

■ ORIGINALES

Análisis de los factores de riesgo del cáncer de mama desde la farmacia comunitaria

Evaluation of risk factors of breast cancer in comunitary pharmacies

A.C. López Castellano¹, E. Castillo García¹, L. Chouhayd El Ataoui²,
M. Lidón Castillo García²

¹Profesora Agregada. Departamento de Farmacia. Facultad de Salud. Universidad CEU-Cardenal Herrera. Moncada (Valencia).

²Doctora en Farmacia. Farmacia M.L. Castillo. Torrent (Valencia).

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres, y en España es la que produce mayor número de muertes al año. La detección precoz propicia tratamientos menos agresivos y mayores tasas de curación. El objetivo de este estudio es analizar los factores de riesgo de las mujeres que acudieron a las oficinas de farmacia participantes en el estudio: antecedentes familiares, edad y sexo, edad de concepción, enfermedad mamaria benigna, sobrepeso u obesidad, terapia hormonal (anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva), tabaco y alcohol.

Material y métodos: En el estudio participaron 5 oficinas de farmacia de distintas provincias. Para el análisis de los factores de riesgo se entregó a las mujeres una breve encuesta que debían completar.

Resultados y conclusiones: Tras analizar los factores de riesgo, se concluye que un 12% de las mujeres participantes tiene un riesgo elevado de padecer cáncer de mama. Desde la farmacia se puede informar a las mujeres sobre los factores de riesgo del cáncer de mama, con el fin de que apliquen las medidas necesarias para prevenir y/o detectar a tiempo esta enfermedad.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Cáncer de mama, farmacia comunitaria, factores de riesgo.

ABSTRACT

Cancer of breast is the malignant neoplasia more frequent between the women; in Spain it is the one that produces major number of deaths in a year. Early detection enables less aggressive treatments and the cure rate is greater. Objectives: In this study we analyze the following factors of risk: familiar precedents, age and sex, age of conception, mammary benign disease, overweight or obesity, hormonal therapy (oral contraceptives or hormonal substitute therapy), tobacco and alcohol of the women that came to the pharmacies.

Material and methods: In the study there took part five pharmacies of different provinces. For the analysis of the factors of risk the woman was completing a brief questionnaire.

Results and conclusions: The results indicate that 12% of the women participants have high risk of suffering cancer of breast. The pharmacist can form women on the risk factors of breast cancer to implement the necessary measures to prevent and/or detect early this disease.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords: Breast cancer, pharmacies, risk factors.

Fecha de recepción: 23/01/12. **Fecha de aceptación:** 22/03/12.

Correspondencia: Encarna Castillo García. Universidad CEU-Cardenal Herrera. Avda. Seminario, s/n. 46113 Moncada (Valencia).
Correo electrónico: ecastillo@uch.ceu.es

Introducción

El farmacéutico ocupa el eslabón más cercano al paciente para proporcionar formación sobre temas de salud y promocionar la aplicación de algunas herramientas y aptitudes preventivas de enfermedades graves y complejas pero de fácil prevención y de posible tratamiento y curación, como el cáncer de mama. Diversos estudios asocian la farmacia comunitaria a la prevención del cáncer, algunos mediante la realización de campañas sanitarias y en otros se detecta la necesidad de trabajar en esta línea de actuación y cooperar con otros profesionales sanitarios para garantizar un servicio sanitario integral orientado hacia el beneficio del paciente^{1,2}. El cáncer de mama representa el mayor número de defunciones por cáncer en España (5.983 en 2010). Diversos estudios han demostrado que hay factores epidemiológicos, genéticos, dietéticos y ambientales que aumentan el riesgo de desarrollar esta neoplasia.

Las mujeres cuyas familias poseen mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque no todas las personas que heredan mutaciones en estos genes lo desarrollarán. Conjuntamente con el síndrome de Li-Fraumeni (mutación del p53), representan entre el 5 y el 10% de todos los tumores de mama debidos a alteraciones genéticas³.

El riesgo de padecer cáncer de mama varía con la edad. Los primeros casos se presentan entre los 20 y los 29 años de edad, y aumentan hasta alcanzar el máximo a los 65-69 años.

