

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“IMPACTO DE LA REDUCCIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA Y
LA PARIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL
NORESTE DE MÉXICO”

Por

Dr. ABRAHAM GUERRA CEPEDA

Como requisito para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

Febrero, 2022

**“IMPACTO DE LA REDUCCIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA Y LA PARIDAD
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL NORESTE DE MÉXICO”**

Aprobación de Tesis



Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez
Directora de Tesis



Dr. Med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología



Dra. Daneli Ruiz Sánchez
Coordinador de Enseñanza del Servicio de Oncología



Dra. María Fernanda Noriega Iriondo
Coordinador de Investigación del Servicio de Oncología



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Tabla de Contenido

RESUMEN.....	1
CAPÍTULO I.....	3
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II	4
ANTECEDENTES.....	4
2.1 El cáncer de mama.	4
2.2 Epidemiología del Cáncer de Mama.	4
2.3 Etiología y factores asociados al riesgo de Cáncer de Mama.	5
2.4 Maternidad y lactancia.	5
2.5 Menarquia y menopausia.....	6
2.6 Terapia hormonal.	6
2.7 Clasificación molecular del Cáncer de Mama.....	7
2.8 Desarrollo de la glándula mamaria.....	8
2.9 Relación del embarazo con el riesgo al desarrollo de CM.	9
2.10 Edad del primer embarazo a término, paridad y el riesgo a Cáncer de Mama.....	10
2.11 Lactancia materna y Cáncer de Mama.....	12
CAPÍTULO III	13
JUSTIFICACIÓN	13

CAPÍTULO IV	14
HIPÓTESIS	14
5.1 Hipótesis 1	14
5.2 Hipótesis 2	14
CAPÍTULO V	15
OBJETIVOS	15
5.1 Objetivo general	15
5.2 Objetivos particulares.....	15
CAPÍTULO VI.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
6.1 Metodología científica.....	16
6.1.1 Diseño del estudio.....	16
6.1.2 Cálculo de la “N”.....	16
6.2 Población a estudiar.....	16
6.3 Variables a estudiar	17
6.4 Criterios de inclusión y exclusión	17
6.4.1 Criterios de inclusión.....	17
6.4.2 Criterios de exclusión.....	18
6.5 Análisis Estadístico.....	18
CAPÍTULO VII	19

RESULTADOS.....	19
7.1 Factores generales	19
7.2 Factores reproductivos	19
7.3 Historial de lactancia materna	20
CAPÍTULO VIII	23
DISCUSIÓN	23
CAPÍTULO IX.....	27
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
CAPITULO X.....	32
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	32

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama, es a nivel mundial y México, el cáncer más frecuente, el cáncer más frecuente en mujeres mayores de 20 años. En los últimos se ha observado un incremento en el número de casos y se espera este siga en aumento debido a cambios en el estilo de vida, factores de riesgo y la configuración de la pirámide poblacional (Sung et al., 2021, INEGI, 2021b, Bidoli et al., 2019). Uno de los principales factores es el aumento en la incorporación de las mujeres en la fuerza laboral lo que se asocia a retraso en la maternidad y disminución de las tasas de lactancia materna; lo que lleva a México a tener una de las menores tasas de lactancia, y este cambio es mayor en las regiones industrializadas donde se tienen tiempos de lactancia por debajo de la media nacional (UNICEF, 2016, Salud, 2018, González-Castell et al., 2020).

Objetivo: Analizar el efecto de la lactancia materna en mujeres que han lactado antes y después de los 30 años y asociarlo a factores como: obesidad, uso de anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal, tipo histológico y riesgo de cáncer de mama en mujeres del noreste de México.

Material y Métodos: Realizamos una cohorte de 672 pacientes con y sin diagnóstico de cáncer de mama mediante una revisión de expedientes de 2019 a 2020 con lo que determinamos factores demográficos, antropométricos y reproductivos con la intención de identificar si la maternidad, las prácticas de lactancia materna y factores como la obesidad y agentes hormonales incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes del noreste de México.

Resultados: De las 672 pacientes analizadas, la edad media fue 51 años; la obesidad fue mayor en el grupo de casos con 53.3% contra 21.8% de los controles, lo que se asoció a un riesgo 3 veces mayor de padecer cáncer de mama (OR 4.356; IC 95% 2.969 – 6.322; P= <.001). La edad media de embarazo fue 23 años y 22 años en el grupo de casos y el grupo de controles respectivamente; con un mayor número de pacientes nulíparas en el grupo de casos (12.5% vs 9%). Del grupo de controles el 58.2% dio lactancia materna, comparado con el 67.3% de las pacientes en el grupo de casos, quienes también lactaron 7.7% más respecto al grupo control con 20.8% contra 13.1% de las pacientes controles. Respecto al uso de anticonceptivos, evidenciamos un 16% mayor uso en el brazo de casos (38.4% vs 22.4%) lo que se asoció al triple de riesgo de desarrollar cáncer de mama (OR 2.334; IC 95% 1.565 - 3.481; P = <.001).

Conclusiones: La duración de la lactancia en periodos mayores a 12 meses, así como el IMC <30 Kg/m², se asociaron con factores protectores para el desarrollo de cáncer de mama; por el contrario, el uso de anticonceptivos orales y la obesidad se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama, siendo 2 y 4 veces más correspondientemente.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a cifras de GLOBOCAN, en 2020 el cáncer de mama se reportó como el cáncer con mayor incidencia en la mujer con 2.3 millones de nuevos casos, el segundo más mortal con 685 mil muertes a nivel global en 2020 y 7.8 millones de mujeres que viven con este diagnóstico desde hace 5 años (Sung et al., 2021).

En los últimos años hemos visto un cambio importante en los planes y estilo de vida de la mujer mexicana, los cuales han llevado a un aumento en el uso de anticonceptivos en menores de 30 años, a retrasar la edad de inicio de su maternidad, disminuir el número de hijos y periodos de lactancia menores a un año (INEGI, 2021a, Shamah-Levy et al., 2020). Estos factores se consideran protectores para el desarrollo de cáncer de mama, sin embargo, al interrumpirse o posponerse, podrían perder este beneficio (Rosner et al., 1994, Cancer, 2012, Society, 2019).

Otro factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de mama es el sobrepeso y obesidad, padecimientos en los que México ocupa el segundo lugar a nivel mundial, con 76% de mujeres con algún grado de sobrepeso u obesidad (Shamah-Levy et al., 2020, Development, 2020), lo que se asocia con un aumento del 20 al 40% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Keum et al., 2015, Neuhouser et al., 2015, Sun et al., 2018).

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

2.1 El cáncer de mama.

Este tipo de cáncer afecta a la glándula mamaria, por lo que el principal factor de riesgo para desarrollar esta neoplasia es ser mujer. Esta enfermedad resulta de la proliferación maligna de las células epiteliales que revisten a los conductos o lobulillos de la mama como consecuencia de alteraciones genéticas que alteran el control normal del crecimiento y proliferación celular (Harbeck et al., 2019).

