

Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo

Gabriela Torres-Mejía, MD, PhD,⁽¹⁾ Angélica Ángeles-Llerenas, MD, MC.⁽¹⁾

Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A.
Factores reproductivos y cáncer de mama:
principales hallazgos en América Latina y el mundo.
Salud Publica Mex 2009;51 suppl 2:S165-S171.

Resumen

La edad temprana de la menarca y tardía de la menopausia, la nuliparidad y la edad tardía de la madre en el primer embarazo se han relacionado con un incremento del riesgo de cáncer de mama (CaMa). Por el contrario, la paridad y el aumento del tiempo en meses de lactancia, en particular la que se ofrece al primer hijo, se han vinculado con un riesgo menor. La hipótesis de que la función ovárica, a través de sus hormonas, desempeña una función importante en el origen del cáncer de mama se ha sustentado en diversos estudios durante mucho tiempo. Aunque la mayor parte de los factores de riesgo relacionados con las características reproductivas es difícil de modificar, incrementar los meses de lactancia y evitar la exposición a los carcinógenos conocidos durante los periodos de desarrollo de la glándula mamaria son medidas para reducir el riesgo de esta enfermedad.

Palabras clave: factores reproductivos; cáncer de mama; América Latina

Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A.
Reproductive factors and breast cancer:
principal findings in Latin America and the world.
Salud Publica Mex 2009;51 suppl 2:S165-S171.

Abstract

Early age at menarche and late age at menopause, nulliparity, and late age at first pregnancy have been associated with an increased risk of BC. In contrast, parity and the increase in time breastfeeding, particularly during the first child have been associated with a decreased risk. The hypothesis that ovarian function, through their hormones, plays an important role in the etiology of breast cancer has been supported by various studies for a long time. Although most of the risk factors associated with reproductive characteristics are difficult to modify, to increase the breastfeeding time and to avoid exposure to known carcinogens during periods of development of the mammary gland are good strategies to reduce the risk of this disease.

Key words: Reproductive factors; breast cancer; Latin America

En México y América Latina, al igual que en la mayoría de los países, los factores reproductivos como la edad de la menarca, la paridad, la edad al primer embarazo de término, la lactancia y la edad de la menopausia se han relacionado con el riesgo de cáncer de mama (CaMa).¹⁻⁶

La hipótesis de que la transformación maligna de las células se produce durante la división celular, y se transfiere al resto de las células durante la reproducción de éstas,⁷ ha servido para explicar la relación de algunos de los factores reproductivos con el riesgo de CaMa. Es por ello que los factores carcinogénicos podrían condi-

(1) Dirección de Enfermedades Crónicas, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública.

Fecha de recibido: 11 de diciembre de 2008 • Fecha de aprobado: 14 de enero de 2009

Solicitud de sobretiros: Gabriela Torres-Mejía Dirección de Enfermedades Crónicas, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad 655, Santa María Ahuacatlán, 62508. Cuernavaca, Morelos, México.

Correo electrónico: gtorres@correo.insp.mx

cionar un proceso irreversible de transformación celular durante los periodos de la vida en los cuales las células epiteliales ductales de la glándula mamaria se desarrollan de forma notoria;^{8,9} estos periodos corresponden al desarrollo intrauterino, la pubertad, la adolescencia y el embarazo. Dichas transformaciones pueden transferirse al resto de las células durante la mitosis, que se incrementa cuando los niveles de estrógenos y algunos factores de crecimiento se encuentran elevados.⁷

La mayor tasa de incidencia de este tumor se ha observado en los países de América del Norte y el norte de Europa; las tasas intermedias se han registrado en Europa Occidental, Oceanía, Escandinavia e Israel; y las tasas más bajas en el este y sur de Europa, América Latina y Asia.¹⁰⁻¹² Gran parte de la variabilidad de las tasas de incidencia entre los distintos países se ha atribuido al uso diferencial de la mastografía, diferencias en estilos de vida, factores genéticos y, en parte, los diversos factores que se relacionan con la exposición a estrógenos a lo largo de la vida de una mujer, como los factores reproductivos.¹²

En América Latina, los estudios epidemiológicos que han vinculado los factores reproductivos con el riesgo de CaMa se han realizado en su mayor parte en México,^{6,13-15} Brasil,¹⁶⁻²¹ Colombia,²² Perú²³ y Costa Rica.²⁴ Todos estos estudios son de casos y controles, algunos mediante controles hospitalarios y otros poblacionales. En el caso de Latinoamérica, el análisis siguiente se basa en estos estudios.

