



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
BENEMÉRITO HOSPITAL GENERAL CON ESPECIALIDADES
JUAN MARÍA DE SALVATIERRA

“LA LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA COMO FACTOR PROTECTOR CONTRA EL CÁNCER DE MAMA”

TESIS PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
Dr. José Ricardo Figueroa Navarrete

ASESOR DE TESIS:
Dr. Carlos Arriola Isaís

La Paz, Baja California Sur a Noviembre de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS DE POSGRADO
“LA LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA COMO FACTOR PROTECTOR
CONTRA EL CÁNCER DE MAMA”**

Presenta:

Dr. José Ricardo Figueroa Navarrete

**Asesor de Tesis
Profesor titular del curso
Dr. Carlos Arriola Isaís**

**Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Dr. Gustavo J. Farias Noyola**

**Jefe del Depto. de Enseñanza y capacitación estatal
Dr. Hernán Vega Callejas**

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA...

A mis padres y hermanas, quienes me han apoyado a lo largo de toda mi carrera y vida, por todo lo que me han dado con esfuerzo y sacrificio, que siempre están conmigo en las buenas y en las malas, por su confianza y su amor incondicional.

A MIS PROFESORES Y PERSONAL DEL HOSPITAL...

Gracias a todos los Médicos que fueron parte de mi formación, que me enseñaron no solo la teoría y práctica, también lecciones de vida, así como el amor y respeto a esta profesión; en especial a la Dra. Magdalena Tirado, Dr. Carlos Arriola, Dr. Heraclio A. Manríquez y Dr. Gustavo Farías. Gracias al hospital que se convirtió en mi casa por 4 años y a todo el personal de enfermería que apoyo en ese tiempo, en especial a dos grandes enfermeras, Sonia y Lety, más que eso fueron como madres durante todo este tiempo, y ahora que me voy las llevo en el corazón.

Gracias.

Tabla de contenido

Tabla de contenido	4
MARCO TEÓRICO.....	5
DESARROLLO MAMARIO NORMAL.....	5
EPIDEMIOLOGÍA DEL CANCER DE MAMA.....	12
CANCER DE MAMA Y SALUD PÚBLICA	13
DEFINICION DE CANCER DE MAMA	16
ETIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA.....	16
FACTORES DE RIESGO	17
FACTORES PROTECTORES.....	22
LACTANCIA MATERNA COMO FACTOR PROTECTOR DE CANCER DE MAMA.....	22
LACTANCIA MATERNA COMO FACTOR NO PROTECTOR DE CANCER DE MAMA.....	24
PROTOCOLO DE ESTUDIO DE TESIS	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
JUSTIFICACIÓN	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
HIPÓTESIS	28
DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	28
Tipo de Estudio	28
Población de estudio	28
MATERIAL Y METODOS.....	28
Tamaño de muestra	28
Metodología.....	29
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	29
Criterios de Inclusión	29
Criterios de Exclusión	29
ASPECTOS ÉTICOS.....	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	35
ANEXOS.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	39

MARCO TEÓRICO

DESARROLLO MAMARIO NORMAL

La mama humana experimenta una serie de cambios desde la vida intrauterina hasta el envejecimiento. Estos cambios pueden dividirse en dos fases distintas: la fase de desarrollo y la fase de diferenciación. La primera incluye las etapas tempranas de la morfogénesis glandular, desde el epitelio del pezón hasta la formación del lóbulo. En la formación de los lóbulos el desarrollo y la diferenciación son prácticamente simultáneos. El parénquima de la glándula mamaria surge de un brote ectodérmico epitelial en etapa embrionaria. En la mama del recién nacido hay estructuras muy primitivas, compuestas por conductos que terminan en ductos cortos, delineados por una o dos capas de células epiteliales y una de células mioepiteliales. (31)

Durante la niñez y la pubertad la glándula mamaria se desarrolla de manera simultánea al crecimiento general del cuerpo. Si bien los principales cambios que ocurren en la glándula mamaria se inician en la pubertad. El desarrollo de la glándula mamaria se manifiesta desde la aparición de la mama o por determinación del área glandular mamaria, volumen, grado de ramificación o de estructura, cuya apariencia indica el nivel de diferenciación de la glándula, como la formación del tipo de lóbulo. (31)

En la mujer la pubertad se inicia cuando aparece el vello púbico. Con la cercanía de la pubertad, la mama rudimentaria empieza a tener actividad de crecimiento en el tejido glandular y en el estroma que le rodea. El crecimiento de las glándulas se debe al incremento y división de pequeños racimos de conductos primarios y secundarios. Éstos crecen y se dividen parcialmente de manera dicotómica y forman racimos finales terminales, en forma de bastos. Los racimos finales terminales dan origen a nuevas ramas y pequeños ductulos o racimos alveolares. El término racimo alveolar es para identificar las estructuras morfológicamente más desarrolladas que el racimo final terminal, pero son más primitivas que la estructura terminal del órgano maduro en reposo, el cual se llama acino. Los racimos alveolares se agrupan alrededor de un conducto terminal, formando el lóbulo tipo 1 o lóbulo virginal y cada racimo se compone, aproximadamente, de 11 racimos alveolares. Los conductos terminales y los racimos alveolares están delineados por un epitelio de dos capas. En la mama femenina los lóbulos se forman uno o dos años después del primer periodo menstrual. La diferenciación completa de la glándula mamaria es un proceso gradual, que lleva varios años y, en algunos casos, si el embarazo no sobreviene, nunca se logra. (31)

Se reconoce que las influencias hormonales juegan un papel importante en el desarrollo de la mama; sin embargo, el efecto de sus fluctuaciones durante el ciclo menstrual en la proliferación parénquimal no se ha aclarado por completo. El epitelio mamario normal es objeto de variaciones cíclicas de la síntesis de ADN,

como se ha determinado en muestras de mama normal cultivadas en presencia de 3H-timidina. Aunque la proliferación y la muerte celulares parecen nivelarse para mantener el equilibrio de la mama en reposo, el desarrollo mamario inducido por las hormonas ováricas durante un ciclo menstrual nunca regresa por completo al punto inicial del ciclo precedente. Por lo tanto, cada ciclo ovulatorio promueve, escasamente, más desarrollo mamario con nuevos racimos de estructuras que continúa hasta los 35 años de edad. El tejido mamario normal de la mujer adulta contiene dos tipos identificables de lóbulos, además de los ya descritos tipo 1; éstos se designan lóbulos tipos 2 y 3. La transición del lóbulo tipo 1 al tipo 2, y del tipo 2 al 3, es un proceso gradual de brote de nuevos racimos alveolares. En los lóbulos tipos 2 y 3 que ahora se denominan ductulos, se incrementan aproximadamente en 11 en el lóbulo tipo 1, 47 en el lóbulo tipo 2 y 80 en los lóbulos tipos 3. El incremento en el número resulta en el aumento concomitante del tamaño de los lóbulos y la reducción en tamaño de cada estructura individual.