Las mujeres con quistes palpables o enfermedades mamarias benignas, en general, presentan un ligero incremento de riesgo de cáncer (de 1,5 a 3 veces). En un estudio sobre los patrones mamográficos del parénquima mamario se afirma que las mujeres con mayor radiodensidad tienen un riesgo mayor que las mujeres con mamas más radiolucidas⁴.

La obesidad es un factor de riesgo identificado para el desarrollo de cáncer de mama. Las mujeres con una obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] >40) tienen 3 veces más riesgo de padecer cáncer de mama que las mujeres delgadas.

Kahlenborn et al.⁵ sugieren que el uso de anticonceptivos orales se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas o en mujeres de menos de 50 años. El mayor riesgo parece darse en mujeres uníparas/múltiparas que utilizan anticonceptivos orales antes del primer parto.

La terapia hormonal sustitutiva (THS) se asocia a un riesgo aumentado de incidencia y mortalidad por cáncer de mama. El efecto es sustancialmente mayor para la combinación estrógeno-gestágeno⁶.

Existe cierta controversia entre la asociación del tabaquismo y el cáncer de mama. Algunos estudios realizados en Canadá y Alemania confirman una relación positiva entre el fumador pasivo y el cáncer de mama, particularmente en mujeres premenopáusicas y expuestas precozmente en la vida al humo del tabaco^{7,8}. Algunos autores señalan que el benzopireno, las aminas aromáticas y las nitrosaminas están implicados en la carcinogénesis de la mama, aunque un estudio posterior no ha encontrado ninguna asociación^{9,10}.

El consumo de bebidas alcohólicas es un factor de riesgo, ya que entre sus productos se encuentra el acetaldehído, conocido carcinógeno primario en animales¹¹. El alcohol incrementa de forma lineal el riesgo de cáncer de mama. Hamajima et al.¹², en un reanálisis de 58.515 casos de mujeres con cáncer de mama y 95.067 sin cáncer de mama, afirmaban que el riesgo relativo se incrementa en un 7,1% por cada 10 g/día de consumo de alcohol.

La menarquia antes de los 12 años de edad supone un riesgo 2-4 veces mayor, debido al aumento de la exposición a concentraciones de estradiol en el carcinoma de mama estrógeno-dependiente^{13,14}.

Gail et al.¹⁵, en 1989, desarrollaron un modelo para estimar el riesgo de cáncer de mama *in situ* e invasivo. En la estimación tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, edad de la menarquia, edad del primer embarazo, familiares de primer grado con cáncer de mama, antecedentes de biopsias mamarias y raza de la mujer. Costantino et al.¹⁶ calcularon únicamente el riesgo de cáncer de mama invasivo, y tuvieron en cuenta, además de las variables consideradas por Gail et al., el tipo histológico de las biopsias. Claus et al.¹⁷ diseñaron otro modelo de cálculo para mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. Parmigiani et al.¹⁸ crearon un software (BRCA-PRO) que calcula el riesgo de las pacientes de alto riesgo de presentar mutaciones *BRCA1* y/o *BRCA2*. El Instituto Na-

