



Artículo Original

Periodo intergenésico corto como factor de riesgo para cáncer ductal de la mama en pacientes del norte del Perú

Short birth interval as a risk factor for ductal breast carcinoma in patients from northern Peru

DOI

Amalia Murgia-Flores^{1,a}, Milagros Abad-Licham^{1,2,3, b,c,d}, Pedro Deza-Huanes^{4,e}

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1020>

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el tipo histológico más común y es una causa frecuente de muerte en las mujeres peruanas. **Objetivo:** Demostrar que el periodo intergenésico corto es un factor de riesgo para cáncer ductal de la mama. **Material y Métodos:** Estudio de casos y controles que incluyó 304 mujeres peruanas con diagnóstico histológico de carcinoma de mama, las mismas que se dividieron en dos grupos, uno con carcinoma ductal y el otro con carcinoma de tipo no ductal (control). Además del periodo intergenésico, se evaluaron paridad, edad al primer parto, edad al último parto, edad de diagnóstico histológico, intervalo entre el último parto y el diagnóstico y subtipo molecular. **Resultados:** La frecuencia de cáncer ductal en pacientes con periodo intergenésico corto fue de 78%. La razón entre la presencia de periodo intergenésico corto versus ausencia de este es 1,86 veces mayor en pacientes con cáncer ductal (IC 95%: 1,12 - 3,08). Además, existe asociación significativa con para edad del primer parto ≤ 20 años ($p < 0,001$) e intervalo entre último hijo y diagnóstico > 10 años ($p < 0,001$). **Conclusión:** El periodo intergenésico corto es un factor de riesgo para cáncer ductal de la mama; que además se puede modificar y utilizar como elemento de prevención, por lo que debería ser incluido en la historia clínica.

Palabras clave: Cáncer de mama; carcinoma ductal; intervalo entre nacimientos; paridad. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common histological type and it is a frequent cause of death in Peruvian women. **Objective:** To demonstrate that birth interval is a risk factor for ductal breast carcinoma. **Material and Methods:** This case-control study included 304 Peruvian women with histological diagnosis of breast carcinoma. They were divided into two groups, one with ductal carcinoma and another with non-ductal carcinoma (control). Besides birth interval; parity, age at first delivery, age at last delivery, age at histological diagnosis, interval from last delivery to diagnosis and molecular subtype were also evaluated. **Results:** The frequency of Ductal breast cancer was 78% in patients with short birth interval. The ratio between presence of short birth interval versus absence of short birth interval is 1.86 times higher in ductal breast cancer patients (CI 95%: 1,12-3,08). Additionally, there was significant association in age at first delivery ≤ 20 years ($p < 0,001$) and interval from last delivery to diagnosis > 10 years ($p < 0,001$). **Conclusion:** short birth interval is a risk factor for ductal breast cancer, which can also be modified and used as a prevention element, so it should be included in the medical record.

Keywords: Breast cancer; carcinoma, ductal; birth intervals; parity. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
2. Departamento de Patología Oncológica, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Trujillo, Perú.
3. Centro de Excelencia en Patología Oncológica, Trujillo, Perú.
4. Departamento de Gineco-Obstetricia, Hospital Belén de Trujillo, Trujillo, Perú.
 - a. Médico Cirujano.
 - b. Citopatólogo Intervencionista.
 - c. Maestro en Investigación en Ciencias Clínicas
 - d. Investigador RENACYT.
 - e. Médico Gineco - Obstetra.

ORCID

1. Amalia Murgia Flores
[0000-0003-4747-0459](https://orcid.org/0000-0003-4747-0459)
2. Milagros Abad Licham
[0000-0002-3530-6937](https://orcid.org/0000-0002-3530-6937)
3. Pedro Jesús Deza Huanes
[0000-0001-7964-5925](https://orcid.org/0000-0001-7964-5925)

CORRESPONDENCIA

Amalia Murgia Flores.
Dirección: Calle Cocoteros 130 Ap. 201 Urb. El Golf. Distrito: Víctor Larco, Trujillo, La Libertad
Teléfono: 989752365

