

Los factores de riesgo reproductivos reportados internacionalmente en el desarrollo de cáncer de mama no se observan en las pacientes mexicanas

Herrera-González NE¹, Hernández-Ruiz A²

Resumen

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres a escala mundial. La génesis de este padecimiento se le atribuye a factores de riesgo reportados en la literatura médica internacional, entre ellos se encuentran la nuliparidad, la edad materna avanzada, etcétera. Sin embargo, es notorio que estos factores no son observados en algunas poblaciones, como es el caso de la mexicana. Se salen de la tangente aquellos factores de riesgo que involucran una menarquia temprana, menopausia tardía, edad materna avanzada y la nuliparidad. Existen pocos estudios nacionales que documentan lo anterior, por lo cual se hizo esta revisión y se comparó con lo reportado internacionalmente.

PALABRAS CLAVE: nuliparidad, menarquia temprana, menopausia tardía, edad materna avanzada.

Rev Esp Méd Quir. 2017 Jan;22(1):28-36.

International reported reproductive risk factors for breast cancer, are not present in the female Mexican population.

Herrera-González NE¹, Hernández-Ruiz A²

Abstract

Today, breast cancer has become the most frequent cancer among women. The genesis of this disease is related to well known risk factors reported in international Medical Journals. Nevertheless, it is worth noting that those mentioned as causative for breast cancer in these studies are not always present in all group populations. For example, certain risk factors such as early menarche, late menopause, advanced maternal age and nulliparity do not seem to be present in our population. There are only a few national studies regarding other risk factors associated to breast cancer than those reported in international journals. The following review is a comparison between the national and international studies of what has been published on risk factors that may develop breast cancer.

KEYWORDS: nulliparity; early menarche; late menopause; advanced maternal age

¹PhD. Jefe del Laboratorio de Oncología Molecular. Sección de Posgrado e Investigación, ESM, IPN.

²Pasante de Medicina, ESM, IPN.

Recibido: marzo 2016

Aceptado: julio 2016

Correspondencia

Dra. Norma Estela Herrera González
neherrera@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Herrera-González NE, Hernández-Ruiz A. Los factores de riesgo reproductivos reportados internacionalmente en el desarrollo de cáncer de mama no se observan en las pacientes mexicanas. Rev Esp Med Quir. 2017;22(1):28-36.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto de países en desarrollo como del primer mundo. Las condicionantes que han favorecido al aumento en su incidencia son diversas, entre ellas destacan la adopción de modos de vida occidentales (como el consumo de comidas rápidas, de bebidas altamente calóricas, etcétera), el incremento en la urbanización y el aumento en la esperanza de vida.^{1,2} En los países en desarrollo como el nuestro, el diagnóstico de esta enfermedad se realiza generalmente en estadios tardíos. Aunado a esto, en algunos sitios de nuestro país este retraso en el diagnóstico se debe, en parte, a las ideologías y tabús de las pacientes.

FACTORES DE RIESGO REPORTADOS INTERNACIONALMENTE

Los factores de riesgo establecidos en el desarrollo de cáncer de mama han sido ampliamente estudiados. Entre estos encontramos una mezcla de factores hormonales, reproductivos, tóxicos, y genéticos. Se ha reportado que la edad de la mujer es uno de los factores de riesgo más relevantes, ya que la incidencia aumenta progresivamente con la edad de la mujer.³ Los antecedentes genéticos elevan el riesgo de cáncer de mama de tipo familiar, sobre todo cuando existen mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA1, BRCA2 y p53 (**Figura 1**). Cuando se presenta una mutación en alguno de estos genes, se estima que este grupo de mujeres tiene 57% de probabilidades de desarrollar esta afección.⁴ Sin embargo, el cáncer de mama tipo familiar representa únicamente de 5 a 10% de los diagnósticos de dicha enfermedad,⁵ a diferencia del tipo esporádico que representa 90% de la incidencia. El cáncer de mama hereditario generalmente presenta factores de pronóstico más severos: se presenta a edades más tempranas, tienen un mayor grado

