

Artículo Original

Características clínicas y factores de riesgo de pacientes con cáncer de mama en un hospital de cabecera departamental, periodo 2019-2022

Clinical Features and Risk Factors of Breast Cancer Patients at a Regional Hospital, 2019-2022

Alan Bernal Monges¹

¹ Universidad Nacional de Itapúa - Dirección de postgrado de Ginecología y Obstetricia. Hospital Regional de Encarnación - Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Editor responsable: Dr. Jorge Alejandro Dejesús Núñez. Federación Paraguaya de Ginecología y Obstetricia, Paraguay

Revisores

Dr. Cesareo Saldivar Patiño
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección de Salud Sexual y Reproductiva, Paraguay

Dr. Osmar Garcete González
Instituto de Previsión Social. Servicio de Ginecología, Paraguay

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres y es un motivo de preocupación mundial, debido al aumento de los casos en estos últimos años. El tratamiento debe comenzar desde el principio, lo que incluye una detección precoz.

Objetivos: Determinar la frecuencia de las características clínicas y factores de riesgo en pacientes con cáncer de mama que acuden al hospital regional de Encarnación e identificar los estadios del cáncer al momento del diagnóstico.

Materiales y Métodos: Estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal con componente analítico. Por conveniencia fueron incluidas todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Muestreo no probabilístico.

Resultados: La edad media de las 176 pacientes fue de 44,1 años, siendo el nódulo mamario el síntoma más frecuente (39,77%), seguido del eritema en un 35,22%. Entre los factores de riesgo, el 58,52% utilizó hormonoterapia y el 52,27% tenían antecedentes familiares de cáncer mama.

Autor correspondiente:

Autor correspondiente: Alan Bernal Monges
Correo electrónico: algabemon22@gmail.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

Al momento del diagnóstico, el 44,32% (78 pacientes) se encontraban en el estadio 3 de la enfermedad, seguido del estadio 2 en un 30,11% (53 pacientes) y sólo el 16,47% (29 pacientes) se encontraban en el estadio 1. La mayor frecuencia observada y esperada, así como la probabilidad, presentaron las pacientes de más de 40 años (58, 57,61 y 74,36% respectivamente) estadio 3 al momento del diagnóstico y una baja frecuencia (observada y esperada) y probabilidades en las pacientes de menos de 40 años de edad en el estadio 4 (2, 4,18 y 12,5% respectivamente).

Conclusión: La edad media fue baja (44,1 años), entre los factores de riesgos encontrados, mencionamos la alta frecuencia de los antecedentes familiares de cáncer mama y a la exposición a la hormonoterapia. La alta frecuencia (75%) de los casos en los estadios 2 y 3, es un dato a tener en cuenta para elaborar estrategias en la salud pública para la prevención primaria.

Palabras claves: neoplasias de la mama, **estadificación de neoplasias**, factores de riesgo, signos y síntomas.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the leading cause of death among women and is a global concern due to the increasing number of cases in recent years. Early detection is crucial, and treatment should begin promptly.

Objectives: To determine the frequency of clinical features and risk factors in breast cancer patients attending the Encarnación Regional Hospital and to identify the cancer stages at the time of diagnosis.

Materials and Methods: This is an observational, descriptive, cross-sectional study with an analytical component. All patients diagnosed with breast cancer were included for convenience. Non-probabilistic sampling was used.

Results: The mean age of the 176 patients was 44,1 years, with breast lump being the most frequent symptom (39,77%), followed by erythema in 35,22% of cases. Among the risk factors, 58,52% had used hormone therapy, and 52,27% had a family history of breast cancer. At the time of diagnosis, 44,32% (78 patients) were in stage 3, followed by stage 2 in 30,11% (53 patients), and only 16,47% (29 patients) were in stage 1. The highest observed and expected frequencies, as well as probabilities, were found in patients over 40 years old (58, 57,61 and 74,36% respectively) in

stage 3 at the time of diagnosis. In contrast, patients under 40 years had a low (observed and expected) frequency and probability for stage 4 (2, 4,18 and 12,5% respectively).

Conclusion: The mean age was relatively low (44,1 years). Among the identified risk factors, a high frequency of family history of breast cancer and exposure to hormone therapy were noted. The high frequency (75%) of cases in stages 2 and 3 highlights the need for public health strategies for primary prevention.