Tabla 1. Encuesta realizada sobre los factores de riesgo

Edad:	<input type="checkbox"/> 18-29	<input type="checkbox"/> 30-39	<input type="checkbox"/> 40-49	<input type="checkbox"/> 50-59	<input type="checkbox"/> 60-69	<input type="checkbox"/> >70 años
Antecedentes familiares directos de cáncer de mama (madre, hermana, hija):						
	<input type="checkbox"/> No, ningún caso	<input type="checkbox"/> Sí, 1 caso	<input type="checkbox"/> Sí, 2 o más casos			
Realización de pruebas genéticas de cáncer de mama:	<input type="checkbox"/> Sí		<input type="checkbox"/> No			
Antecedentes personales de enfermedad mamaria benigna:	<input type="checkbox"/> Sí		<input type="checkbox"/> No			
Edad en la que se tuvo la menarquia:						
	<input type="checkbox"/> Antes de los 12 años	<input type="checkbox"/> ≥12 años	<input type="checkbox"/> No recuerda			
Edad en la que se tuvo la menopausia:						
	<input type="checkbox"/> Más de 55 años	<input type="checkbox"/> Antes de los 55 años	<input type="checkbox"/> No la tiene			
Número de hijos:						
	<input type="checkbox"/> Un hijo	<input type="checkbox"/> Dos o más hijos	<input type="checkbox"/> Ninguno			
Edad de concepción del primer hijo:						
	<input type="checkbox"/> Antes de los 30 años	<input type="checkbox"/> ≥30 años	<input type="checkbox"/> No tiene hijos			
Sobrepeso u obesidad:	<input type="checkbox"/> Sí		<input type="checkbox"/> No			
Fumar:	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Ex fumadora			
Haber usado terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos durante más de 5 años, de forma continua o discontinua:	<input type="checkbox"/> Sí		<input type="checkbox"/> No			

cional del Cáncer de Estados Unidos ha desarrollado una herramienta que permite calcular el riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres de más de 35 años, durante los 5 años siguientes y hasta los 90 años de edad. Los factores de riesgo (FR) que considera son: edad avanzada, menstruación temprana, edad avanzada del primer parto, antecedentes personales de enfermedad mamaria benigna, antecedentes familiares de cáncer de mama, tratamiento con radioterapia de pecho o de mama, densidad mamaria, tratamiento hormonal, consumo de alcohol y raza blanca.

El objetivo del presente estudio es analizar los siguientes FR de las mujeres que acuden a la oficina de farmacia: antecedentes familiares, edad y sexo, edad de concepción, enfermedad mamaria benigna, sobrepeso u obesidad, terapia hormonal (anticonceptivos orales o THS), tabaco y alcohol.

Materiales y métodos

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y transversal para analizar los factores de riesgo de padecer cáncer de mama. En el estudio participaron cinco oficinas de farmacia situadas en Torrent (Valencia), Castellón de la Plana (Castellón), Benicàssim (Castellón), San Pedro del Pinatar (Murcia) y Puerto de Sóller (Mallorca). La recogida de datos la realizó siempre el farmacéutico.

Se recogieron datos entre agosto de 2009 y mayo de 2010 mediante encuestas. En la tabla 1 se muestran las preguntas de las encuestas con las posibles respuestas.

En las oficinas de farmacia participantes se recogieron datos de 222 mujeres.

La distribución de las mujeres participantes en el estudio por edad se muestra en la tabla 2: predominan las mujeres jóvenes, y la edad de la mayoría (37,8% del total) está comprendida entre los 30 y los 39 años.

La selección de las participantes en el estudio en las oficinas de farmacia se realizó al azar, sin aplicar ningún muestreo probabilístico, mediante ofrecimiento directo del servicio, o bien por interés de la paciente por

Tabla 2. Distribución por edades de las participantes

Edad (años)	%
18-29	27,9
30-39	37,8
40-49	15,3
50-59	9,9
60-69	7,8
≥70	2,3

el servicio, debido a los carteles indicativos, que se colocaron en las farmacias participantes en un lugar visible y que invitaban a las mujeres interesadas a dirigirse al farmacéutico para informarse de la recogida de datos para colaborar en un estudio de investigación sobre el cáncer de mama.

El criterio de inclusión fue el de una mujer adulta con una edad ≥ 18 años, demandante de cualquier servicio en la oficina de farmacia; los criterios de exclusión fueron el desconocimiento del idioma hablado y/o escrito, debido a la gran población extranjera en algunas localidades, la sospecha de deterioro cognitivo a juicio del farmacéutico, y pacientes que se negaran a participar en el estudio.

El farmacéutico encuestador explicó a las participantes en el estudio la incidencia del cáncer de mama, y les informó de que en la oficina de farmacia se estaba realizando una campaña con el objetivo general de informar y detectar los FR de padecer cáncer de mama.