Estrógenos y división celular

La hipótesis de que la función ovárica, a través de sus hormonas, desempeña una función importante en la etiología del CaMa ha recibido apoyo de algunos estudios durante muchos años.^{7,25} 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. Ésta puede ser estructural (genética) o funcional (epigenética)²⁶ debido a las características genéticas, agentes ambientales, o sus posibles interacciones.²⁷ 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).⁷ 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.²⁸ Por lo tanto, la cantidad de daño irreparable del ADN depende de la tasa de división celular.⁷ 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.

Estrógenos y riesgo de cáncer de mama

El hecho de que los estrógenos sean un factor que favorece la mitosis, y a la luz de las consideraciones mencionadas en la sección anterior, se ha propuesto la hipótesis de que un incremento de la exposición acumulada a ellos eleva el riesgo de CaMa.²⁹

Son muchos los estudios que han sugerido que los estrógenos desempeñan un papel crucial en el desarrollo de esta enfermedad. Entre estos estudios figuran algunos experimentales en animales,³⁰ clínicos^{31,32} y epidemiológicos.³³⁻⁴⁰ 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.³⁰ Asimismo, estudios clínicos han apoyado estas hipótesis al observar que la ooforectomía bilateral reduce de manera sustancial el riesgo de CaMa.³¹ Otro hecho que apoya esta hipótesis es que los medicamentos antiestrogénicos atenúan el riesgo de CaMa contralateral en 47% de las mujeres que los consumen.³² En cuanto a los estudios epidemiológicos, se sabe que las mujeres asiáticas tienen una menor incidencia de CaMa (27 casos por 100 000 años-mujer, este de Asia) respecto de las caucásicas (97 por 100 000 años-mujer, Estados Unidos) y cuentan con niveles sanguíneos y séricos de estrógenos inferiores a las mujeres estadounidenses.^{33,35} Una revisión de 30 estudios de casos y controles y dos estudios prospectivos mostraron mayores concentraciones séricas de estradiol en los casos de CaMa que en los controles en mujeres posmenopáusicas.³⁶ En ese mismo sentido, una revisión sistemática más reciente de seis estudios prospectivos reveló que en mujeres posmenopáusicas los niveles séricos de estradiol eran 15% mayores en las mujeres que desarrollaron la enfermedad en comparación con las que no la desarrollaron.³⁷ Resultados similares se hallaron en una revisión sistemática de 16 estudios de casos y controles.³⁷ En fecha más reciente, el Grupo Colaborativo de Hormonas Endógenas y Cáncer de Mama encontró un nexo positivo entre niveles altos de estrógenos endógenos y el riesgo de CaMa en mujeres posmenopáusicas.³⁸ Por ejemplo, en comparación con el quintil más bajo de concentraciones libres de estradiol sérico, el riesgo de desarrollar cáncer de mama fue mayor en las mujeres de los quintiles 2, 3, 4 y 5 (RR= 1.38; IC95%: 0.94-2.03; RR= 1.84; IC95%: 1.24-2.74; RR= 2.24; IC95%: 1.53-3.27; y RR= 2.58; IC95%: 1.76-3.78, respectivamente) con una prueba de tendencia lineal estadísticamente significativa

($p < 0.001$). En contraste, en las mujeres premenopáusicas los resultados de estudios de casos y controles y estudios prospectivos de las concentraciones de estradiol y el riesgo de CaMa no han sido consistentes, tal vez debido a la gran variación en las concentraciones de estradiol sérico durante el ciclo menstrual.^{39,40}

