Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2020 marzo;88(3):131-138.

Factores de riesgo modificables del cáncer de mama: una comparación entre mujeres menores y mayores de 40 años

Modifiable risk factors for breast cancer: a comparison between women younger and older than 40 years-old.

Mariana Moncada-Madrazo,[1] Alejandro Aranda-Gutierrez,[1] Rigoberto Isojo-Gutiérrez,[1] María Emilia Issa-Villarreal,[1] Carlos Elizondo-Granillo,[1] Álvaro Ramos-Reyes,[1] Evelyn Garza-Krause,[1,2] Gerardo I Magallanes-Garza,[1,2] Gonzalo Andrés Soto-Fuenzalida[1,2]

Resumen

OBJETIVO: Analizar la repercusión diferencial de los principales factores de riesgo modificables asociados con el cáncer de mama en pacientes menores y mayores de 40 años.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional y descriptivo. Se reunió la información de las pacientes con diagnóstico o tratamiento de cáncer de mama atendidas en un centro hospitalario del Noreste de México entre enero de 2016 y diciembre de 2017. La asociación entre las distintas variables y los grupos etarios se determinó con la prueba de la χ^2 de Pearson y se consideraron estadísticamente significativos los valores con $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se revisaron 524 expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama, con límites de edad entre 22 y 99 y se seleccionaron las menores de 40 años (n = 75) que representaron 14.31% del total de las pacientes atendidas, porcentaje que coincide con la prevalencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes reportada en la bibliografía mexicana. Se encontró un efecto similar en el riesgo de padecer cáncer de mama entre ambos grupos con los siguientes factores de riesgo modificables: nuliparidad, tabaquismo, consumo de alcohol, sedentarismo y anticoncepción hormonal. La obesidad (IMC superior a 30) tuvo mayor repercusión en mujeres de más de 40 años.

CONCLUSIÓN: La prevalencia de cáncer de mama en las pacientes jóvenes fue del doble de lo reportado en el ámbito internacional. Es necesario el control de peso en mujeres menores de 40 años, que permita reducir la incidencia del cáncer de mama triple negativo en esta población. Asimismo, se recomienda el control de los otros factores de riesgo modificables porque, aunque no parecen afectar significativamente a las mujeres jóvenes, su control tiene una repercusión positiva en la prevención del cáncer de mama en todos los grupos etarios.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama; factores de riesgo; mujeres menores de 40 años; México; cáncer de mama triple negativo; consumo de alcohol; obesidad.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the differential impact of the main modifiable risk factors associated with breast cancer among patients younger than 40 years of age.

MATERIALS AND METHODS: Cohort, retrospective, observational and descriptive study. The information of the patients with diagnosis or treatment of breast cancer treated in a hospital in Northeast Mexico between January 2016 and December 2017 was collected. The association between the different variables and the age groups was determined with the test of Pearson's χ^2 and the values $p < 0.05$ were considered statistically significant.

[1] Tecnológico de Monterrey
[2] Departamento de Ciencias Clínicas, Tecnológico de Monterrey.

Recibido: noviembre 2019

Aceptado: enero 2020

Correspondencia
Gonzalo Andrés Soto Fuenzalida
dr.gsoto@tec.mx

Este artículo debe citarse como
Moncada-Madrazo M, Aranda-Gutierrez A, Isojo-Gutiérrez R, Issa-Villarreal ME, Elizondo-Granillo C, Ramos-Reyes A, Garza-Krause E, Magallanes-Garza GI, Soto-Fuenzalida GA. Factores de riesgo modificables del cáncer de mama: una comparación entre mujeres menores y mayores de 40 años. Ginecol Obstet Mex. 2020 marzo;88(3):131-138.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3727

RESULTS: 524 clinical records of patients with breast cancer were reviewed, with age limits between 22 and 99 years. From this group, patients under 40 years of age (n = 75) were selected, representing 14.31% of the total number of patients treated, a percentage that coincides with the prevalence of breast cancer in young women reported in the Mexican literature. A similar impact was found on the risk of breast cancer between both groups with the following modifiable risk factors: nulliparity, smoking, alcohol consumption, sedentary lifestyle and hormonal contraception. Obesity (BMI ≥ 30) had a greater impact on women ≥ 40 years.

CONCLUSION: The prevalence of breast cancer in young patients was double what was reported internationally. Weight control is necessary in women under 40 years of age, which allows reducing the incidence of triple negative breast cancer in this population. Likewise, the control of the other modifiable risk factors is recommended because, although they do not seem to significantly affect young women, their control has a positive impact on the prevention of breast cancer in all age groups.

