

M. Morillo,
J. Adame,
J. Gimeno,
E. Chacón,
M. Díaz,
S. Carrasco

Factores de riesgo del cáncer de mama femenino. Estudio de casos y controles. Parte II: factores hormonales

A case-control study of risk factors for female breast cancer. Part II: hormonal factors

SUMMARY

Objective. Analyze hormonal factors which are considered to increase the risk of suffering a breast cancer in women (age at menarche, age at menopause, etc.).
Material and methods. This is a retrospective review of 877 cases of female breast cancer with age-matched controls. The risk was calculated by odds-ratio (OR) and their interval of trust at 95%.

Results. We haven't found the increase of risk in the menarche before 12 years significant (OR = 1.22) according to older ages. The menopausal women with 55 or more years have an OR = 1.89 compared with the previous at 45 years. The surgical menopause before 45 years has an important protection (OR = 0.48). An interval between the menarche and the first childbirth, bigger than 20 years presents an elevated risk (OR = 3.15) opposite an inferior time than 10 years old.

Conclusions. We considered that late menopause (≥ 55 years) is a weak factor in the factors of risk of cancer of breast, although the early suppression of the ovarian function has protective effects. The importance of the age of the menarche as factor of risk resides in the interval of time that lapses between this one and the first childbirth, being advisable to be inferior at 10 years old.

Servicio de Obstetricia
y Ginecología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba.

Correspondencia:
M. Morillo Conejo.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez-Pidal, s/n.
14004 Córdoba.

Palabras clave

Cáncer de mama, Epidemiología, Factores hormonales.

Key words

Breast cancer, Epidemiology, Hormonal factors.

INTRODUCCIÓN

Los estudios sobre perfiles hormonales en mujeres con cáncer de mama son innumerables. Desde el trabajo de Sommers¹ hace más de 40 años sobre el endometrio de mujeres fallecidas por cáncer de mama, donde sospechó la falta reiterada de ovulación como base endocrina para una mayor incidencia del cáncer de mama, o los de Grattarola² por medio de biopsias endometriales a este grupo de pacientes, pasando

por la hipótesis de Korenman³ y los trabajos de Secreto et al⁴⁻⁶, han sido hasta la actualidad múltiples los estudios que tratan de relacionar la mayor incidencia del cáncer de mama con una base endocrina. Es posible que dentro de unos años se conozcan mejor las perturbaciones en el metabolismo de estas hormonas y sean válidas las teorías de un componente genético en estas alteraciones⁷.

Los diferentes trabajos de MacMahon⁸ y De Waard⁹ sobre la implicación de la edad temprana de la me-

narquía como factor de riesgo para padecer la enfermedad y el efecto protector que conlleva la extirpación de los ovarios a edad temprana como contrapunto del riesgo que produce la edad tardía en la menopausia¹⁰, son una muestra de la importancia que tienen estas dos edades en la vida hormonal de la mujer. En el presente trabajo analizamos el riesgo relacionado con estos dos parámetros.

MATERIAL Y MÉTODOS

Como ya señalamos en la parte I, los datos han sido obtenidos de un estudio casos-control sobre 877 carcinomas de mama y otros tantos controles apareados por grupos de edad.

En la tabla 1 se exponen las características de los factores analizados en este apartado.

RESULTADOS

Edad de la menarquía

No se encuentran diferencias en la edad media de la menarquía entre casos y controles (13,01 ± 1,68 años frente a 13,14 ± 1,63 años). Existe un mayor porcentaje de menarquías precoces (<10 años) entre las mujeres con cáncer (1,25% frente a 0,34%) y después de los 15 años en mujeres del grupo control (7,98% frente a 9,69%), aunque los resultados no son significativos. Un 19,04% de los casos tuvieron la menarquía antes de los 12 años frente al 16,19% de los controles (NS).

El riesgo de las que presentan la menarquía antes de los 10 años en relación a las que la presentan

TABLA 2
EDAD DE LA MENARQUÍA EN LOS CASOS Y CONTROLES. ODDS-RATIOS Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO

Edad menarquía	Cáncer n.º (%)	G. control n.º (%)	OR	IC95%	Significado estadístico
< 10 años	11 (1,25)	3 (0,34)	1*		
10-12 años ...	338 (38,54)	328 (37,40)	0,28	0,08-0,91	NS
13-15 años ...	458 (52,22)	461 (52,57)	0,27	0,08-0,83	NS
> 15 años	70 (7,98)	85 (9,69)	0,22	0,08-0,62	p < 0,05
Total	877 (100)	877 (100)			

* Valor de referencia.

después es OR = 3,70 (IC95%: 1,21-11,27), con resultados no significativos. La menarquía precoz frente a la posterior a los 15 años tiene un OR = 4,45 (IC95%: 1,59-12,41; p < 0,05). La menarquía con 12 años o menos presenta un OR = 1,22 (IC95%: 0,89-1,67) al compararla con la ocurrida pasada esta edad, aunque los resultados no son significativos.

La disminución del riesgo al aumentar la edad de la menarquía, tomando como valor de referencia la presentada antes de los 10 años (tabla 2), se observa solamente con la menarquía a partir de los 15 años.

En relación al estado hormonal, en las premenopáusicas no se observa una disminución significativa del riesgo en la menarquía después de los 15 años, hecho que sí sucede en las menopáusicas, con un OR = 0,17 (IC95%: 0,05-0,55; p < 0,05).

La paridad disminuye el riesgo de la menarquía temprana; a medida que aumenta el número de partos disminuye el OR de ésta. Las multiparas con menarquía antes de los 12 años presentan un OR = 0,55 (IC95%: 0,46-0,67) al compararlas con las nulíparas de igual edad de la menarquía (p < 0,001).

La menarquía antes de los 12 años cuando la paridad es temprana (antes de los 25 años) no presenta riesgo para la mujer (OR = 0,93; IC95%: 0,66-11,34; NS); sin embargo, cuando el primer parto tiene lugar después de los 25 años sí que se produce un aumento del mismo, OR = 1,68 (IC95%: 1,23-2,29; p < 0,025). Si el primer parto tiene lugar después de los 30 años el riesgo aumenta considerablemente (OR = 3,09; IC95%: 1,79-5,34; p < 0,01).