(31)

La mama de las mujeres nulíparas contiene más estructuras no diferenciadas (conductos terminales y lóbulos tipo 1), aunque los lóbulos tipos 2 y 3 se observan ocasionalmente. En mujeres con antecedentes de paridad la estructura predominante son los lóbulos tipo 3 más diferenciados. En las mujeres nulíparas los lóbulos tipo 1 permanecen constantes durante toda la vida. En mujeres que han parido los lóbulos tipo 3 alcanzan su pico durante los primeros años

reproductivos y decrecen después de la cuarta década de la vida. En la mama de mujeres nulíparas hay lóbulos tipo 2 en cantidad moderada durante los primeros años, que disminuyen notoriamente después de los 23 años de edad; el número de lóbulos tipo 1 permanece significativamente alto. (31)

Durante el embarazo la mama alcanza su máximo desarrollo; esto ocurre en dos fases distintamente dominantes, características de las etapas temprana y tardía del embarazo. La etapa temprana se distingue por el crecimiento, que consiste en la proliferación de los elementos distales del árbol ductal, que resulta en la formación de dúcúlos que pueden llamarse acinos, desarrollando así un lóbulo tipo 3 en un lóbulo tipo 4. La intensidad de la formación de racimos y el grado de formación de los lóbulos va más allá de lo que se ha observado en la mama virgen. Para el tercer mes del embarazo el número de lóbulos bien formados excede el número de etapas de formación primitiva de racimos; sin embargo, éstas aún se encuentran. En los lóbulos recién formados las células epiteliales que componen cada acino no sólo se incrementan mucho en número debido a la división celular activa, sino también en tamaño, principalmente debido al alargamiento del citoplasma. A la mitad del embarazo, los lóbulos se alargan y aumentan en número. Éstos rodean el conducto del que su rama central procede tan rápidamente que el conducto principal, el conducto terminal o terminal intralobular, ya no puede reconocerse. (31)

La estructura definitiva del árbol ductal se establece fundamentalmente al final de la primera mitad del embarazo; los cambios mamarios que distinguen a la segunda mitad del embarazo son, principalmente, continuación y acentuación de la actividad secretora. La posterior ramificación progresiva continúa con formación de racimos menos prominentes. En este momento la formación de unidades de secreción verdaderas o acinos, las estructuras diferenciadas, se hace más evidente. La proliferación de nuevos acinos se reduce al mínimo, y los lúmenes de los que ya están formados se distienden debido a la acumulación de material secretor o calostro. El acino secretor formado durante el embarazo es el resultado que marca el final de la diferenciación glandular. Sin embargo, justo antes y durante el parto, hay una nueva onda de actividad mitótica con incremento en el ADN total de la glándula. Durante la lactancia, el proceso de crecimiento y la diferenciación pueden observarse en el mismo tipo de lóbulo, en paralelo con el proceso de secreción de leche. (31)

A partir de la mitad del embarazo, en los alvéolos mamarios se secreta un fluido amarillento que contiene una alta concentración de proteína que puede expulsarse por el pezón. Después del retiro postparto de lactógeno placentario y de esteroides sexuales, que al parecer previenen la acción de la prolactina en el epitelio mamario, se inicia la lactancia. El calostro se secreta durante la primera semana posparto, seguido de un periodo de dos a tres semanas de secreción transicional de leche, lo que lleva a la secreción de leche madura. (31)

Durante la lactancia la glándula mamaria experimenta cambios morfológicos mayores. Los lóbulos mamarios se alargan y los acinos tienen un lumen dilatado, lleno de material ligeramente basofílico, granular, mezclado con grasa. A lo largo de la glándula la variación en el tamaño del lóbulo es significativa, lo que sugiere variación en la actividad lactogénica de lóbulo a lóbulo. La leche se sintetiza y libera en los acinos mamarios y el sistema ductal, aunque puede almacenarse durante más de 48 h antes de que la tasa de síntesis y secreción de leche empiece a disminuir. Mientras la leche se elimina regularmente de la glándula mamaria, las células alveolares continúan secretando leche. (31)

La acumulación de leche en los lúmenes ducto acinares y en el citoplasma de las células epiteliales lactogénicas, que ocurre después del destete, tiene un efecto inhibitorio en la posterior síntesis de leche. Este efecto es seguido por una serie de cambios involutivos en la glándula mamaria que consisten en un proceso asincrónico multifocal de reducción del volumen de las células epiteliales secretoras y mayor inhibición de su actividad secretoria. (31)

La regresión postlactancia se debe a dos mecanismos complementarios: autólisis celular (con colapso de las estructuras acinares y estrechamiento de los túbulos) y aparición de infiltración celular circular y fagocitos en y alrededor de los lóbulos desintegrantes y, por último, regeneración del tejido conectivo periductal y

perilobular con renovación de los racimos y proliferación en los túbulos terminales. El órgano de la mujer con antecedentes de paridad muestra más tejido glandular que si el embarazo y la lactancia nunca hubieran ocurrido, lo cual termina cuando se establece la involución menopáusica. (31)

El incremento en la longevidad humana que hoy se observa ha aumentado considerablemente la cantidad de mujeres en periodo posmenopáusico que viven un tercio de su vida en éste periodo; sin estrógenos y progesterona natural. Después de la menopausia, la mama experimenta un fenómeno regresivo en mujeres nulíparas y con paridad. Esta regresión se manifiesta con el incremento en el número de lóbulos tipo 1, y la declinación concomitante del número de lóbulos tipos 2 y 3. Al final de la quinta década de la vida la mama de todas las mujeres contiene lóbulos tipo 1. (31)

Por lo tanto, desde un punto de vista cuantitativo, el fenómeno regresivo de la mama en la menopausia difiere en mujeres nulíparas y con paridad. En la mama de las primeras, la estructura predominante es el lóbulo tipo 1, el cual comprende 65-80% de los componentes totales de tipo lobular y su porcentaje relativo es independiente de la edad. Además, en frecuencia, el lóbulo tipo 2 representa 10 al 35% del total. Los menos frecuentes son los lóbulos tipo 3, que representan sólo 0-5% de la población lobular total. En la mama de mujeres premenopáusicas con paridad, la estructura lobular predominante es el lóbulo tipo 3, que comprende 70

al 90% del componente lobular total. Sólo después de la menopausia éstos declinan en número y la proporción relativa de los tres tipos de lóbulos se acerca a la observada en mujeres nulíparas. De estas observaciones se concluye que las mujeres con paridad temprana tienen diferenciación lobular, lo que queda demostrado a edad más joven, mientras que las mujeres nulíparas rara vez alcanzan la etapa de lóbulo tipo 3, y nunca la del tipo 4. (31)

Aunque durante los años postmenopáusicos en la mama de mujeres nulíparas y con paridad la estructura predominante es el Lob 1, sólo las primeras están en riesgo alto de llegar a padecer cáncer de mama, mientras que las segundas siguen protegidas. Por lo tanto, el lóbulo tipo 4 es la máxima expresión de desarrollo y diferenciación en la glándula adulta, mientras que la existencia del lóbulo tipo 3 podría indicar que la glándula ya se ha desarrollado. Así, para Russo la lactancia requiere una diferenciación completa de la glándula mamaria y esta diferenciación la protegería de los carcinógenos (31).