KEYWORDS: Breast cancer; Risk factors; 40 years of age; Mexico; Triple Negative Breast Neoplasms; Alcohol Drinking; Obesity.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama encabeza la lista de neoplasias malignas con mayor incidencia en mujeres mexicanas.[1] De igual forma, lidera las tasas de mortalidad asociadas con cáncer, lo que lo convierte en un importante problema de salud pública.[2] El riesgo de padecer cáncer de mama depende de factores no modificables y modificables. Entre estos últimos están: la obesidad, nuliparidad, tabaquismo, consumo de alcohol y exposición prolongada a estrógenos.[3,4] Sin embargo, estos no son homogéneos entre los diferentes grupos etarios.[4] En la bibliografía internacional está reportado que el cáncer de mama afecta, mayoritariamente, a mujeres con más de 40 años,[3,4] mientras que en las jóvenes (definidas en oncología mamaria como las menores de 40 años) representa, aproximadamente, 7% de los casos.[5,6] A pesar de ello, los estudios efectuados en México han reportado una prevalencia mayor en mujeres menores de 40 años, cuantificada en 14-15%.[6,7] Este porcentaje es significativo para México porque 16.2% de su población total son mujeres entre 20 y 40 años.[8] Algunos estudios han identificado factores de riesgo que son más prevalentes en mujeres jóvenes: genéticos, hormonales y reproductivos.[9] No obstante, los factores de riesgo modificables en esta población no han sido del todo dilucidados. El objetivo de este estudio fue: analizar la repercusión diferencial de los principales factores de riesgo modificables asociados con el cáncer de mama entre pacientes menores y mayores de 40 años que recibieron atención en un centro hospitalario del Noreste de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional y descriptivo. Se reunió la información de las pacientes con diagnóstico o tratamiento de cáncer de mama atendidas entre enero de 2016 y diciembre de 2017. La información de las pacientes se recolectó mediante la revisión directa de los expedientes digitales. Parámetros de estudio: cáncer de mama, índice de masa corporal (IMC), nuliparidad, tabaquismo, inges-

https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3727

ta de alcohol, sedentarismo y anticoncepción hormonal oral. La asociación entre las distintas variables y los grupos etarios se determinó con la prueba de la χ^2 de Pearson y se consideraron estadísticamente significativos los valores con $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se revisaron 524 expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama, con límites de edad entre 22 y 99 años. De ese grupo se seleccionó a las pacientes menores de 40 años (n = 75) que representaron 14.31% del total de pacientes atendidas, porcentaje que coincide con la prevalencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes reportada en la bibliografía mexicana. Los factores de riesgo modificables en mujeres menores y mayores de 40 años con cáncer de mama se exponen en los **Cuadros 1 y 2.**

Para comparar el significado de la repercusión de los distintos factores de riesgo modificables para cáncer de mama, en mujeres menores y mayores de 40 años, se utilizó la prueba estadística χ^2 de Pearson. **Cuadro 3**

Cuadro 1. Factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años (n = 75)

Obesidad	n (%)
Sí (IMC ≥ 30)	20 (26.7)
No (IMC < 30)	55 (73.3)
Nuliparidad	
Sí	12 (16)
No	63 (84)
Tabaquismo*	
Sí	16 (21.3)
No	59 (78.7)
Consumo de alcohol**	
Sí	18 (24)
No	57 (76)
Sedentarismo***	
Sí	64 (85.3)
No	11 (14.7)
Anticoncepción hormonal****	
Sí	10 (13.3)
No	65 (86.7)

* Por lo menos un cigarrillo al día durante un año.[12]
** Más de una bebida alcohólica al día o 10 g de alcohol.[10]
*** Menos de 150 minutos de ejercicio moderado por semana.[11]
**** Anticoncepción hormonal combinada durante más de dos años.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama en mujeres menores de 40 años tiene características fisiopatológicas distintas a las de las mayores de esa edad. En estas pacientes existen fenotipos moleculares y características clínico-patológicas únicas.[10-14] Los programas de detección en México, basados en guías internacionales, estipulan el tamizaje en menores de 40 años para pacientes con antecedentes heredofamiliares y otros factores de riesgo no modificables.[15] A pesar de esto, la mayoría de nuestras pacientes jóvenes acuden por detección de una masa palpable durante la autoexploración. La detección temprana tiene el potencial de mejorar la supervivencia, un tratamiento menos invasivo y mejor calidad de vida, lo que reduce la carga de la enfermedad y los costos del tratamiento.[16] En esto radica la importancia de identificar, además, factores de riesgo específicos para esta población porque ello permitiría mejorar la prevención del cáncer de mama, que tiende a ser más agresivo y con peor pronóstico en mujeres jóvenes.