Un hecho que se observa en el grupo de las mujeres con cáncer y no en el grupo control es que las que tuvieron la menarquía antes de los 12 años pre-

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE RIESGO ANALIZADOS EN CASOS Y CONTROLES

	Cáncer media ± DE	G. control media ± DE	Significado estadístico
Edad media	57,38 ± 13,01	57,33 ± 13,01	NS
Edad menarquía	13,01 ± 1,68	13,14 ± 1,63	NS
Edad menopausia	48,33 ± 4,93	47,55 ± 4,68	p < 0,01
Tiempo menarquía-menopausia	35,28 ± 5,12	34,29 ± 4,83	p < 0,001
Índice de MacMahon	13,40 ± 4,41	11,88 ± 4,12	p < 0,001
Menopáusicas	66,93%	70,58%	NS
Menopausia quirúrgica	9,20%	14,38%	p < 0,01

sentan significativamente ($p < 0,01$) más masa corporal —índice de Quetelet (IQ)— en el momento del diagnóstico que las que la tuvieron posteriormente ($30,64 \pm 5,63 \text{ kg/m}^2$ frente a $28,82 \pm 5,07 \text{ kg/m}^2$), aunque existen diferencias en relación al estado hormonal.

Las mujeres con cáncer en estado premenopáusico y con menarquía antes de los 12 años no presentan diferencias en la masa corporal con similares mujeres del grupo control ($28,37 \pm 5,81 \text{ kg/m}^2$ frente a $27,25 \pm 6,79 \text{ kg/m}^2$); sin embargo, las mujeres con cáncer en estado menopáusico y menarquía temprana son más obesas que en el grupo control ($31,91 \pm 5,16 \text{ kg/m}^2$ frente a $29,19 \pm 5,29 \text{ kg/m}^2$), con un valor de $p < 0,01$.

Estado hormonal. Edad de la menopausia

Considerando el concepto de menopausia como el estado hormonal en que se encuentran las mujeres después de haber transcurrido un año desde la última menstruación, encontramos que dicho estado hormonal en las mujeres con neoplasia de mama se diferencia poco de las del grupo control. En estas últimas existe un mayor número de menopáusicas (70,58% frente al 66,93%), aunque los resultados no son significativos. Sin embargo, hay que destacar un mayor y significativo número de casos de menopausias quirúrgicas en las mujeres del grupo control (14,38% frente al 9,20%).

Globalmente la menopausia conlleva una disminución del riesgo en relación a las que no están en ese estado hormonal (tabla 3), aunque los resultados no son significativos. No obstante, la menopausia de ti-

po quirúrgico sí que confiere una disminución del riesgo en relación con las no menopáusicas, con un OR = 0,54 (IC95%: 0,43-0,68; $p < 0,005$). Y si ésta tiene lugar antes de los 45 años la disminución es aún mayor (OR = 0,48; IC95%: 0,34-0,67; $p < 0,005$). Una menopausia quirúrgica después de los 50 años tiene escasa protección frente a los no menopáusicas (OR = 0,89; IC95%: 0,57-1,37) y no significativa.

También la menopausia quirúrgica manifiesta cierta protección significativa al compararla con la menopausia natural (tabla 3), hecho que puede ser debido a que esta última es a una edad más tardía que la quirúrgica tanto en los casos ($48,71 \pm 4,70$ años frente a $44,61 \pm 5,66$ años) como en los controles ($48,25 \pm 4,14$ años frente a $43,38 \pm 5,48$ años) con unas diferencias de $p < 0,001$. Aunque cuando se analizan las menopausias naturales y quirúrgicas menores de 45 años estas últimas tienen una disminución significativa del riesgo frente a las primeras (OR = 0,45; IC95%: 0,30-0,67; $p < 0,001$).

La edad media de la menopausia en las mujeres con cáncer resulta significativamente superior ($p < 0,01$) a la del grupo control ($48,33 \pm 4,93$ años frente a $47,55 \pm 4,68$ años). Un 54,68% de los casos la presentan con 50 o más años frente al 38,77% del grupo control ($p < 0,001$).

En la tabla 4 se señala el número de mujeres por grupos de edad de la menopausia en casos y controles. En ella se indica el aumento del riesgo al aumentar la edad de ésta, salvo entre los 45-49 años, en que encontramos una disminución del mismo.

Se analizan las características de protección que produce la menopausia precoz, para lo cual se ha calculado la incidencia acumulada de los casos que se producen tras la menopausia y el tiempo que han

TABLA 3
ESTADO HORMONAL DE CASOS Y CONTROLES.
TIPOS DE MENOPAUSIA. ODDS-RATIOS
Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO

Edad menarquía	Cáncer n.º (%)	G. control n.º (%)	OR	IC95%	Significado estadístico
No menopausia .	290 (33,07)	258 (29,42)	1*		
Sí menopausia .	587 (66,93)	619 (70,58)	0,92	0,82-1,04	NS
Natural	533 (90,80)	530 (85,92)	1*		
Quirúrgica	54 (9,20)	89 (4,38)	0,75	0,65-0,87	$p < 0,01$
Total	877 (100)	877 (100)			

* Valor de referencia.

TABLA 4
EDAD DE LA MENOPAUSIA EN CASOS Y CONTROLES.
ODDS-RATIOS Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO

Edad menarquía	Cáncer n.º (%)	G. control n.º (%)	OR	IC95%	Significado estadístico
< 45 años	118 (20,10)	126 (20,36)	1*		
45-49 años ...	148 (25,21)	253 (40,87)	0,62	0,50-0,78	$p < 0,01$
50-54 años ...	282 (48,05)	218 (35,22)	1,38	1,03-1,86	$p < 0,05$
≥ 55 años	39 (6,64)	22 (3,55)	1,89	1,11-3,21	$p < 0,05$
Total	587 (100)	619 (100)			

* Valor de referencia.

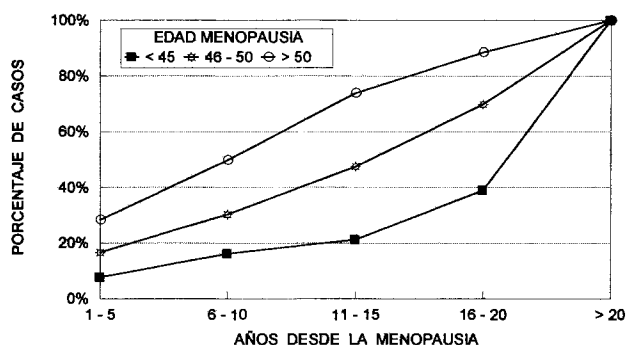


Fig. 1. Incidencia acumulada de cáncer de mama con relación de la menopausia.

tardado desde la misma (Fig. 1). La disminución del riesgo durante los 10 primeros años tras la menopausia natural es en las que la presentan antes de los 45 años en relación con el grupo de 45-50 años, del 45,41% ($p < 0,01$), y en relación con las que la tienen después de los 50, de un 67,17% ($p < 0,001$).