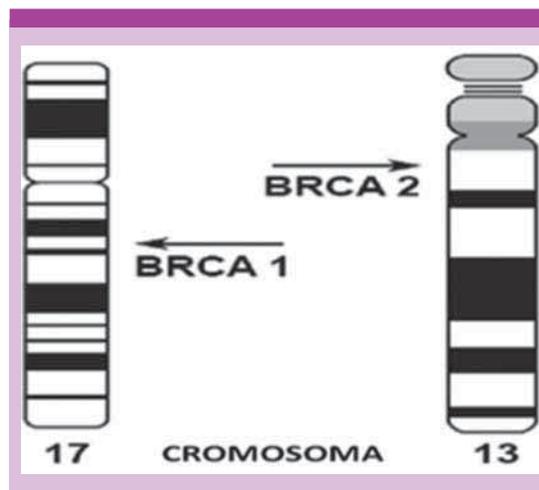


Figura 1. Ubicación cromosómica de los genes supresores de tumores BRCA1 y 2. Se estima que las pacientes que presentan mutaciones en estos genes representan únicamente de 5 a 10% de los diagnósticos de cáncer de mama. Imagen tomada de: www.medscape.com (Cancer Control 2004. Lee Moffitt. Cancer Center and Research Institute, Inc.).

histológico, hay ausencia de receptores hormonales, presentan aneuploidia y alta expresión de marcadores de proliferación. No obstante, hay estudios que muestran que ambos tipos de paciente (aquellas con cáncer esporádico y aquellas con mutaciones en los genes BRCA 1 y 2) tienen supervivencia similar.⁶

Los factores hormonales involucran una mayor exposición a los estrógenos (en concentración y en tiempo) y esta situación se presenta cuando la paciente tiene una menarquía temprana o una menopausia tardía (**Figura 2**). Los factores hormonales se vinculan con la teoría estrogénica, la cual indica que a un mayor período y cantidad de estrógenos en la vida de la mujer, la probabilidad de desarrollar cáncer de mama se incrementa. Las pacientes con menarquía temprana, al tener un inicio precoz de los ciclos ovulatorios, son un grupo con mayor tiempo de exposición a estrógenos.⁷