EMAIL

amaliamurgia@hotmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 15/03/2021
Aceptado: 15/06/2021

COMO CITAR

Murgia-Flores, A., Abad-Licham, M., & Deza-Huanes, P. Periodo intergenésico corto como factor de riesgo para cáncer ductal de la mama en pacientes del norte del Perú. *Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 2021, 14(2), 119 - 123.
<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1020>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama femenino es un problema de salud pública que se inicia con la proliferación desordenada y sin control de las células normales del tejido mamario convirtiéndolas en células tumorales^(1,2). Es una de las cinco neoplasias más comunes a nivel mundial y la primera en mujeres, habiéndose presentado 2 088 849 de casos y 626 679 muertes en 2018⁽³⁾. En Sudamérica se reportaron 150 288 casos de los cuales 37 721 fallecieron⁽⁴⁾. Nuestro país tiene un patrón similar, donde representa la enfermedad oncológica más frecuente en mujeres⁽⁵⁾, se calcula que anualmente se diagnostican aproximadamente 6 985 casos nuevos se contabilizan hasta 1 858 defunciones⁽⁶⁾, siendo la edad aproximada de aparición entre los 34 y 43 años y una sobrevivida promedio de 13 años⁽⁴⁾.

El cálculo del periodo intergenésico en una mujer durante su edad reproductiva se hace con la finalidad de prevenir riesgos en la salud o posibles complicaciones durante el embarazo⁽⁷⁾. Durante este periodo y en la lactancia hay proliferación del tejido mamario normal, que, al finalizar, retorna la glándula mamaria a su estado inicial, proceso en el que participan de manera continua marcadores de respuesta inflamatoria y a su vez hay falta de regulación hormonal⁽⁸⁾.

Kaupilla y cols. publicaron un estudio en el que el intervalo intergenésico corto (menor a un año) entre el primero y segundo hijo aumentaba el riesgo de presentar cáncer de mama de tipo ductal en pacientes menores de 50 años⁽⁹⁾. Este dato se confirmó en la investigación de Katuwal y cols. que además encontró que el riesgo de carcinoma ductal era mayor en los intervalos cortos entre los dos primeros hijos y menor en los intervalos largos⁽¹¹⁾.

El mecanismo por el cual un intervalo corto entre el primero y segundo hijo afecta al carcinoma ductal no está dilucidado, pero se afirma que la interacción entre el carcinógeno y un epitelio mamario indiferenciado está asociado a la carcinogénesis. En este caso, debido al poco tiempo que se da entre un hijo y otro, no se llega a concretar la maduración y diferenciación de la mama trayendo como consecuencia la formación de células tumorales^(12,13). Además, al tener partos cercanos, las madres, están expuestas a altos niveles de estrógenos que estimularían la proliferación de células mamarías por sus propiedades mitogénicas^(10,14).

Sabemos que el carcinoma ductal de la mama es el tipo histológico más común a nivel mundial⁽¹⁵⁾ y en nuestro país, existe poca información que evalúe el periodo intergenésico corto como factor de riesgo para su desarrollo. Además, la paridad promedio en las mujeres de nuestro país es 2,3, con un intervalo de 1,7 a 3,5 hijos⁽¹⁶⁾, por lo que decidimos desarrollar esta investigación que representa un aporte en la patogenia del cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio observacional, analítico y retrospectivo, de tipo casos y controles que evalúa el periodo intergenésico corto como factor de riesgo para carcinoma ductal de la mama. La investigación se realizó en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte (IREN) de Trujillo, La Libertad, Perú.

Población, muestra y criterios de selección

Se revisaron 506 historias clínicas correspondientes al periodo entre abril 2016 y diciembre 2018. De acuerdo con los criterios de elegibilidad y cálculo estadístico, el tamaño de la muestra fue de 304 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos iguales. En ambos grupos se incluyeron mujeres atendidas en IREN Norte y con diagnóstico histológico de carcinoma de tipo ductal (casos) y no ductal (controles) las cuales debían tener más de 1 hijo. Aquellas que no tenían diagnóstico histológico confirmado en la institución e historias clínicas sin registro telefónico fueron excluidas (Figura 1).