Una vez completadas las encuestas, se realizó el análisis individual de cada uno de los FR. Se considera como FR las siguientes respuestas: antecedentes familiares directos de cáncer de mama, antecedentes personales de enfermedad mamaria benigna, no tener hijos (sólo se consideraba como tal cuando la encuestada tenía ≥ 30 años), edad de la primera concepción ≥ 30 años (sólo se consideraba cuando la encuestada tenía ≥ 30 años), menarquia antes de los 12 años, menopausia tardía (este factor de riesgo se consideraba cuando la menopausia apareció a los ≥ 55 años de edad), uso de THS o anticonceptivos orales durante más de 5 años de forma continua o discontinua, sobrepeso u obesidad, fumar o ser ex fumadora, consumir más de una bebida alcohólica diaria, edad ≥ 50 años.

El cálculo de la suma de los FR se estableció siguiendo el siguiente método:

- Para encuestadas de 18-29 años de edad, se consideran los FR indicados anteriormente, exceptuando los factores referentes a edad, número de hijos, edad de concepción y menopausia tardía, lo que da lugar a una suma máxima de 7 FR.
- En el caso de las encuestadas de 30-50 años de edad, se consideran los FR anteriormente descritos, con la excepción de la edad > 50 años y la menopausia tardía, lo que da lugar a una suma máxima de 9 FR.
- Para las mujeres de ≥ 50 años de edad, se consideran todos los factores anteriormente descritos sin excepciones, lo que da lugar a una suma máxima de 11 FR.

Para posibilitar la comparación entre la suma de los FR sin que la edad sea un factor determinante, el resultado de la suma de cada mujer, teniendo en cuenta su edad, se lleva hasta 10 mediante una regla de tres y aplicando un redondeo de números enteros. Unos resultados superiores a cinco ($FR > 5$) se consideraron riesgo elevado.

Para la realización del estudio estadístico se utilizó el programa informático SPSS® v.15.0, tanto para los resultados de las tablas de frecuencia como para la comparación entre dos o más variables el análisis de la asociación entre éstas se llevó a cabo mediante el empleo de la estadística descriptiva: tablas de contingencia y prueba estadística de la χ^2 de Pearson, aplicando en casos necesarios las correcciones pertinentes, con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

La mayoría de las 222 mujeres encuestadas no tiene antecedentes familiares directos de cáncer de mama, un 8,6% ($n= 19$) tiene un familiar directo (madre, hija o hermana diagnosticada de cáncer de mama) y un 0,5% ($n= 1$) tiene, por lo menos, 2 casos de familiares directos con cáncer de mama (figura 1).

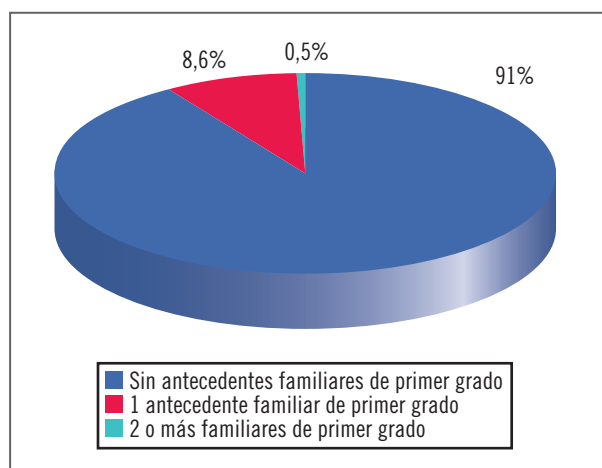


Figura 1. Antecedentes familiares de cáncer de mama de las mujeres participantes en el estudio

El 95% de las encuestadas no ha realizado ninguna prueba genética para el cáncer de mama, y sólo 11 de las encuestadas afirma que se sometieron a éstas.

Respecto a los antecedentes personales de enfermedad mamaria benigna, el 23% de las mujeres del estudio han padecido alguna.

La mayoría de las mujeres encuestadas en las oficinas de farmacia tuvo la menarquia después de los 12 años, mientras que el 33% tuvo la menarquia precozmente (figura 2).

El 16% de las mujeres presentó la menopausia antes de los 55 años, y el 6,8% después de esta edad.