2.2 Epidemiología del Cáncer de Mama.

El cáncer de mama, es el cáncer más frecuente en mujeres, el segundo con más mortalidad y el más mortal en mujeres mayores de 20 años a nivel mundial, de acuerdo a GLOBOCAN (Sung et al., 2021). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó en el 2021 una incidencia mayor a 2 millones de nuevos casos al año, con más de 7 millones de mujeres viviendo con este diagnóstico en los últimos cinco años y una mortalidad de 665 mil mujeres al año (World Health Organization, 2021).

En los últimos años se ha observado un aumento en el la incidencia del cáncer de mama, el cual podría estar dado por la inversión de la pirámide poblacional alrededor del mundo y cambios en el estilo de vida en factores que se consideraban protectores como la maternidad, la lactancia y la duración de la lactancia (Bidoli et al., 2019).

En México, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la principal causa de muerte en las mexicanas; su incidencia es de 35.24 casos por 100 mil mujeres, la cual es inferior a la incidencia mundial reportada de 47.8 casos por 100 mil mujeres (Sung et al., 2021, INEGI, 2021b). Respecto a la tasa de mortalidad, esta también es inferior a la reportada a nivel mundial con 10.6 muertes por 100 mil mujeres mexicanas contra 13.6 muertes por 100 mil mujeres a nivel mundial. Es importante considerar que en México se observan tasas de incidencia y mortalidad diferente para los estados del norte y centro comparado con el sur de la república (INEGI, 2021b), en Nuevo León tenemos tasas de mortalidad de hasta 22.4 muertes por 100 mil mujeres en 2017, la cual se encuentra por arriba de la media nacional de 16.6 muertes por 100 mil mujeres (INEGI, 2021b).

2.3 Etiología y factores asociados al riesgo de Cáncer de Mama.

La etiología del cáncer de mama es de las más complejas, al encontrarse asociado a factores intrínsecos y extrínsecos algunos de ellos que pudieran ser identificados como factores de riesgo que aumentan el potencial de desarrollar esta malignidad. Entre los factores más importantes se destacan las alteraciones del código genético, la herencia y la edad. Entre los factores extrínsecos se describen los hormonales, los reproductivos y los ambientales (Islami et al., 2015, Research, 2018, Harbeck et al., 2019, Society, 2019)

2.4 Maternidad y lactancia.

La edad de inicio de la maternidad, definido como el primer embarazo llevado a término, cuando es menor a los 30 años y la multiparidad, se consideran factores protectores contra el cáncer de mama, ya que disminuyen el riesgo de desarrollar esta neoplasia. Se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes que

tienen su primer embarazo después de los 30 años (Islami et al., 2015, Research, 2018, Harbeck et al., 2019, Society, 2019).

En cuanto a la lactancia, de acuerdo con World Cancer Research Fund, la lactancia muestra una fuerte evidencia en la disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama hasta 50% de por vida, y este beneficio es proporcional al aumentar el número de meses de lactancia es mayor.

2.5 Menarquia y menopausia.

En las mujeres que presentan edades de inicio de la menstruación más tempranas y/o menopausias tardías, se presenta un riesgo de 1.8 a 2.5 veces mayor que las mujeres que tienen su menarquia tardía o una menopausia temprana (Rosner et al., 1994, Cancer, 2012).

2.6 Terapia hormonal.

Estudios previos ha demostrado que el uso prolongado de estrógenos está asociado con un incremento del riesgo a padecer cáncer de mama y este riesgo se mantiene hasta por cinco años posteriores a la suspensión de la terapia hormonal. La administración simultanea de estrógeno y progestágenos, continuos o secuenciales aumenta hasta 51% el riesgo de desarrollar cáncer de mama si su uso fue por más de 5 años. (Missmer et al., 2004, Key et al., 2013)

2.7 Clasificación molecular del Cáncer de Mama.

El cáncer de mama se clasifica con base a la etapa clínica, la forma de las células tumorales y el análisis de expresión de diferentes receptores; estos factores proporcionan información para determinar que terapia es más adecuada para cada subtipo en la Tabla 1 se muestran los subtipos de cáncer de mama (Parise et al., 2009, O'Brien et al., 2010, Harbeck et al., 2019).

Tabla 1. Cáncer de mama, subtipos moleculares (Feng et al., 2018, Harbeck et al., 2019)

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE Positivos RP Positivos HER2neu Negativo	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo más común, de buen pronóstico • Bajo grado histológico. • Responde a terapia hormonal. • Asociado a mayor edad
Luminal B	RE Positivo / Negativo y/o RP Positivo HER2/neu Enriquecido	<ul style="list-style-type: none"> • Peor pronóstico que el Luminal A. • Más frecuente RE Positivo / RP Negativo
Basal	RE y RP Negativos HER2neu Negativo	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo mal pronóstico. • Grado histológico Alto e índice mitótico elevado. • Más frecuente en <40 años. (Premenopáusica)
HER2 Enriquecido	RE y RP Negativo HER2neu Enriquecido	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo agresivo • Grado histológico Alto • Más frecuente en <40 años • Africanos mayor probabilidad de presentarlo.

2.8 Desarrollo de la glándula mamaria.

El desarrollo de la glándula mamaria ocurre durante diferentes fases de la vida, inicia antes del nacimiento, madura durante la pubertad y completa su maduración durante la lactancia. Las principales hormonas involucradas en su desarrollo son los estrógenos y la progesterona (Harbeck et al., 2019). La mama se compone de epitelio basal el cual se genera al exterior de la mama y el epitelio luminal que forma los ductos y los alveolos, juntos, las células mioepiteliales y luminales generan la bicapa, estructura que con las células liberar la leche del interior de los alveolos. Durante el embarazo la glándula mamaria finaliza su desarrollo debido a una serie de eventos moleculares que modifican su estructura para permitir la lactancia (Figura 4)(Lloyd-Lewis et al., 2017, Sreekumar et al., 2015, Slepicka et al., 2019).

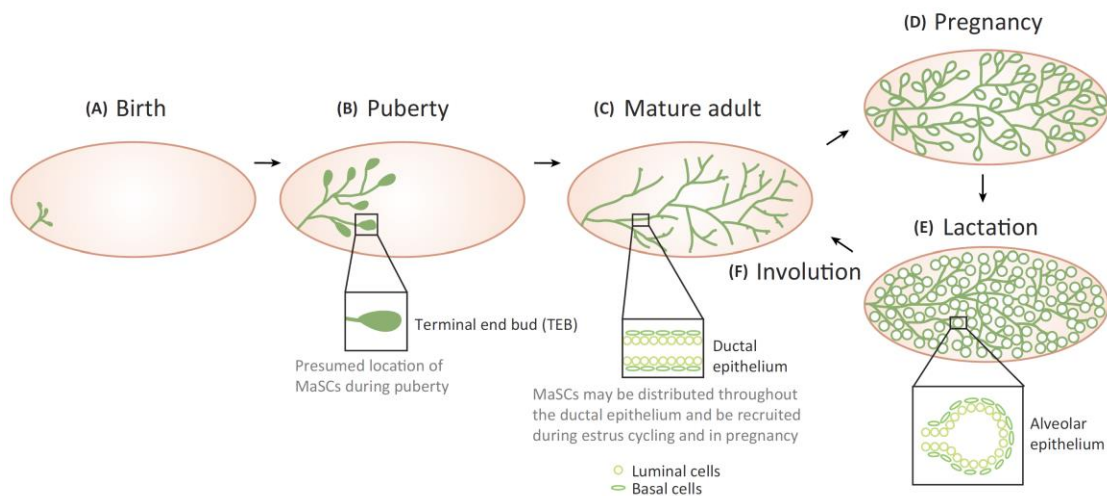


Figura 1. Desarrollo de la glándula mamaria. Su desarrollo inicia en la 4ta semana de gestación, Por estimulación de estrógenos y progesterona y continúa su maduración durante la adolescencia alcanzando su maduración completa durante el embarazo y la lactancia. Lloyd-Lewis et al. (2017)