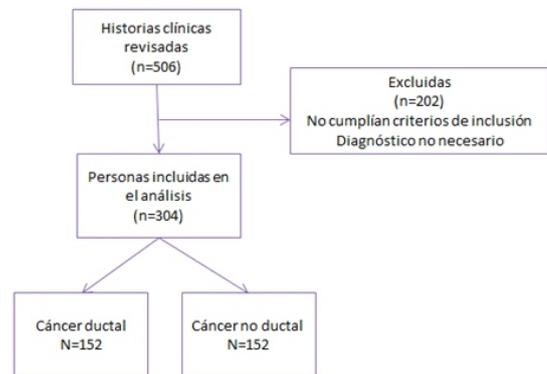


Figura 1
Flujograma enrolamiento

Además del tipo de carcinoma, la segunda variable evaluada fue el periodo intergenésico corto, definido como el periodo menor a 18 meses entre el último evento obstétrico y el inicio del siguiente embarazo. Otros datos considerados fueron edad de la madre en el primer y último parto, paridad, subtipo molecular y el intervalo entre el último parto y el diagnóstico histológico de cáncer.

Procedimientos

Se revisaron las historias de las pacientes desde abril 2016 a diciembre 2018 en el Archivo del IREN Norte y se procedió a recolectar los datos pertinentes para el presente estudio en un cuestionario diseñado por los investigadores con las variables de interés. Posteriormente se realizó la comunicación telefónica con cada paciente para determinar el periodo intergenésico.

Aspectos éticos

La presente investigación tiene aprobación del comité de Ética del IREN Norte. Se utilizó una base de datos, guardando la confidencialidad correspondiente, y que, será eliminada luego de la publicación en un plazo máximo de dos años de acuerdo con lo estipulado en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos⁽¹⁷⁾.

Análisis estadísticos

Los datos obtenidos se procesaron con el paquete estadístico SPSS 25.0. 3.5.1. Las variables cualitativas fueron representadas utilizando proporciones y porcentajes. Para la estadística analítica se empleó la prueba no paramétrica Chi cuadrado de Pearson con un intervalo de confianza de 95% y un nivel de significancia < 0,05. Según el diseño planteado, de casos y controles, se realizó el cálculo de Odds ratios (OR) comparando el OR del periodo intergenésico corto para tener

o no tener carcinoma ductal de la mama. Los valores <1 serán factores protectores, $=1$ no tendría asociación y >1 sería factor de riesgo⁽¹⁸⁾. Se emplearon cuadros y/o gráficos para presentar los resultados.

RESULTADOS

Se incluyeron 304 pacientes divididas en dos grupos iguales, cuyo promedio de edad al momento de la investigación fue de 54,2 años, con un rango de 25 a 91 años. La edad promedio de diagnóstico de cáncer fue de 53.8. El promedio de edad en el primer parto fue 20,2 años (15 a 35 años). La paridad promedio fue 3,4, con un rango entre 2 a 10 hijos. (Tabla 1).

Tabla 1 Características de los pacientes con y sin cáncer ductal de la mama del IREN, abril 2016 y diciembre 2018.

| Variables | n (%) |
|---|-------------|
| Cáncer de mama | |
| Ductal | 152 (50%) |
| Lobulillar | 105 (34,5%) |
| Papilar | 24 (7,9%) |
| Mucinoso | 17 (5,6%) |
| Medular | 3 (1%) |
| Mixto | 3 (1%) |
| Edad de la madre en el primer parto | |
| ≤ 20 años | 172 (56,6%) |
| > 20 años | 132 (43,4%) |
| Edad de la madre en el último parto | |
| < 25 años | 96 (22,7%) |
| > 25 años | 208 (77,3%) |
| Edad de diagnóstico histológico | |
| < 50 años | 145 (47,7%) |
| > 50 años | 159 (52,3%) |
| Intervalo entre último parto y diagnóstico histológico | |
| < 10 años | 54 (17,8%) |
| > 10 años | 250 (82,2%) |
| Paridad | |
| < 3 hijos | 111 (36,5%) |
| > 3 hijos | 193 (63,5%) |
| Subtipo molecular | |
| Luminal B | 136 (44,7%) |
| Luminal A | 106 (34,9%) |
| Her2 | 36 (11,8%) |
| Triple Negativo | 26 (8,6%) |

El diagnóstico de carcinoma ductal en el 57% de nuestras pacientes, se realizó después de los 50 años; a diferencia del carcinoma no ductal que se diagnosticó en su mayoría antes de los 50 años (53%).