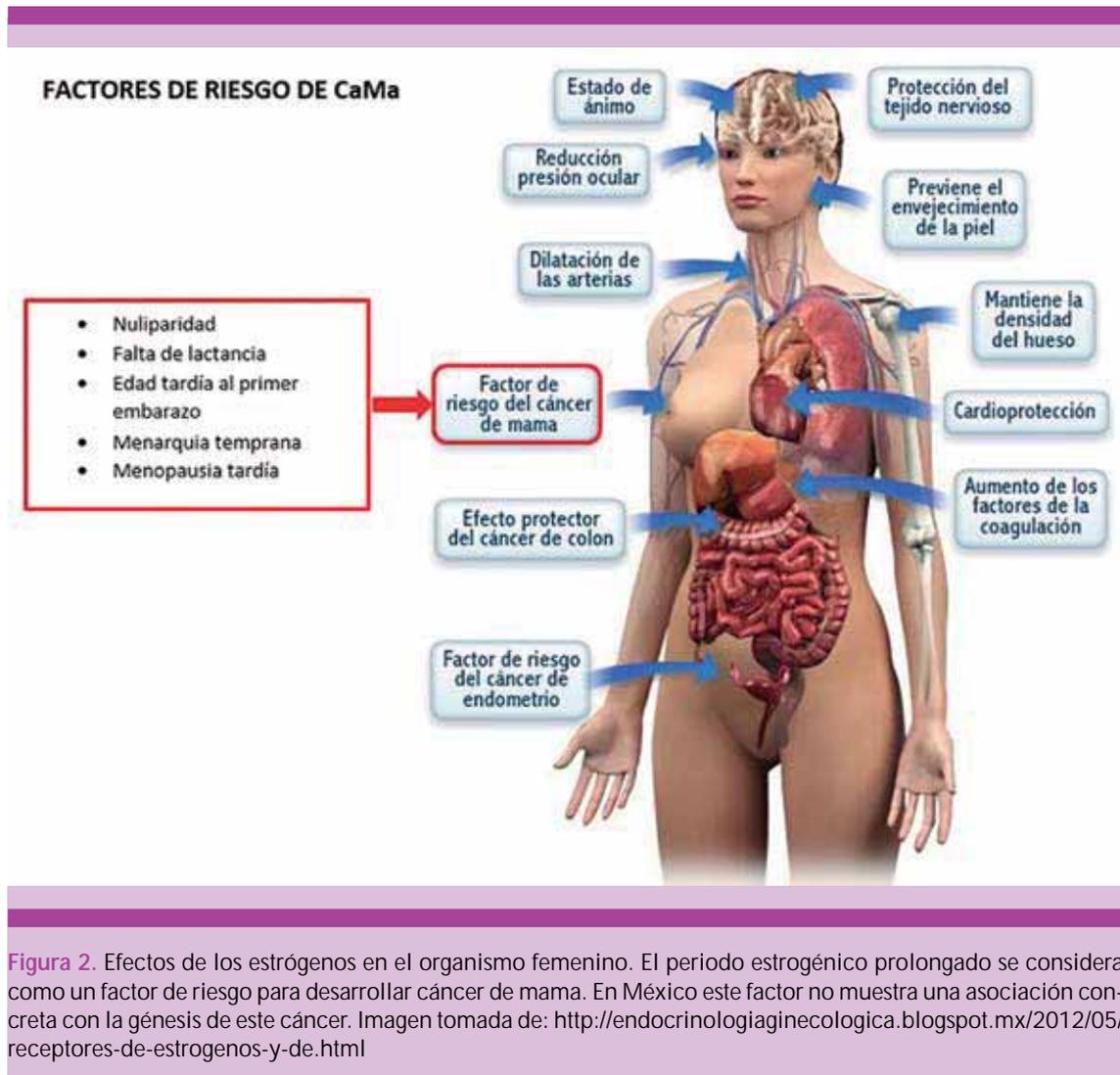


Figura 2. Efectos de los estrógenos en el organismo femenino. El periodo estrogénico prolongado se considera como un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama. En México este factor no muestra una asociación concreta con la génesis de este cáncer. Imagen tomada de: <http://endocrinologiaginecologica.blogspot.mx/2012/05/receptores-de-estrogenos-y-de.html>

Con base en lo documentado, gran parte de la variabilidad de las tasas de incidencia entre los distintos países se ha atribuido a diferencias en estilos de vida, factores genéticos y a diversos factores que se relacionan con la exposición a estrógenos exógenos a lo largo de la vida de una mujer.² El mecanismo de carcinogénesis inducido por los estrógenos incluye la producción de metabolitos genotóxicos y mutagénicos. Los metabolitos hidroxilados del estradiol pueden ser oxidados para formar semiquinonas y quinonas, que comparten muchas propiedades con los

agentes químicos carcinogénicos.⁸ Estos agentes estimulan el crecimiento tisular y favorecen la génesis del cáncer de mama.⁹

En cuanto a los factores reproductivos se ha documentado que la nuliparidad, el uso de anticonceptivos y una edad avanzada en el primer parto, son los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo del cáncer de mama.¹⁰ Debido a que las mujeres nulíparas no experimentan la diferenciación irreversible de las células de la glándula mamaria, son más

susceptibles a la transformación neoplásica y por lo tanto, tienen mayor riesgo.¹¹ En un embarazo a término, el epitelio mamario desarrolla un proceso completo e irreversible de diferenciación y maduración en la preparación para la lactancia. Cuando se interrumpe un embarazo, el epitelio mamario expuesto a altos niveles de estrógeno no experimenta un proceso completo de maduración y hay mayor riesgo de presentar mutaciones, las cuales pueden no ser reparadas, conduciendo a una transformación maligna.¹²

Un metanálisis realizado en países nórdicos reportó que nuliparidad, una edad avanzada en el primer embarazo o una baja paridad son factores definitivos en el riesgo a desarrollar cáncer de mama.¹³ En estudios epidemiológicos de Estados Unidos se ha concluido que las mujeres que tienen su primer embarazo a los 30 años o más presentan de 2 a 5 veces más riesgo que aquellas cuyo primer embarazo a término ocurrió a los 18 años.¹⁴ A la inversa, la edad temprana de la madre en el primer embarazo a término y una mayor paridad son factores que muestran un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Esta fue la conclusión a la cual llegaron Pathak y su grupo en un estudio con población afroamericana y blanca en ese país.¹⁵

La lactancia breve o la falta de lactancia favorecen los mecanismos de éxtasis canaliculares e hipoplasias mamarias, así como una disminución de la prolactina sérica, la cual estimula la actividad hormonal estrogénica sobre las mamas elevando de esta manera las probabilidades de cáncer de mama.¹⁶ Ya que la lactancia es un factor de riesgo modificable, las mujeres embarazadas deberían de ser fomentadas a amamantar con la intención de mantener reducidos los factores de riesgo.¹⁷

Se ha documentado una asociación entre el uso de hormonas exógenas, como los anticonceptivos o la terapia de remplazo hormonal, con

el desarrollo de cáncer de mama. No obstante, aún existe controversia ya que algunos estudios demuestran esta asociación y otros no.^{18,19} El mecanismo de acción por el que los estrógenos se vinculan con un mayor riesgo se debe a la estimulación del tejido mamario anormal; es decir que actúan como mitógenos; por lo tanto, su acción es más de promoción que de iniciación. Se ha observado que la terapia de remplazo hormonal aumenta la densidad y la nodularidad mamaria de 10 a 70% y esta densidad se incrementa aún más cuando las pacientes reciben terapias hormonales combinadas, es decir estrógenos más progesterona.²⁰