2.9 Relación del embarazo con el riesgo al desarrollo de CM.

El embarazo es un factor que se considera un factor protector para el desarrollo de cáncer de mama, su mayor beneficio se observa cuando el primer embarazo a término se alcanza antes de los 25 años (Lord et al., 2008, Cancer, 2012, Society, 2019). Una posible explicación para esto es que el embarazo afecta el metabolismo, los perfiles de expresión genética y la dinámica de proliferación de las células epiteliales mamarias en respuesta a las hormonas. Al ser tan radicales estos cambios, se impacta en el riesgo para desarrollar cáncer de mama. En mujeres con embarazos antes de los 20 años, se reduce el riesgo 50% de desarrollar esta enfermedad en comparación a mujeres nulíparas, ya que los efectos del embarazo no se presentan en estas pacientes, además, embarazos subsecuentes aumentan este efecto protector 10% (Sreekumar et al., 2015, Lloyd-Lewis et al., 2017, Society, 2019, Slepicka et al., 2019, Feigman et al., 2020, Mukama et al., 2020).

Se propone que las mujeres nulíparas mantienen una alta concentración de células epiteliales, las cuales podrían ser blancos carcinogénicos, haciéndolas más susceptibles a neoplasias. El lobulillo contiene células madre 1 (*Figura 2*), el embarazo induce a estas células para que se diferencien en células madre 2, lo que disminuye significativamente la proliferación celular de la glándula mamaria, pese a esto, la mama continúa siendo capaz de responder a estímulos como un nuevo embarazo, pero al ya haber terminado un ciclo de diferenciación tiene una mayor capacidad de reparación del ADN que las células madre 1, las cuales se mantienen en el tejido mamario de las pacientes nulíparas (Katz, 2016)

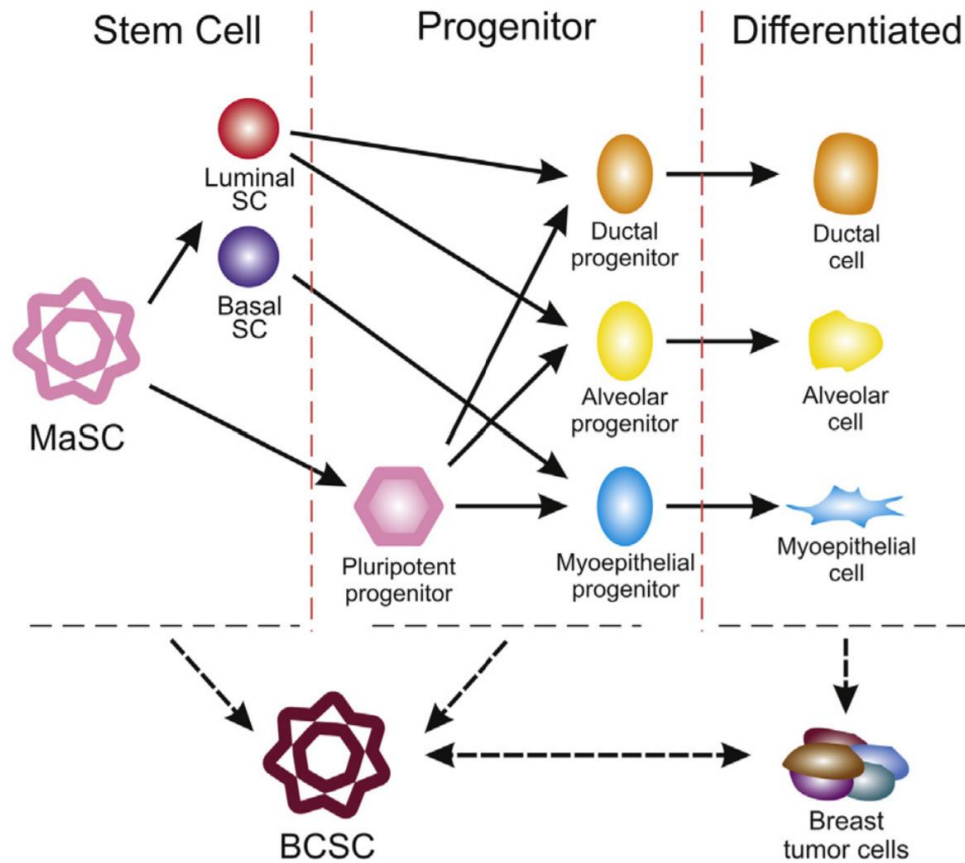


Figura 2. Las células madre mamarias (MaSC) durante el embarazo y la lactancia se diferencian en unidades pluripotentes que completan la maduración de la mama. Sin embargo, las MaSC también son precursoras de las células madre de cáncer de mama (BCSC) (Feng et al., 2018).

2.10 Edad del primer embarazo a término, paridad y el riesgo a Cáncer de Mama.

En el embarazo se presenta una alta tasa de replicación celular en la mama, lo que nos da un doble efecto, por un lado un incremento transitorio del riesgo de desarrollar cáncer de mama por esta replicación aumentada y por otro, al completar la diferenciación celular se logra un efecto protector a largo plazo contra el cáncer de mama (Slepicka et al., 2019). El riesgo de desarrollar cáncer de mama es mayor en las pacientes cuyo primer embarazo es a edades avanzadas, esto podría estar relacionado a que las células más viejas tienen

una mayor probabilidad de desarrollar daño genético (Cancer, 2012, Society, 2019, Mukama et al., 2020).

Las mujeres en la cuales su primer embarazo fue antes de los 20 años tienen una disminución del 50% del riesgo de desarrollar cáncer de mama, si se comparan con mujeres que tuvieron su primer embarazo después de los 35 años, solamente tienen un tercio del riesgo de estas últimas (Slepicka et al., 2019) (Figura 3).