Al análisis por subtipos moleculares, el más frecuente fue el Luminal B. (Figura 2).

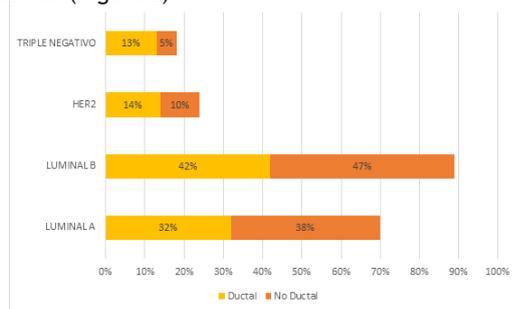


Figura 2.

Frecuencia de los subtipos moleculares en pacientes con y sin cáncer ductal de la mama del IREN desde abril 2016 a diciembre 2018.

Al evaluar la relación del periodo intergenésico corto y el tipo histológico de carcinoma de mama (ductal y no ductal) se demostró que el desarrollo de cáncer ductal es más frecuente en pacientes con periodo intergenésico corto con un OR de 1,86 considerándose un factor de riesgo. (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia del periodo intergenésico corto en pacientes con y sin cáncer ductal de la mama del IREN desde abril 2016 a diciembre 2018.

| Periodo intergenésico | Cáncer de la mama | | OR | IC95% |
|-----------------------|-------------------|-----------------|------|-----------|
| | Ductal n (%) | No Ductal n (%) | | |
| Corto | 118 (78%) | 99 (65%) | 1,86 | 1,12-3,08 |
| No corto | 34 (22%) | 53 (35%) | | |

Además, se determinó que las variables intervinientes que se asocian a carcinoma ductal de mama son: edad del primer parto y edad entre el último hijo y diagnóstico. (Tabla 3).

Tabla 3. Variables asociadas al cáncer ductal de la mama en pacientes del IREN desde abril 2016 a diciembre 2018.

| Covariables | Cáncer de la mama | | p | |
|--|-------------------|-----------------|-----------|-------|
| | Ductal n (%) | No Ductal n (%) | | |
| Paridad | ≥ 3 | 100 (66%) | 93 (61%) | 0,404 |
| | < 3 | 52 (34%) | 59 (39%) | |
| Edad del primer parto | ≤ 20 | 111 (73%) | 61 (40%) | 0 |
| | > 20 | 41 (27%) | 91 (60%) | |
| Edad del último parto | > 25 | 97 (64%) | 111 (73%) | 0,084 |
| | ≤ 25 | 55 (36%) | 41 (27%) | |
| Edad de diagnóstico histológico | > 50 | 87 (57%) | 72 (47%) | 0,085 |
| | ≤ 50 | 65 (43%) | 80 (53%) | |
| Intervalo entre último parto y diagnóstico histológico | > 10 | 138 (91%) | 112 (74%) | 0 |
| | ≤ 10 | 14 (9%) | 40 (26%) | |

Se realizó una regresión logística donde evaluamos el periodo intergenésico corto más la edad del primer parto ≤ 20 años y un intervalo entre último hijo y diagnóstico histológico de cáncer de mama > 10 años obteniendo una probabilidad de 0,73 para carcinoma ductal de la mama. (Tabla 4).

Tabla 4. Probabilidad de tener cáncer ductal asociado a periodo intergenésico corto.

| Factores asociados | OR | IC 95% | |
|---|-------|----------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Periodo intergenésico corto | 1,889 | 1,085 | 3,288 |
| Edad del primer parto ≤ 20 | 4,185 | 2,532 | 6,916 |
| Intervalo entre último parto y diagnóstico histológico > 10 | 3,273 | 1,628 | 6,580 |

Finalmente, en los diferentes tipos histológicos de cáncer de mama se observa que el periodo intergenésico corto es el que prima en la mayoría de los casos. (Figura 3).