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer a nivel mundial, con cerca de 500 mil decesos cada año, de las cuales el 70% ocurren en países en desarrollo. El riesgo de padecer esta enfermedad es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir

por ella es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 este ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y mas años, lo que representa un incremento del 49.5% en las últimas 2 décadas (1). A nivel mundial el número de muertes por cáncer de mama cambió de 250,000 en 1980 a 425,000 en 2010 con una tasa anual de incremento de 1.8%.(5,6)

El cáncer de mama constituye el tumor ginecológico más frecuente entre las mujeres jóvenes de los países occidentales. Sus graves consecuencias para la salud y una cada vez más temprana edad de diagnóstico han llevado a analizar cuidadosamente sus causas y posibles medidas preventivas. (2)

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. La incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo en desarrollo debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales. (5)

CANCER DE MAMA Y SALUD PÚBLICA

El cáncer de mama es sin duda alguna un problema relevante de salud pública ya que es el más común y representa el 16 % del total de los cánceres entre las mujeres (5). A nivel mundial el número de muertes por cáncer de mama cambió de 250,000 en 1980 a 425,000 en 2010 con una tasa anual de incremento de 1.8%.(5,6) En México las estadísticas muestran un ascenso continuo en el número de decesos entre 1980 y 2005, particularmente pasó de 5.6 fallecimientos por cada 100,000 mujeres en 1979 a 10.1 por cada 100,000 mujeres en 2006.(7,8) Internacionalmente, la incidencia también mostró un aumento global de 3% entre 1980 y 2010.(6)

En el 2014, del total de casos de cáncer diagnosticados en la población mexicana de más de 20 años, el de mama es el de mayor presencia con 19.4%. Respecto a la incidencia para tumor maligno de mama en la población 20 años y más en México en el 2015 es de 27.9 casos nuevos por cada 100 000 mujeres, observándose una ligera disminución en comparación con el año previo que era de 28.75 casos nuevos. En el 2015 se observa un incremento de la incidencia de cáncer de mama con la edad, alcanzando su punto máximo en mujeres de 60 a 64 años (68.05 por cada 100 000 mujeres de ese grupo estario), posteriormente desciende en el grupo de 65 y más años; mientras que en grupo de 25 a 44 años y aquellas de 45 a 49 años los casos nuevos pasan de 13 a 50 por cada 100 000 mujeres de cada grupo, respectivamente. Por entidad federativa, se observa que el 2015, el cáncer de mama tiene mayor incidencia en los estados de Colima,

Campeche y Aguascalientes (101.08, 97.60 y 96.85 casos nuevos por cada 100 000 mujeres de 20 y más años, mientras que el otro extremo, se encuentran los estados de Tlaxcala, Guerrero y Chiapas (8.41, 6.82 y 4.94 caso nuevos por 100 000 mujeres durante el año señalado), en Baja California Sur la incidencia para ese año es de 20 casos nuevos por cada 100 000 mujeres.

En el 2014 la tasa de mortalidad para cáncer de mama en mujeres de 20 años y más, fue de 15 por cada 100 000 habitantes de ese grupo de edad, dato que contrasta con el 2013 con una tasa de 14 fallecimientos. Se observa que conforme se incrementa la edad aumentan los fallecimientos por cáncer de mama: en el grupo de 20 a 29 años de presentó una defunción por cada 100 000 mujeres mientras en el grupo de 80 años y más son 65 fallecimientos. Por entidad federativa los estados de Chihuahua , Nuevo León y la Ciudad de México tienen más de 20 fallecimientos por cada 100 000 mujeres de 20 años y más, mientras que los estados con menos mortalidad por esta patología son Campeche, Oaxaca, Quintana Roo y Baja California Sur con menos de 10 muertes por cada 100 000 mujeres (9).

DEFINICION DE CANCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con varios subtipos (3) y se define como el crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse. (4)

ETIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

La hipótesis de que la función ovárica, a través de sus hormonas, desempeña una función importante en la etiología del cáncer de mama ha recibido apoyo de algunos estudios durante muchos años. La hipótesis se sustenta en la división celular. Para convertirse en malignas, las células epiteliales ductales de la mama sufren en algún momento un proceso irreversible de transformación celular. Es probable que esta transformación maligna celular se produzca durante la división celular (replicación del ADN) y se transfiera a la progenie de células durante la reproducción celular (mitosis). Incluso en un ambiente libre de mutágenos, las mutaciones ocurren de modo espontáneo y pueden ocurrir hasta 10^6 mutaciones por gen por división celular. Por lo tanto, la cantidad de daño irreparable del ADN depende de la tasa de división celular. Todos estos hechos sugieren que los niveles endógenos de factores mitogénicos, como son los estrógenos, pueden contribuir al riesgo de transformación maligna de las células.

El hecho de que los estrógenos sean un factor que favorece la mitosis, se ha propuesto la hipótesis de que un incremento de la exposición acumulada a ellos

eleva el riesgo de cáncer mamario. Son muchos los estudios que han sugerido que los estrógenos desempeñan un papel crucial en el desarrollo de esta enfermedad. La demostración de que los estrógenos promueven la mitosis llevó a diversos investigadores a realizar estudios experimentales que han revelado que los estrógenos pueden inducir y promover tumores en la glándula mamaria de ratas. Asimismo, estudios clínicos han apoyado estas hipótesis al observar que la ooforectomía bilateral reduce de manera sustancial el riesgo de cáncer de mama. Otro hecho que apoya esta hipótesis es que los medicamentos antiestrogénicos atenúan el riesgo de cáncer de mama contralateral en 47% de las mujeres que los consumen. En cuanto a los estudios epidemiológicos, se sabe que las mujeres asiáticas tienen una menor incidencia de cáncer, respecto de las caucásicas, es debido a que cuentan con niveles sanguíneos de estrógenos inferiores (32).

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado múltiples factores de riesgo de sufrir cáncer de mama. El factor de riesgo principal es el sexo. El cáncer de mama es una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres, aunque se presenta en los hombres con una incidencia de alrededor del 1% de la observada en las mujeres. Un segundo factor de riesgo fundamental es la edad. Los antecedentes familiares son un tercer factor de riesgo fundamental (10).