Un estudio realizado con 75,000 mujeres americanas posmenopáusicas reportó que la edad, la paridad, la historia familiar y el uso de terapia hormonal están relacionados directamente con el desarrollo de cáncer de mama. Una menarquia temprana (<12 vs. 16 años o más: RR = 0.81, 95% CI: 0.65–1.02) o una menopausia tardía (55 años o más vs. <45: RR = 1.29, 95% CI: 1.03–1.62) no muestran riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Concluyen que las asociaciones entre este cáncer y las edades de menarquia o de menopausia, así como la obesidad pueden cambiar dependiendo de los factores demográficos.¹⁸

Danaei y sus colaboradores han estimado la contribución de diversos factores de riesgo modificables a la carga global del cáncer de mama, exceptuando los factores reproductivos. Los autores concluyen que 21% de las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al sobrepeso, la obesidad, la falta de actividad física y al consumo de alcohol. Esa proporción fue mayor en los países de ingresos económicos altos (27%) y los factores más importantes fueron el sobrepeso y la obesidad. En los países de ingresos económicos bajos y medios, la proporción de cánceres de mama atribuibles a esos factores de riesgo fue de 18%

y, de este último porcentaje, la falta de actividad física fue el factor más importante (10%).²¹

Se observa que la mayoría de los estudios de países del primer mundo coinciden en los factores de riesgo que se asocian con el desarrollo de cáncer de mama. Es importante mencionar que se presentan casos de mujeres que lo desarrollan sin tener ningún factor de riesgo y a la inversa: mujeres que presentan todos estos factores de riesgo y nunca lo desarrollan. En los países de primer mundo sólo en 40% de los casos existe algún factor identificable.²²

EPIDEMIOLOGÍA DE MÉXICO

En México existen varias fuentes de información. A partir del 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna. En el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas los nuevos casos diagnosticados en el año 2006 fueron 13,706. La mayoría de las mujeres se encontraba entre los 40 y 59 años y se diagnosticaron en etapa avanzada.²³

De acuerdo al Globocan de 2012 México tuvo 20,444 nuevos casos, lo cual representa una incidencia de 35.3 por 100,000. La mortalidad reportada en México fue de 5,680.²⁴ De acuerdo con el Inegi la mortalidad de esta afección fue de 5,613 para el año 2012.²⁵ El riesgo de una mujer mexicana, de desarrollar cáncer de mama durante su vida es de 2.9% comparado con 4.27% para Latinoamérica y 7.14% para mujeres de países desarrollados.²⁶

Un estudio realizado en población mexicana estimó que una proporción de 90% de las pacientes reconocen por autodiagnóstico algún síntoma o signo del cáncer de mama.²⁷ Las mujeres con menor estrato socioeconómico son el grupo más susceptible a presentar la enfermedad en fase tardía.²⁸ En México su incidencia y

mortalidad aumentaron a partir de la década de 1950, siendo las áreas urbanas las que presentan mayor incidencia.²⁹

EDAD DE LA MENARQUIA

Lujan Irastorza y sus colegas reportaron que la menarquia temprana es un factor de riesgo para cáncer de mama.³⁰ Por otro lado, existen estudios nacionales que manifiestan lo contrario. En contraposición con lo anterior, un estudio de casos y controles de Torres Mejía no observó relación de relevancia estadística entre la edad de la menarquia y el riesgo de cáncer de mama.³¹ López-Carrillo y su equipo encontraron que tanto las mujeres cuya menarquia tuvo lugar entre los 8 y los 12 años, como aquellas en las que apareció después de los 14 años, tenían la misma posibilidad de desarrollar cáncer de mama.³² Esto no sólo fue reportado en México, en Colombia se encontró que la edad de la menarquia fue la misma para las mujeres con cáncer de mama en comparación con los controles.³³ Otro estudio, de Aguilar Cordero y sus colaboradores, analizó las edades de menarquia, menopausia y primer embarazo, número de gestas, lactancia y otras variables como estilo de vida, consumo de alcohol, tabaco y sedentarismo; se encontró que la mayor parte de las pacientes no tenía ninguno de los factores de riesgo reportados internacionalmente (**Figura 3**). Por otro lado, el grupo control presentaba edades de menarquia y menopausia semejantes a las de las pacientes con cáncer de mama (**Figura 4**).³⁴