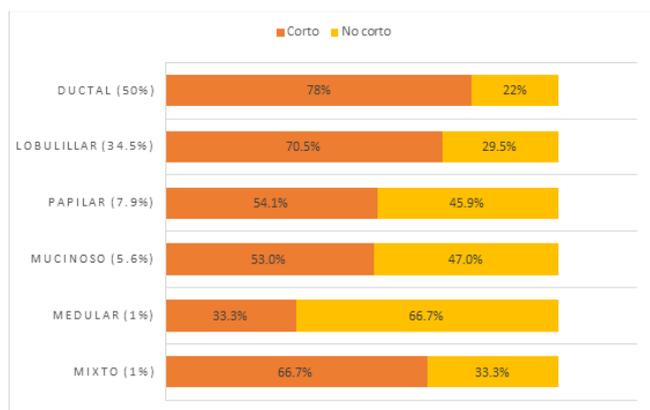


Figura 3.

Comportamiento del periodo intergenésico en los diferentes tipos histológicos de cáncer de mama del IREN desde abril 2016 a diciembre 2018.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública que en nuestro país representa la segunda causa de muerte en mujeres⁽¹⁹⁾. Es una enfermedad multifactorial, en la que se han identificado diferentes factores de riesgo; siendo los más estudiados los hormonales, reproductivos, tóxicos, y genéticos⁽²⁰⁾. Con respecto a los reproductivos, en la literatura existen diversas publicaciones realizadas en otros países que encuentran asociación de esta neoplasia maligna con la edad al primer embarazo, número de embarazos, duración desde el primer/último parto hasta el diagnóstico histológico. Otro factor importante pero poco estudiado es el intervalo entre el primero y segundo hijo que se debería tomar en cuenta para el seguimiento y pronóstico de pacientes con cáncer de mama^(21,22).

En esta investigación, se demostró que un periodo intergenésico corto, definido como el periodo menor a 18 meses entre el último evento obstétrico y el inicio del siguiente embarazo, es factor de riesgo para carcinoma ductal de mama (OR: 1,86). Esto coincide con lo presentado por Hinkula⁽¹⁰⁾ y Katuwal⁽¹¹⁾, pero contrasta con Velie⁽²³⁾ que afirma que el periodo intergenésico corto entre dos partos es factor protector sin importar la edad al primer parto.

Con respecto a la evaluación de otros factores, si, además de un periodo intergenésico corto, se tiene al mismo tiempo una edad ≤ 20 años en el primer parto y un tiempo > 10 años desde el último parto hasta el diagnóstico histológico la asociación con cáncer de mama de tipo ductal es mayor. Respecto a la edad ≤ 20 años en el primer parto, coincidimos con Hinkula⁽¹⁰⁾ que afirma que en este grupo de edad existe el doble de riesgo para cáncer ductal; a diferencia de Rojas⁽²⁴⁾ en cuya investigación la edad al primer parto no se asocia significativamente con el riesgo de cáncer. Al analizar el tiempo entre el último parto y el diagnóstico histológico de cáncer nosotros encontramos un mayor riesgo de presentar carcinoma ductal de mama si el tiempo es mayor de 10 años. Kaupilla⁽¹²⁾ consideró que a menor tiempo existía más riesgo de cáncer ya que encontró más casos en ese rango. Este acontecimiento podría ser justificado con la teoría de la edad del tejido mamario ya que afirma que no necesariamente el tener más edad aumentaría el riesgo de cáncer, sino que, además, si el último parto es a una edad tardía el riesgo es aún mayor⁽²⁵⁾.