La mayoría de las encuestadas tenían hijos; de éstas, el 33% tenían más de un hijo, frente al 24% que tenían un solo hijo; por otro lado, un 43% de las mujeres eran nulíparas. La mayoría de las mujeres que tenían hijos fueron madres antes de los 30 años de edad (el 36%), mientras que el 21% concibió su primer hijo a una edad de ≥ 30 años.

La gran mayoría de las mujeres encuestadas (98%) no consume más de una bebida alcohólica al día. El 52% de las encuestadas son fumadoras o lo han sido en algún momento de su vida, y el 48% nunca ha fumado. El 22% de las mujeres encuestadas en la oficina de farmacia tiene sobrepeso u obesidad.

El 39% de las mujeres encuestadas en las oficinas de farmacia ha usado THS y/o anticonceptivos durante más de 5 años. En la figura 3 se representa el comportamiento de la variable terapia hormonal por edades. Se puede observar que la población se somete a edades tempranas a terapia hormonal, concretamente a anticonceptivos. El 40,3% de las participantes menores de 29 años declara haber tomado anticonceptivos durante un periodo de ≥ 5 años, porcentaje que se sitúa en el 44% en las de 30-39 años, el 26,5% en las de 40-49 años, el 45,5% en las de 50-59 y el 40% en las de ≥ 60 años.

En la figura 4 se indican los resultados del análisis del conjunto de los FR. El 12,7% de las encuestadas en las oficinas de farmacia tiene un riesgo elevado de sufrir cáncer de mama, al presentar una suma de puntuaciones de FR > 5 .

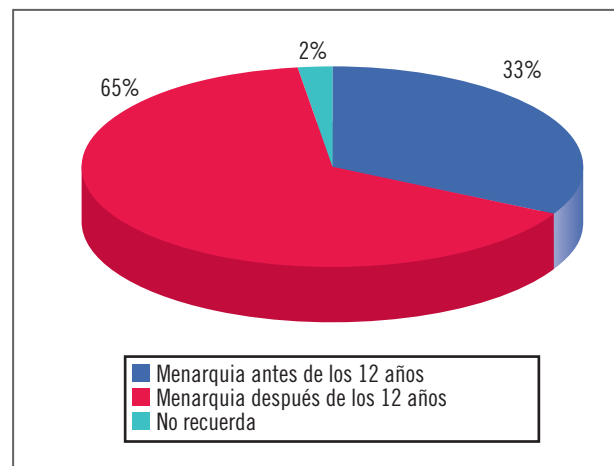


Figura 2. Distribución de las participantes en relación con la menarquia precoz

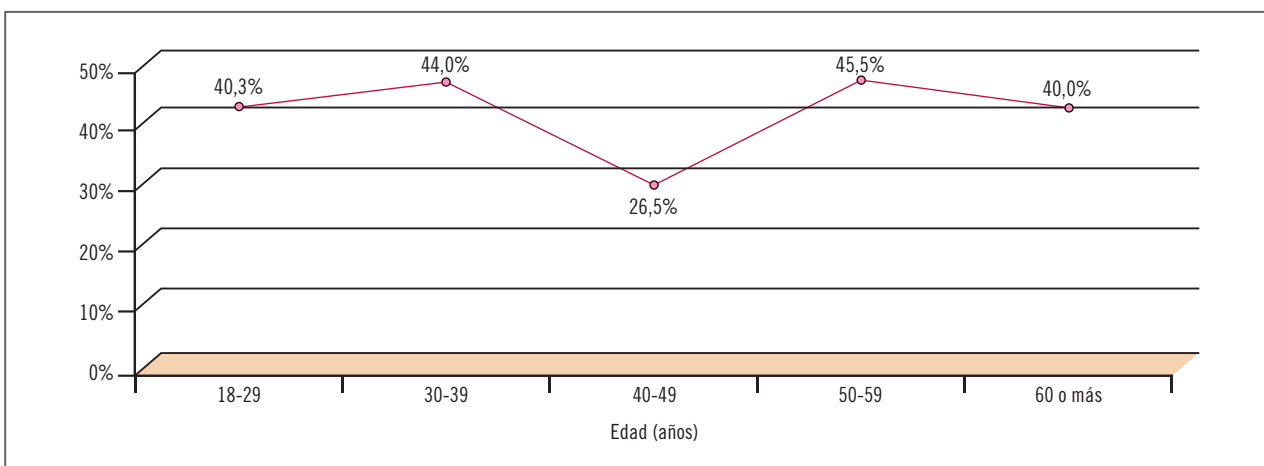


Figura 3. Distribución por edades de las mujeres participantes en el estudio con tratamiento hormonal y/o anticonceptivos