EDAD DE LA MENOPAUSIA

La edad tardía de la menopausia (55 años) expone a la mujer a un mayor número de ciclos ovulatorios y, por lo tanto, a más años de exposición a estrógenos endógenos.⁷ Ortiz-Mendoza observó, en pacientes con cáncer de mama, que sólo 4.5% de los casos presentó la menopausia después de los 52 años, en comparación con los controles

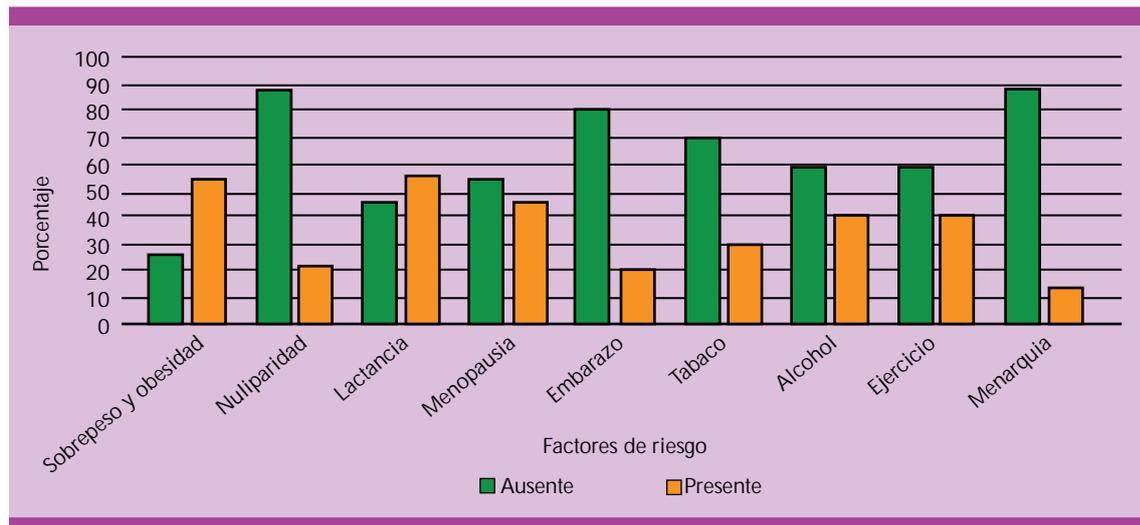


Figura 3. Factores de riesgo en las mujeres con cáncer de mama. Tomado de M. J. Aguilar Cordero, M. Neri Sánchez, et al. Factores de riesgo como pronóstico de padecer CaMa en un estado de México. 2012.

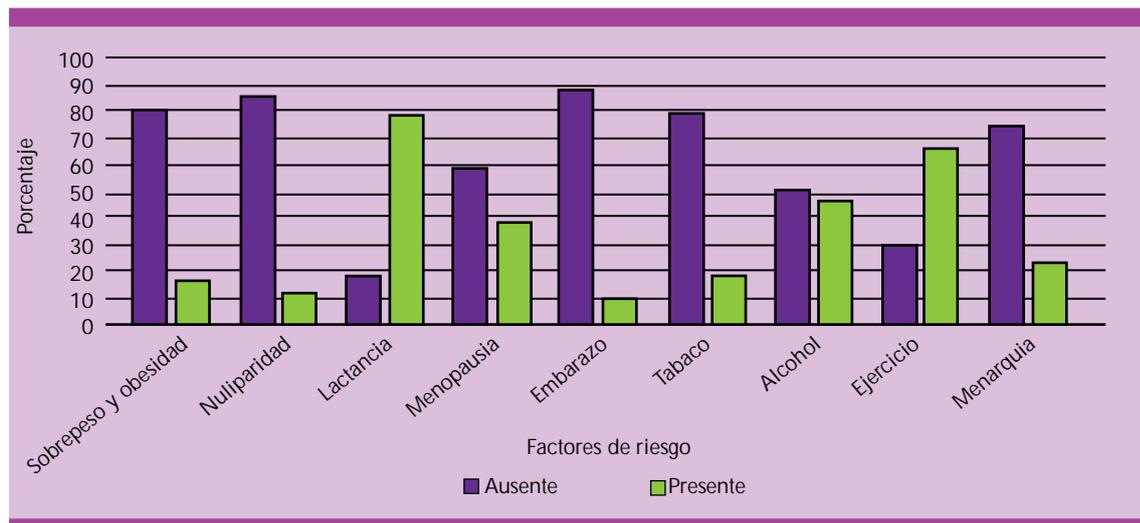


Figura 4. Factores de riesgo presentes en las mujeres del grupo control. Tomado de M. J. Aguilar Cordero, M. Neri Sánchez, et al. Factores de riesgo como pronóstico de padecer CaMa en un estado de México. 2012.