No se sabe cuál es la causa de que una mujer desarrolle un cáncer de mama, de manera que no podemos hablar en absoluto de etiología de este padecimiento; sí se conocen, sin embargo, algunos factores de riesgo que pueden hacer que una mujer tenga una mayor probabilidad de padecer la enfermedad durante su vida. Muchos de estos factores de riesgo suponen una sobreexposición a hormonas esteroideas e incrementan el riesgo de desarrollarlo. Distinguiremos los factores de riesgo que son propios de la mujer (y, por tanto, nada o difícilmente modificables) de aquellos que son factores externos o ambientales (y, por lo tanto, potencialmente modificables).

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

- Sexo femenino: el cáncer de mama es 100 veces más frecuente en la mujer que en el hombre (11).
- Envejecimiento: el riesgo aumenta con la edad, con una incidencia máxima entre los 55 y 65 años (11).
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama: las mujeres que tienen un familiar de primer grado con cáncer de mama tienen el doble de riesgo que las mujeres sin antecedentes. Este riesgo se mide en función del número de familiares de primer grado que han presentado cáncer de mama y de la edad a la que lo han hecho. Menos de un 10% de los cánceres de mama son claramente hereditarios: entre las mutaciones que se han implicado en el cáncer de mama heredofamiliar cabe destacar las de los

genes BRCA-1, BRCA-2, p53, ATM y PTEN (12). El antecedente personal de haber tenido dicho padecimiento tiene un 4% de desarrollar un cáncer de mama contralateral en los 7 años siguientes (16).

- Raza: es un tema muy debatido en E. U. Parece que la incidencia es mayor en anorteamericanas blancas que en afroamericanas, aunque estas diferencias podrían ser genéticas o por diferentes estilos de vida. En afroamericanas, las neoplasias suelen diagnosticarse en estadios más avanzados, y tienen un mayor porcentaje de neoplasias por debajo de los 40 años y de neoplasias con fenotipo agresivo (13).

- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia (1).

- Densidad mamaria: aquellas mujeres que presentan una mama mayoritariamente densa en la mamografía tienen 5 veces más riesgo de desarrollar un cáncer que las mujeres que las tiene mayoritariamente grasas. Este es un rasgo que fundamentalmente se hereda, aunque se incrementa si se administran hormonas, por ejemplo, en el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia (17).

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente al tórax: la radiación terapéutica sobre el tórax aumenta claramente el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, con una máxima susceptibilidad entre los 10 y 14 años de edad, aunque el efecto existe en mujeres irradiadas hasta los 45 años (21). También tienen riesgo aumentado las mujeres sometidas

a la radiación de una bomba atómica o de un accidente nuclear. El posible riesgo del diagnóstico por la imagen con radiaciones ionizantes es controvertido, aunque sí está claro en mujeres con mutaciones de BRCA1 y BRCA2, que, como hemos comentado, desarrollan cánceres de mama heredofamiliares (22).

- Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos: en general, todas aquellas características de la mujer que hayan supuesto una mayor exposición a estrógenos conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama. Esto incluye una menarquía precoz (antes de los 12 años) y una menopausia tardía (después de los 52 años). La nuliparidad aumenta el riesgo, en parte por la continua exposición a los cambios de proliferación inducidos por el ciclo menstrual y por la falta de maduración definitiva de la glándula mamaria, que se produce durante el embarazo y la lactancia. La primiparidad más allá de los 35 años aumenta también el riesgo, por la proliferación y maduración tardía de una glándula que ya tendrá acumulada una alta tasa de mutaciones por factores extrínsecos (18). El tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia se ha relacionado claramente con un aumento en la incidencia de cáncer de mama (19). La administración de hormonas con otros fines (anticoncepción, reproducción asistida) no se ha relacionado con el cáncer de mama en múltiples estudios retrospectivos (20).

- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans: La ingesta de grasas saturadas aumenta débilmente el riesgo. No hay evidencia de que la ingesta de carne roja incremente el riesgo (23).
- Peso: el sobrepeso a partir de la menopausia se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, lo que se atribuye a altos niveles de estrógenos periféricos y altos niveles de insulina (14). En la premenopausia, al contrario, el sobrepeso parece disminuir el riesgo, aunque no hay una explicación clara para ello (15).
- Consumo de alcohol mayor a 15 g/día: el incremento de riesgo de cáncer de mama es dependiente de la dosis y empieza ya con la toma de tres bebidas alcohólicas a la semana (1).
- Tabaquismo: la relación del cáncer de mama con el tabaco ha sido muy controvertida dado a que existen muchos factores de confusión; (ingesta concomitante de alcohol, interferencia con hormonas esteroideas), pero parece que el inicio en edades jóvenes, durante mucho tiempo y más de 20 cigarrillos al día podría incrementar el riesgo de cáncer de mama (24). Para algunos, el tabaco adelanta la edad de la menopausia y sería responsable de hipoestrogenia y, a través de este mecanismo, podría tener un papel protector. De todas formas, en la actualidad, no parece existir correlación demostrada entre cáncer de mama y consumo de tabaco (25).
- Tinte para el pelo, desodorantes y antitranspirantes: se han realizado diferentes estudios con los productos, pero no se ha encontrado relación

con el cáncer, faltan estudios que demuestren que los productos cosméticos que tengan parabenos y sales de aluminio estén vinculados en el desarrollo de cáncer de mama (26).

FACTORES PROTECTORES

- La actividad física parece ejercer un efecto protector, no solo controlando el peso, sino también regulando los niveles de estrógenos e insulina (1).
- Alimentación rica en fibra: Se ha investigado que los alimentos ricos en fibra reducían el riesgo de cáncer de mama al inhibir la reabsorción de los estrógenos excretados por la bilis. Los estudios epidemiológicos son contradictorios. En este caso también, es posible que no todas las fibras presenten la misma acción, pero es un dato que no ha sido demostrado (27).

LACTANCIA MATERNA COMO FACTOR PROTECTOR DE CANCER DE MAMA

La lactancia materna se ha presentado a menudo como un factor protector. Sin embargo, este dato parece estar demostrado sólo para las lactancias superiores a 1 o 2 años.

Se ha sugerido que el mayor número de meses de lactancia se vincula con una disminución del riesgo de cáncer de mama, ya que hay un retraso en el restablecimiento de la ovulación y, por ende una disminución de los niveles de estrógenos y progesterona (2,18,29,30). Por otro lado, concentraciones séricas

bajas de prolactina se han acompañado de un riesgo menor y se ha observado que los niveles de prolactina son mayores en mujeres que informan fallas en la producción de leche en comparación con aquellas que refieren una producción suficiente. Además, se han identificado concentraciones séricas de prolactina más altas en mujeres nulíparas que en multíparas. Los niveles séricos de prolactina se redujeron después del primer embarazo de término, pero no con los embarazos posteriores (32), otro mecanismo de protección es la eliminación de líquido a través de la mama, esto es, la excreción de agentes cancerígenos a través del tejido mamario durante el proceso de lactancia materna(2). En contraste con todo lo ya descrito hay dos grandes estudios prospectivos que sugieren que la lactancia materna no reduce el riesgo de cáncer de mama entre las poblaciones occidentales (32,33, 34).