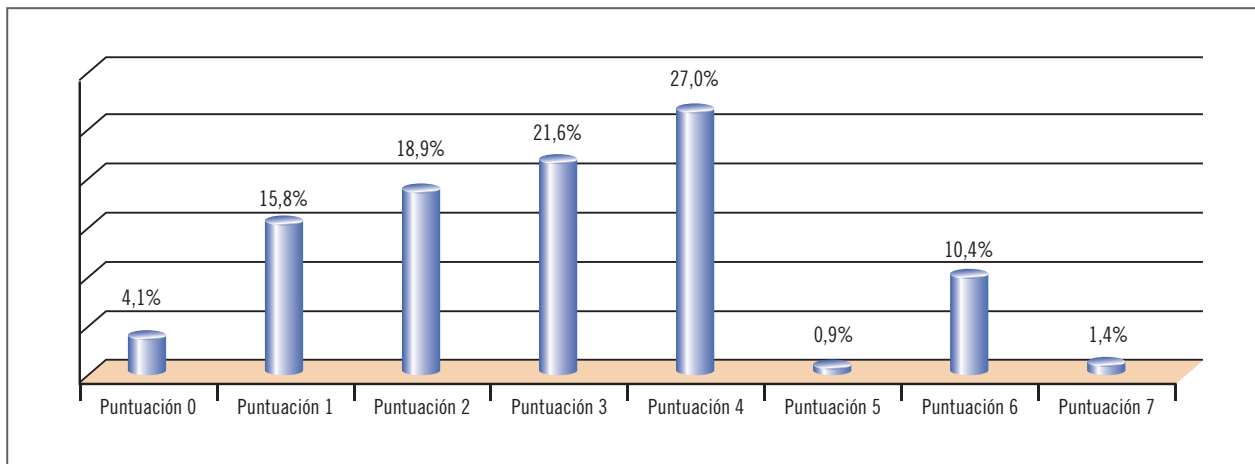


Figura 4. Distribución de las mujeres participantes en función de las puntuaciones de los factores de riesgo (FR). Escala de los FR: 0-10

Discusión

En el estudio de los antecedentes familiares directos, se aprecia que el 9% de las mujeres encuestadas en las oficinas de farmacia tienen, al menos, un antecedente familiar directo de cáncer de mama. La bibliografía consultada determina que el 5-10% de los cánceres de mama pueden ser neoplasias familiares, de los cuales el 30% son atribuibles a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. González-Angulo et al.¹⁹ encontraron un 19,5% de incidencia de mutaciones *BRCA*.

En relación con la edad en que aparece la menarquia y la menopausia, los resultados obtenidos muestran que el 33% de las mujeres participantes tuvo la menarquia antes de los 12 años, y un 6,8% tuvo la menopausia tardía. Diversos autores sugieren que cuanto más larga es la exposición a los factores hormonales (estrógenos), más importante es el riesgo de padecer cáncer de mama^{20,21}.

Respecto a la variable terapia hormonal por edades, se observa que la población se somete en edades tempranas a terapia hormonal, concretamente a anticonceptivos: el 40,8% de las encuestadas menores de 29 años declara haber tomado anticonceptivos durante un periodo de 5 años o más. Este porcentaje aumenta en las participantes de 30-39 años hasta el 44%, resultado que podría justificarse por la creciente tendencia a utilizar los tratamientos anticonceptivos antes de los 40 años. En el grupo de edad de 40-49 años, el porcentaje de mujeres sometidas a terapia hormonal es del 29,5%, y en el de 50-59 del 45,5% (este aumento quizá se deba a los tratamientos hormonales [THS] en las mujeres menopáusicas); en el grupo de ≥ 60 años de edad, el porcentaje es del 40%.