Keywords: breast neoplasms, neoplasms staging, risk factors, signs and symptoms

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, se estima que la tasa de mortalidad por cáncer de mama fueron considerablemente más altas en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados (15,0 frente a 12,8 por 100000 habitantes), se considera una asociación multifactorial, donde el diagnóstico se sustenta en una tríada: la clínica, la prueba de imagen y la biopsia, siendo la mamografía la prueba básica de tamizaje. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2020, se diagnosticaron más de 2,26 millones de casos¹⁻³.

En un estudio realizado en 524 mujeres mexicanas con cáncer de mama, donde dividieron a la población de estudio en dos grupos (pacientes menores de 40 años y mayores de 40 años). Este estudio encontró que un factor de riesgo modificable como la obesidad difieren significativamente entre ambos grupos etarios, es factor relevante, porque repercute de manera importante en el riesgo de cáncer de mama triple negativo, que es más común en mujeres jóvenes, por lo que se insiste en la necesidad del control de peso en mujeres menores de 40 años, que permita reducir la incidencia del cáncer de mama triple negativo en esta población. En un artículo de actualización de la Sociedad Estadounidense del Cáncer sobre las estadísticas de cáncer de mama en mujeres en los Estados Unidos proporcionados por North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) durante el período de cinco años (2012-2016), la tasa de incidencia de cáncer de mama aumentó ligeramente en un 0,3% y la tasa de mortalidad por año de cáncer de mama continúa disminuyendo, cayó en un 40% entre

1989 y 2017, lo que se traduce en 375900 muertes por cáncer de mama evitadas. El 82% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres de 50 o más años y se observó un aumento del 10% en la estimación de nuevos casos en mujeres menores de 40 años y el grupo etario de 45 a 49 años (4% al 14% respectivamente) ^{4,5}.

Debido a que el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, la probabilidad de que una mujer con un resultado anormal en la mamografía tenga cáncer también aumenta con la edad, aproximadamente el 95% de las mujeres con anomalías en las mamografías no tienen cáncer de mama con variabilidad basada en múltiples factores tales como la edad de la mujer. Por otro lado, tener un resultado normal en la mamografía no descarta la posibilidad de tener cáncer de mama, porque se producen resultados falsos negativos, resultados de siete programas de detección comunitaria basados en Estados Unidos sobre 463372 mamografías revelaron una sensibilidad general del 75% (significa que 25 de 100 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama tuvieron resultados normales) y una especificidad del 92,3%. Esta sensibilidad del 75% en la comunidad fue similar a la informada en los ensayos aleatorizados (68% a 88%), pero la especificidad fue menor que en la mayoría de los ensayos (rango, 82%–93%). La sensibilidad ajustada aumentó con la edad del 69% en mujeres de 40 a 49 años al 83% en mujeres de 80 a 89 años. La mamografía sigue siendo la base principal del tamizaje del cáncer de mama, ya que nos permite detectar tumores antes de que sean palpables o empiece a manifestarse algún síntoma ^{6,7}.

La menarquía y la menopausia marcan el inicio y el cese de la actividad ovárica respectivamente y afectan al riesgo de cáncer de mama, en un análisis donde se incluyeron 117 estudios epidemiológicos, que incluían a 118964 mujeres con cáncer de mama invasivo y 306091 sin la enfermedad. Donde ninguna de las menopáusicas utilizó terapia hormonal de reemplazo, se observó que una menarquía temprana era un riesgo mayor de cáncer de mama, con un riesgo relativo (RR) de 1,19 (IC del 95%: 1,044-1,057, $p < 0,0001$) y una menopausia tardía con RR de 1,12 se asoció débilmente y sin significancia como factor de riesgo de cáncer de mama ⁸.

En una revisión de 214 estudios realizados en Asia, publicados entre los años 2013 y 2015, se encontró que el riesgo de cáncer de mama se asociaba con edad avanzada (riesgo informado

3,87), historia familiar de primer grado (OR: 3,97 y 2,06), menarquía temprana (OR 2,76), menopausia tardía (OR: 2,68 y 6,42). En Venezuela, en una investigación entre los años 2007 a 2016, con 603 pacientes con cáncer de mama, se reporta por primera vez que la menarquía en menores de 10 años como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama ^{9,10, 24}.