(2.2%); la diferencia no tuvo relevancia estadística.²⁹ De igual modo, López-Carrillo y su grupo reportaron que no hubo diferencia estadísticamente significativa (RM = 1.1; IC 95%: 0.41-2.91) entre una menopausia natural después de los 49

años y una menopausia antes de los 45 años.³² Aunado a estos datos, el estudio previamente mencionado de Aguilar Cordero, reportó que la edad de la menopausia tardía no tiene correlación con el desarrollo de cáncer de mama.³⁴

EDAD AL PRIMER EMBARAZO DE TÉRMINO

El primer embarazo se vincula con una elevada división celular mamaria, seguida por la diferenciación terminal del tejido glandular. Esto representa un doble efecto: un incremento transitorio del riesgo de cáncer de mama debido a la mayor división celular y, por otro lado, un efecto protector prolongado debido a la diferenciación celular terminal e irreversible de las células. Se propone que este incremento transitorio del riesgo es mayor cuando se tiene a su primer recién nacido a una edad más avanzada, dado que las células maduras tienen una mayor probabilidad de sufrir daño genético que las jóvenes.¹⁰ En un estudio de casos y controles de base poblacional, llevado a cabo en 1996, se observó un mayor riesgo de cáncer de mama conforme se incrementaba la edad del primer embarazo (p de tendencia < 0.005).³⁵ López-Carrillo y sus colaboradores señalan que las mujeres que tuvieron el primer embarazo de término después de los 29 años tuvieron casi el doble de posibilidades de desarrollar cáncer de mama en comparación con aquellas que lo tuvieron antes de los 20 años (RM = 1.91; IC 95%: 1.12-3.24).³² En otro estudio mexicano de casos y controles, de Ortiz-Mendoza, la edad del primer embarazo de los casos ocurrió más tarde (25.8 años; DE \pm 6.4) en comparación con los controles (23.3 años; DE \pm 5) y la diferencia tuvo relevancia estadística (p = 0.01).²⁹ Sin embargo, en Colombia, la edad del primer parto no se relacionó de manera significativa con el desarrollo de cáncer de mama.³³

NULIPARIDAD

Lujan Irastrorza y sus colegas, en un estudio descriptivo de 162 mujeres con cáncer de mama, reportó que la nuliparidad se correlaciona con el cáncer de mama a edad temprana (menos de 45 años);³⁰ en contraste, un estudio de Ortiz Mendoza no encontró diferencias significativas con respecto a la nuliparidad.²⁹ En un número

significativo de estudios llevados a cabo en nuestro país la nuliparidad no ha sido un factor de riesgo en la génesis del cáncer de mama.

LACTANCIA COMO FACTOR PROTECTOR

Se ha sugerido que un mayor número de meses de lactancia se vincula con una disminución en el riesgo a desarrollar cáncer de mama. El retraso en el restablecimiento de la ovulación, y por ende la disminución de las concentraciones de estrógenos y progesterona, se ha propuesto como un posible mecanismo de protección mediante la lactancia materna.⁷ Se sabe que concentraciones altas de prolactina conducen a mayor riesgo; la prolactina es una hormona fundamental para la producción de leche y la diferenciación epitelial de la mama. Existen estudios en los cuales se han reportado niveles altos de prolactina en las hijas de pacientes con cáncer de mama y en mujeres premenopáusicas con historia familiar de éste.³⁶

Las publicaciones de Brasil, Colombia, Perú y México han mostrado una disminución del riesgo de cáncer de mama en relación con la lactancia materna. Por ejemplo en México: en un estudio de casos y controles de base poblacional se observó una razón de momios de 0.47 (IC 95%: 0.27-0.83) cuando se comparó a los casos que notificaron lactancia de 12 a 24 meses con las que nunca amamantaron. En un estudio colombiano se identificó una prevención debido a la lactancia de 0.10 (IC 95%: 0.01-1) para las mujeres que amamantaron de uno a 24 meses, que adquirió relevancia estadística cuando la duración de la lactancia fue mayor de 24 meses (RM = 0.05; IC 95%: 0-0.07). Para validar esto Ortiz Mendoza y Galván Martínez²⁹ efectuaron un estudio del año 2001 al 2003, donde evaluaron a mujeres con diagnóstico de cáncer de mama. Como controles, al azar, se escogieron mujeres de la misma edad sin enfermedad mamaria neoplásica maligna. En estas pacientes se analizaron las edades de me-