Beral et al.²², en un estudio de 5 años (1996-2001) y en el que participaron 1.084.100 mujeres con una media de edad de 56 años, sugieren que la THS con estrógenos y progestágenos se asocia a un riesgo más elevado de diagnóstico de cáncer de mama, que aumenta si se toman durante más tiempo (>5 años); los medicamentos que contienen sólo estrógenos y otros componentes también se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de mama, pero menor que en la terapia hormonal con progestágenos y estrógenos.

Hay que resaltar que los resultados indican que el 23% de las mujeres encuestadas en las oficinas de farmacia tiene antecedentes personales de enfermedad mamaria benigna. Taplin et al.²³ asocian la biopsia para el diagnóstico de enfermedades mamarias benignas a una reducción estadísticamente significativa del rendimiento de las mamografías realizadas posteriormente, lo que dificulta la detección precoz del cáncer de mama.

En este trabajo más de 405 de mujeres no tenían hijos. Un estudio realizado en Wisconsin mostró que existe una distribución de tipos de cáncer en función de la edad del primer parto. Newcomb et al.²⁴ señalan que un aumento de la edad de la primera concepción después de los 30 años se asocia a un incremento de 2,4 veces en el riesgo de cáncer de mama lobular, en comparación con una edad del primer parto antes de los 20 años; también apuntan que

la nuliparidad se asocia a un mayor riesgo para todos los subtipos de cáncer de mama, en comparación con las mujeres que tuvieron su primer parto antes de los 20 años. Estos autores señalan que los efectos adversos de una edad del primer parto tardía son más pronunciados si además las mujeres presentan obesidad. Phipps et al.²⁵, en un estudio realizado sobre la base de datos del Breast Cancer Surveillance Consortium, señalan que la nuliparidad y la edad tardía del primer parto se asocian a los subtipos del cáncer de mama, a excepción del cáncer triple negativo de mama.

Nuestros resultados indican que el 2% de las mujeres encuestadas en las oficinas de farmacia consume más de una bebida alcohólica al día. Larsen et al.²⁶, en un estudio realizado en 23.111 mujeres posmenopáusicas, apoyaron la hipótesis de que la mayor incidencia de cáncer de mama entre las mujeres socialmente desfavorables está mediada en parte por las diferencias en la exposición a los factores reproductivos, la terapia de reemplazo hormonal y el alcohol. Li et al.²⁷ concluyeron que el consumo de alcohol puede estar relacionado con el riesgo de padecer cáncer de mama hormono-dependiente en comparación con el cáncer de mama hormono-independiente.

El 22% de las mujeres encuestadas en las oficinas de farmacia tiene sobrepeso u obesidad. Sarkissyan et al.²⁸, en 2011, realizaron un estudio en 471 mujeres americanas e hispanas, con y sin cáncer de mama, y sugirieron que existe una dependencia entre la obesidad y el cáncer de mama, especialmente en las mujeres posmenopáusicas y en las afroamericanas. Cerne et al.²⁹ sugirieron que la obesidad y un IMC de 30 están relacionados con el riesgo de cáncer de mama; en cambio, un estudio realizado por Stark et al.³⁰ sólo asocia la obesidad y el sobrepeso a algunos subtipos de cáncer de mama.

El 48% de las mujeres participantes en este estudio no son fumadoras, el 34% son fumadoras y el 18% ex fumadoras. Xue et al.³¹ encontraron una relación entre el hábito de fumar antes del primer nacimiento y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, y Baumgartner et al.³² también encontraron una asociación entre el hábito de fumar y el aumento de riesgo de cáncer de mama en las mujeres blancas no hispanas con fenotipo NAT2.

Conclusiones

El análisis en conjunto de los FR indica que la mayoría de las mujeres participantes en el estudio no tiene un riesgo elevado de padecer cáncer de mama (FR <5).

Los farmacéuticos pueden recoger datos en la oficina de farmacia sobre el riesgo de las mujeres de padecer cáncer de mama y pueden aportarles información sobre los FR.