En un meta-análisis donde se incluyeron cuatro ensayos controlados aleatorios con un total de 4050 pacientes, donde se aplicó un modelo de efectos aleatorios para calcular el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en pacientes con terapia de reemplazo hormonal (TRH), informado como cociente de hazard ratio (HR). La TRH aumentó significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en comparación con placebo (HR 1,46, IC del 95% 1,12-1,91, $p = 0,006$) y en el análisis de riesgo de recurrencia del cáncer de mama con el uso de TRH aumentó significativamente en pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos (HR 1,8, IC del 95% 1,15-2,82, $p = 0,010$) pero no en aquellas con tumores con receptores hormonales negativos (HR 1,19, IC del 95% 0,80-1,77, $p = 0,390$) ¹¹.

En un estudio en Francia, donde evaluaron el efecto de las radiografías de tórax en procedimientos médicos en 1552 pacientes con cáncer de mama y 1363 controles, encontraron que la edad media en la primera exposición a rayos X de tórax fue significativamente menor para los casos que para los controles (20,4 y 22,0 años, respectivamente; $P = 0,003$) con un mayor porcentaje de casos expuestos antes de los 20 años que los controles (37,0% y 31,9%, respectivamente; $P < 0,001$). Además se observó que la exposición a radiografías de tórax se asoció con un aumento del doble de probabilidades de cáncer de mama (OR: 2,05; $P < 0,001$) en comparación con las mujeres no expuestas. Cada procedimiento adicional se asoció con un aumento del 3 % de probabilidades de cáncer de mama ($P < 0,001$) ¹².

En cuanto a las características clínicas del cáncer de mama podemos mencionar tres estudios, uno realizado en Etiopía, en el cual entrevistaron a 7573 mujeres y encontraron que 256 (3,4%) tenían trastornos en la mama, los síntomas principales fueron: mastalgia en 130 mujeres (50,8%), una masa o bulto en 91 casos (35,5%) y 7 (2,7%) informaron secreción del pezón. Solo a 7 mujeres (2,7%) de las 256 se les diagnosticó cáncer de mama. En Burkina Faso, una encuesta a 996

mujeres, el 12,04% (120 mujeres) tenían algún síntoma relacionado al cáncer de mama, como ser la tensión dolorosa 70 mujeres (58,33%), de las cuales 25 (35,71%) se acompañaba de secreción purulenta y 12 (17,14%) con enrojecimiento, referían mastalgia 17 mujeres (14,2%) y bulto mamario 23 (19,2%). Se diagnosticó cáncer de mama en 13 casos (10,83%). En París, un estudio transversal, de 3218 mujeres mayores de 18 años, sin antecedentes de cáncer de mama que acudían para realizarse una mamografía, 713 pacientes (22,2%) tuvieron algún trastorno mamario, tales como bulto en 469 mujeres (14,6%), mastalgia en 126 mujeres (3,9%), secreción del pezón 16 mujeres (0,5%) y 133 (4,1%) tuvieron una mamografía de alto riesgo (Bi-RADS 4 o 5; $p < 0,01$). La sensibilidad de los trastornos mamaros fue del 36% y la especificidad del 78%. El valor predictivo positivo (VPP) y negativo fueron bajos para cada trastorno, excepto para la secreción del pezón que tuvo un alto VPP (10,5), pero rara vez estuvo presente (0,5%)¹³⁻¹⁵.

Teniendo en cuenta que el cáncer de mama constituye la primera causa de muerte en el país y la impresión de los profesionales de salud de un aumento de la consulta en el consultorio de mastología del hospital regional de Encarnación (HRE), este estudio pretende caracterizar a la comunidad regional, para posteriormente establecer una estrategia de prevención primaria de salud dirigida a pacientes con riesgo.