Características reproductivas

Edad de la menarca. La menarca (primera menstruación) a edad temprana, definida como la que ocurre antes de los 12 años de edad, se ha vinculado con un incremento del riesgo de CaMa de 10 a 20% en comparación con el riesgo que tienen las mujeres cuya menarca ocurre a los 14 años.^{41,42} Este riesgo mayor se atribuye a que la presentación temprana de la menarca implica un establecimiento más temprano de los ciclos ovulatorios,⁴³ un aumento de la duración de la exposición a hormonas y un nivel más alto de estrógenos séricos durante la vida de la mujer.⁴⁴ Asimismo, se ha observado que la edad de la menarca temprana se relaciona con niveles circulantes bajos de la hormona que se encarga de transportar a las hormonas sexuales SHBG (del inglés *sex-hormone-binding globulin*), lo que implica una mayor biodisponibilidad de hormonas en el tejido glandular mamario.^{42,43}

Se ha considerado que la pubertad es una ventana crítica en cuanto al incremento del riesgo de CaMa.⁴⁵ La pubertad en las niñas es el tiempo en el cual las características físicas y sexuales maduran debido a cambios hormonales que les permiten llegar a ser capaces de reproducirse. El desarrollo de las mamas es el principal signo de que una niña ha entrado a la pubertad y a ello le sigue el primer periodo menstrual. La pubertad se caracteriza por un incremento de la división celular y la diferenciación del tejido glandular mamario, debido sobre todo a la acción del estradiol, la progesterona y los factores de crecimiento como el IGF-I (del inglés *insulin growth factor*).⁴⁶

A la menarca se la ha considerado un factor de riesgo relativamente débil.⁴⁷ Se han informado riesgos relativos de 1.1 a 2 en mujeres cuya menarca ocurrió antes de los 12 años en comparación con aquellas en las cuales sucedió a los 15 años o después.⁴⁸ Esto puede explicarse por la pequeña variación en la edad de la menarca dentro de las sociedades occidentales y, quizá, por un error no diferencial de mala clasificación que ha conducido a una subestimación del riesgo relativo.⁴⁸

La menarca temprana puede explicar, en parte, las diferencias en el riesgo encontrado entre distintas poblaciones, por ejemplo entre mujeres de países desarrollados y en desarrollo. En general, las mujeres de los primeros experimentan la menarca más tempranamente

que las mujeres de los segundos. La media de edad de la menarca en China es de 15 años, comparada con 12.5 años de las niñas blancas estadounidenses,⁴⁹⁻⁵¹ mientras que la tasa de incidencia estandarizada por edad es menor en China que en Estados Unidos.¹² En este sentido, en un estudio de casos y controles, realizado en Estados Unidos de América, se observó un incremento del riesgo de CaMa en las mujeres que tuvieron la menarca a edades muy tempranas en comparación con aquellas que la tuvieron a los 15 años o después ($RM = 1.5$; $IC95\%: 1.1-1.9$ para menarca a los 12 años y $RM = 1.2$; $IC95\%: 0.9-1.7$ para menarca a los 10 años o antes).⁴¹ De igual forma, en un estudio reciente de casos y controles realizado en Nigeria se observó que, en comparación con las mujeres cuya menarca ocurrió antes de los 17 años de edad, las mujeres que presentaron la menarca a los 17 años o después tuvieron un menor riesgo de esta enfermedad ($RM = 0.72$; $IC95\%: 0.54-0.95$, $p < 0.02$).⁵² Además, en otro protocolo reciente se advirtió que las mujeres con menarca a los 11 años o antes tuvieron más del doble del riesgo de presentar tumores de riesgo moderado ($RM = 2.05$; $IC95\%: 1-4.18$) y alto ($RM = 2.04$; $IC95\%: 1.01-4.16$) y de un riesgo mayor de metástasis a los nódulos linfáticos.⁵³