Tiempo menarquía-menopausia

El tiempo transcurrido entre la primera y última menstruación (tiempo menarquía-menopausia) tiene el valor de agrupar en un solo parámetro los dos factores de riesgo como son la menarquía precoz y la menopausia tardía y al mismo tiempo medir lo que puede considerarse un «tiempo de actividad ovárica».

El tiempo medio de esta actividad ovárica es en los casos de $35,28 \pm 5,12$ años. En el grupo control es de $34,29 \pm 4,83$ años ($p < 0,001$). Considerados los 35 años como tiempo medio, un 35,60% de los casos y un 48,63% de los controles han tenido menos de 35 años de «actividad ovárica», y un tiempo superior el 64,40% de los casos y el 51,37% de los controles ($p < 0,001$).

Tomando como referencia un tiempo inferior o igual a los 35 años, las que tienen un tiempo superior presentan un OR = 1,71 (IC95%: 1,55-1,89; $p < 0,001$). El máximo riesgo se observa en las de más de 40 años de actividad ovárica (tabla 5).

Las nulíparas con tiempos ≥ 35 años tienen un riesgo elevado frente a las mujeres con hijos de tiempos inferiores (OR = 2,58; IC95%: 2,14-3,12; $p < 0,001$); sin embargo, si se las compara con las nulíparas de menor tiempo de actividad ovárica, el incremento del riesgo no llega a ser significativo (OR = 1,40; IC95%: 0,49-3,99).

TABLA 5

TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA EDAD DE LA MENARQUÍA Y EDAD DE LA MENOPAUSIA EN CASOS Y CONTROLES. ODDS-RATIOS Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO

Edad menarquía	Cáncer n.º (%)	G. control n.º (%)	OR	IC95%	Significado estadístico
≤ 35 años	254 (43,27)	356 (57,51)	1*		
36-40 años ...	262 (44,63)	214 (34,57)	1,71	1,54-1,92	$p < 0,001$
> 40 años	71 (12,09)	49 (7,92)	2,03	1,62-2,53	$p < 0,01$
Total	587 (100)	619 (100)			

* Valor de referencia.

Las mujeres no lactantes incrementan su riesgo cuando el tiempo de actividad ovárica es alto (35 años) al compararlas con las no lactantes de tiempo inferior (OR = 1,71; IC95%: 1,18-2,49; $p < 0,025$); por el contrario, las mujeres que lactaron no aumentan el riesgo a pesar de tener un tiempo elevado (OR = 0,97; IC95%: 0,90-1,03; NS).

Las no lactantes con un tiempo de actividad ovárica ≥ 35 años sí que presentan un riesgo elevado (OR = 2,99; IC95%: 2,67-3,36; $p < 0,001$) al compararlas con las que lactaron y tuvieron una actividad ovárica < 35 años.

Índice de MacMahon

El índice de MacMahon representa el tiempo transcurrido entre la edad de la menarquía y la edad del primer parto expresado en años. En las mujeres que han padecido una neoplasia de mama el valor medio de este índice es de $13,40 \pm 4,41$ años. En el grupo control es de $11,88 \pm 4,12$ años; las diferencias son significativas a nivel $p < 0,001$.

En un 17,95% de los casos este índice es inferior a los 10 años frente al 28,57% de los controles. Índices superiores a los 15 años se encuentran en el 27,90% de los casos y en el 16,09% de los controles ($p < 0,001$).

La existencia de un corto intervalo de tiempo entre la menarquía y el primer parto tiene efectos protectores ante el cáncer de mama. Con los datos expuestos en la tabla 6 la disminución del riesgo es importante y significativa ($p < 0,001$) cuando el tiempo es inferior a 10 años en relación a tiempos superiores, siendo el OR = 0,55 (IC95%: 0,49-0,61).

TABLA 6
ÍNDICE DE MacMAHON EN CASOS Y CONTROLES.
ODDS-RATIOS Y SIGNIFICADO ESTADÍSTICO

Edad menarquía	Cáncer n.º (%)	G. control n.º (%)	OR	IC95%	Significado estadístico
< 10 años	130 (17,96)	222 (28,57)	1*		
10-15 años ...	392 (54,14)	430 (55,34)	1,56	1,34-1,81	p < 0,01
16-20 años ...	154 (21,27)	99 (12,74)	2,65	2,37-2,97	p < 0,01
> 20 años	48 (6,63)	26 (3,35)	3,15	2,50-3,96	p < 0,01
Total	724 (100)	777 (100)			

* Valor de referencia.

A medida que el índice de MacMahon se incrementa, el riesgo se eleva progresivamente, llegando a ser importante cuando éste se hace superior a los 20 años. Estas mujeres que tienen el mayor tiempo entre la menarquía y el primer parto no presentan diferencias significativas en el riesgo (OR = 1,20; IC95%: 0,25-5,88; NS) para padecer cáncer de mama al compararlas con las nulíparas.

El estado hormonal de las mujeres influye en la protección que origina un índice de MacMahon inferior a los 10 años. En las menopáusicas la disminución del riesgo es importante (OR = 0,43; IC95%: 0,38-0,48; p < 0,001). En las premenopáusicas esta disminución no llega a ser significativa (OR = 0,83; IC95%: 0,31-2,25).

Valorada la protección de un índice pequeño en relación a la edad se observa que antes de los 50 años no existe una protección significativa. Es a partir de esta edad cuando la disminución del riesgo se hace estadísticamente significativa; en la década de los cincuenta (OR = 0,47; IC95%: 0,35-0,63; p < 0,005); en la década de los sesenta la disminución llega a OR = 0,34 (IC95%: 0,26-0,46; p < 0,001); pasados los 70 años disminuye algo la protección, aunque ésta sigue siendo significativa (OR = 0,46; IC95%: 0,31-0,70; p < 0,025).

Un índice mayor de 15 años en las menores de 50 años tiene un OR = 1,71 (IC95%: 0,92-3,38) no significativo y en las mayores de esa edad OR = 3,37 (IC95%: 3,02-3,77; p < 0,001).

La edad de diagnóstico o presentación del cáncer presenta una correlación lineal positiva con el índice de MacMahon ($Y = 53,61 + 0,247 X$; $r = 0,0854$; $p < 0,05$), aumentando esta edad cuando se incrementa el índice (Fig. 2).