Los objetivos de este trabajo son: a) Determinar la frecuencia de las características clínicas en pacientes con cáncer de mama que acuden al HRE, entre enero de 2019 a diciembre de 2022; b) Conocer los factores de riesgo de pacientes con cáncer de mama en la población estudiada; c) Identificar los estadios del cáncer de mama según el TNM al momento del diagnóstico de las pacientes en estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, realizado en el consultorio de Mastología del HRE, desde enero de 2019 a diciembre de 2022. Muestreo no probabilístico, por conveniencia se

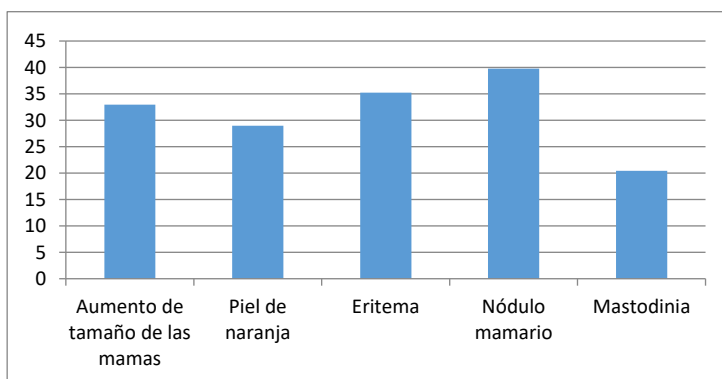


Gráfico 1: Frecuencia de las características clínicas al momento del diagnóstico de cáncer de mama.

incluyeron a todas las pacientes mujeres de 35 a 50 años con el diagnóstico de cáncer de mama que acuden al consultorio de mastología del HRE en el periodo citado. La información de las variables se obtuvo de las historias clínicas, mediante la revisión, recolección y utilización de un cuestionario, estos datos fueron cargados a través de planillas de Microsoft Office Excel 2016. Las variables fueron: edad y estadio al momento del diagnóstico de cáncer de mama, características clínicas (aumento del tamaño de mama, piel de naranja, eritema, nódulo mamario y dolor) y factores de riesgo (menarquia temprana, menopausia tardía, terapia de reemplazo hormonal, antecedente familiar y exposición a rayos). El tamaño de la muestra del estudio fue calculado con el software Epidat 4.2. Sobre una cifra estimada de 210 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, nivel de confianza 95% y precisión 3%. Para la descripción de variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias.

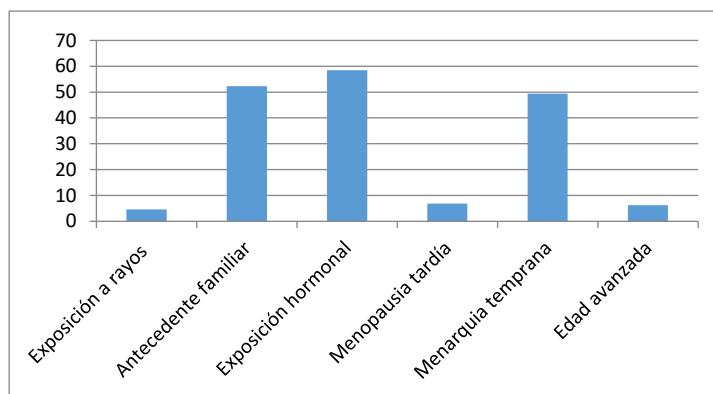
En el presente trabajo la información obtenida fue recopilada de forma confidencial, se mantuvo el anonimato de las pacientes de estudio y las mismas no estuvieron involucradas directamente, ya que se utilizaron las historias clínicas, por lo que no se requirió consentimiento informado.

RESULTADOS

Se revisaron 176 historias clínicas de pacientes que tuvieron el diagnóstico de cáncer de mama, de enero de 2019 a diciembre de 2022. La edad media fue de $44,1 \pm 3,2$ años, y la moda 47, donde el 26,1 % eran menores de 40 años y el 73,9% tenían más de 40 años.

En los gráficos 1, 2 y 3 se detallan las características clínicas, los factores de riesgo y el estadio del cáncer de mama según el TNM al momento del diagnóstico

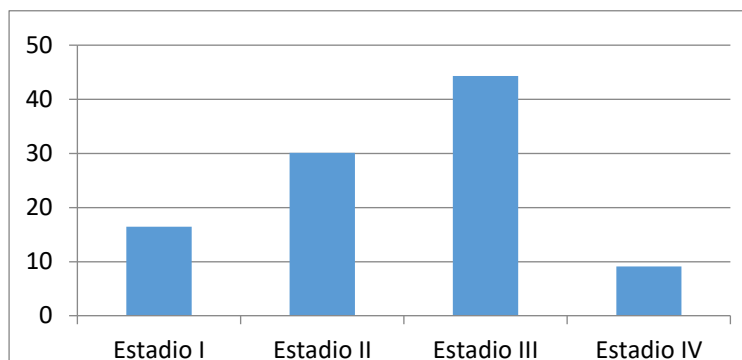
Gráfico 2:
Frecuencia de los factores de riesgo encontrados dentro de las pacientes estudiadas.



