencia de cáncer en España durante la década 1978-1987. *Oncología* 1992; 15:89-96.
14. Viladiu P, Izquierdo A, Cerdón F. Epidemiología del cáncer de mama. *Atención Primaria* 1992;10:49-51.
15. Ruiz JM, Sanz JM, Alfaro J, Horndler C, García-Pérez MA, Rodríguez-Manzanilla L. Tendencias neoplásicas del aparato genital femenino. *Clin Invest Gin Obst* 1992;19:396-403.
16. Zubiri A, Cuchí T, Abadía MJ. Estadística oncológica de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer, 1993. Madrid: De G. Palma; 1995.
17. Esteve J, Kricke A, Ferlay J, Parkin DM. Facts and figures of cancer in the European Community. Lyon: International Agency for Cancer Research; 1993
18. Conde Olasagasti JL, González Enríquez J. Cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid: Inst Salud Carlos III; 1995.
19. Martín-Moreno J; Gorgojo L; Guillén J; Damián-Moreno J; Delgado M; Gálvez-Vargas R. Geographic variation of secular trends of breast cancer mortality in Spain. *Neoplasma* 1993;40:63-8.
20. Donado J, Nieto C, Velasco A, Gili M. Mortalidad por cáncer de mama en mujeres: España 1951-1984. *Oncología* 1992;15:140-8.
21. García Arcal MD, Pollán Santamaría M, López-Abente G. Mortalidad por cáncer de mama en la Comunidad Europea (1970-1985). *Med Clí (Barc)* 1994;102:125-8.
22. Torner Gracia J, Cuzick J. Prevención farmacológica del cáncer de mama con tamoxifen. Revisión del tema. *Rev Senología y Patol Mam* 1995;8: 33-42.
23. Fabián CJ, Kimler BF. Chemoprevention of breast cancer. *Breast J* 1997;3:220-6.

24. Trichopoulos D, Lipworth L. *Epidemiología y medicina*. Orgyn 1997;3:44-7.
25. Rothman KJ. *Epidemiología moderna*. Madrid: Díaz de Santos; 1987. p. 74-9.
26. Haagensen CD. *Enfermedades de la mama*. Buenos Aires: Edit. Beta, SL; 1979. p. 381-515.
27. MacMahon B, Cole PH, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst* 1973;50: 21-42.
28. Clemmensen J, Nielsen A. The social distribution of cancer in Copenhagen, 1943-47. *Br J Cancer* 1951;5: 159.
29. Lilienfeld AM. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 1956;9:927-34.
30. Murrell TG. The potential for oxytocin (OT) to prevent breast cancer: a hypothesis. *Breast Cancer Res Treat* 1995;35:225-9.
31. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53:538-49.
32. Junceda E, Alfaro L, Lequerica J, Rodríguez JM, Fernández JC. *Epidemiología y análisis casuístico del cáncer de mama en Asturias*. Estudio de 508 casos. *Progr Obstet Ginecol* 1981;24:145-53.
33. Martín JC, Cruz JJ, Gómez A, Sánchez P, Fonseca E, De Portugal J. *Epidemiología descriptiva del cáncer de mama en la provincia de Salamanca*. *Neoplasia* 1988;5:92-6.
34. Herruzo AJ, Menjón S, Calero F, Fernández-Cid A, Guerra JM, Inocente JM, Izquierdo M, Junceda E, et al. *Cáncer de mama*. *Epidemiología y tratamiento*. Estudio de la Sección de Patología Mamaria de la Asociación Ginecológica Española. *Prog Obstet Ginecol* 1992;35:372-82.
35. López Delgado ME, Candela Bombín MT, Del Bosque Lesmes M, Martínez Nieto RM, et al. Estudio descriptivo del cáncer de mama en Cantabria. *Toko-Gin Práct* 1994;53:12-20.