En los estudios de casos y controles efectuados en México no se observó relación de relevancia estadística entre la edad de la menarca y el riesgo de CaMa.^{6,13-15} Uno de los estudios mostró que, en comparación con las mujeres que informaron una menarca menor o igual a 11 años, la posibilidad de presentar cáncer de mama fue 1.25 veces respecto de la posibilidad de presentarla en las mujeres cuya menarca ocurrió a los 13 años ($RM = 1.25$; $IC95\%: 0.80-1.98$).¹³ López-Carrillo y colaboradores⁶ notificaron que en comparación con las mujeres cuya menarca tuvo lugar entre los ocho y 12 años, la posibilidad de presentar cáncer de mama fue 1.29 veces la misma posibilidad en las mujeres cuya menarca apareció después de los 14 años ($RM = 1.29$; $IC95\%: 0.72-2.29$). En el estudio colombiano, la edad de la menarca fue la misma para las mujeres con cáncer de mama en comparación con los controles (casos, 14 años; $DE: 1.5$; controles, 14 años; $DE: 2$).²² Los estudios realizados en Brasil no mostraron vinculaciones entre esta variable y el riesgo de CaMa.¹⁶⁻¹⁹

Edad de la menopausia. La edad tardía de la menopausia se relaciona con un incremento del riesgo de CaMa.⁵⁴ Esto se explica porque la edad tardía de la menopausia expone a la mujer a un mayor número de ciclos ovulatorios, esto es, un mayor número de años de exposición a los estrógenos provenientes de los ovarios.⁵⁵ Se ha evidenciado que por cada año que se incrementa la edad de la menopausia, el riesgo de CaMa aumenta en 3 por

ciento.⁵⁶ La menopausia quirúrgica le confiere a la mujer una mayor protección contra el CaMa que la menopausia natural a la misma edad, debido probablemente a que la menopausia quirúrgica elimina de forma súbita la fuente ovárica de estrógenos en lugar de hacerlo de manera gradual como ocurre en la menopausia natural.⁵⁷ En comparación con las mujeres que experimentan la menopausia de forma natural, aquellas cuya menopausia se induce por medios quirúrgicos (ooforectomía o histerectomía) antes de los 35 años de edad tienen sólo 40% del riesgo.⁵⁷

En México se observó que un porcentaje mayor de casos (4.5%) presentó la menopausia después de los 52 años en comparación con los controles (2.2%). Sin embargo, la diferencia no tuvo relevancia estadística.¹⁵ De igual modo, López-Carrillo y colaboradores⁶ encontraron también que la relación no fue estadísticamente significativa ($RM= 1.1$; $IC95\%: 0.41-2.91$, menopausia natural después de los 49 años contra < 45 años). En Colombia, el riesgo fue mayor en las mujeres que presentaron una menopausia natural a los 47 años o más ($RM= 3.12$; $IC95\%: 1.02-9.60$).²²

Edad al primer embarazo de término y paridad. La edad temprana de la madre en el primer embarazo de término y la paridad han mostrado una relación con una disminución del riesgo de CaMa.⁵⁸ Las mujeres que conciben un producto antes de los 18 años tienen un tercio del riesgo respecto de aquellas que lo tienen después de los 35 años.⁵⁹ El primer embarazo se vincula con una elevada división celular mamaria seguida por la diferenciación terminal del tejido glandular.⁶⁰ Esto representa un doble efecto: un incremento transitorio del riesgo de CaMa debido a la mayor división celular;^{7,61-63} y por otro lado, un efecto protector prolongado debido a la diferenciación celular terminal e irreversible.⁶¹ Este incremento transitorio del riesgo de CaMa es mayor cuando las mujeres tienen a su primer hijo a una edad más avanzada, dado que las células viejas tienen una mayor probabilidad sufrir daño genético que las jóvenes.