narquia, menopausia natural y primer embarazo a término, el número de embarazos a término, el tiempo de amamantamiento (acumulado), los antecedentes familiares de cáncer de mama en primero o segundo grados y los antecedentes familiares (en primer y segundo grados) de otros tipos de cáncer. Sólo se observaron diferencias significativas con respecto a la edad del primer embarazo (después de los 30 años de edad). El autor dividió a su población en dos grupos con base en la edad a la cual fueron diagnosticadas, un grupo con las pacientes diagnosticadas antes de los 50 años y otro después de los 50 años. Los datos obtenidos del primer grupo de casos señalan diferencias significativas, como factores protectores al desarrollo de cáncer de mama, únicamente en el período de lactancia acumulada y en las lactancias con periodos mayores de 12 meses. En el grupo de los casos de 50 años de edad o más no hubo diferencia significativa cuando fue analizada la población de casos en general.

DISCUSIÓN

En esta revisión se presentan diferentes estudios realizados en pacientes mexicanas y latinoamericanas y demuestran una falta de presencia de varios de estos factores reproductivos en la génesis del cáncer de mama en pacientes mexicanas. La teoría estrogénica, asociada con los factores reproductivos, parece no tener una relación objetiva con el cáncer de mama en nuestra población, pero este es un tema de mucha controversia que va en contraposición con lo que se reporta en la literatura internacional. Para poder validar lo expuesto anteriormente es necesario llevar a cabo más estudios epidemiológicos elaborados específicamente con la intención de centrar nuestro interés en descubrir qué otros factores marcan coincidencia en una relación estrecha con la génesis del cáncer de mama, específicamente, en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Risk factors for breast cancer in postmenopausal Caucasian and Chinese-Canadian women. Tam CY, Martin LJ, Hislop G, Hanley AJ, Minkin S. Boyd NF. 2011, *Nutr Cancer*, pp. 63(5):687-98.
2. Comparative study of breast cancer in Mexican and Mexican American women. Martínez ME, Gutierrez Millán LE, Bondy M, Daneri Navarro A, Meza Montenegro MM, Anduro Corona I, et al. 2010, *Health*, pp. Vol.2, No.9, 1040-1048.
3. Cáncer de Mama. *Epidemiología y Factores de Riesgo*. O., Peralta Musre. 2007, *CuadMedSoc (Chile)*, pp. 47 (1): 18-30.
4. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. Martin J Larsen, Mads Thomassen, Anne-Marie Gerdes, Torben A Kruse. 2014, *Breast Cancer*, pp. 8: 145-155.
5. BRCA1/2 testing: complex themes in result interpretation. Peshkin BN., Demarco T., Brogan B., et al. 2000, *Proceedings of ASCO.*, p. New Orleans Meeting: 2632A.
6. Survival of breast cancer patients in BCRA1, BCRA2, and non-BCRA1/2 breast cancer families: a relative survival analysis from Finland. Eerola H., Vabteristo P., Sarantaus I., et al. 2001, *Int J Cancer*, pp. 93: 368-72.
7. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. L, Bernstein. 3-15, s.l. : *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2002, Vol. 7(1).
8. Cytochrome P450 1B1-mediated estrogen metabolism results in estrogen deoxyribonucleoside adduct formation. Belous AR, Hachey DL, Dawling S, Roodi N, Parl FF. 2007, *Cancer Res*, pp. 67:812-817.
9. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. Yager JD, Davidson NE. 2006, *N Engl J Med*, pp. 354:270-282.
10. Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in North-West of Iran, 2013-2014. Veisy A, Lotfinejad S, Salehi K, Zhian F. s.l. : *Asian Pac J Cancer Prev.* , 2015, Vols. 16(2):451-5.
11. Nurses' Health Study: Logincidence mathematical model of breast cancer incident. Rosner B, Colditz GA. 1996, *J Natl Cancer Inst.*, pp. 88:359-364.
12. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. Lambe M, Hsieh C-C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami H-O. 1994, *N Engl J Med*, pp. 331:5-9.
13. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, Møllergaard A, Soini I, Tulinius H. s.l. : *Int J Cancer.* , 1990 Oct 15, Vols. 46(4):597-603.
14. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. 1985, *Am J Epidemiol.*, pp. 122:904-914.