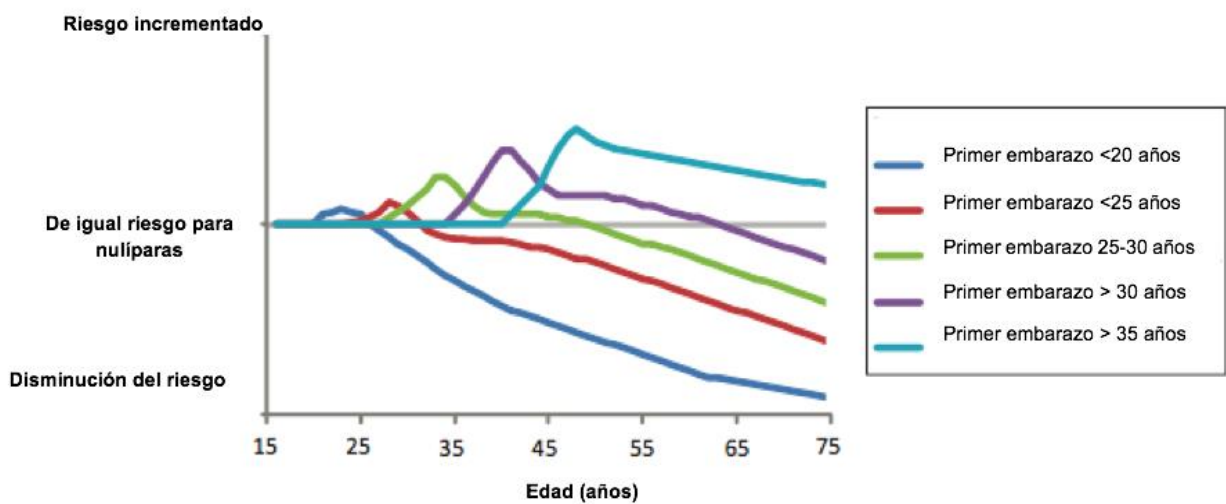


Figura 3. El riesgo de cáncer de mama disminuye a menor edad del primer embarazo, a diferencia de las pacientes que tienen su primer embarazo a mayor edad, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer (Meier-Abt and Bentires-Alj, 2014).

Además del embarazo a edades tempranas, los embarazos múltiples y la lactancia materna también se asocian a una disminución del riesgo de cáncer de mama, aunque en una menor medida (Mukama et al., 2020) (Figura 4). En cuanto a la lactancia, su duración se asocia de una manera inversa con el riesgo de desarrollar cáncer, donde a mayor tiempo de lactancia, menor riesgo de cáncer (Cancer, 2002, González-Jiménez, 2018).

Los reportes epidemiológicos muestran que la paridad y la lactancia protegen contra los subtipos Luminales y Triple Negativo, sin embargo, no se observa el mismo beneficio en la misma disminución del riesgo para el desarrollo del subtipo HER2 (Lambertini et al., 2016, Anstey et al., 2017).

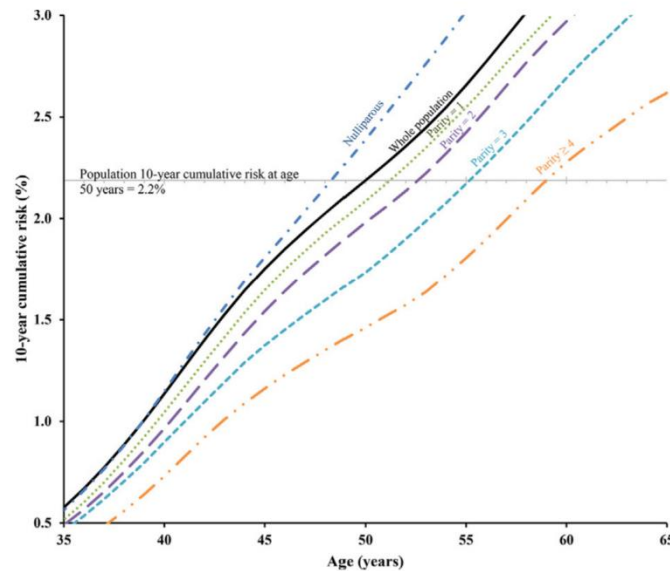


Figura 4. Riesgo a acumulado a 10 años para desarrollar cáncer de mama por paridad en mujeres sin historia familiar y el primer hijo antes de los 25 años (Mukama et al., 2020)

2.11 Lactancia materna y Cáncer de Mama.

La lactancia confiere protección contra el cáncer de mama a través de la diferenciación de las células de la glándula mamaria para la producción leche (Lloyd-Lewis et al., 2017, Slepicka et al., 2019, Feng et al., 2018), como ya fue explicado. Otro efecto de la lactancia es la inhibición de algunos ciclos menstruales, lo que disminuye la exposición a estrógenos, también, la excreción de leche se asocia a disminución de los niveles séricos de insulina, la cual en concentraciones elevadas, en otros estudios se ha asociado a proliferación y anti apoptosis aumentando el riesgo de desarrollar cáncer (Goodwin, 2011).

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, la inclusión de las mujeres en la fuerza laboral a lo largo del país se ha asociado a una disminución importante en las prácticas de lactancia, además, por esta misma razón la edad a la que las mujeres han decidido tener su primer hijo se ha postergado y de igual manera, han disminuido la cantidad de hijos que tienen. Estos tres factores son considerados como protectores, por lo que la lactancia materna menor de 6 meses, la edad del primer embarazo a una edad mayor a los 30 años y menos de un embarazo a término, se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Por estos cambios en los patrones de lactancia, maternidad y número de hijos en los últimos años, es importante determinar ¿Cómo estos factores impactan actualmente en la incidencia de cáncer de mama?

CAPÍTULO IV

HIPÓTESIS

5.1 Hipótesis 1.

La disminución de la lactancia materna, por omisión o por periodos menores a seis meses, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

5.2 Hipótesis 2.

El retraso en la maternidad a edades iguales o superiores a los 30 años y la disminución en el número de hijos aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama

CAPÍTULO V

OBJETIVOS

Objetivo general y particulares.

5.1 Objetivo general

Identificar si las prácticas de lactancia materna actuales y otros factores hormonales incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes del noreste de México.

5.2 Objetivos particulares.

- Identificar los efectos de la edad del primer embarazo y parto a más de 30 años en una cohorte de pacientes pareada por edad con un grupo control.
- Analizar si las prácticas de lactancia materna y paridad afectan el riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- Identificar factores de riesgo hormonales asociados a paridad en una cohorte de pacientes pareada por edad con un grupo control.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Metodología científica.

6.1.1 Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, correlacional, que utiliza la revisión de expedientes incluyendo mujeres con y sin diagnóstico de cáncer de mama del noreste de México.

6.1.2 Cálculo de la “N”.

Se determinó el tamaño de muestra utilizando la fórmula para el diseño de casos y controles, considerando datos de estudios relevantes relacionados a lactancia materna, utilizamos una razón de momios de 0.47 que corresponde a la asociación lactancia materna – cáncer de mama. Proporción de mujeres que practicaron lactancia materna (expuestas) del 77% considerándolo significativo con una $P \leq 0.05(14)$ con un poder de 80% del estudio; utilizamos la plataforma de *epitools.ausvet.com.au* donde realizamos el cálculo con un Odds Ratio de 2 y una $P= 0.04$ obteniendo un tamaño de muestra de 630 pacientes a analizar.

6.2 Población a estudiar.

Se realizó una búsqueda de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el archivo de expedientes clínicos de la consulta del Servicio de Oncología y de la Clínica de Prevención

y Detección Temprano del Cáncer del Centro Universitario Contra el Cáncer UANL de 2019 a 2020. Para la selección de los casos que se incluyeron edad al momento de selección, edad al diagnóstico, diagnóstico de cáncer de mama ductal o lobulillar. Para los controles, se seleccionaron pacientes sin diagnóstico previo de neoplasia, con mamografía negativa para cáncer de mama y pareadas por edad con el grupo de pacientes.