36. García-Valdecasas R, Pérez Mellado A, Marín Herlinger R, Valenzuela M, Casaus A, et al. Estudio epidemiológico en el cáncer de mama. *Toko-Gin Práct* 1987;46:397-403.
37. Martínez de la Ossa R, Barrena Gordón J. El cáncer de mama en Andalucía Occidental. Estudio clínico-epidemiológico. *Toko-Gin Práct* 1996;55:298-310.
38. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvale G. Breast cancer incidence before age 55 in relation to parity and age at first and last births: a prospective study of one million Norwegian women. *Epidemiology* 1994;5:604-11.
39. Saiz C, Cortina P, Gil A, Zaragoza R, Cortés C. Cáncer de mama: investigación epidemiológica retrospectiva de casos y controles. *Clin Invest Gin Obst* 1989;16:97-102.
40. Kelsey JL, Grammon MD. Epidemiology of breast cancer. *Cancer J Clin* 1991;41:146-65.
41. Nichols DH. The epidemiologic characteristic of breast cancer. *Clinical Obstet Gynecol* 1994;37:925-32.
42. Rao DN, Ganesh B, Desai PB. Role of reproductive factors in breast cancer in a low-risk area: a case-control study. *Br J Cancer* 1994;70:129-32.
43. Hirayama T. *Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama*. En: Díaz-Faes J et al, eds. *Cáncer de mama*. Avances en diagnóstico y tratamiento. León: Edit. Díaz-Faes; 1990. p. 20-38.
44. MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970; 43:209-21.
45. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO. Age at first birth: parity and risk of breast cancer; a meta-analysis of eight studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46:597-603.
46. Helmrich SP, Shapiro S, Rosenberg Y. Risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 1983;1:35-45.
47. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995;72:480-4.
48. Adami HO. Reproductive history and risk of breast cancer. *Cancer* 1978;41:747-53.
49. Kvale G, Heuch I, Eide GE. A prospective study of reproductive factors and breast cancer. I: Parity. *Am J Epidemiol* 1987;126:831-41.
50. Kvale G. Reproductive factors in breast cancer epidemiology. *Acta Oncol* 1992;31:187-94.
51. Janerich DT, Thompson WD, Mineau GP. Maternal pattern of reproduction and risk of breast cancer in daughters: results from the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1634-9.
52. Gomes AL, Guimaraes MD, Gomes CC, Chaves IG, et al. A case-control study of risk factors for breast cancer in Brazil, 1978-1987. *Int J Epidemiol* 1995;24:292-9.
53. MacMahon B, Purde M, Cramer D, et al. Association of breast cancer risk age at first and subsequent births: a study in the population of the Estonian Republic. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:10035-8.
54. Paymaster JC, Gangadharan P. Some observations on the epidemiology of cancer of breast women of western India. *Int J Cancer* 1972;10:443-50.
55. Vatten L, Kvinnsland S. Pregnancy-related factors and risk of breast cancer in prospective study of 29,981 norwegian women. *Eur J Cancer* 1992;28:1148-53.
56. Pathak DR, Speizer FE, Willett WC, Rosner B, Lipnick RJ. Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis. *Int J Cancer* 1986;37:21-5.
57. Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC. Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility, Costa Rica 1984-85. *Int J Cancer* 1987;40:747-54.
58. García Alba M, García Fantini M, García Fantini M. Screening del cáncer de mama en el valle de Lemos. *Toko-Gin Práct* 1988;47:183-9.
59. Saiz Sánchez C, Cortés Vizcaíno F, Jiménez Fernández, Beneyto Castelló F. *Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama*. Estudio descriptivo de 385 casos. *Toko-Gin Práct* 1989;48:387-93.
60. Senra A, Palmeiro R, García-Blanco P. Factores de riesgo en cáncer de mama de mujeres postmenopáusicas: menarquía, menopausia, nuliparidad y número de hijos. *Neoplasia* 1992;8:95-7.