Así mismo, en el estudio de Romieu (28) observaron una reducción del riesgo del 69% en las mujeres mexicanas que habían amamantado más de 60 meses, ellos realizaron un estudio caso-control en la Ciudad de México entre septiembre de 1990 y diciembre de 1992 para determinar si se podía observar una relación entre la duración de la lactancia y el riesgo de cáncer de mama. Los casos, mujeres de 20 a 75 años, fueron identificados a través de seis hospitales en la ciudad de México (n = 349) y fueron entrevistados para obtener datos sobre los factores de riesgo de cáncer de mama, incluyendo un historial detallado de lactancia. Se seleccionaron controles (n = 1005) de la población general utilizando el marco de

muestreo nacional mexicano. Las mujeres con paridad que alguna vez habían lactado tuvieron una reducción en el riesgo de cáncer de mama (razón de probabilidad/Odds ratio ajustado por edad (OR) = 0,39, intervalo de confianza del 95% (IC) 0,25-0,62). Se observó una pequeña tendencia decreciente del riesgo de cáncer de mama en relación con la duración de la lactancia ($p < 0,001$). En comparación con las mujeres que nunca habían amamantado, las mujeres que habían amamantado durante 12-24 meses tenían un odds ratio ajustado por edad de 0,47 (IC del 95%: 0,27-0,83). Un efecto protector más fuerte fue observado con la duración de la lactancia para el primer nacimiento vivo entre mujeres pre y postmenopausal (para 4-12 meses de la lactancia, OR = 0.56 (95% IC 0.32-0.96) y OR = 0.48 (95 por ciento CI 0.29- 0,81) en mujeres pre y postmenopáusicas, respectivamente). (28)

LACTANCIA MATERNA COMO FACTOR NO PROTECTOR DE CANCER DE MAMA.

En Estados Unidos, Michels (34) investigó de 1976 a 1986 la relación entre lactancia y riesgo de cáncer de mama, la cual fue examinada en 89 413 mujeres de 30 a 55 años de edad sin cáncer de mama, de las cuales 1 262 desarrollaron cáncer de mama, lo cual no demostró asociación entre la lactancia y el riesgo de cáncer de mama. Después del ajuste para la edad y paridad, en comparación con las mujeres que nunca habían lactado, los riesgos relativos fueron 0,95 (IC del 95%: 0.84-1.08) para las mujeres con menos de 7 meses de lactancia, 0,87 (IC del 95%: 0,71-1.08) por 7-11 meses, 0,94 (IC 95% 0.77-1.14) de 12 a 23 meses y 0,98

(IC del 95%: 0.76-1.28) para mayor o igual a 24 meses. Así también no hubo diferencias por edad , estado premenopáusico o postmenopáusico.

Otro estudio es el que realizó London (33) en Estados Unidos en el año de 1986; evaluó prospectivamente la asociación entre la lactancia materna y la incidencia de cáncer de mama, en 89 887 mujeres sin antecedente de cancer, se interrogo a las participantes sobre el número de meses que amamantaron para todos sus hijos. Durante 6 años de seguimiento hubo 1, 459 casos de cáncer invasor. Los resultados fueron en relación con las mujeres que nunca habían amamantado, no se encontró una asociación global significativa, entre una historia de haber amamantado y el desarrollo subsiguiente de cáncer de mama (riesgo relativo [RR] 0,93, IC del 95% 0,83 -1,03). No se observó ninguna tendencia inversa con la duración de la lactancia materna; Las mujeres que amamantaron durante mas de 2 años tenían un RR de 1.11 (0.90-1.38). Las mujeres premenopáusicas que habían lactado durante 1 año o más tuvieron un RR de 1,10 (0,78-1,57), es decir a mayor lactancia no hubo disminución en el riesgo de desarrollar esta patología.

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE TESIS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es la patología oncológica con mayor frecuencia en las mujeres mexicanas; los factores de riesgos asociados se dividen en modificables y no modificables, se ha considerado a lo largo del tiempo que la lactancia materna es un factor de riesgo modificable, la población mexicana se encuentra deficiente en educación sobre lactancia materna y desconoce el potencial protector que esta confiere al desarrollo de cáncer de mama.

JUSTIFICACIÓN

El porqué y la justificación de realizar este estudio se basa en la necesidad de mayor investigación acerca de el papel que juega la lactancia como factor protector de cancer de mama. En México existe sólo un estudio publicado en 1996 que evalúa la relación entre la duración de la lactancia materna y el riesgo de cancer de mama. Es necesario realizar más investigación en el ambito del cancer de mama debido a que en México contamos con pocas estrategias para la prevención de esta patología. El identificar si la lactancia materna protege en cierta forma de el desarrollo de cancer de mama nos abrirá un área de oportunidad en la cual, nosotros como medicos ginecólogos y obstetras podremos intervenir.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La lactancia materna modifica el riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes del Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California Sur?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación de la lactancia materna en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en pacientes del Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California Sur.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Medir la asociación entre las pacientes que amamantaron y las que no, como factor modificador del riesgo para cáncer de mama en pacientes del Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California Sur.
2. Medir la asociación de la duración de la lactancia como factor atenuante en el riesgo para desarrollar cáncer de mama en pacientes del Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California Sur.

3. Medir la asociación del número de hijos amamantados como factor modificador de riesgo para cáncer de mama en pacientes del Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California Sur.

HIPÓTESIS

La lactancia materna está relacionada con una disminución de cáncer de mama en pacientes del Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California Sur.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Tipo de Estudio

- Retrospectivo, observacional.

Población de estudio

- Todos los casos de cáncer de mama diagnosticados en el Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2016.

MATERIAL Y METODOS

Tamaño de muestra

- Pacientes del sexo femenino diagnosticados con Cáncer de Mama en el Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2016.

Metodología

- Se revisaron los reportes anuales del servicio de Oncología del Centro Estatal de Oncología, para recolectar los números de expedientes y obtener la historia clínica de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, así mismo se recabará via telefónica información detallada sobre la lactancia materna exclusiva.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de Inclusión

- Pacientes que presentaron diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en el Centro Estatal de Oncología en el estado de Baja California en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2016.

Criterios de Exclusión

- Pacientes trasladadas de otra sede hospitalaria con diagnóstico en nota de envío de cáncer de mama con datos inconclusos o insuficientes.
- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.
- Pacientes que no respondieron el cuestionario via telefónica.

Variables de estudio

- Variable dependiente: cáncer de mama.
- Variable independiente: Lactancia materna, numero de veces que amamantó, numero de meses totales que amamanto, años de edad, edad a los que se hizo el diagnóstico de cáncer de mama.