6.3 Variables a estudiar

- Factores demográficos: Edad actual, y edad al diagnóstico del cáncer de mama.
- Características antropométricas: Peso, talla, índice de masa corporal (IMC)
- Características histopatológicas: Variedad histológica del cáncer, estado de receptores de estrógeno, progesterona y HER2neu.
- Factores reproductivos: Menarquia, edad de inicio de la menopausia, edad al primer parto, número de embarazos.
- Hábitos de lactancia: Lactancia (si o no), duración de la lactancia (>6m o < 6m)

6.4 Criterios de inclusión y exclusión

6.4.1 Criterios de inclusión.

- Mujeres, mayores de 18 años
- Pacientes de la consulta de oncología.
- Diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de mama
- Expedientes completos con edad, talla, edad al diagnóstico

6.4.2 Criterios de exclusión.

- Hombres
- Mujeres menores de 18 años
- Diagnóstico previo de cáncer o de segunda neoplasia
- Antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama.

6.5 Análisis Estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo en SPSS Statistics 25 donde comparamos las variables sociodemográficas, antropométricas, y reproductivas donde incluimos el uso de anticonceptivos, de terapia de reemplazo hormonal, lactancia materna y su duración, edad del primer embarazo y número de embarazos. Determinamos la normalidad de los datos, y realizamos una prueba de t-Student para dos muestras independientes para las variables continua; para variables no paramétricas la prueba de U de Mann Whitney y para las variables categóricas la prueba de Chi - cuadrada. Realizamos una regresión logística multivariada para la asociación de factores de riesgo estudiado y cáncer de mama utilizando razón de momios y el intervalo de confianza 95% (IC 95%). El cáncer de mama (enfermedad) fue considerada variable dependiente. Se utilizaron modelos separados para cada factor que se evaluó (obesidad, índice de masa corporal, lactancia materna, uso de anticonceptivos y terapia de reemplazo hormonal, edad del primer embarazo y número de embarazos).

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

7.1 Factores generales

Se revisaron 672 expedientes de pacientes del Centro Universitario Contra el Cáncer UANL, cada uno de los grupos de casos y controles consisten en 336 mujeres pareadas por edad (Tabla 2). La edad media de los casos y controles fue de 51 años, rango 30 a 81 años; la obesidad fue un factor que se presentó con mayor frecuencia en el grupo de casos con 53.3% de los participantes, contra 21.8% de los participantes del grupo de controles.

7.2 Factores reproductivos

La edad media de menarquia fue 12.69 ± 1.68 años en el grupo de casos y 12.74 ± 1.53 años en el grupo de controles. La menopausia de presento a una edad media de 44.39 ± 5.8 años contra 46.08 ± 6.27 años del grupo de controles (Tabla 2). La edad media del primer embarazo a término para el grupo de casos fue 23.09 ± 5.64 años y 22.46 ± 5.13 en los controles; se encontró una mayor proporción de pacientes nulíparas en el grupo de casos con 12.5% contra 9% de los pacientes en el grupo de controles, lo que nos permite observar un incremento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que nunca tuvieron hijos. La media de embarazos a término no difirió entre ambos grupos con 3.24 ± 1.73 en el grupo de casos contra 3.25 ± 1.82 en el grupo de controles. El uso de anticonceptivos hormonales fue 16.4% superior en el grupo de casos (38.4%) respecto al brazo control (22%).

Tabla 2. Factores reproductivos de los grupos de casos y controles

Características Casos y controles	Casos n = 336	Controles n = 336
Edad	51 (30 – 80)	
Menarquia	12.69 ± 1.68	12.74 ± 1.53
Menopausia	44.39 ± 5.8	46.08 ± 6.27
Edad del primer embarazo a término	23.09 ± 5.64	22.46 ± 5.13
Edad primer amamantamiento	22.64 ± 5.26	22.58 ± 5.10
Duración de la lactancia	9.90 ± 15.90	8.94 ± 19.01

7.3 Historial de lactancia materna

En cuanto a la lactancia, el 58.2% de las pacientes en el grupo de controles y el 67.3% de las pacientes en el grupo de casos dieron lactancia en algún momento; de las pacientes que lactaron, 10.1% de los controles y el 5.1% de los casos lactaron después de los 30 años. Los periodos de lactancia más largos se presentaron en las pacientes con cáncer de mama con 9.90 ± 15.90 meses, respecto a los controles con 8.94 ± 19.01 meses. Para analizar con mayor detalle los efectos de la lactancia materna se estratificó a las pacientes según el tiempo de lactancia en los subgrupos 0 meses, 1 a 6 meses, 7 a 12 meses y >12 meses, lo que nos permitió observar que de las pacientes que lactaron más de 12 meses, el grupo de casos lactó 7.7% más que las pacientes en el grupo de controles con 20.8% de las primeras contra 13.1% de las pacientes controles.

Se realizó un análisis multivariado con regresión logística (Tabla 3) con la intención de analizar el papel de la lactancia como un factor de protección. Se evidenció que la paridad confiere efecto protector a aquellas mujeres que tuvieron hijos (OR 0.034; IC 95% 0.008 - 0.140) lo que fue estadísticamente significativo ($P < .001$). Se identificó que las mujeres

con sobrepeso y obesidad (IMC >30 Kg/m²) tienen 3 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas que se encuentran en peso normal (OR 4.356; IC 95% 2.969 - 6.322; P= <.001).

Tabla 3. Identificación de factores de riesgo asociados a cáncer de mama.

Características Casos y controles	p-value*	OR	95%CI
Embarazos			
No	<.001	1	Referencia
Si		0.034	0.008 – 0.140
Lactancia			
Nunca	.557	2.133	0.170 – 26.741
Si			
Edad del primer embarazo (años)	.106	1.037	0.992 - 1.088
Edad de inicio de la lactancia			
Antes 30		1	Referencia
Después 30	.778	1.417	0.126 – 15.942
Nunca	.962	0.943	0.083 – 10.746
Duración de la lactancia (meses)			
0		1	Referencia
2 - 6	.174	0.519	0.202 – 1.336
7 - 12	.808	0.886	0.334 – 2.349
>12	.786	1.146	0.428 – 3.064
IMC (Kg/m²)			
≤29.99	<.001	1	Referencia
≥30.0		4.356	2.969 – 6.322
Uso de anticonceptivos hormonales			
No	<.001	1	Referencia
Si		2.334	1.565 -3.481
Uso de terapia de reemplazo hormonal			
No	.574	1	Referencia
Yes		0.824	0.420 - 1.619

Respecto al uso de anticonceptivos hormonales, evidenciamos un 16% más de uso en el brazo de casos (38.4%) comparado con el brazo de controles (22.4%), los valores indican se las pacientes pueden tener hasta el triple de riesgo de desarrollar cáncer de mama (OR 2.334; IC 95% 1.565 - 3.481; P = <.001). Ante este hallazgo, realizamos un análisis univariado, donde valoramos el uso de anticonceptivos orales en las pacientes con cáncer de mama (*Tabla 4*). Tras este análisis concluimos que el riesgo asociado al uso de anticonceptivos hormonales para desarrollar cáncer de mama puede anular el efecto protector de la paridad, multiparidad y la lactancia materna.

Tabla 4. Análisis univariado de uso de anticonceptivos orales en pacientes con cáncer de mama.