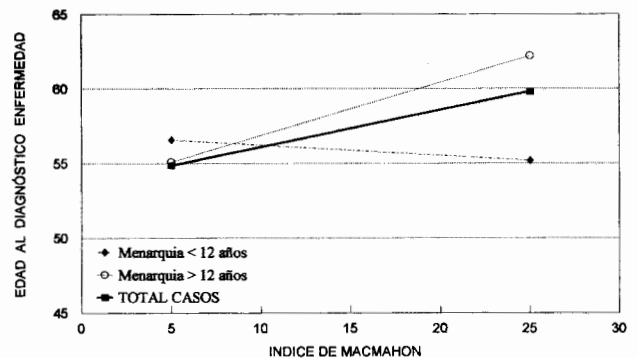


Fig. 2. Correlación entre el índice de MacMahon y la edad al diagnóstico de la enfermedad en función de la edad de la menarquía.

Sin embargo, esta correlación positiva se modifica con relación a la edad de la menarquía. Cuando la menarquía es temprana (<12 años) la edad al diagnóstico de la enfermedad aumenta al disminuir el índice, o lo que es igual, al disminuir la edad del primer parto ($Y = 56,92 - 0,069 X$), y cuando la menarquía tiene lugar con más de 12 años la edad de presentación del cáncer aumenta al aumentar el índice de MacMahon ($Y = 53,21 + 0,359 X$). Es decir, que en una menarquía temprana un primer parto temprano tiene efecto protector en las edades jóvenes, hecho que no sucede cuando la menarquía es tardía.

La edad media de los casos con un índice inferior a 10 es de $54,74 \pm 13,53$ años; con un índice de 10-15 años, $56,75 \pm 12,82$ años, y cuando es superior a 15 años, $58,69 \pm 12,09$ años. Los resultados son sólo significativos ($p < 0,01$) en los valores extremos.

DISCUSIÓN

Edad de la menarquía

La relación entre la menarquía precoz y el mayor riesgo de cáncer de mama es un tema discutido, y aún más si tenemos en cuenta que esta edad de la primera regla es difícil de precisar, y sobre todo en las mujeres mayores, por lo que el valor de este dato es un tanto aleatorio.

Aunque desde siempre se ha atribuido a este factor un riesgo débil que disminuye con el paso del tiempo y es casi nulo después de la menopausia, otros estudios^{11, 12} han observado que cuando la menarquía temprana (antes de los 12 años) va seguida de una instauración rápida de ciclos regulares y ovu-

latorios se incrementa el riesgo de padecer esta neoplasia considerablemente (RR = 3). Henderson et al¹¹ en su estudio sobre mujeres con cáncer de mama con menos de 33 años observaron un rápido comienzo de ciclos regulares tras la menarquía en los casos frente a los controles.

Los trabajos de Ferguson et al¹³ demostraron que el mayor número de mitosis en el tejido mamario se produce en la fase lútea, y el efecto de la progesterona postovulación incrementaría el riesgo de lesiones mamarias malignas¹⁴. Este hecho se contradice con la hipótesis formulada por Korenman en 1980³, quien afirmaba un mayor riesgo de padecer la enfermedad debido a los ciclos anovulatorios de la postmenarquía y perimenopausia (ventana de estrógenos). Trabajos recientes¹⁵ sobre más de 4.000 mujeres diagnosticadas histológicamente de ovarios poliquísticos han demostrado que la anovulación disminuye el riesgo de cáncer de mama (RR = 0,52). Anderson et al¹⁶ en otro estudio sobre 472 mujeres con síndrome de Stein-Leventhal observaron un mayor número de carcinomas de endometrio en estas pacientes, pero una menor incidencia de carcinomas de mama que en las mujeres sin dicha patología ovárica.

El número de ciclos y el tipo menstrual también ha sido investigado¹⁷, señalándose que las mujeres con ciclos inferiores a los 26 días o superiores a 34 días presentan un RR = 1,9 al compararlas con las que presentan ciclos más regulares (28-30 días); igualmente un cómputo global de menos de 150 o más de 350 ciclos conllevan el mismo riesgo relativo de padecer la enfermedad.

La edad de la menarquía es un excelente indicador de la maduración gonadal, y ha ido disminuyendo paulatinamente desde 1840 tanto en los países occidentales como en los que se encuentran en vías de desarrollo, aunque últimamente en Europa se observa un estancamiento de la misma^{18,19}. Existen variaciones internacionales, como sucede con los 17 años de edad media en China y los 12,8 años en Estados Unidos. En nuestro país las edades medias publicadas oscilan entre los 12,6 años de Barcelona²⁰ y los 13,5 años de Madrid²¹. Este hecho parece estar relacionado con las mejores condiciones higiénicas, alimentarias y el no estar sometidas en la adolescencia a fuertes trabajos físicos; la carestía en los tiempos de guerra ha confirmado estos datos²².

La teoría de Frisch y Revelle²³ de que se necesita una mínima cantidad de grasa corporal y, por tanto,

de un peso mínimo para desencadenar la pubertad y llegar a la menarquía ha sido confirmada por otros autores²⁴. Como ya señalaron De Waard et al⁶, los factores nutricionales están muy relacionados con el cáncer de mama; la menarquía temprana está estrechamente relacionada con un mayor consumo de grasas, y posteriormente, en la adolescencia, con una mayor producción de estrógenos^{25,26}. Trabajos recientes²⁷ han demostrado una estrecha y significativa relación entre la ingesta de grasas y el adelanto de la edad de la menarquía, así como que una actividad física importante retrasa esta edad. El incremento de la proteína transportadora de estrógenos (SHBG) en las mujeres que realizan deporte conlleva a una disminución de los estrógenos libres y una disminución del riesgo para padecer la enfermedad^{28,29}. En el estudio prospectivo de Toniolo et al³⁰ entre mujeres de *screening* se observó que las que posteriormente desarrollaron un cáncer de mama tenían al inicio del estudio niveles más altos de estradiol libre y más bajos de estradiol ligado a la SHBG que las que permanecieron libres de enfermedad.

La edad media de la menarquía de las mujeres con cáncer no muestra diferencias con las del grupo control (13,01 años frente a 13,14 años), edad media similar a las de otros autores españoles³¹⁻³³, que oscilan entre los 13,2 y 13,6 años.

Antes de los 12 años la han presentado el 19% de los casos frente al 16,2% de los controles. Cifras muy superiores al 7,5% señalado en otros trabajos^{34,35}, e intermedia entre las referidas por Martínez et al³⁶ del 15,6 y el 22,7% de Saiz et al³⁷.

La mayoría de los autores³⁸⁻⁴⁰ señalan riesgos para la menarquía anterior a los 12 años comparada con una edad posterior, que oscilan de 1,1 a 1,9. Kampert et al⁴¹, tomando como referencia la menarquía a los 16 o más años, encuentran un RR = 1,3 en todas las edades, salvo a los 15 años, que es de RR = 1,1. Hsieh et al⁴² en su estudio de casos-control han observado que por cada 2 años que se retrase la edad de la menarquía se reduce el riesgo de cáncer de mama en un 10%. Cifra muy similar a la de Kvale y Heuch⁴³, que señalaban un incremento de riesgo del 4% por cada año que se adelantase la primera menstruación.