En pacientes posmenopáusicas la obesidad tiene estrecha relación con el riesgo de padecer cáncer de mama, sobre todo con los subtipos luminales.[17] Su asociación con el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas es menos clara. Algunos estudios sugieren una correlación inversa, mientras que otros apoyan una asociación positiva.[18,19,20] Esta discrepancia se explica, en parte, por la repercusión diferencial de la obesidad en los distintos

Cuadro 2. Factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres mayores de 40 años (n = 449)

Obesidad	n (%)
Sí (IMC ≥ 30)	196 (43.7)
No (IMC < 30)	253 (56.3)
Nuliparidad	
Sí	55 (12.2)
No	394 (87.8)
Tabaquismo*	
Sí	92 (20.5)
No	357 (79.5)
Consumo de alcohol**	
Sí	80 (17.8)
No	369 (82.2%)
Sedentarismo***	
Sí	368 (81.9)
No	81 (18.1)
Anticoncepción hormonal combinada******	
Sí	60 (13.3)
No	389 (86.7)

* Por lo menos un cigarrillo al día durante un año.[12]
** Más de una bebida alcohólica al día o 10 g de alcohol.[10]
*** Menos de 150 minutos de ejercicio moderado por semana.[11]
**** Anticoncepción hormonal combinada durante más de 2 años.

Cuadro 3. Asociación entre factores de riesgo modificables en mujeres menores y mayores de 40 años

Obesidad (IMC ≥ 30)	p .0056 (p. <0.05)
Nuliparidad	p 0.367
Tabaquismo	p 0.867
Consumo de alcohol	p 0.203
Sedentarismo	p 0.477
Anticoncepción hormonal combinada	p 0.994

subtipos moleculares en mujeres jóvenes: mayor riesgo para el subtipo triple negativo y menor para los subtipos luminales.[17,18] En el estudio motivo de este artículo se encontró que 26.7% de las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años tenía IMC menor más o menos mayor de 30 *versus* 43.7% en mujeres mayores de 40 años. Se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos etarios que reflejó mayor repercusión de la obesidad en las pacientes mayores de 40 años. Con base en el promedio de edad a la menopausia en mujeres mexicanas, que es 48 años,[21] la mayoría de las pacientes jóvenes son premenopáusicas, por lo que nuestros porcentajes son congruentes con lo reportado en la bibliografía. Si bien la obesidad se asocia, principalmente, con el cáncer de mama posmenopáusico, sí existe un vínculo positivo con el cáncer de mama subtipo triple negativo en mujeres jóvenes. Este subtipo molecular es el más frecuente en esta población, en parte por la mayor prevalencia de la mutación BRCA1,[22] resulta aconsejable modificar el peso en estas pacientes.

La paridad tiene también una asociación con el riesgo de padecer cáncer de mama. A pesar de que la paridad normalmente es protectora contra el cáncer de mama, existe un aumento transitorio en el riesgo relativo de sufrir cáncer de mama durante el embarazo y en los meses posteriores inmediatos al puerperio.[23] Esto último contribuye a que el cáncer de mama sea una de las principales neoplasias diagnosticadas durante el embarazo.[24] Este riesgo transitorio parece deberse al incremento en la cantidad de células progenitoras mamarias y su capacidad de repoblación.[25] El efecto protector a largo plazo podría estar ligado a la regulación a la baja de la vía Wnt/Notch durante el embarazo, lo que suprime a las células progenitoras en la mama.[26] Otro factor protector es la reducción significativa de la población de células progenitoras mamarias después de un embarazo temprano.[25] En el estudio aquí comunicado 16% de las pacientes menores de 40 años y 12.2% de las mayores de 40 años con cáncer de mama eran nulíparas. No se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos etarios en la repercusión de la nuliparidad en el riesgo de padecer cáncer de mama. A pesar de ello es importante tomar en

https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3727

cuenta que el riesgo de la nuliparidad en el cáncer de mama no es homogéneo entre los distintos subtipos moleculares. Al parecer, la multiparidad protege contra el cáncer de mama subtipo luminal, sin efecto en el riesgo de los subtipos HER2+ o triple negativo.[27] Algunos estudios reportan aumento del riesgo de padecer cáncer de mama negativo en pacientes multíparas con receptores hormonales.[28] Esto podría explicar, junto con la natalidad elevada observada en nuestro país, lo encontrado en nuestra población.