Variable dependiente	Definición	Operacionalización	Naturaleza
Cáncer de mama	Diagnostico de cáncer infiltrante ductal, infiltrante lobulillar y carcinoma papilar.	Se revisó expediente clínico	cualitativa

Variable independiente	Definición	Operacionalización	Naturaleza
Lactación materna exclusiva	Lactación al seno materno de forma exclusiva sin uso de sucedáneos lácteos hasta los 6 meses y con ablactación hasta	Interrogatorio directo a la paciente	Cualitativa

	los 2 años de edad.		
Número de veces que amamantó	Número de hijo que tuvo y a los que lactó con seno materno	Interrogatorio directo a la paciente	Cuantitativo
Número de meses que amamantó	La suma total de meses que lactó con cada hijo.	Interrogatorio directo a la paciente	Cuantitativo
Edad	Edad cumplida a la fecha	Se revisó el expediente clínico	Cuantitativo
Edad de diagnóstico	Edad que tenía cuando se hizo el diagnóstico de cáncer de mama.	Se revisó el expediente clínico	Cuantitativo

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio no representa riesgos éticos por ser solo revisión de expedientes, se guardará la confidencialidad de las pacientes, fue sometido al Comité de Enseñanza e Investigación del Benemérito Hospital General “Juan María de Salvatierra” de La Paz Baja California Sur México, en Marzo del 2017. Otorgándose autorización, quedando registrado con el número 001623.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Cálculo de la frecuencia de pacientes con Cáncer de mama que presentaron lactancia materna y pacientes sin lactancia materna, calculo de prevalencia de los tipos de cáncer de mama encontrados en la muestra evaluada por medio de medidas de distribución central: media.
2. Identificar el riesgo relativo, valor predictivo positivo y negativo que provee la lactancia materna al desarrollo de cáncer de mama por medio de la prueba estadística Chi cuadrada.

RESULTADOS

Se recabó información de 192 pacientes del Centro Estatal de Oncología en La Paz, Baja California Sur; 57 corresponden al año 2014, 65 al año 2015 y 70 al 2016. De las cuales sólo 57 pacientes fueron evaluadas debido a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión aplicados en este estudio (gráfica 1).

El porcentaje de pacientes que lactaron fue de 42.16% (n=24) y las que no lactaron fue de 57.84% (n=33) (Gráfica 2). Las pacientes que lactaron tuvieron un retraso significativo en la edad de diagnóstico de cáncer de mama de 6.43 años (p=0.03) (gráfica 3). La distribución general de los tipos de cáncer de acuerdo al reporte histopatológico fue: carcinoma ductal infiltrante 49 casos (85.96%), carcinoma lobulillar infiltrante 7 casos (12.5%) y carcinoma papilar 1 caso (1.79%)

(Gráfica 4). La lactancia materna no cambia el riesgo de presentar algún tipo histológico de cáncer de mama (Chi cuadrada RR=1.09, p=0.77). El número de episodios de lactancia que tiene una mujer tiene una correlación directa moderada con la edad de diagnóstico de cáncer de mama ($r=0.34$, $p=0.008$), pero no hubo una correlación entre el número de meses que lactó y la edad de diagnóstico ($r=0.19$, $p=0.11$) (gráfica 5). El porcentaje de pacientes que reportan haber amamantado en el grupo de menores de 45 años de edad es menor que el porcentaje de las pacientes mayores de 45 años (12% menos), (gráfica 6 y 7).

DISCUSIÓN.

Durante muchos años se ha buscado relacionar inversamente al cáncer de mama con la lactancia materna, sin embargo los estudios han sido contradictorios, en México se ha realizado solo un estudio que evalúa el factor lactancia materna sobre la presencia del cáncer de mama, demostrando un factor protector, principalmente relacionándolo con el tiempo de lactancia materna y no con el número de veces que la paciente lactó, reportando valores con importante significancia estadística (28). En nuestro estudio demostramos que las pacientes que lactaron mayor número de veces (en relación al número de gestaciones) presentaron mayor protección en contra de la presencia de cáncer de mama ($r=0.34$, $p=0.008$), en la bibliografía revisada para este estudio no se describe la relación entre número de gestaciones y veces que lactó una mujer con la presencia o ausencia de cáncer de mama, únicamente se describen el número de

meses que la paciente lactó. Con respecto a este último dato en nuestro estudio la relación entre los meses de lactancia y la protección contra cáncer de mama mostró una correlación débil y sin significancia estadística ($r=0.19$, $p= 0.11$).

Otro dato interesante de este estudio por su significancia estadística, fue que las mujeres que lactaron en más ocasiones (en relación al número de gestaciones) presentaron un retraso en la edad de diagnóstico de cáncer de mama de 6.43 años ($p=0.03$) que las pacientes que no lactaron.

Ahora bien comparando con los estudios realizado por Michels y London (33, 34), los cuales son estudios de cohorte prospectivos de 10 y 6 años, en los cuales no se demostró asociación significativa entre la lactancia materna y el cáncer de mama, como lo demuestra el estudio de de Rumieu que un estudio observacional retrospectivo de casos y controles, el cual demostró que la lactancia materna sí tiene un efecto protector, dichos resultados pueden variar por el tipo de estudio, en donde los de tipo prospectivos solo evalúan un determinado tiempo (de 6 a 10 años) y a partir de ahí no se tiene información de quienes desarrollaron cáncer. Así también tomando en cuenta que los primeros dos estudios se hicieron en un país desarrollado (E.U.) donde se tienen altos ingresos económicos, por consiguiente influye en el tipo de lactación no exclusiva y tienen una duración más corta de la lactancia que los países de bajos ingresos y de ingresos medios. Sin embargo, incluso en los países de ingresos bajos y medios, sólo el 37% de los lactantes menores de seis meses son amamantados exclusivamente, pero puede

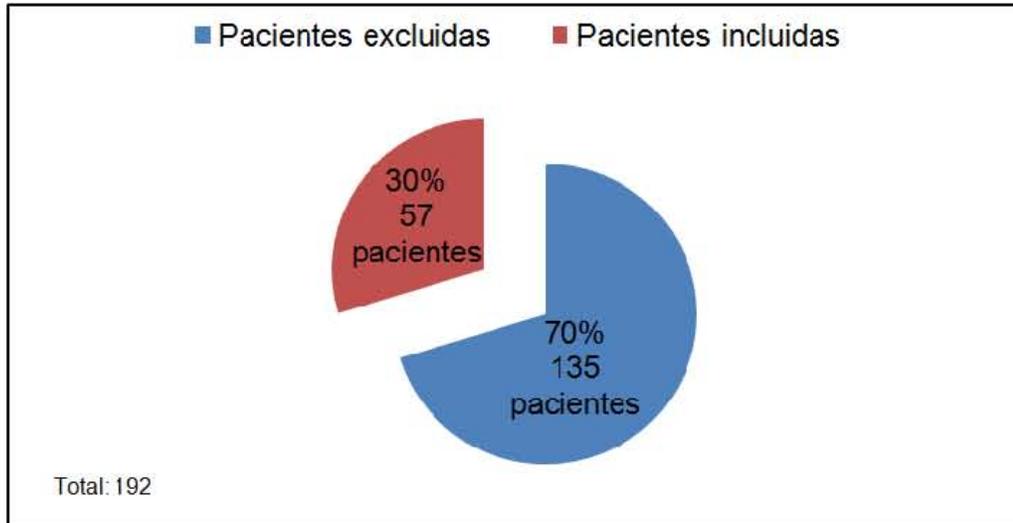
deberse a la poca información que tienen de los beneficios de la lactancia materna exclusiva.