Este incremento del riesgo por la menarquía temprana es referido solamente a las mujeres premenopáusicas⁴¹ o con edades jóvenes como señalan Pike et al⁴⁴, que encuentran un RR = 2 en las mujeres menores de 32 años con menarquía anterior a los 12 años.

Nosotros, por el contrario, observamos un mayor riesgo (OR = 1,3) en las mujeres menopáusicas al igual que otros autores⁴⁵, aunque sin resultado significativo, incrementándose dicho riesgo con la edad, hasta llegar al máximo a partir de los 70 años (OR = 1,6). Después de los 50 años la menarquía temprana tiene para nosotros un OR = 1,4 ($p < 0,05$) frente al OR = 0,9 cuando la mujer es más joven. La menarquía posterior a los 15 años presenta una disminución del riesgo (OR = 0,2) solamente en las mujeres menopáusicas.

La paridad y edad del primer parto influyen en el riesgo de la menarquía temprana. En las nulíparas es donde se presenta el mayor riesgo (OR = 1,4), disminuyendo éste a medida que aumentan los partos, así con más de tres partos el OR = 1,04. Este riesgo de la menarquía temprana en las mujeres sin hijos ha sido estudiado por Peeters et al⁴⁶ en la población de *screening* de Holanda, encontrando un riesgo en estas mujeres de 2,2 veces al compararlas con las nulíparas con menarquía a los 12 o más años. No observan diferencias entre menopáusicas (RR = 2,7) y premenopáusicas (RR = 2,6). Nosotros encontramos un mayor riesgo en las nulíparas premenopáusicas (OR = 2,3) que en las menopáusicas (OR = 1,2), aunque los resultados no son significativos.

La edad del primer parto, antes o después de los 25 años, influye en el riesgo de la menarquía temprana. Un primer parto en edad joven no conlleva riesgo alguno (OR = 0,93) a pesar de una menarquía temprana, como también lo indican Dalrymple y Coppleson⁴⁷, sucediendo lo contrario si éste se produce después de los 25 años (OR = 1,7).

En nuestro estudio las mujeres con cáncer que tuvieron una menarquía antes de los 12 años presentan en la premenopausia un índice de masa corporal similar a las mujeres del grupo control en iguales circunstancias; sin embargo, las menopáusicas con cáncer son más obesas que las del grupo control cuando tuvieron una menarquía temprana. Los mayores índices de obesidad, tanto en los casos como en los controles, se producen en las mujeres con menor edad de la menarquía, descendiendo progresivamente a medida que se retrasa la edad de la misma.

La relación existente entre la edad de la menarquía y el índice de masa corporal en la edad adulta ha sido señalado por Sharma et al⁴⁸, indicando que existe una interacción de los factores genéticos y nutricionales en la determinación de estos sucesos.

Ellos observan que las mujeres con menarquía temprana tienen una elevada masa corporal en la edad adulta y las de menarquía tardía al contrario.

En nuestro país Parera et al⁴⁹ han obtenido los mismos resultados, encontrado un IQ = 26,4 en las mujeres con menarquía antes de los 10 años y un descenso paulatino hasta llegar a un IQ = 21,7 en las que la tuvieron pasados los 15 años. Nosotros también observamos los mismos resultados, aunque con niveles superiores de obesidad. Las mujeres con cáncer con menarquía antes de los 10 años tienen un IQ = 31,7 y las del grupo control IQ = 29,1; con una menarquía pasados los 15 años la masa corporal es de 27,8 y 24,1, respectivamente.

Estado hormonal. Edad de la menopausia

Se considera menopausia precoz aquella que se produce antes de los 45 años y tardía cuando tiene lugar después de los 54 años. En los países occidentales la edad media de la menopausia oscila entre los 50-52 años, siendo en los países subdesarrollados a edades más jóvenes (44 años en la India y 40 en Nueva Guinea)⁵⁰. El consumo de tabaco también hace disminuir esta edad media, mientras que el consumo de alcohol y una vida sedentaria se asocian con una menopausia tardía⁵¹.

La menopausia, como cese de la función ovárica, supone una protección importante dentro de la etiología de la estimulación ovárica cíclica como un factor desencadenante de la carcinogénesis mamaria⁵² y por tanto puede considerarse un factor protector en relación a las mujeres que aún menstrúan. Así, Brinton et al⁵³ señalan que las mujeres con 50 o más años que tienen ciclos menstruales presentan un RR = 1,4 respecto a las de su misma edad que ya son menopáusicas. Para nosotros este riesgo es mayor (OR = 2,1; IC95%: 1,4-2,8; $p < 0,01$).

El mayor número de mujeres menopáusicas en el grupo control frente a las mujeres con carcinoma conlleva un OR de la menopausia de 0,84, aunque los resultados no son significativos. Saíz et al⁴⁵ también observan una disminución de riesgo similar (RR = 0,81) en las menopáusicas frente a las que no lo son.

En los autores españoles consultados^{31, 32, 34, 36, 37, 54-56} el número de mujeres menopáusicas en sus pacientes con cáncer de mama oscila entre el 60-70% de los casos, encontrando la cifra más baja (56,9%)

la señalada por Bautista et al⁵⁷ y la más alta (78,6%) la referida por Herrera et al⁵⁸. En los países occidentales las incidencias son muy similares^{59, 60}. En algunos países asiáticos (Corea), donde la edad media de la enfermedad es más baja (47,5 años), el número de menopáusicas es del 39,9%⁶¹.

En nuestro estudio la menopausia quirúrgica, sin considerar la edad a que se produce, tiene una disminución del riesgo (OR = 0,54) en relación a las mujeres no menopáusicas. Esta observación ya fue señalada hace tiempo por distintos autores^{10, 62}, encontrando una disminución del riesgo hasta del 64% (RR = 0,36) cuando la ooforectomía tenía lugar antes de los 35 años, descendiendo dicha protección cuando aumentaba la edad de la misma. Otros⁶³ refieren que la menopausia quirúrgica antes de los 40 años reduce el riesgo en un 50%, llegando al 75% si estas mujeres han tenido ya varios hijos⁶⁴. Los trabajos de Schneider et al⁶⁵ sobre perras castradas antes de su primer ciclo ovárico demostraron una mayor protección que cuando ya habían tenido varios ciclos o que las no castradas.