El tabaquismo es otro de los factores de riesgo de cáncer de mama modificables, mayor en fumadoras actuales y en quienes fumaron más de 40 cigarrillos al día durante más de 40 años.[29,30] La repercusión del tabaquismo en el riesgo de padecer los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama no está clara. Algunos estudios apoyan la mayor incidencia de tumores positivos para receptor de estrógenos, aunque la relación no es concluyente.[31] El tabaquismo tampoco parece tener una repercusión significativa en el tamaño ni en las características histológicas de los tumores, aunque se han reportado tasas de invasión angiolinfáticas y perineurales más altas en fumadoras actuales.[32]

Por lo que se refiere al riesgo diferencial del tabaquismo en pacientes menores *versus* mayores de 40 años, la bibliografía respalda mayor asociación con mujeres premenopáusicas, aunque esta relación es modesta y no se ha replicado en todos los estudios.[31] En el estudio aquí descrito se encontró que 21% de las pacientes menores de 40 años y 20.5% de las mayores de 40 años con cáncer de mama tuvieron antecedente de tabaquismo. No se encontró una diferencia significativa de la repercusión del tabaquismo en el riesgo de cáncer de mama entre ambos grupos etarios. Lo que aquí se encontró es consistente con los estudios que no pudieron establecer una relación significativa entre el tabaquismo y la edad de las pacientes.

En comparación con otros órganos, la mama parece ser más susceptible a los efectos cancerígenos del alcohol.[33] Tanto en mujeres menores como mayores de 40 años, el alcohol se ha relacionado de manera causal con el riesgo aumentado de padecer de cáncer de mama,[33,34] con incremento de 7-10% en el riesgo por cada 10 g (~1 bebida) de alcohol consumidos por día en mujeres adultas.[31] En cuanto a la distinción entre grupos etarios, algunos autores destacan que entre la menarquia y el primer embarazo existe mayor susceptibilidad a los efectos cancerígenos del alcohol.[35,36,37] Está demostrado que las exposiciones ambientales durante la adolescencia y la edad adulta temprana son más importantes en el inicio del cáncer de mama que las exposiciones posteriores.[37] En nuestro estudio se encontró que 24% de las pacientes menores de 40 años y 17.8% de las mayores de esa edad consumían más de 10 gramos de alcohol por día. No se encontró diferencia significativa en la repercusión de este factor entre los dos grupos. Este fenómeno se explica porque ambos grupos compartían una exposición al alcohol, previa al primer embarazo.

La actividad física representa un factor protector del riesgo de padecer cáncer de mama[38] por la repercusión del ejercicio en los factores de riesgo biológicos: adiposidad, hormonas sexuales, resistencia a la insulina e inflamación.[39] En el estudio aquí informado no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos en la repercusión de la actividad física en el riesgo de padecer cáncer de mama. En ambas poblaciones se encontró un alto índice de sedentarismo representado por 85% de las mujeres jóvenes y 81.9% de las adultas. Este índice es superior al reportado en mujeres mexicanas por el INEGI que fue de 64%.[40] Debido a la relación de este factor con condiciones metabólicas propicias para el cáncer de mama, se insiste en la importancia de atender esta situación.

Desde hace más de tres décadas, la anticoncepción hormonal oral se considera un factor de riesgo de padecer cáncer de mama.[41,42,43] Las estadísticas internacionales señalan que, aproximadamente, 80% de las mujeres que habitan en los países occidentales los han consumido en algún momento de su vida reproductiva.[44] Por lo que hace a la diferencia de su repercusión entre grupos etarios en el riesgo de padecer cáncer de mama, hay estudios poblacionales que han encontrado mayor efecto en mujeres jóvenes.[45,46,47] Sin embargo, también se ha descrito en este grupo de edad que la relación es más fuerte cuando se consumen a partir de edades tempranas en la vida reciente, por más de cinco años, o con preparaciones con alto contenido de estrógeno.[46,47] En el estudio aquí reportado no se encontró una diferencia significativa en la repercusión de los anticonceptivos orales combinados en el riesgo de padecer cáncer de mama entre ambos grupos de edad. Por tanto, coincidimos con la postura del American College Obstetrics and Gynecology (ACOG) en que el aumento del riesgo de cáncer de mama identificado en estudios previos debe interpretarse en el contexto de los beneficios de la anticoncepción hormonal.[48]