La edad de diagnóstico histológico en el carcinoma ductal fue > 50 años, coincidiendo con lo descrito en la literatura^(11,26) donde además se refiere que la incidencia de cáncer aumenta con los años. Esta variable no se asoció significativamente al riesgo de cáncer ductal, a diferencia de otros estudios en los que el diagnóstico antes de los 50 años con periodo intergenésico corto tenía cinco veces más riesgo comparados con los de periodo no corto⁽⁹⁾. La multiparidad en nuestro estudio, al igual que en la serie de García⁽²⁷⁾ no representa un factor de riesgo.

La clasificación molecular del cáncer de mama ha enriquecido nuestro conocimiento sobre el comportamiento clínico de esta enfermedad y a través de técnicas de inmunohistoquímica ha identificado cuatro grupos Luminal A, Luminal B, her2, Triple negativo determinando que los dos primeros, cuyo patrón de expresión es receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) positivos, son mejor diferenciados y de mejor pronóstico⁽²⁸⁾. En relación a estos subtipos moleculares, el más común en nuestra serie fue el Luminal B, en oposición a lo encontrado por Barnard⁽²⁹⁾ y Medina⁽¹⁴⁾ quienes tienen a Luminal A como el más frecuente. Estas diferencias podrían explicarse por la cantidad de participantes del estudio y/o la situación geográfica. En nuestro análisis no encontramos asociación estadística significativa con el periodo intergenésico corto.

Una limitante en este estudio es no tener registrado en la historia clínica el periodo intergenésico corto, ya que su utilidad como factor de riesgo para cáncer de mama no es muy conocida. Además, por ser un estudio retrospectivo y teniendo como dato solo la paridad se tuvo que llamar individualmente a cada paciente para completar los datos de fecha de parto.

Aunque no hemos evaluado la presencia/ausencia de lactancia ni el tiempo de lactancia en el primer parto, podría ser muy interesante considerarlas para futuros estudios ya que, además de la falta de maduración de la mama por tener un periodo intergenésico corto, existe poca exposición a prolactina por el corto tiempo de lactancia materna, los cuales podrían tener un rol oncogénico adicional.

Esta investigación concluye que el periodo intergenésico corto es un factor de riesgo para cáncer de mama ya sea ductal o no ductal. La edad del primer parto ≤ 20 años y el intervalo entre último hijo y diagnóstico > 10 años también son variables asociadas al carcinoma ductal de mama.

Sugerimos la incorporación del periodo intergenésico en la historia clínica y un mayor número de estudios que podrían convertirse en un gran aporte para la oncología de mama en el país ya que si bien los avances para detección temprana son de mucha ayuda para la reducción de la mortalidad, los factores modificables en la vida de la paciente pueden ayudar a prevenir la presentación de esta neoplasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de mama. [citado 5 set 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=1>
2. Sociedad Americana de Cáncer. Acerca del cáncer de seno. [citado 5 set 2020] Disponible en:

- <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>.
3. Organización Mundial de la Salud. Fact Sheets: World. The Global Cancer Observatory 2018 [citado 5 set 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
 4. Organización Mundial de la Salud. Fact Sheets: World. The Global Cancer Observatory 2018 [citado 5 set 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
 5. Organización Mundial de la Salud. Fact Sheets: Peru. The Global Cancer Observatory 2018 [citado 5 set 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>.
 6. Organización Mundial de la Salud. Fact Sheets: Breast. The Global Cancer Observatory 2018 [citado 5 set 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
 7. Fescina RH, De Mucio B, Díaz Rosello JL, Martínez G, Serruya S, Durán P. Salud sexual y reproductiva: guías para el continuo de atención de la mujer y el recién nacido focalizadas en APS [Internet]. Montevideo: CLAP/SMR; 2011 [citado 5 set 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/clap/dmdocuments/CLAP1577.pdf>.
 8. Zavala-García A, Ortiz-Reyes H, Salomon-Kuri J, Padilla-Amigo C, Preciado-Ruiz R. Periodo intergenésico: Revisión de la literatura. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2018 [citado 5 set 2020];83(1):52-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000100052>.
 9. Kaupilla A, Kyyrönen P, Hinkula M, Pukkala E. Birth intervals and breast cancer risk. Br J Cancer. 2009;101(7):1213-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605300.
 10. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kaupilla A. Grand Multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. Cancer Causes Control. 2001;12(6):491-500. doi: 10.1023/a:1011253527605.
 11. Katuwal S, Tapanainen JS, Pukkala E, Kauppila A. The effect of length of birth interval on the risk of breast cancer by subtype in grand multiparous women. BMC Cancer. 2019(1);19:199. doi: 10.1186/s12885-019-5404-z.
 12. Kauppila A, Kyyrönen P, Lehtinen M, Pukkala E. Dual effect of short interval between first and second birth on ductal breast cancer risk in Finland. Cancer Causes Control. 2012;23(1):187-93. doi: 10.1007/s10552-011-9868-7.
 13. Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH. Cancer Risk Related to Mammary Gland Structure and Development. Microsc Res Tech. 2001;52(2):204-23. doi: 10.1002/1097-0029(20010115)52:2<204::AID-JEMT1006>3.0.CO;2-F.
 14. Medina-Bueno GA. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por Inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(3):472-7. doi: 10.17843/rpmesp.2017.343.2530.
 15. Brenes FMA, Brenes FJ, Núñez RC. Cáncer de mama: Características Anatomopatológicas, Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica [Internet]. 2013 [citado 5 set 2020];LX(607):395-99. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133c.pdf>.
 16. Tendencias de la fecundidad [Internet]. 2015 [citado 5 set 2020]. Disponible en: https://www.inec.gov.pe/medias/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib0015/cap-56.htm
 17. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2017 [citado 5 set 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/3ddODkk>
 18. Aguilar-Ticona JP, Arriaga-Gutiérrez MB, Chaves-Torres NM, Zeballos-Rivas DR. Entendiendo la Odds Ratio. Rev S Científica [Internet]. 2017 [citado 5 set 2020];15(1):27-30. Disponible en: <http://200.7.173.107/index.php/Scientifica/article/view/38/24>.
 19. World Health Organization. Estimated number of deaths in 2018, Perú, females, all ages [Internet]. The Global Cancer Observatory; 2018 [citado 5 set 2020] Disponible en: <https://bit.ly/3h5s6aO>
 20. Herrera-González NE, Hernández-Ruiz A. Los factores de riesgo reproductivos reportados internacionalmente en el desarrollo de cáncer de mama no se observan en las pacientes mexicanas. Rev Esp Méd Quir [Internet]. 2017 [citado 5 sept 2020];22(1):28-36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2017/rmq171d.pdf>.
 21. Zhang JY, Wang MX, Wang X, Li YL, Liang ZZ, Lin Y, et al. Associations of reproductive factors with breast cancer prognosis and the modifying effects of menopausal status. Cancer Med. 2020;9(1):385-393. doi: 10.1002/cam4.2707.
 22. Navarro-Ibarra MJ, Caire-Juvera G, Ortega-Vélez MI, Bolaños-Villar AV, Saucedo-Tamayo MS. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. Nutr Hosp. 2015;32(1):291-8. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.9049>.
 23. Velie EM, Nechuta S, Osuch JR. Lifetime Reproductive and Anthropometric Risk Factors for Breast Cancer in Postmenopausal Women. Breast Dis. 2005-2006;24:17-35. doi: 10.3233/bd-2006-24103.
 24. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol. 2016;59(4):651-72. doi: 10.1097/GRF.0000000000000239.
 25. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. Nature. 1983;303(5920):767-70. doi: 10.1038/303767a0.
 26. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive Risk Factors in a Prospective Study of Breast Cancer: The Nurses' Health Study Edition. American Journal of Epidemiology. 1994; 139(8):819-35. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117079.
 27. García-Domínguez A, Rubio-González T, Verdecia-Jarque M, Domínguez-Salgado A. Evaluación de factores de riesgo asociados al cáncer de mama en Alayón, Venezuela. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2017 [citado 5 sept 2020];11(2):38-45. Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/36>.
 28. Martínez J, Socorro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. Medisur [Internet]. 2018 [citado 5 set 2020];16(1):209-213. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100016&lng=es.
 29. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Biochim Biophys Acta. 2015;1856(1):73-85. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.002.