Para nosotros cuando la menopausia quirúrgica es antes de los 45 años la disminución del riesgo es máxima (OR = 0,48), llegando a una mínima y no significativa protección del OR = 0,89 cuando ésta tiene lugar después de los 50 años.

El Grupo de Trabajo sobre la Menopausia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (EGTM) encuentra una edad media de la menopausia en España de 47 años, siendo la menopausia natural en el 83,6% de los casos (con una edad media de 48 años) y la menopausia quirúrgica en el 16,4% (con una edad media de 42 años)⁶⁶. Otro estudio⁶⁷ de 1.930 mujeres en 1987 señala la menopausia natural en el 78,7% de las mujeres (edad media: 48,2 años) y la quirúrgica en el 21,3% (edad media: 41,6 años). En una reciente publicación⁶⁸ de un estudio multicéntrico español sobre 2.289 mujeres la última regla ocurrió a una edad media de 47,49 ± 4,47 años.

Las mujeres con cáncer han tenido la menopausia a una edad media significativamente mayor que las del grupo control, cuya edad media es muy similar a la referida por los estudios, antes citados, de mujeres españolas. Las publicaciones españolas^{31, 32, 69} señalan edades medias para las mujeres con neoplasia de mama que oscilan de los 47,9 a los 48,9 años.

Tomando como referencia la menopausia anterior a los 45 años, se ha señalado el incremento de ries-

go que se produce en los distintos grupos de edad de la menopausia. Trichopoulos et al⁶² encuentran en los mismos grupos de edad unos RR de 1,3, 1,5 y 2,1, y Adami⁷⁰ de 0,9, 1,1 y 2,0; Hsieh et al⁴² señalan que por cada año que aumente la edad de la menopausia se incrementa el riesgo en un 3,6%. En nuestro país Cruz Landa et al⁷¹ señalan riesgos mucho más elevados, que oscilan de 2,5 a 6,6 cuando la menopausia es posterior a los 50 años. Saiz et al,⁴⁵ tomando como referencia la edad de 45-49 años, encuentran un RR = 1,7 para la menopausia natural posterior a esta edad y un RR = 2 para la quirúrgica sin resultados significativos.

Trichopoulos et al⁶² señalaron que el efecto protector de la menopausia precoz no empieza a manifestarse hasta pasados los primeros 5 años de la misma, siendo la protección a los 10 años de un 35% y del 50% pasados los 20 años. Kelsey et al⁷² observan que el riesgo de la menopausia tardía no se aprecia hasta pasados los 65 años.

Para nosotros las mujeres con menopausia precoz tienen una disminución del riesgo durante los 10 primeros años del 45% si las comparamos con mujeres con menopausia entre los 45-50 años y del 67% al compararlas con las de menopausia posterior a los 50 años.

Tiempo menarquía-menopausia

El número total de años de actividad menstrual, calculado en función de la edad en el momento de la menarquía y la edad de la menopausia, ha sido estudiado por diferentes autores⁷³⁻⁷⁵ como un factor de riesgo de cáncer de mama.

En nuestro trabajo existen diferencias significativas en el número de años de actividad menstrual de las mujeres con cáncer y las del grupo control. En general, un 56,7% de los casos han tenido más de 35 años de actividad menstrual frente al 42,4% de los controles. Más de 40 años lo observamos en el 12% de los casos y 7,9% de los controles; otros autores⁷⁶ encuentran unos porcentajes de 13,3 y 10%, respectivamente. La media de actividad menstrual en las mujeres con cáncer señalada en otros estudios^{31, 77} es de 34,4 y 34,6 años.

Tomada como referencia una actividad menstrual menor de 35 años, hay un significativo aumento del riesgo al incrementarse este tiempo. La paridad y la lactancia son factores que influyen en este riesgo; a

mayor paridad y lactancia materna observamos menor riesgo, incluso en los casos de un tiempo menarquía-menopausia elevado, posiblemente por la existencia de un menor número de ciclos menstruales. Las nulíparas con un tiempo elevado son las que presentan el mayor riesgo, y las lactantes con tiempos elevados no incrementan su riesgo.

Índice de MacMahon

Hemos encontrado pocos estudios que analicen, en relación a la incidencia del cáncer de mama, el conocido como índice de MacMahon, también llamado «ventana del tiempo» por De Waard.⁷⁸ Solamente en el trabajo de Gajalakshmi et al⁷⁹ refieren que tanto en las premenopáusicas como en las menopáusicas un tiempo entre la edad de la menarquía y la edad del primer parto superior a los 12 años conlleva un RR = 3. En nuestro trabajo existen significativas diferencias entre el índice de los casos y de los controles (13,4 años frente a 11,9 años).

Un corto intervalo de tiempo entre la menarquía y el primer parto (<10 años) tiene efectos protectores ante el cáncer de mama (OR = 0,5) al compararlo con tiempos superiores. Lógicamente al incrementarse el tiempo se acrecienta el riesgo de padecer la enfermedad. En las mujeres con un índice superior a los 20 años el riesgo es importante (OR = 3,1). Incluso estas mujeres tienen un riesgo superior (OR = 1,2), aunque no significativo, cuando se las compara con las nulíparas.

El aumento del tiempo entre la menarquía y el primer parto presenta mayor riesgo en las mujeres menopáusicas que en las no menopáusicas, y por consiguiente una disminución de dicho índice disminuye el riesgo significativamente en las primeras (OR = 0,4) y no en las segundas (OR = 0,8).

En relación a la edad de las mujeres, un índice pequeño empieza a disminuir el riesgo de manera significativa a partir de los 50 años, llegando a la máxima disminución (OR = 0,3) en la década de los 60 años. Por el contrario, en las menores de 50 años un índice superior a 15 años tiene menos riesgo y no significativo (OR = 1,7) que en las mayores de esa edad (OR = 3,3).

El incremento de la paridad hace disminuir aún más el riesgo de enfermedad cuando el índice de MacMahon es pequeño. En las mujeres con un solo hijo y un índice menor de 10 años la disminución del

riesgo no es significativa al compararla con las de índices superiores; sin embargo, al incrementarse el número de partos sí que aumenta significativamente la disminución del riesgo.

Se observa una correlación lineal positiva entre el índice de MacMahon y la edad de presentación de la enfermedad, aumentando esta edad al aumentar el índice. Sin embargo, ya señalamos la importancia de la edad de la menarquía en el comportamiento de esta correlación, por lo que el primer parto temprano tiene efecto protector en edades jóvenes cuando la menarquía es temprana, hecho que difiere de lo señalado por Golditz⁸⁰ y Bruzzi et al⁸ sobre el mayor riesgo del primer parto temprano en edades jóvenes.