CONCLUSIONES

Es necesario identificar los factores de riesgo específicos del cáncer en mama en mujeres mexicanas menores de 40 años que permitan disminuir la morbilidad y mortalidad en ese grupo de edad. En este estudio se encontró que los factores de riesgo modificables de cáncer de mama no difieren significativamente entre ambos grupos etarios, excepto la obesidad. Los hallazgos coinciden con lo reportado en la bibliografía nacional e internacional. La obesidad, sobre todo, es relevante porque, aunque muestra asociación con la población de mujeres mayores de 40 años, también repercute de manera importante en el riesgo de cáncer de mama triple negativo, que es más común en mujeres jóvenes.

Con base en lo anterior se insiste en la necesidad del control de peso en mujeres menores de 40 años, que permita reducir la incidencia del cáncer de mama triple negativo en esta población. Asimismo, se recomienda el control de los otros factores de riesgo modificables porque, aunque no parecen afectar significativamente a las mujeres jóvenes, su control tiene una repercusión positiva en la prevención del cáncer de mama en todos los grupos etarios. Es pertinente llevar a cabo un estudio prospectivo con una población mayor que permita identificar factores de riesgo adicionales que sirvan como indicación para el tamizaje de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años.

REFERENCIAS

1. Globocan 2018. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf.
2. Knaul FM, et al. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. Reprod Health Matters 2008; 16 (32): 113-12. doi: 10.1016/S0968-8080(08)32414-8.
3. Sun Yi-Sheng, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. International Journal of Biological Sciences 2017; 13 (11): 1387-97. doi:10.7150/ijbs.21635.
4. Kamińska, Marzena, et al. Breast cancer risk factors. Przeglad menopauzalny = Menopause review. 2015; 14 (3): 196-202. doi:10.5114/pm.2015.54346
5. Courtney GA, et al. Breast cancer in young women. BCR. 2010; 12 (5): 212. doi:10.1186/bcr2647.
6. Villarreal-Garza C, et al. Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Mex de Mast. 2015; 5 (1): 12-17. https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2015/ma151c.pdf
7. Rodríguez-Cuevas S, et al. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. Cancer. 2001; 91(4): 863-68. doi: 10.1002/1097-0142.
8. Población. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), 2015. https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/
9. Gabriel CA, et al. Breast cancer in young women. Breast Cancer Research. 2010; 12 (5). doi:10.1186/bcr2647.
10. Liu Y, et al. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. Women's Health 2015; 11(1):65-77. doi:10.2217/whe.14.62.
11. Wu Y, et al. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Research and Treatment 2012; 137 (3): 869-82. doi:10.1007/s10549-012-2396-7.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3727