CONCLUSIONES

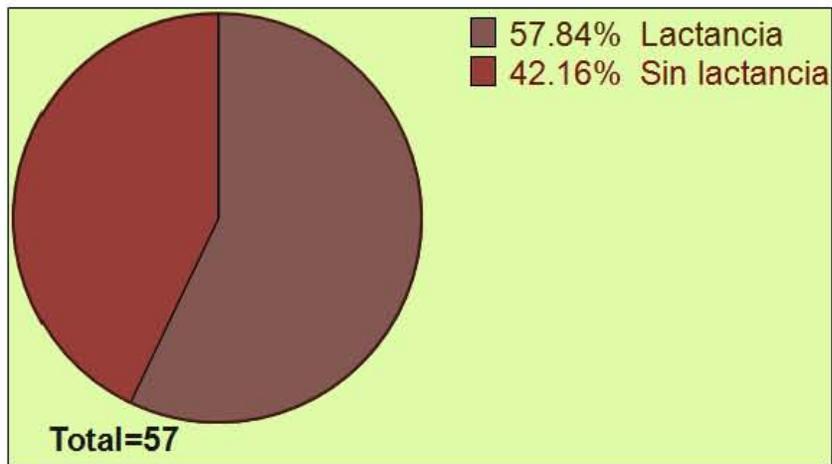
El presente estudio concluye que la lactancia materna provee protección de manera moderada para el desarrollo de cáncer de mama. El grupo de las pacientes que lactaron presentaron una edad de diagnóstico más tardía de 6.43 años en comparación con las pacientes que no lactaron. Por los datos de nuestro estudio, no existió relación entre los meses de lactancia materna y la protección de cáncer de mama. Una debilidad de este estudio es que se cuenta con una muestra poblacional pequeña y que el estudio se realizó con pacientes tratadas en un centro de referencia oncológica. Se requiere de más investigaciones clínicas que evalúen a la lactancia materna y su efecto sobre el cáncer de mama en grupos poblacionales mayores. Así mismo la muestra se redujo debida a que los expedientes no cuentan con la suficiente información en las historias clínicas, que fue uno de los motivos de exclusión.

ANEXOS.

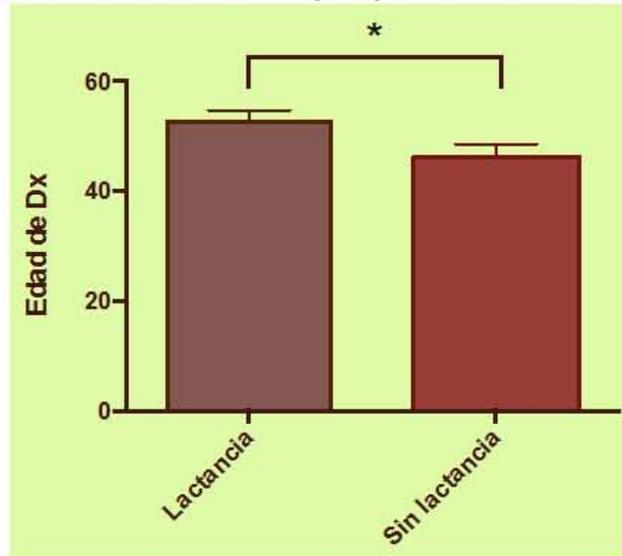
Grafica1. Total de pacientes del 2014 al 2016 con diagnostico de cáncer de mama



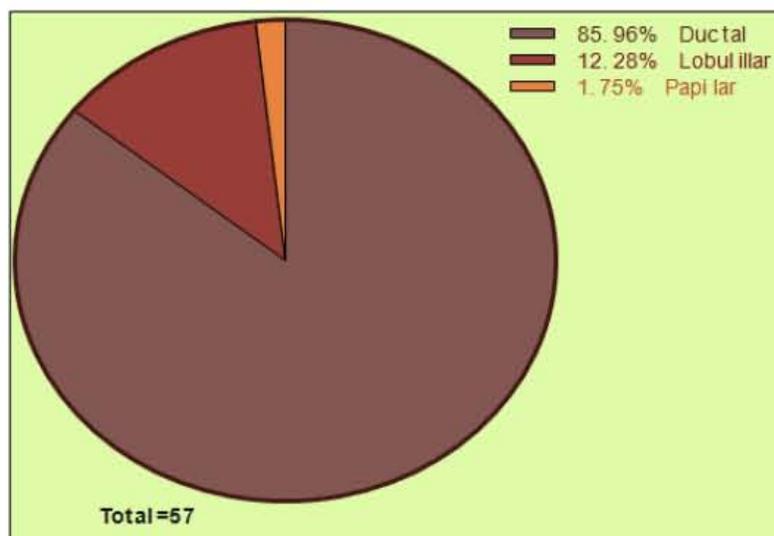
Gráfica 2. Porcentaje de pacientes que amamantaron



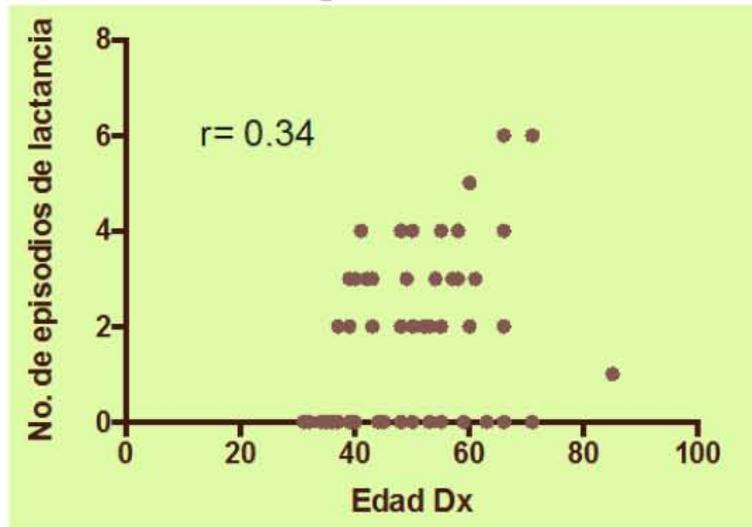
Gráfica 3. Comparación de edad de diagnóstico de cáncer en pacientes que lactaron y que no lactaron