15. Breast carcinoma etiology: current knowledge and new insights into the effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. Pathak DR, Osuch JR, He J. s.l. : *Cancer*, 2000 Mar 1, Vols. 88(5 Suppl):1230-8.
16. Epidemiology of Breast Cancer: The Nordic Contribution. M., Ewertz. 1996, *Eur J. Surg*, pp. 162: 97 - 99.
17. Breastfeeding and breast cancer. . Fani Pechlivani, Victoria Vivilaki. 4, s.l. : *HEALTH SCIENCE JOURNAL*, 2012, Vol. 6.
18. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. James V Lacey Jr, Aimee R Kreimer, Saundra S Buys, Pamela M Marcus, Shih-Chen Chang, Michael F Leitzmann, et al. 84, s.l. : *BMC Cancer*, 2009, Vol. 9.
19. Cáncer de mama. Detección oportuna en el primer nivel de atención. Torres-Arreola, LP and Vladislavovna Doubova, S. (2): 157-166, s.l. : *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2007, *RevMedInstMex Seguro Soc*, Vol. 45, pp. 45 (2): 157-166.
20. Terapia hormonal de remplazo y cancer. Morales, Gilberto Martínez. 1, s.l. : *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2004, *GinecolObstetMex*, Vol. 55, pp. 72:10-15.
21. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Goodarz Danaei, Stephen Vander Hoorn, Alan D Lopez, Christopher J L Murray, Majid Ezzati, and the Comparative Risk Assessment collaborating. 1784–93, s.l. : *Lancet*, 2005, Vol. 366.
22. Vincent T. DeVita Jr, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, Ronald A. DePinho, Robert A. Weinberg. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. s.l. : LWW; Ninth, North American Edition edition, 2011.
23. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. 2011.
24. GLOBOCAN. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
25. INEGI. <http://www.inegi.org.mx/default.aspx>
26. http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/10_oct_2k10.pdf.
27. Identificación de lesiones mamarias malignas en México. Lizbeth López-Carrillo, Luisa Torres-Sánchez, Malaquíás López-Cervantes, Celina Rueda-Neria. (3):199-202, s.l. : *Salud Pública Méx*, 2011, Vol. 43.
28. Detección del cáncer de mama en México: síntesis de los resultados de la Encuesta Nacional de Salud Reproductiva. Lizbeth López-Carrillo, Leticia Suárez-López, Luisa Torres-Sánchez. (sup 2):345-349, s.l. : *Salud Pública Méx*, 2009, Vol. 51.
29. Factores de riesgo reproductivo para cáncer de mama en pacientes atendidas en un hospital urbano de segundo nivel. Carlos Manuel Ortiz Mendoza, Elsa A. Galván Martínez. s.l. : *Ginecol Obstet Mex*, 2007, Vols. 75:11-16.
30. Menarquia temprana como factor de riesgo de cáncer de mama. Jesús Estuardo Luján Irastorza, Francisco García Rodríguez, Gudelia Figueroa Preciado, Imelda Hernández Marín, Aquiles R. Ayala. s.l. : *Ginecol Obstet Mex*, 2006, Vols. 74:568-72.
31. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. Gabriela Torres-Mejía, Angélica Ángeles-Llerenas. 2, s.l. : *Salud Publica Mex*, 2009, Vol. 51.
32. Reproductive determinants of breast cancer in Mexican women. López-Carrillo L, Bravo-Alvarado J, Poblano-Verastegui O, Ortega Altamirano D. s.l. : *Ann N Y Acad Sci*, 1997, Vols. 837:537-50.
33. Reproductive risk factors associated with breast cancer in Colombian women. Olaya-Contreras P, Pierre B, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodríguez J, Posso-Valencia HJ. (3):237-45, s.l. : *Rev Saude Publica*. 1999 Jun;33(3):237-45., 1999, Vol. 33.
34. Risk factors in the development of breast cancer, state of Mexico. Aguilar Cordero MJ, Neri Sánchez M, Padilla López CA, Pimentel Ramírez ML, García Rillo A, Sánchez López AM. 5:1631-6, s.l. : *Nutr Hosp.*, 2012, Vol. 27.
35. Breast cancer and lactation history in Mexican women. Romieu I, Hernández-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaime R. s.l. : *Am J Epidemiol.*, 1996, Vols. 143(6):543-52.
36. Prolactin levels, breast-feeding and milk production in a cohort of young healthy women from high-risk breast cancer families: implications for breast cancer risk. Hietala M, Olsson H, Jernström H. s.l. : *Fam Cancer*, 2008, Vols. 7(3):221-8.