	Usuarías de ACOs (%)	No Usuarías de ACOs (5)	P - value
Paridad	94.6	82.6	.001
Embarazo antes de los 30 años	68.2	50.7	.001
>3 hijos	64.3	50.2	.002
Historia Lactancia	60.9	77.5	.002
Lactancia > 12 meses	23.3	19.3	.004
Primera lactancia después de los 30 años	10.1	13.5	.013

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es un gran problema de salud pública a nivel mundial, situación que desafía los sistemas de salud de todos los países. La gran variabilidad observada en entre diferentes países se ha asociada a diferencias en el estilo de vida, factores genéticos, ambientales y factores relacionados con la exposición a estrógenos a lo largo de la vida (Society, 2019, Harbeck et al., 2019).

Los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo del cáncer de mama son: la nuliparidad, el uso de anticonceptivos y una edad avanzada en el primer parto (Harbeck et al., 2019, Slepicka et al., 2019). El embarazo y la lactancia tienen una fuerte asociación en la disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama , al estar estos procesos involucrados en la diferenciación del epitelio mamario y en la reducción de los niveles de estrógenos (Society, 2019, Mukama et al., 2020). En latinoamericana hay pocos estudios que analizan el papel de la lactancia, *Romieu et.al.* encontraron una asociación de la lactancia con una reducción del riesgo a cáncer de mama en una población de mujeres mexicanas. Navarro – Ibarra encontraron que la población mexicana se beneficia de lactancia al reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama 66%. En un estudio hecho en Perú se encontró una reducción en el riesgo de 76% de desarrollar cáncer de mama en las pacientes que tuvieron una historia de lactancia de tres meses a más, sugiriéndonos que a más tiempo de lactancia hay reducción del riesgo. (Loayza 2008)

Nuestros resultados muestran que las mujeres que tuvieron periodos de lactancia menores a los 12 meses presentan 1.7 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama, coincidiendo con la literatura que sugiere que la lactancia es un factor protector contra el cáncer de mama (Enger et al., 1998, Society, 2019, Slepicka et al., 2019, Lloyd-Lewis et al., 2017).

El uso de anticonceptivos orales se asocia a desarrollar cáncer de mama como lo demostrado en el estudio de *Urban et.al.* en una cohorte sudafricana, se encontró 1.5 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama (Urban et al., 2012) y el meta análisis de 13 estudios de cohortes de *Kahlenborn et.al.* donde el uso de anticonceptivos se asoció a 29% más de riesgo de cáncer de mama aun en mujeres que ya han tenido hijos, y un aumento de 24% en el riesgo de desarrollar cáncer en mujeres nulíparas (OR 1,24) y un 19% más de riesgo en mujeres menores de 50 años (OR 1,19) (Kahlenborn et al., 2006).

El uso prolongado de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de cáncer de mama (Veisy et al., 2015, Wahidin et al., 2018) .Por otro lado, existen estudios en los cuales no se relacionó el uso anticonceptivos orales con el desarrollo de cáncer de mama, como lo expuesto por *Marchbanks et al.* con 9257 casos y controles estadounidenses, así como la cohorte inglesa de *Vessey & Painter* y *Tavani, et.al.*, en donde estos estudios encontraron que el uso de anticonceptivos orales no incrementa la incidencia ni el riesgo relativo de cáncer de mama (Tavani et al., 1993, Marchbanks et al., 2002, Vessey and Painter, 2006).

En nuestro estudio encontramos que 9% de los controles y 12.8% de los casos, no tuvieron hijos, que aun cuando no presenta significancia estadística, esta tiene una tendencia con $P = .070$. En cuanto los anticonceptivos hormonales, observamos que, en el grupo de casos, los utilizaban el 38.4% de las pacientes, mientras que en el grupo control,

solamente el 22.4% los utilizaron. Identificamos una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.001$), lo que se tradujo en el análisis multivariado en un incremento de riesgo de 1.56 y hasta 3.48 veces de desarrollar cáncer de mama, lo cual es superior a lo reportado por Kahlenborn.

Por otro lado, 53.6% de los casos y 22.1 % de los controles tuvieron obesidad ($p > 0.001$), mientras que 33.3% y 23.0% de los casos y controles, respectivamente, lactaron más de 12 meses ($p = 0.002$).

La obesidad ha sido ampliamente asociada a un incremento en el riesgo de cáncer de mama todas las poblaciones. En un estudio en mujeres del norte de Brasil se evaluaron los factores nutricionales y el diagnóstico a cáncer de mama encontrando un incremento de 3 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con una circunferencia de cintura $> 88\text{cm}$ (Queiroz et al., 2018). Los trabajos de Kabat et al., 2015, *Gravena et al.* muestran una asociación de la obesidad y el riesgo de cáncer de mama en una población de mujeres postmenopáusicas de Brasileñas (Gravena et al., 2018), Estados Unidos (Kabat et al., 2015), Australia, Nueva Zelanda (Harding et al., 2015) y Japón (Tamaki et al., 2014).

Existen proteínas, receptores y vías de señalización involucradas en la proliferación incontrolada de células del epitelio glandular de la mama, el desarrollo de cáncer de mama y su relación directa con obesidad, entre ellos, se ha reportado la disminución hormonal de adiponectina y elevación de leptina, la primera, involucrada en la sensibilización de la insulina en tejidos periféricos, con actividad proapoptótica, antiproliferativa e inhibitoria de la migración de células tumorales. La disminución de la adiponectina y elevación la leptina se encuentra presentes en los estados de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina,

propio de la obesidad. La hiperinsulinemia estimula los receptores de insulina y receptores del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGFR-1), activando descontroladamente la vía señalización RAS/RAF/PI3K/AKT, activando irregularmente la proliferación celular, así como la inhibición de la apoptosis por medio de BAD y el bloqueo de la señalización del receptor de adiponectina. Por otro lado, eleva el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual, a través de sus receptores, señala por la vía RAS/RAF/PI3K promoviendo angiogénesis (Nalabolu et al., 2014). Igualmente, la insulina tiene acciones mitogénicas sinérgicas con los estrógenos, incrementados en obesidad, lactancia y BC, cuya mayor biodisponibilidad es debido a la conversión de andrógenos por medio de la aromatasa. Por tanto, los estrógenos por medio de sus receptores alfa estimulan la proliferación celular del epitelio mamario, por medio de la expresión de proteínas oncogénicas (ciclina D1 y c-Myc) e inhibidores del ciclo celular (P21) (Xue et al., 2019, Naimo et al., 2020).

CAPÍTULO IX

CONCLUSIONES

En el presente estudio analizamos una cohorte de mujeres del noreste de México con diagnóstico clínico e histopatológico de Cáncer de Mama. Encontramos que la duración de la lactancia en periodos mayores a 12 meses, así como el IMC $<30 \text{ Kg/m}^2$, se asociaron con factores protectores para el desarrollo de cáncer de mama; por el contrario, el uso de anticonceptivos orales y la obesidad se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama 2 y 4 veces más correspondientemente. Este estudio plantea la posibilidad de que el efecto protector de la lactancia materna sea atenuado por la presencia de obesidad y el uso de anticonceptivos orales, porque ambos factores comparten vías reguladoras y aumentan la cantidad de estrógenos exógenos.