RESUMEN

Objetivo. Analizar los factores hormonales considerados de riesgo para padecer un cáncer de mama (edad de la menarquía, edad de la menopausia, etc.).

Material y método. Se realiza un estudio de casos-control en 877 mujeres diagnosticadas histológicamente de cáncer de mama y 877 controles apareados por edad. Se calcula el riesgo mediante los odds-ratios (OR) y su intervalo de confianza al 95%.

Resultados. No encontramos significativo el aumento de riesgo de la menarquía antes de los 12 años (OR = 1,22) frente a edades posteriores. La menopausia con 55 o más años tiene un OR = 1,89 comparada con la anterior a los 45 años. La menopausia quirúrgica antes de los 45 años tiene una protección importante (OR = 0,48). Un intervalo entre la menarquía y el primer parto mayor de 20 años presenta un riesgo elevado (OR = 3,15) frente a un tiempo inferior a los 10 años.

Conclusiones. Consideramos que la menopausia tardía (55 años) es un factor débil dentro de los factores de riesgo del cáncer de mama, aunque la supresión temprana de la función ovárica tiene efectos protectores. Que la importancia de la edad de la menarquía como factor de riesgo radica en el intervalo de tiempo que transcurre entre ésta y el primer parto, siendo aconsejable que sea inferior a los 10 años.

REFERENCIAS

1. Sommers SC. Endocrine abnormalities in women with breast cancer. *Lab Invest* 1955;4:160-74.

2. Grattorola R. The premenstrual endometrial pattern of women with breast cancer: a study of progesterational activity. *Cancer* 1964;17:1119-22.
3. Korenman SG. The oestrogen window hypothesis of the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1980;1:700-1.
4. Secreto G, Toniolo P. Increased androgenic activity and breast cancer risk in premenopausal women. *Cancer Res* 1984;5902-5.
5. Secreto G, Toniolo P. Androgens and breast cancer in premenopausal women. *Cancer Res* 1989;49:471-9.
6. Secreto G, Toniolo P. Serum and urinary androgens and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Res* 1991;51:2572-6.
7. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48(2):232-42.
8. MacMahon B, Cole PH, Brown J. Etiology of human breast cancer: A review. *J Natl Cancer Inst* 1973;50:21-42.
9. De Waard F, Trichopoulos D. A unifying concept of the aetiology of breast cancer. *Int J Cancer* 1988;41:666-9.
10. Hirayama T, Winder EL. A study of the epidemiology of cancer of the breast II. The influence of the hysterectomy. *Cancer* 1962;15:28-35.
11. Henderson BE, Pike MC, Casagrande JT. Breast cancer and the oestrogen window hypothesis. *Lancet* 1981;2:363-4.
12. La Vecchia C, Dercali A, de Pietro S, et al. Menstrual cycle patterns and the risk breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21:417-22.
13. Ferguson DJP, Anderson TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the nesting human breast. *Br J Cancer* 1981;44:177-81.
14. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer* 1985;56:1206-8.
15. Gammon MD, Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1991;134(8):818-24.
16. Anderson KE, Sellers TA, Chen PL. Association of Stein-Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. *Cancer* 1997;79:494-9.
17. Whelan EA, Sandler DP, Root JL, Smith KR, Weinberg CR. Menstrual cycle patterns and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994;140(12):1081-90.
18. Pelz L. Menarcheal age in east german girls. *Acta Paediatr* 1992;81:946-7.
19. Veronesi FM, Guerresi P. Trend in menarcheal age and socioeconomic influence in Bologna (Northern Italy). *Ann Hum Biol* 1994;21(2):187-96.
20. Parera N, Surís JC. Edad de la menarquía y problemas menstruales en adolescentes en Barcelona. *Prog Obst Gin* 1994;37:551-6.
21. Senra A, Palmeiro R, García-Blanco P. Factores de riesgo en cáncer de mama de mujeres postmenopáusicas: menarquía, menopausia, nuliparidad y número de hijos. *Neoplasia* 1992;8(3):95-7.
22. Van Noord PA, Kaaks R. The effect of wartime conditions and the 1944-45 «Dutch famine» on recalled menarcheal age in participants of the DOM breast cancer screening project. *Ann Hum Biol* 1991;18(1):57-70.
23. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and hypothesis of menarche. *Arch Dis Child* 1971;46:695-701.
24. Sherman B, Wallace R, Bean J, Schlaubaugh L. Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Met* 1981;52(3):488-93.
25. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J. Age at menarche, urinary estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982;30:427-31.
26. Apter D, Reinilla M, Vikho R. Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood. *Int J Cancer* 1989;44:738-47.
27. Merzenich H, Boeing H, Wahrendorf J. Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *Am J Epidemiol* 1993;138(4):217-24.
28. Friedenreich CM, Rohan TE. Physical activity and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995;4(2):145-51.
29. Moore JW. Estrógenos periféricos, fijación de proteínas y cáncer de mama. *Rev Cáncer Endocrino-Dependiente*. Madrid: Edit. Ergon, SA; 1987. p. 37-43.
30. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch A, Benerjee S, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer* 1995;87:190-7.
31. López Delgado ME, Candela Bombín MT, Del Bosque Lesmes M, Martínez Nieto RM, et al. Estudio descriptivo del cáncer de mama en Cantabria. *Toko-Gin Práct* 1994;53(1):12-20.
32. García-Valdecasas R, Pérez Mellado A, Marín Herlinger R, Valenzuela M, Casaus A, et al. Estudio epidemiológico en el cáncer de mama. *Toko-Gin Práct* 1987;46(8):397-403.
33. González JV, Ramón y Cajal JM, Cruz E, Nogués J, Aragón MA, Conte MP. Cáncer de mama en el Alto Aragón. Aspectos epidemiológicos. *Rev Senología y Patol Mam* 1993;6(2):87-90.
34. Junceda E, Alfaro L, Lequerica J, Rodríguez JM, Fernández JC. Epidemiología y análisis casuístico del cáncer de mama en Asturias. Estudio de 508 casos. *Progr Obstet Ginecol* 1981;24(3):145-53.
35. Fraguera Mariña JA, Sogo Manzano C, Acea Nebriil B, Blanco Freire N, Parajó Calvo A, et al. Valoración de los factores de riesgo en el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1993;6(4):186-90.
36. Martínez de la Ossa R, Barrena Gordón J. El cáncer de mama en Andalucía occidental. Estudio clínico-epidemiológico. *Toko-Gin Práct* 1996;55(6):298-310.
37. Saiz Sánchez C, Cortés Vizcaíno F, Jiménez Fernández, Beneyto Castelló F. Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama. Estudio descriptivo de 385 casos. *Toko-Gin Práct* 1989;48(7):387-93.
38. Kelsey JL, Grammon MD. Epidemiology of breast cancer. *Cancer J Clin* 1991;41:146-65.
39. Nichols DH. The epidemiologic characteristic of breast cancer. *Clinical Obstet Gynecol* 1994;37:925-32.
40. Staszewski J. Age at menarche and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1971;47:935-40.
41. Kampert JB, Whittemore AS, Pattenberg RS Jr. Combined effects of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988;128:962-79.
42. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46:796-800.
43. Kvale G, Heuch Y. Menstrual factors of breast cancer risk. *Cancer* 1988;62:1625-31.
44. Pike M, Henderson B, Casagrande J. Oral contracepti-