El 58,52% tuvo exposición de hormonoterapia y es el factor de riesgo que más se encontró, a su vez, el 52,27% tenían antecedentes familiares de cáncer mama y el 49,43% tuvieron una menarquia temprana. Considerando que algunas pacientes estuvieron expuestas a más de un factor de riesgo, se repite a las pacientes dentro de los totales parciales.

En las tablas 1, 2 y 3, se caracterizan la distribución de probabilidades y de las frecuencias observada y esperada de la edad con el estadio según el TNM del cáncer de mama al momento del diagnóstico. Se consideró la edad de 40 años como punto de corte, teniendo en cuenta el aumento de la incidencia de esta patología en las mujeres a partir de esta edad; dividiendo así la muestra en dos grupos, menores de 40 años y las que tenían más de 40 años.

Gráfico 3:
Frecuencia de los estadios según el TNM al momento del diagnóstico.



Al momento del diagnóstico del cáncer de mama el 44,32% (78 pacientes) se encontraban en el estadio 3 de la enfermedad, seguido del estadio 2 en un 30,11% (53 pacientes), sólo 29 pacientes (16,47%) se encontraban en el estadio 1.

Tabla 1. Frecuencia observada en las pacientes según la edad y el estadio según el TNM del cáncer de mama al momento del diagnóstico

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Mayor de 40	19 pacientes	39 pacientes	58 pacientes	14 pacientes
Menor de 40	10 pacientes	14 pacientes	20 pacientes	2 pacientes

Tabla 2. Frecuencia esperada en las pacientes según la edad y el estadio según el TNM del cáncer de mama al momento del diagnóstico

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Mayor de 40	21,42 pacientes	39,15 pacientes	57,61 pacientes	11,82 pacientes
Menor de 40	7,58 pacientes	13,85 pacientes	20,39 pacientes	4,18 pacientes

Tabla 3. Distribución de las probabilidades en porcentajes de las pacientes según la edad y el estadio según el TNM del cáncer de mama al momento del diagnóstico

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Mayor de 40	65,52%	73,58%	74,36%	87,5%
Menor de 40	34,48%	26,42%	25,64%	12,5%

Como se observa en las tablas, la mayor frecuencia observada y esperada, así como la probabilidad, presentaron las pacientes de más de 40 años (58, 57,61 y 74,36% respectivamente) en el estadio 3 del cáncer de mama al momento del diagnóstico, seguida del estadio 2 (39, 39,15 y

73,58% respectivamente). Por otra parte se encontró una baja frecuencia (observada y esperada) y probabilidades en las pacientes de menos de 40 años de edad en el estadio 4 (2, 4,18 y 12,5% respectivamente).

DISCUSIÓN

Las pacientes en este estudio presentaron una edad media de $44,1 \pm 3,2$ años, esta media es menor a las publicadas: por la Sociedad Estadounidense del Cáncer, que corresponde a 62 años, a un estudio francés, donde la edad media fue de 55,1 años, a uno de Panamá (58 años) y otro de Chile (60 años). Tampoco concuerda con estudios de México, España y China (54,57, 59 y 48,7 años respectivamente) ^{5,15,16,17,18,19,20}.

Respecto a las características clínicas o síntomas relacionados al cáncer de mama, encontramos que el nódulo mamario se presentó en un 39,77%, este dato concuerda con el estudio de Etiopía (35,5%), pero es el doble del estudio francés (14,6%) y mayor al de Burkina Faso (19,2%). En cuanto a la mastalgia (20,45%) es menor al encontrado en Etiopía (50,8%), pero mayor al de Burkina Faso (14,2%) y Francia (3,9%), con la salvedad que en el estudio de Burkina Faso se menciona además a la tensión mamaria dolorosa (58,33%). Otro trastorno mamario encontrado fue el eritema en un 35,22%, frecuencia mayor al de Burkina Faso (17,14%). En estos tres estudios revisados

encontramos que las mujeres con cáncer de mama tenían secreción purulenta del pezón (2,7%, 35,71% y 0,5% respectivamente) y con un alto VPP (10,5) en el estudio francés, síntoma que no encontramos en nuestro estudio. Pero un síntoma que encontramos, pero no encontramos en la revisión bibliografía fue la piel de naranja en la mama en un 28,97% ¹³⁻¹⁵.