La nuliparidad se ha relacionado con un mayor riesgo de CaMa.^{16,64,65} No obstante, las mujeres que han tenido su primer embarazo después de los 35 años han mostrado un mayor riesgo de CaMa que las mujeres nulíparas.^{61,65} Además, se ha observado que las personas que tienen su primer embarazo de término antes de los 20 años, y cuentan además con una paridad alta, poseen la mitad del riesgo que las mujeres nulíparas. Un segundo embarazo de término a una temprana edad también reduce el riesgo de CaMa.¹

El efecto de la paridad y la edad al primer embarazo de término sobre el riesgo del CaMa se ha estudiado de forma consistente en los estudios de América Latina. En

México se ha observado que la paridad reduce el riesgo de CaMa y también un aumento del riesgo de CaMa en mujeres que tienen su primer embarazo después de los 28 años. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles de base poblacional se advirtió un mayor riesgo de CaMa conforme se incrementó la edad en el primer embarazo (p de tendencia <0.005).¹³ López-Carrillo y colaboradores⁶ señalaron que cuando las mujeres tuvieron el primer embarazo de término después de los 29 años, la posibilidad de presentar cáncer de mama fue casi del doble en comparación con las personas que lo tuvieron antes de los 20 años ($RM= 1.91$; $IC95\%: 1.12-3.24$). En otro estudio mexicano de casos y controles hospitalarios, la edad al primer embarazo ocurrió más tarde en los casos (25.8 años; $DE \pm 6.4$) que en los controles (23.3; $DE \pm 5$) y la diferencia tuvo relevancia estadística ($p= 0.01$).¹⁵ En Colombia, la nuliparidad también se ha vinculado con un incremento del riesgo del CaMa ($RM= 3.35$; $IC95\%: 1.4-8$, nulíparas contra múltiparas con cinco o más hijos), mientras que la edad al primer parto no se relacionó de manera significativa.²² En Brasil se reconoció un efecto protector al comparar a las mujeres que tenían dos a 10 hijos o bien 11 y más con las nulíparas y uníparas ($RM= 0.54$; $IC95\%: 0.40-0.73$; $RM= 0.35$; $IC95\%: 0.23-0.54$, respectivamente).¹⁷

En Brasil se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el cual se sugirió que la edad en el último embarazo de término tenía un riesgo mayor que la edad al primer embarazo de término.¹⁷ Estos resultados fueron objetados y atribuidos a ciertos problemas metodológicos, por ejemplo tomar en cuenta en el análisis a mujeres con un solo embarazo de término, ya que éste funge como primero y último; al sustraerlos del análisis, el efecto de la edad al primer embarazo de término superó al de la edad en el último.⁶⁶

Lactancia. Se ha sugerido que el mayor número de meses de lactancia se vincula con una disminución del riesgo de CaMa.

El retraso en el restablecimiento de la ovulación y, por ende una disminución de los niveles de estrógenos y progesterona, se ha propuesto como un posible mecanismo de protección contra el CaMa a través de la lactancia al seno materno.⁶⁷ Por otro lado, concentraciones séricas bajas de prolactina se han acompañado de un riesgo menor de CaMa 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 ($p \leq 0.01$).⁶⁸ Además, se han identificado concentraciones séricas de prolactina más altas en mujeres nulíparas que en múltiparas. Los niveles séricos de prolactina se redujeron después del primer embarazo de término, pero no con

los embarazos posteriores. En las mujeres multíparas se ha reconocido una relación inversamente proporcional entre los niveles de prolactina después de la lactancia y la duración en meses de lactancia materna después del primer hijo ($p \leq 0.009$), pero no con la lactancia materna ofrecida adicionalmente a hijos subsecuentes ($p \geq 0.12$).⁶⁸ En un metaanálisis que incluyó alrededor de 80% de información de estudios prospectivos en el ámbito mundial, el riesgo de CaMa fue mayor en las personas que se encontraban en el cuartil superior de niveles séricos de prolactina en comparación con el riesgo de aquellas que se hallaban en el cuartil inferior ($RR = 1.3$; $IC95\%: 1.1-1.6$, p de tendencia = 0.002).⁶⁹ Los resultados fueron similares para las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Asimismo, las concentraciones de prolactina elevadas se acompañaron de un incremento del riesgo de 60% cuando el receptor del tumor de estrógenos fue positivo. Datos limitados sugieren la participación de polimorfismos en los genes de la prolactina y los genes de los receptores de la prolactina en el riesgo del CaMa. Por otro lado, se ha observado que los niveles elevados de prolactina antes del tratamiento de una mujer con CaMa se vinculan con fallas terapéuticas, recurrencia temprana y una menor sobrevivencia.⁶⁹