- ve use and early abortion as risk for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981;43:72-6.
45. Saiz C, Cortina P, Gil A, Zaragoza R, Cortés C. Cáncer de mama: investigación epidemiológica retrospectiva de casos y controles. *Clin Invest Gin Obst* 1989;16(3):97-102.
 46. Peeters PH, Verbeek AL, Krol A, Matthyssen MM, De Waard F. Age at menarche and breast cancer risk in nulliparous women. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 33(1):55-61.
 47. Dalrymple JCH, Coppleson M. Factores de riesgo del cáncer de mama. En: Tumores benignos de la mama. Comité para el estudio de la mama. Valencia: FIGO; 1995. p. 63-73.
 48. Sharma K, Talvar I, Sharma N. Age at menarche in relation to adult body size and physique. *An Hum Biol* 1988;6:431-4.
 49. Parera N, Penella J, Carrera JM. Menarquía, avance secular y datos antropométricos. *Prog Obst Gin* 1997;40:30-7.
 50. Strecker JR, Lauritzen C. Epidemiología de la menopausia. Hormonoterapia en el climaterio. Barcelona: Edit. Ancora, SA; 1990;3-6.
 51. Kato I, Tominago S, Suzuk T. Factors related to late menopause and early menarche as risk factors for breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1988;79:165-72.
 52. Adami HO, Adams G, Boyle P. Breast cancer etiology. *Int J Cancer* 1990;5(suppl):22-39.
 53. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, et al. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988; 6:245-54.
 54. Martín JC, Cruz JJ, Gómez A, Sánchez P, Fonseca E, De Portugal J. Epidemiología descriptiva del cáncer de mama en la provincia de Salamanca. *Neoplasia* 1988;5(3):92-6.
 55. Martínez C, Miñarro del Moral RM, Ocaña R, Sánchez-Cantalejo E. El cáncer de mama en la provincia de Granada 1985-87. Análisis de la supervivencia a 5 años. Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública; 1995. p. 2-11.
 56. Herruzo AJ, Menjón S, Calero F, Fernández-Cid A, Guerra JM, Inocente JM, Izquierdo M, Junceda E, et al. Cáncer de mama. Epidemiología y tratamiento. Estudio de la Sección de Patología Mamaria de la Asociación Ginecológica Española. *Prog Obst Gin* 1992; 35:372-82.
 57. Bautista Rodríguez G, Razquin Murillo J. Cáncer de mama en Álava. *Gaceta Médica de Bilbao* 1979;76(1): 79-84.
 58. Herrera Espiñeira C, Esquivias López-Cuevo J, Marcos Muñoz C, Rodríguez Rico L. Carcinoma de mama: variables en relación a su incidencia (grupo sanguíneo, edad, localización y antecedentes familiares). *Toko-Gin Práct* 1993;52(2):87-91.
 59. Ursin G, Bernstein L, Pike MC. Breast cancer. *Cancer Surv* 1994;19(20):241-64.
 60. Lipworth L. Epidemiology of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995;4(1):730.
 61. You-Sah K, Koo-Jeong K. Risk factors for breast cancer: a case-control study from Taegu, Korea. *Breast J* 1997;3(3):120-6.
 62. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole Ph. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48: 605-13.
 63. Irwin KL, Lee NC, Peterson HB, et al. Hysterectomy, tubal sterilization, and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988;127:1192-201.
 64. Feinlieb M, Garison RJ. Interpretation of the vital statistics of breast cancer. *Cancer* 1969;24:1109-15.
 65. Schneider R, Corn CR, Taylor D. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:1249-61.
 66. Zamarriego J, Encina JL. Incidencia real del problema. Datos estadísticos. En: Menopausia. Aspectos médicos y sociales. Barcelona: Edika-Med, SA; 1989. p. 15-25.
 67. Fernández Villoria F, Fernández Moya JM. Clínica de la menopausia. Sintomatología. Unidades de menopausia. En: Menopausia. Aspectos médicos y sociales. Barcelona: Edika-Med, SA; 1989. p. 27-37.
 68. Palacios S, Menéndez C, Cifuentes I. La mujer española y la THS. Expectativas y cumplimiento. *Prog Obstet Ginecol* 1998;41:295-302.
 69. Borrego R, Pereira MT, Fernández M, de Alcalá E, De Andrés S, et al. Antecedentes ginecológicos en pacientes con carcinoma de mama. Libro de comunicaciones del XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Santiago de Compostela; 1993.
 70. Adami HO. Reproductive history and risk of breast cancer. *Cancer* 1978;41:747-53.
 71. Cruz Landa AM, Tres Sánchez A. Factores de riesgo y cáncer de mama (I): estudio de casos-control. *Neoplasia* 1989;6(6):20-4.
 72. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:7-16.
 73. Buscalossi P, Veronesi U. Researches on the etiological factors in human breast cancer. *Act U Int Cont Cancer* 1959;15:1056-65.
 74. Levin ML, Sheehe PR, Graham S, et al. Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast. *Amer J Publ Hlth* 1964;54:580-5.
 75. Shapiro S, Strax P, Venet L, et al. The search for risk factors in breast cancer. *Amer J Publ Hlth* 1968; 58:820-7.
 76. García Acevedo L. Posible relación entre menopausia y cáncer de mama. *Acta Ginecol* 1993;L(7):286-9.
 77. Haagensen CD. Enfermedades de la mama. Buenos Aires: Edit Beta, SL; 1979. p. 381-515.
 78. De Waard F. Endocrine aspects of cancer: an epidemiological approach. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:159.
 79. Gajalakshmi CK, Shanta V. Risk factors for female breast cancer. A hospital based case-control study in Madras, India. *Acta Oncol* 1991;30(5):569-74.
 80. Colditz GA. Epidemiology of breast cancer. Findings from the nurses' health study. *Cancer* 1993;71 (4 suppl):1480-9.
 81. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, Decarli A, Palli D, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J* 1988;297:1096-8.