En relación a los factores de riesgo, el 58,52% de la población en estudio tuvo exposición a la hormonoterapia, frecuencia superior a dos estudios mexicanos (13,3% y 48,7%), pero no contamos con más datos en los otros estudios revisados, solo se menciona a la TRH como un riesgo significativamente mayor del cáncer de mama. El 52,27% tenían antecedente familiar de cáncer mama, diferencia mayor a lo encontrado en la bibliografía, en investigaciones en la India con un 21,3%, en México con 11,9% y con tres estudios en China, uno multicéntrico, otro en Zhengzhou y en Hong Kong con 3,42%, 8,2% y 37,1% respectivamente ^{4,10,11,18,20,21,22}.

Los hallazgos encontrados, referente al estadio según el TNM del cáncer de mama al momento del diagnóstico en las pacientes mayores de 40 años coinciden con lo reportado en la bibliografía, sin embargo, existen estudios limitados sobre las características del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. Referimos un estudio retrospectivo de 145 mujeres menores de 40 años con cáncer de mama, donde el 32,5% tenía estadio 1 de la enfermedad, el 46,2% estadio 2, 12,8% estadio 3 y el 8,5% estadio 4, a diferencia de nuestro estudio que, el 21,74% tenían estadio 1, el 30,43% estadio 2, el 43,48% estadio 3 y el 4,35% tenían estadio 4²⁴.

La debilidad más importante de este estudio es su diseño transversal, que no permite realizar relaciones de causa y efecto, por lo tanto, se debe tomar con precaución para generalizar al país, así como el número relativamente reducido de pacientes, sin embargo, permite una aproximación de las características de riesgo más prevalentes en el departamento. Se debe resaltar por medio de este estudio que se debe continuar realizando esfuerzos conjuntos, entre los distintos profesionales que intervienen en la atención en el sistema de salud a las pacientes con cáncer de mama a nivel nacional, con el fin de recopilar información que permita elaborar políticas públicas de salud.

CONCLUSIÓN

Las pacientes en este estudio presentaron una edad media baja (44,1 años), entre los factores de riesgos encontrados, mencionamos la alta frecuencia de los antecedentes familiares de cáncer mama y a la exposición a la hormonoterapia (58,52% y 52,27% respectivamente). La alta frecuencia (75%) de los casos en los estadios 2 y 3 de la enfermedad, es un dato a tener en cuenta para elaborar estrategias en la salud pública para la prevención primaria.

Esta investigación se considera sin conflicto de intereses y se garantiza la transparencia de la información usada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Fernández J, Palacios Ozores P, Cebey López V, Cortegoso Mosquera A, López López R. Cáncer de mama, 2021. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 13(27): 1506-1517. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.03.002>.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. Moncada-Madrado, Mariana, Aranda-Gutierrez, Alejandro, Isojo-Gutiérrez, Rigoberto, Issa-Villarreal, María Emilia, Elizondo-Granillo, Carlos, Ramos-Reyes, Álvaro, Garza-Krause, Evelyn, Magallanes-Garza, Gerardo I, & Soto-Fuenzalida, Gonzalo Andrés. (2020). Factores de riesgo modificables del cáncer de mama: una comparación entre mujeres menores y mayores de 40 años. *Ginecología y obstetricia de México*, 88(3), 131-138. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3727>.
5. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman L, Miller K et al (2019). Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69(6):438–451. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>
6. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2005 Mar 9;293(10):1245-56. <https://doi.org/10.1001/jama.293.10.1245>.
7. Palmero PJ, Lassard RJ, Juárez ALA, Medina NCA. Cáncer de mama: una visión general. *Acta Med Grupo Angeles*. 2021; 19 (3): 354-360. <https://doi.org/10.35366/101727>
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141-51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4).
9. Youn HJ, Han W. A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on