La mayoría de los estudios que examinaron en la década de 1990 la relación entre el antecedente de lactancia y el riesgo de CaMa mostró resultados inconsistentes. En algunos estudios se encontró un efecto sólo en mujeres premenopáusicas, pero no en las posmenopáusicas,⁷⁰ mientras que en otros no se halló nexo alguno ni en unas ni en otras.⁷¹ El efecto restringido en mujeres posmenopáusicas refleja la gran dificultad que tienen en recordar con precisión el número de meses que ofrecieron lactancia materna. Las inconsistencias entre los estudios pudieron deberse a patrones de lactancia distintos entre las poblaciones (p. ej., la mitad de los niños en países asiáticos se alimenta al seno materno durante tres años o más,⁷² mientras que 60% de las mujeres de algunas sociedades occidentales alimentaron al seno menos de cuatro meses).⁷¹ Sin embargo, en fecha reciente el Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer⁷³ reanalizó la información individual proveniente de 47 estudios epidemiológicos en 30 países y encontró una reducción de 4.3% ($IC95\%: 2.9-5.8\%$) del riesgo de CaMa por cada 12 meses de lactancia. Asimismo, un estudio conducido en mujeres de Nigeria señaló que el riesgo de CaMa se redujo en 7% por cada 12 meses de lactancia (p de tendencia < 0.005).⁵²

En América Latina, la lactancia materna es mayor que en países con un mayor desarrollo económico, como Estados Unidos y algunos países de Europa occidental; pese a ello, esta práctica ha mostrado un descenso, como en casi todo el mundo, lo cual ha reducido de esta forma

la protección que podría conferir contra la incidencia del CaMa. Las publicaciones de países como Brasil,^{17,20} Colombia,²² Perú²³ y México^{6,13} han mostrado una disminución del riesgo de CaMa 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 ($IC95\%: 0.27-0.83$) cuando se comparó a las mujeres que notificaron lactancia de 12 a 24 meses en comparación con las que nunca amamantaron,¹³ en tanto que en el estudio colombiano se identificó una protección de 0.10 ($IC95\%: 0.01-1$) para las mujeres que amamantaron uno a 24 meses, que adquirió relevancia estadística cuando la duración de la lactancia fue mayor de 24 meses ($RM = 0.05$; $IC95\%: 0-0.07$).²²

Conclusiones

Aun después de más de dos décadas de investigaciones sobre el riesgo del CaMa, la totalidad de los factores de riesgo que se han vinculado con esta enfermedad explica en el mejor de los casos 30% de esta enfermedad. Aunque la mayor parte de los factores de riesgo relacionados con las características reproductivas son difíciles de modificar, incrementar los meses de lactancia y evitar la exposición a carcinógenos conocidos durante los periodos de desarrollo de la glándula mamaria son medidas para reducir el riesgo de esta enfermedad. En cuanto al resto de las características reproductivas que han incrementado el riesgo de esta enfermedad, se recomienda tomarlas en consideración, junto con otros factores, para decidir en qué momento recomendar el inicio de la detección oportuna del CaMa.

Referencias

- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9:208-221.
- McPherson K, Steel CaMa, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-628.
- Beaber EF, Holt VL, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI. Reproductive factors, age at maximum height, and risk of three histologic types of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3427-3434.
- Disponible en: <http://www.tomateloapecho.org.mx/Documentos.php>.
- Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, Van Den Berg D, Bernstein L, Henderson BE, Ursin G. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3170-3178.
- Lopez-Carrillo L, Bravo-Alvarado J, Poblano-Verastegui O, Ortega-Altamirano D. Reproductive determinants of breast cancer in Mexican women. *Ann NY Acad Sci* 1997;837:537-550.
- Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Handerson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990;50:7415-7421.