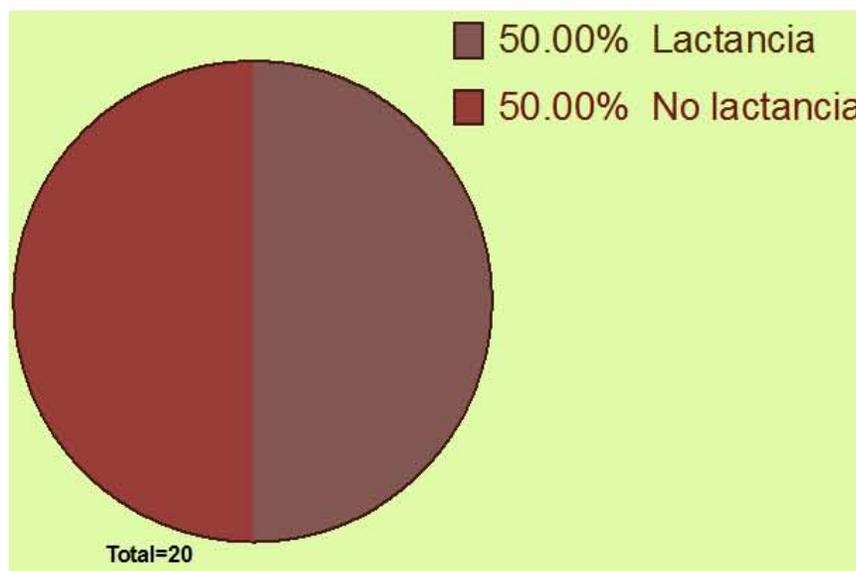
Gráfica 4. Porcentaje de pacientes por histopatología



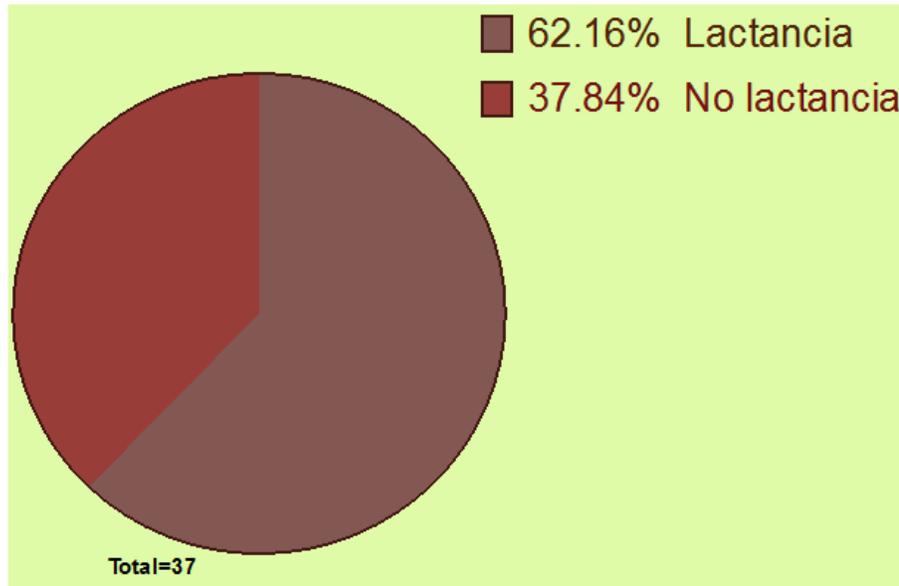
Grafica 5. Correlación entre el numero de episodios de lactancia y edad de diagnóstico



Gráfica 6. Porcentaje de pacientes menores de 45 años que reportan haber amamantado



Grafica 7. Porcentaje de pacientes mayores de 45 años que reportan haber amamantado



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Gaceta Mexicana de Oncología. 2015;14(Supl 2):1
- ² Aguilar Cordero, Et, al. Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. Nutr Hosp. 2010;25(6):954-958
- ³ F. Islami, et, al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology,2015; 26, 2398–2407.
- ⁴ Guia De Practica Clínica: Diagnostico Y Tratamiento Del Cáncer De Mama En El Segundo Y Tercer Nivel De Atención (IMSS- 232-09)
- ⁵ Cáncer de mama: prevención y control. Organización Mundial de la Salud

- ⁶ Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, Naghavi M. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378(9801): 1461-84.
- ⁷ Franco-Marina F, Lazcano-Ponce E, López-Carrillo L. Breast cancer mortality in México. An age-period-cohort analysis. *Sal Pub Mex* 2009; 51(Suppl. 2): S157-S164.
- ⁸ Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Sal Pub Mex* 2009; 51(Supl. 2): S208-S219
- ⁹ Estadísticas A Propósito Del Día Mundial De La Lucha Contra El Cancer De Mama. INEGI 2016.
- ¹⁰ Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25a Ed. España: Elsevier; 2016. 135p.
- ¹¹ Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011;61(2):69-90.
- ¹² Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:562-94.
- ¹³ Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492-502.
- ¹⁴ Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Albanes D, BallardBarbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007;167(19):2091-102.
- ¹⁵ Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156(9): 635-48.
- ¹⁶ Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1564-9.
- ¹⁷ Vachon CM, Sellers TA, Carlson EE, Cunningham JM, Hilker CA, Smalley RL, et al. Strong evidence of a genetic determinant for mammographic density, a major risk factor for breast cancer. *Cancer Res* 2007;67(17):8412-8.

- ¹⁸ Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139(8):819-35
- ¹⁹ Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304(15): 1684-92.
- ²⁰ Vessey M, Painter R, Oral contraceptive use cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95(3):385-9.
- ²¹ Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010;152(7):444-55.
- ²² Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 2012;345:e5660.
- ²³ Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1294-302
- ²⁴ Ambrosone CB, Kropp S, Yang J, Yao S, Shields PG, Chang-Claude J. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genotypes, and breast cancer risk: pooled analysis and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(1):15-26.
- ²⁵ London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE. A prospective study of smoking and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1625–31
- ²⁶ Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1578–80.
- ²⁷ Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. No association among total dietary fiber, fiber fractions, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1507–8.
- ²⁸ Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, Lopez L, RomeroJaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 1996;143:543–52.

- ²⁹ Andrieu N, Duffy SW, Rohan TE. Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer - a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995;72:744–51.
- ³⁰ Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75–8.
- ³¹ Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas* 2004; 49:2-15.
- ³² Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud Pública De México* 2009; 51: 2: 165-71
- ³³ London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol.* 1990;132(1):17-26.45.
- ³⁴ Michels KB, Willett WC, Rosner BA, et al. Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89,887 women. *Lancet.* 1996;347(8999):431-6
- ³⁵ Kvåle G. Reproductive factors in breast cancer epidemiology. *Acta Oncol.* 1992;31(2):187-94.