- Risk Factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Apr 1;21(4):867-880. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.867>.
10. Bhadoria AS, Kapil U, Sareen N, Singh P. Reproductive factors and breast cancer: a case-control study in tertiary care hospital of North India. *Indian J Cancer.* 2013 Oct-Dec;50(4):316-21. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.123606>.
11. Poggio, F., Del Mastro, L., Bruzzone, M. *et al.* Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 191, 269–275 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06436-9>
12. Ribeiro Guerra, M., Coignard, J., Eon-Marchais, S. *et al.* Diagnostic chest X-rays and breast cancer risk among women with a hereditary predisposition to breast cancer unexplained by a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Breast Cancer Res* 23, 79 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01456-1>
13. Ayele W, Addissie A, Wienke A, Unverzagt S, Jemal A, Taylor L, Kantelhardt EJ. Breast Awareness, Self-Reported Abnormalities, and Breast Cancer in Rural Ethiopia: A Survey of 7,573 Women and Predictions of the National Burden. *Oncologist.* 2021 Jun;26(6):e1009-e1017. <https://doi.org/10.1002/onco.13737>.
14. Ströbele L, Kantelhardt EJ, Traoré Millogo TFD, Sarigda M, Wacker J, Grosse Frie K. Prevalence of breast-related symptoms, health care seeking behaviour and diagnostic needs among women in Burkina Faso. *BMC Public Health.* 2018 Apr 4;18(1):447. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5360-6>.
15. Malmartel A, Tron A, Caulliez S. Accuracy of clinical breast examination's abnormalities for breast cancer screening: cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Jun;237:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.003>.
16. López Castillo, Humberto; Visovsky, Constance; Ozorio Dutra, Samia Valeria; Szalacha, Lauren. "Caracterización del cáncer de mama en mujeres de Panamá", *Rev. méd. Panamá*, 42(1): 15-15, mayo 2022.
17. Ceballos-Morales, Alejandra, Burgos-Portales, Daniela, Carrasco-Portiño, Mercedes, & Manríquez-Vidal, Camilo. (2021). Caracterización del cáncer de mama de un servicio de salud pública del sur de Chile según edad, período 2005-2015. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 86(2), 175-185. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262021000200175>
18. Guerra-Castañón CD, Ávalos-de la Tejera M, GonzálezPérez B, Salas-Flores R, Sosa-López ML. Frecuencia de factores de riesgo para cáncer de mama en una unidad de atención primaria. *Aten Fam.* 2013;20(3):73-76. [https://doi.org/10.1016/S1405-8871\(16\)30095-5](https://doi.org/10.1016/S1405-8871(16)30095-5)
19. Gava, R. R., Corte, M. G., Vizoso, F., Rodríguez, J. C., Vázquez, J., Lamelas, M. L., Sánchez, M. T., Martín, A., Alonso, L., Idelfonso, C., García Muñoz, J. L., & Abad, M.. (2002). Importancia de la edad como factor pronóstico determinante de la variabilidad de las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama. *Medifam*, 12(6), 29-40
20. Lee H, Li JY, Fan JH, Li J, Huang R, Zhang BN, Zhang B, Yang HJ, Xie XM, Tang ZH, Li H, He JJ, Wang Q, Huang Y, Qiao YL, Pang Y. Risk factors for breast cancer among Chinese women: a 10-year nationwide multicenter cross-sectional study. *J Epidemiol.* 2014;24(1):67-76. <https://doi.org/10.2188/jea.je20120217>.
21. Pei XH, Yang Z, Lv XQ, Li HX. Genetic variation in ERCC1 and XPF genes and breast cancer risk. *Genet Mol Res.* 2014 Mar 31;13(1):2259-67. <https://doi.org/10.4238/2014>.
22. Tse LA, Li M, Chan WC, Kwok CH, Leung SL, Wu C, Yu IT, Yu WC, Lao X, Wang X, Wong CK, Lee PM, Wang F, Yang XR. Familial risks and estrogen receptor-positive breast cancer in Hong Kong Chinese women. *PLoS One.* 2015 Mar 10;10(3):e0120741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120741>.
23. CÁNCER DE MAMA: MENARQUÍA FACTOR DE RIESGO Y CLÍNICA EN MUJERES JÓVENES. Trabajo publicado en memoria del Dr. Dimas Hernández. *Rev. venez. oncol.* 2018; 30(4): 246-252
24. Hu X, Myers KS, Oluyemi ET, Philip M, Azizi A, Ambinder EB. Presentation and characteristics of breast cancer in young women under age 40. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Feb;186(1):209-217. doi: 10.1007/s10549-020-06000-x.