Bibliografía

1. Newman J, Pandya A, Wood N. Promoting cancer awareness and early detection within community pharmacies. En: Essex cancer network. Londres: Essex LTC, 2010.
2. Giles JT, Kennedy DT, Dunn EC, Wallace WL, Meadows SL, Cafiero AC. Results of a community pharmacy-based breast cancer risk-assessment and education program. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 243-253.
3. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavgigian SV, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet*. 1996; 13: 117-119.
4. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritchler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7(12): 1.133-1.144.
5. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Servers WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81(10): 1.290-1.302.
6. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer*. 1986; 54(5): 825-832.
7. Johnson K C, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Cont*. 2000; 11: 211-21.
8. Kropp S, Chang-Claude J. Active and passive smoking and risk of breast cancer by age 50 years among German women. *Am J Epidemiol*. 2002; 156: 616-626.
9. Castaño ME. Estilo de vida para prevenir el cáncer de mama, 2006 [consultado el 11 de enero de 2012]. Disponible en: http://promocionsalud.ucaldas.edu.co/downloads/Revista%2011_2.pdf

10. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Wakai K, Kondo T, Niwa Y, et al. Active smoking, passive smoking and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *J Epidemiol.* 2008; 18(2): 77-83.
11. Vachon CM, Cerhan JR, Vierkant RA, Sellers TA. Investigation of an interaction of alcohol intake and family history on breast cancer risk in the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Cancer.* 2001; 92: 240-248.
12. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002; 87(11): 1.234-1.245.
13. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993; 15(1): 36-47.
14. Crum C, Lester S, Cotran R. Aparato genital femenino y la mama. En: Robbins S, Kumar V, Cotran R, eds. *Patología humana*, 6.ª ed. México DF: McGraw Hill, 1998; 679-704.
15. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 1.879-1.886.
16. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1.541-1.548.
17. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994; 73: 643-651.
18. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 145-158.
19. González-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton J, Potter J, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Breast Medical Oncology and Systems Biology, UTMD. Anderson Cancer Center. Clin Cancer Res.* 2011.
20. Cnattingius S, Torráng A, Ekbohm A, Granath F, Petersson G, Lambe M, et al. Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *JAMA.* 2005; 294: 2.474-2.480.
21. Torres-Arreola L, Vladislavovna-Dubova S. Cáncer de mama, detección oportuna en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007; 45(2): 157-166.
22. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Woman Study. *Lancet.* 2003; 362: 419-427.
23. Taplin SH, Abraham L, Geller BM, Yankaskas BC, Buist DS, Smith-Bindman R, et al. Effect of previous benign breast biopsy on the interpretive performance of subsequent screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(14): 1.040-1.051.
24. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Warren Andersen S, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer.* 2011; 117(9): 1.946-1.956.
25. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K, et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control.* 2010; 22(3): 399-405.
26. Larsen SB, Olsen A, Lynch J, Christensen J, Overvad K, Tjønnelund A. Socioeconomic position and lifestyle in relation to breast cancer incidence among postmenopausal women: a prospective cohort study, Denmark, 1993-2006. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35(5): 438-441.
27. Li Y, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D, et al. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(18): 1.422-1.431.
28. Sarkissyan M, Wu Y, Vadgama JV. Obesity is associated with breast cancer in African-American women but not Hispanic women in South Los Angeles. *Cancer.* 2011; 117(16): 3.814-3.823.
29. Cerne JZ, Ferik P, Leskosek B, Gersak K. Hormone replacement therapy and some risk factors for breast cancer among Slovenian postmenopausal women. *Climacteric.* 2011; 19(9): 958-963.
30. Stark A, Schultz D, Kapke A, Nadkarni P, Burke M, Linden M, et al. Obesity and risk of the less commonly diagnosed subtypes of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35(9): 928-935.
31. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2011; 171(2): 125-133.
32. Baumgartner KB, Schlierf TJ, Yang D, Doll MA, Hein DW. N-acetyltransferase 2 genotype modification of active cigarette smoking on breast cancer risk among hispanic and non-hispanic white women. *Toxicol Sci.* 2009; 112(1): 211-20.