BIBLIOGRAFÍA

- ANSTEY, E. H., SHOEMAKER, M. L., BARRERA, C. M., O'NEIL, M. E., VERMA, A. B. & HOLMAN, D. M. 2017. Breastfeeding and breast cancer risk reduction: implications for black mothers. *American journal of preventive medicine*, 53, S40-S46.
- BIDOLI, E., VIRDONE, S., HAMDI-CHERIF, M., TOFFOLUTTI, F., TABORELLI, M., PANATO, C. & SERRAINO, D. 2019. Worldwide Age at Onset of Female Breast Cancer: A 25-Year Population-Based Cancer Registry Study. *Scientific Reports*, 9, 14111.
- CANCER, C. G. O. H. F. I. B. 2002. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The lancet*, 360, 187-195.
- CANCER, C. G. O. H. F. I. B. 2012. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 13, 1141-51.
- DEVELOPMENT, O. F. E. C.-O. A. 2020. Mexico Policy Brief. 2.
- ENGER, S. M., ROSS, R. K., PAGANINI-HILL, A. & BERNSTEIN, L. 1998. Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7, 365-9.
- FEIGMAN, M. J., MOSS, M. A., CHEN, C., CYRILL, S. L., CICCONE, M. F., TROUSDELL, M. C., YANG, S.-T., FREY, W. D., WILKINSON, J. E. & DOS SANTOS, C. O. 2020. Pregnancy reprograms the epigenome of mammary epithelial cells and blocks the development of premalignant lesions. *Nature communications*, 11, 1-12.
- FENG, Y., SPEZIA, M., HUANG, S., YUAN, C., ZENG, Z., ZHANG, L., JI, X., LIU, W., HUANG, B. & LUO, W. 2018. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, 5, 77-106.
- GONZÁLEZ-CASTELL, L. D., UNAR-MUNGUÍA, M., QUEZADA-SÁNCHEZ, A. D., BONVECCHIO-ARENAS, A. & RIVERA-DOMMARCO, J. 2020. Situación de las prácticas de lactancia materna y alimentación complementaria en México: resultados de la Ensanut 2018-19. *salud pública de méxico*, 62, 704-713.
- GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E. 2018. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in women: a review of scientific evidence. *Selected Topics in Breastfeeding*, R. Mauricio Barría P, *IntechOpen*, 55-64.
- GOODWIN, P. 2011. Insulin resistance in breast cancer: relevance and clinical implications. *Breast Cancer Research*, 13, 1-9.
- GRAVENA, A. A. F., LOPES, T. C. R., DE OLIVEIRA DEMITTO, M., BORGHESAN, D. H. P., DELL'AGNOLO, C. M., BRISCHILIARI, S. C. R., DE BARROS CARVALHO, M. D. & PELLOSO, S. M. 2018. The obesity and the risk of breast cancer among pre and postmenopausal women. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 19, 2429.
- HARBECK, N., PENNAULT-LLORCA, F., CORTES, J., GNANT, M., HOUSSAMI, N., POORTMANS, P., RUDDY, K., TSANG, J. & CARDOSO, F. 2019. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 5, 66.
- HARDING, J. L., SHAW, J. E., ANSTEY, K. J., ADAMS, R., BALKAU, B., BRENNAN-OLSEN, S. L., BRIFFA, T., DAVIS, T. M., DAVIS, W. A. & DOBSON, A. 2015. Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. *International journal of cancer*, 137, 1699-1708.

- INEGI 2021a. Comunicado de prensa num. 651/21 22 de Noviembre de 2021. *Resultados de la Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo, Nueva Edición. Cifas durnate el tercer trimestre de 2021.*
- INEGI 2021b. COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 571/21 18 DE OCTUBRE DE 2021. *ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (19 DE OCTUBRE).*
- ISLAMI, F., LIU, Y., JEMAL, A., ZHOU, J., WEIDERPASS, E., COLDITZ, G., BOFFETTA, P. & WEISS, M. 2015. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*, 26, 2398-407.
- KABAT, G. C., XUE, X., KAMENSKY, V., LANE, D., BEA, J. W., CHEN, C., QI, L., STEFANICK, M. L., CHLEBOWSKI, R. T. & WACTAWSKI-WENDE, J. 2015. Risk of breast, endometrial, colorectal, and renal cancers in postmenopausal women in association with a body shape index and other anthropometric measures. *Cancer Causes & Control*, 26, 219-229.
- KAHLENBORN, C., MODUGNO, F., POTTER, D. M. & SEVERS, W. B. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2006. Elsevier, 1290-1302.
- KATZ, T. A. 2016. Potential mechanisms underlying the protective effect of pregnancy against breast cancer: a focus on the IGF pathway. *Frontiers in Oncology*, 6, 228.
- KEUM, N., GREENWOOD, D. C., LEE, D. H., KIM, R., AUNE, D., JU, W., HU, F. B. & GIOVANNUCCI, E. L. 2015. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*, 107.
- KEY, T. J., APPLEBY, P. N., REEVES, G. K., TRAVIS, R. C., ALBERG, A. J., BARRICARTE, A., BERRINO, F., KROGH, V., SIERI, S., BRINTON, L. A., DORGAN, J. F., DOSSUS, L., DOWSETT, M., ELIASSEN, A. H., FORTNER, R. T., HANKINSON, S. E., HELZLSOUER, K. J., HOFF MAN-BOLTON, J., COMSTOCK, G. W., KAAKS, R., KAHLE, L. L., MUTI, P., OVERVAD, K., PEETERS, P. H., RIBOLI, E., RINALDI, S., ROLLISON, D. E., STANCZYK, F. Z., TRICHOPOULOS, D., TWOROGER, S. S. & VINEIS, P. 2013. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*, 14, 1009-19.
- LAMBERTINI, M., SANTORO, L., DEL MASTRO, L., NGUYEN, B., LIVRAGHI, L., UGOLINI, D., PECCATORI, F. A. & AZIM, H. A., JR. 2016. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev*, 49, 65-76.
- LLOYD-LEWIS, B., HARRIS, O. B., WATSON, C. J. & DAVIS, F. M. 2017. Mammary Stem Cells: Premise, Properties, and Perspectives. *Trends Cell Biol*, 27, 556-567.
- LORD, S. J., BERNSTEIN, L., JOHNSON, K. A., MALONE, K. E., MCDONALD, J. A., MARCHBANKS, P. A., SIMON, M. S., STROM, B. L., PRESS, M. F., FOLGER, S. G., BURKMAN, R. T., DEAPEN, D., SPIRTAS, R. & URSIN, G. 2008. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17, 1723-30.
- MARCHBANKS, P. A., MCDONALD, J. A., WILSON, H. G., FOLGER, S. G., MANDEL, M. G., DALING, J. R., BERNSTEIN, L., MALONE, K. E., URSIN, G. & STROM, B. L. 2002. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England journal of medicine*, 346, 2025-2032.
- MEIER-ABT, F. & BENTIRES-ALJ, M. 2014. How pregnancy at early age protects against breast cancer. *Trends in molecular medicine*, 20, 143-153.
- MISSMER, S. A., ELIASSEN, A. H., BARBIERI, R. L. & HANKINSON, S. E. 2004. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 96, 1856-65.