8. Kuller LH. The etiology of breast cancer from epidemiology to prevention. *Public Health Rev* 1995;23:157-213.
9. MaCaMaahon B. General Motors cancer research prizewinners laureates lectures. Charles S. Mott Prize. Reproduction and cancer of the breast. *Cancer* 1993;71:3185-3188.
10. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004;23:6329-6340.
11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
12. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Inter J Epidemiol* 2005;34:405-412.
13. Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 1996;143:543-552.
14. Tovar-Guzman V, Hernandez-Giron C, Lazcano-Ponce E, Romieu I, Hernandez Avila M. Breast cancer in Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. *Rev Saude Pública* 2000;34:113-119.
15. Ortiz Mendoza CaMa, Galvan Martinez EA. Reproductive risk factors of breast cancer in patients attended at a second level urban hospital. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:11-16.
16. Mirra AP, Cole P, MaCaMaahon B. Breast cancer in an area of high parity Sao Paulo, Brazil. *Cancer Res* 1971;31:77-83.
17. Hardy EE, Pinotti JA, Osis MJ, Faundes A. Reproductive variables and risk of breast cancer: a case-control study carried out in Brazil. *Bol Oficina Sanit Panam* 1993;115:93-102.
18. Kalache A, Maguire A, Thompson SG. Age at last full-term pregnancy and risk of breast cancer. *Lancet* 1993;341:32-35.
19. Gomes AL, Guimarães MD, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, Camargos AFA. A case-control study of risk factors for breast cancer in Brazil, 1978-1987. *Int J Epidemiol* 1995;24:292-299.
20. Tessaro S, Beria JU, Tomasi E, Victoria C. Breastfeeding and breast feeding: a case control study in Southern Brazil. *Cad Saude Publica* 2003;19:1593-1601.
21. Fernandes de Souza Pinho V, da Silva Freire Coutinho E. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. *Cad Saude Pública* 2005;21(2):351-360.
22. Olaya-Contreras P, Buekens P, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodríguez J, Posso-Valencia HJ. Factores de riesgo reproductivo asociados al cáncer mamario, en mujeres colombianas. *Rev Saude Pública* 1999;33:237-245.
23. Rojas-Camayo J. Lactancia materna y cáncer de mama: un estudio caso-control en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú. *An Fac Med* 2008;69(1):22-28.
24. Rosero-Bixby L, Oberle MV, Lee NC. Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility, Costa Rica, 1984-85. *Int J Cancer* 1987;40:747-754.
25. De Waard F, Trichopoulos D. A unifying concept of the aetiology of breast cancer. *Int J Cancer* 1988;41:666-669.
26. Roy D, Liehr JG. Estrogen, DNA damage and mutations. *Mutat Res* 1999;424:107-115.
27. Kuller LH. The etiology of breast cancer from epidemiology to prevention. *Public Health Rev* 1995;23:157-213.
28. Alberts B. Molecular biology of the cell. 3rd ed. New York, London: Garland, 1994.
29. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;25:344:276-285.
30. Shull JD, Spady TJ, Snyder MC, Johansson SL, Pennington KL. Ovary-intact, but not ovariectomized female ACI rats treated with 17beta-estradiol rapidly develop mammary carcinoma. *Carcinogenesis* 1997;18:1595-1601.
31. Lilienfeld AM. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 1956;9:927-934.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
33. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999;130:270-277.
34. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48-65.
35. Krieger N. Is breast cancer a disease of affluence, poverty, or both? The case of African American women. *Am J Public Health* 2002;92:611-613.
36. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-43.
37. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Can Cau Control* 1997;8:922-928.
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. *Brit J Can* 2002;87:1234-1245.
39. Helzlsouer RJ, Alberg AJ, Buash TL, Longcope C, Gordon GB, Comstock GW. A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cau Detec Preven* 1994;19:79-85.
40. Rosenberg CR, Pasternack BS, Shore RE, Koenig KL, Toniolo PG. Premenopausal estradiol levels and the risk of breast cancer. A new method of controlling for day of the menstrual cycle. *Am J Epidemiol* 1994;140:518-525.
41. Butler LM, Potischman NA, Newman B, Millikan RC, Brogan D, Gammon MD, Swanson CA, Brinton LA. Menstrual risk factors and early-onset breast cancer. *Can Cau Control* 2000;11:451-458.
42. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk-where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9:208-221.
43. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mam Gland Biol Neoplasia* 2002;7:3-15.
44. MaCaMaahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen A, Cole P, DeWaard F, Kauraniemi T, Polychronopoulou A, Ravnihar B, Stormby N, Westlund K. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982;30:427-431.
45. Kleinberg DL, Wood TL, Furth PA, Lee AV. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in the transition from normal mammary development to preneoplastic mammary lesions. *Endocr Rev* 2008 Dec 15. [Epub ahead of print]
46. Kazer-RR. Insulin resistance, insulin-like growth factor I and breast cancer: a hypothesis. *Int J Cancer* 1995;62:403-406.
47. Kampert JB, Whitteemore AS, Paffenbarger RS Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988;128:962-979.
48. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:7-16.
49. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willet W. Breast cancer (first of three parts). *N Eng J Med* 1992;327:319-328.
50. Morabia A, Costanza MC. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1998;148:1195-1205.
51. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002;110:752-757.
52. Huo D, Adebamowo CA, Ogundiran TO, Akang EE, Campbell O, Adenipekun A, Cummings S, Fackenthal J, Ademuyiwa F, Ahsan H, Olopade OI. Parity and breastfeeding are protective against breast cancer in Nigerian women. *Brit J Can* 2008;98:992-996.