61. González JV, Ramón y Cajal JM, Cruz E, Nogues J, Aragón MA, Conte MP. Cáncer de mama en el alto Aragón. Aspectos epidemiológicos. *Rev Senología y Patol Mam* 1993;6:87-90.
62. Fragueta Mariña JA, Sogo Manzano C, Acea Nebril B, Blanco Freire N, Parajó Calvo A, et al. Valoración de los factores de riesgo en el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1993;6:186-90.
63. You-Sah K, Koo-Jeong K. Risk factors for breast cancer: a case-control study from Taegu, Korea. *Breast J* 1997;3:120-6.
64. Nasca PC, Weinstein A, Baptiste M, Mahoney M. The

- relation between multiple births and maternal risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992;136:1316-20.
65. Hsieh CC, Goldman M, Pavia M, Ekblom A, Petridou E, Adami HO, Trichopoulos D. Breast cancer risk in mothers of multiple births. *Int J Cancer* 1993;54:81-4.
  66. Moolgavkar SH, Day NE, Stevens RG. Two stage model for carcinogenesis: epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:59-69.
  67. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. Hormonal risk factors, breast tissue age, and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983;303:767-70.
  68. Russo J. Desarrollo mamario y cáncer. Comunicación al XXIII Symposium Internacional sobre Mastología: Cáncer de Mama. Barcelona; noviembre 1996.
  69. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:5-73.
  70. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:353-64.
  71. Colditz GA. Epidemiology of breast cancer. Findings from the nurses' health study. *Cancer* 1993;71(Suppl 4):1480-9.
  72. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, Decarli A, Palli D, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J* 1988;297:1096-8.
  73. Lambe M, Hsieh CC, Trichopoulos D, et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
  74. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:7-16.
  75. Juret P, Covelle A, Brune D. Age at first birth. An equivocal factor in human mammary carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1974;10:591-9.
  76. Kvale G, Heuch I. A prospective study of reproductive factors and breast cancer. II: Age at first and last birth. *Am J Epidemiol* 1987;126:842-50.
  77. Kampert JB, Whittemore AS, Pattenberg RS Jr. Combined effects of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988;128:962-79.
  78. Cuzick J. Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. *Rev Cáncer Endocrino-Dependiente*. Madrid: Ergon, SA, 1987. p. 7-12.
  79. Woods KL, Smith SR, Morson JM. Parity and breast cancer: evidence of dual effect. *Br Med J* 1980;281:1349-50.
  80. Lynch HT, Marcus JN, Watson P, Lynch J. Cáncer de mama familiar, síndromes familiares de cáncer y predisposición al cáncer de mama. En: Bland KI, Copeland EM, eds. *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Buenos Aires: Panamericana; 1993. p. 342-77.
  81. Lipworth L. Epidemiology of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:7-30.
  82. London SJ, Golditz GA, Stampfer MJ, et al. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1990;132:17-26.
  83. Kvale G, Heuch I. Lactation and cancer risk: is there a relation specific to breast cancer? *J Epidemiol Commun Health* 1987;42:30-7.
  84. Thomas DB, Noonan EA, and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and prolonged lactation. *Int J Epidemiol* 1993;22:619-26.
  85. Layde PM, Webster LA, Baughmann LA, et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1989;42:963-73.
  86. Tao SC, Yu MC, Ross RK, et al. Risk factors for breast cancer in chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988;42:495-8.
  87. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:81-7.
  88. Yang CP, Weiss NS, Band PR, Gallagher RP, White E, Daling JR. History of lactation and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1993;138:1050-6.
  89. Brinton LA, Potischman NA, Swanson CA, Schoenberg JB, Coates RJ, et al. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 1995;6:199-208.
  90. Marchant DJ. Breast cancer: risk factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:561-86.
  91. Adami HO, Adams G, Boyle P. Breast cancer etiology. *Int J Cancer* 1990;5(Suppl):22-39.