- MUKAMA, T., FALLAH, M., TIAN, Y., SUNDQUIST, K., SUNDQUIST, J., BRENNER, H. & KHARAZMI, E. 2020. Risk-tailored starting age of breast cancer screening based on women's reproductive profile: A nationwide cohort study. *European Journal of Cancer*, 124, 207-213.
- NAIMO, G. D., GELSOMINO, L., CATALANO, S., MAURO, L. & ANDÒ, S. 2020. Interfering role of ER α on adiponectin action in breast cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 66.
- NALABOLU, M. R., PALASAMUDRAM, K. & JAMIL, K. 2014. Adiponectin and leptin molecular actions and clinical significance in breast cancer. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 8, 31.
- NEUHOUSER, M. L., ARAGAKI, A. K., PRENTICE, R. L., MANSON, J. E., CHLEBOWSKI, R., CARTY, C. L., OCHS-BALCOM, H. M., THOMSON, C. A., CAAN, B. J., TINKER, L. F., URRUTIA, R. P., KNUDTSON, J. & ANDERSON, G. L. 2015. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 1, 611-21.
- O'BRIEN, K. M., COLE, S. R., TSE, C. K., PEROU, C. M., CAREY, L. A., FOULKES, W. D., DRESSLER, L. G., GERADTS, J. & MILLIKAN, R. C. 2010. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*, 16, 6100-10.
- PARISE, C. A., BAUER, K. R., BROWN, M. M. & CAGGIANO, V. 2009. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*, 15, 593-602.
- QUEIROZ, S. A., DE SOUSA, I. M., DE MELO SILVA, F. R., DE OLIVEIRA LYRA, C. & FAYH, P. T. 2018. Nutritional and environmental risk factors for breast cancer: a case-control study. *Scientia Medica*, 28, 2.
- RESEARCH, W. C. R. F. A. I. F. C. 2018. Continuous update project expert report 2018. *Lactation and the risk of cancer*. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.
- ROSNER, B., COLDITZ, G. A. & WILLETT, W. C. 1994. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*, 139, 819-35.
- SALUD, S. D. T. Y. P. S. S. D. 2018. Guía Fomento de una cultura de lactancia materna en los centros de trabajo.
- SHAMAH-LEVY, T., VIELMA-OROZCO, E., HEREDIA-HERNÁNDEZ, O., ROMERO-MARTÍNEZ, M., MOJICA-CUEVAS, J., CUEVAS-NASU, L., SANTAELLA-CASTELL, J. & RIVERA-DOMMARCO, J. 2020. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. *Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública*, 171-172.
- SLEPICKA, P. F., CYRILL, S. L. & DOS SANTOS, C. O. 2019. Pregnancy and breast cancer: pathways to understand risk and prevention. *Trends in molecular medicine*, 25, 866-881.
- SOCIETY, A. C. 2019. Breast cancer facts & figures 2019–2020. *Am Cancer Soc*, 1-44.
- SREEKUMAR, A., ROARTY, K. & ROSEN, J. M. 2015. The mammary stem cell hierarchy: a looking glass into heterogeneous breast cancer landscapes. *Endocrine-related cancer*, 22, T161.
- SUN, L., ZHU, Y., QIAN, Q. & TANG, L. 2018. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine*, 97.
- SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209-249.

- TAMAKI, K., TAMAKI, N., TERUKINA, S., KAMADA, Y., UEHARA, K., ARAKAKI, M., MIYASHITA, M., ISHIDA, T., MCNAMARA, K. M. & OHUCHI, N. 2014. The correlation between body mass index and breast cancer risk or estrogen receptor status in Okinawan women. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 234, 169-174.
- TAVANI, A., NEGRI, E., FRANCESCHI, S., PARAZZINI, F. & LA VECCHIA, C. 1993. Oral contraceptives and breast cancer in northern Italy. Final report from a case-control study. *British journal of cancer*, 68, 568-571.
- UNICEF 2016. México: Encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres 2015. Ciudad de México, México: Instituto Nacional de Salud Pública y UNICEF.
- URBAN, M., BANKS, E., EGGER, S., CANFELL, K., O'CONNELL, D., BERAL, V. & SITAS, F. 2012. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS medicine*, 9, e1001182.
- VEISY, A., LOTFINEJAD, S., SALEHI, K. & ZHIAN, F. 2015. Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in North-West of Iran, 2013-2014. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16, 451-455.
- VESSEY, M. & PAINTER, R. 2006. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *British journal of cancer*, 95, 385-389.
- WAHIDIN, M., DJUWITA, R. & ADISASMITA, A. 2018. Oral contraceptive and breast cancer risks: a case control study in six referral hospitals in Indonesia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 19, 2199.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. 2021. *Breast cancer* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> [Accessed 26.03.2021].
- XUE, M., ZHANG, K., MU, K., XU, J., YANG, H., LIU, Y., WANG, B., WANG, Z., LI, Z. & KONG, Q. 2019. Regulation of estrogen signaling and breast cancer proliferation by an ubiquitin ligase TRIM56. *Oncogenesis*, 8, 1-14.

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

ABRAHAM GUERRA CEPEDA

Candidato para el Grado de

Especialista en Oncología Médica

Tesis: “IMPACTO DE LA REDUCCIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA Y LA PARIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL NORESTE DE MÉXICO”

Campo de estudio: Ciencias de la Salud.

Datos personales: Nacido en Rio Bravo, Tamaulipas, México el 9 de julio de 1987; hijo de Rosa Elia Cepeda Tapia y Francisco José Guerra Garza.

Educación:

Médico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, generación 2005 – 2011. Cedula 7962082.

Especialista en Medicina Interna por el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de marzo 2015 a febrero 2019. Cedula especialista 11690541.

Certificación por el Consejo Mexicano de Medicina Interna 2019 – 2024.

Subespecialidad en Oncología Médica por el Centro Universitario Contra el Cáncer UANL del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de marzo 2019 a la fecha.

Posición Actual: Residente de tercer año de la especialidad en Oncología Médica.

Publicaciones.

- Obesity and Oral Contraceptives reduce de preventive benefit of breastfeeding against breast cancer in Mexican women. *Annals of Oncology*. May.2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.173
- Vulvar cancer: 20 years of experience from a referral center in Mexico. *International Journal of Gynecologic Cancer*. Dic.2020. DOI: 10.1136/ijgc-2020-esgo.186
- Clinical characteristics and treatment adherence among men with testicular germ cell tumors: Real-world data form referral center in Mexico. *Journal of Clinical Oncology*. Feb.2020. DOI: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.393
- Tumor testicular de células germinales con componente sarcomatoso: Análisis de 2 casos. 30 Congreso Nacional de Investigación e Innovación en Medicina. Oct.2019.
- Correlación Fuerza de Agarre y Tiempo de Evolución en Pacientes con DM2. XLI Congreso Nacional Colegio de Medicina Interna de México. Nov.2018.
- Correlación Entre Fuerza de Agarre y Estado Nutricional en Pacientes con DM2. XLV Congreso de la Academia Nacional de Medicina Dr. Juan Urrusti Sanz. Oct.2018.
- Enfermedad de Ormond: Reporte de caso. XL Congreso Nacional Colegio de Medicina Interna de México. Nov.2017.