12. Gaudet MM, et al. Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute 2013; 105 (8): 515-25. DOI: 10.1093/jnci/djt023.
13. Sabiani L, et al. Breast cancer in young women: Pathologic features and molecular phenotype. Breast. 2016; 29: 109-16. doi: 10.1016/j.breast.2016.07.007.
14. Cancello G, et al. Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is "very young"? Breast. 2013;22(6):1046-51. doi: 10.1016/j.breast.2013.08.006.
15. Prevención, tamizaje y referencia oportuna de casos sospechosos de Cáncer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Catálogo maestro de Guías de Práctica Clínica: S-001-08. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). 2017.http://juntoscontraelcancer.mx/jcc/wp-content/uploads/2017/06/31-GPC-CENETEC-Cancermama-PrevenciónTamizajeyReferenciaOportunaenPrimerNivel.pdf.
16. Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2018; 230: 208-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.018.
17. Agurs-Collins T, et al. The Many Faces of Obesity and Its Influence on Breast Cancer Risk. Frontiers in Oncology 2019; 9 (765): 1-14. doi: 10.3389/fonc.2019.00765.
18. Engin A. Obesity-associated breast cancer: Analysis of risk factors. Advances in Experimental Medicine and Biology 2017; 960 (25): 571-606. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5-25.
19. Michels KB, et al. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. Arch Intern Med 2006; 166: 2395-402. doi: 10.1001/archinte.166.21.2395.
20. Cecchini RS, et al. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. Cancer Prev Res (Phila) 2012; 5 (4): 583-92. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0482.
21. Martínez de Velasco JE, et al. Estudio del climaterio y la menopausia. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia 2009;77(9):235-256.
22. Azim HA & Partridge A. Biology of breast cancer in young women. Breast Cancer Research 2014; 16 (4): 1-9. doi: 10.1186/s13058-014-0427-5.
23. Anders CK, et al. Breast cancer before age 40 years. Semin Oncol. 2009; 36 (3): 237-49. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001.
24. Soto Fuenzalida G, et al. Pregnancy and breast cancer in the first trimester. A case report and literature review. Clin Invest Ginecol Obstet. 2018; 45 (3): 137-40. doi: 10.1016/j.gine.2016.10.005.
25. Sigl V, et al. RANKL/RANK: from bone loss to the prevention of breast cancer. Open Biology 2016; 6 (11): 1-9. doi: 10.1098/rsob.160230.
26. Meier-Abt F, et al. Parity induces differentiation and reduces Wnt/Notch signaling ratio and proliferation potential of basal stem/progenitor cells isolated from mouse mammary epithelium. Breast Cancer Research 2013; 15 (2): 1-17. doi: 10.1186/bcr3419.
27. Lambertini M, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Cancer Treatment Reviews 2016; 49: 65-76. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.07.006.
28. Fortner RT, et al. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. Breast Cancer Research 2019; 21 (1): 1-9. doi: 10.1186/s13058-019-1119-y.
29. Catsburg C, et al. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. International Journal of Cancer 2014; 136 (9): 1-6. doi: 10.1002/ijc.29266.
30. Gaudet MM, et al. Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. Journal of the National Cancer Institute 2013; 105 (8): 515-25. doi: 10.1093/jnci/djt023.
31. Jones ME, et al. Smoking and risk of breast cancer in the generations study cohort. Breast Cancer Research 2017; 19 (1): 1-14. doi: 10.1186/s13058-017-0908-4.
32. Goldvaser H, et al. The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome. BMC Cancer 2017; 17 (1): 1-8. doi: 10.1186/s12885-017-3611-z.
33. Liu Y, et al. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. Women's Health. 2015; 11 (1):65-77. doi:10.2217/whe.14.62.
34. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans . Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2010. https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/08/14-002.pdf.
35. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 2000; 152 (10): 950-64.https://doi.org/10.1093/aje/152.10.950
36. Pike MC, et al. Hormonal risk factors, breast tissue age and the age-incidence of breast cancer. Nature. 1983; 303 (5920): 767-70. doi: 10.1038/303767a0.
37. Liu Y, et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2013; 105 (20): 1571-78. doi: 10.1093/jnci/djt213.
38. Wu Y, et al. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Research and Treatment 2012; 137 (3): 869-82. doi: 10.1007/s10549-012-2396-7 .
39. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic me-

chanisms. Recent Results Cancer Res. 2001; 188: 125-39. doi: 10.1007/978-3-642-10858-7_11.

40. Instituto Nacional de estadística y geografía (INEGI). Menos de la mitad de la población realiza en su tiempo libre la practica de algún deporte o ejercicio físico. Comunicado de prensa 25/8. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/mopradef/mopradef2018_01.pdf.
41. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996; 347: 1713-27. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90806-5.
42. Institute of Medicine (US) Committee on the Relationship Between Oral Contraceptives and Breast Cancer. Oral Contraceptives & Breast Cancer. Washington (DC): National Academies Press (US); 1991. A, Oral Contraceptives and Breast Cancer: A Review of the Epidemiological Evidence with an Emphasis on Younger Women. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234348/.
43. Kiley J, et al. Combined oral contraceptives: A comprehensive review. Clinical Obstetrics and Gynecology 2007; 50 (4): 868-77.doi:10.1097/grf.0b013e318159c06a.
44. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. Therap Adv Drug Safety 2014;5:201-13. doi: 10.1177/2042098614548857.
45. Tryggvadóttir L, et al. Oral contraceptive use at a young age and the risk of breast cancer: an Icelandic, population-based cohort study of the effect of birth year. Br J Cancer. 1997; 75 (1): 139-43. doi: 10.1038/bjc.1997.23.
46. Beaber EF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23 (5): 755-64. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0944.
47. Beaber EF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23 (5): 755-64. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0944.
48. ACOG. Practice Advisory: Hormonal Contraception and Risk of Breast Cancer. 2017.https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Hormonal-Contraception-and-Risk-of-Breast-Cancer?IsMobileSet=false.

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2017;25(11):239-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015

https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3727