53. Orgeas CC, Hall P, Rosenberg LU, Czene K. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:R107. [Epub ahead of print]
54. Nkondjock A, Ghadirian P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Med Sci (Paris)*. 2005;21:175-180.
55. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycle increase breast cancer risk? *Cancer* 1985;56:1206-1208.
56. Rosner B, Colditz GA. Nurses' Health Study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:359-364.
57. McPherson K, Steel CaMa, Dixon JM. Breast cancer epidemiology, risk factors and genetics. *Br Med J* 1994;309:1003-1006.
58. Pathak DR, Osuch JR, He J. Breast carcinoma etiology: current knowledge and new insights into the effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. *Cancer* 2000;88:1230-1238.
59. MaCaMaahon B, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Trichopoulos D, Valaoras VG, Yuasa S. Lactation and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull World Health Organ* 1970;42:185-194.
60. Anderson TJ, Ferguson DJP, Raab G. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982;46:376-382.
61. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:819-835.
62. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Eng J Med* 1994;339:819-835.
63. Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJM, Gunnarskog J, Murphy MFG. Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Can Cau Con* 1995;6:283-291.
64. MaCaMaahon B, Purde M, Cramer D, Hint E. Association of breast cancer risk with age at first and subsequent births: a study in the population of the Estonian Republic. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:1035-1038.
65. Vatten LJ, Kvinnsland . Pregnancy-related factors and risk of breast cancer in a prospective study of 29 981 Norwegian women. *Eur J Cancer* 1992;28:1148-1153.
66. Hsieh CC, Chan HW, Lambe M, Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D. Does Age at the Last Birth Affect Breast Cancer Risk? *Eur J Cancer* 1996;32:118-121.
67. Honda A, Kurabayashi T, Yahata T, Tomita M, Takakuwa K, Tanaka K. Lumbar bone mineral density changes during pregnancy and lactation. *Int J Gynecol Obstet* 1998;63:253-258.
68. Hietala M, Olsson H, Jernström H. 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. *Fam Can* 2008;7:221-228.
69. Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. *J Mam Gland Biol Neopl* 2008 Mar;13(1):41-53.
70. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Willett WC, MaCaMaahon B. Lactation and reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Eng J Med* 1994;330:81-87.
71. Michels KB, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Speizer FE. Prospective assessment of breast-feeding and breast cancer incidence among 89 887 women. *Lancet* 1996;347:431-436.
72. Kelsey JL, John EM. Lactation and the risk of BC. *N Eng J Med* 1994;330:136-137.
73. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breast feeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:203-210.