



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

“Índices de calidad del estilo de vida y su asociación con subtipos moleculares de
cáncer de mama en mujeres del Norte de México”

Tesis para obtener el grado de
Doctora en Ciencias en Nutrición Poblacional

BRIANDA IOANNA ARMENTA GUIRADO

Generación 2019-2023

Director de Tesis:

Dr. Edgar Denova Gutiérrez
Centro de Investigación en Nutrición y Salud

Asesores:

Dra. Lizbeth López Carrillo
Dr. Ángel Mérida Ortega
Centro de Investigación en Salud Poblacional

Cuernavaca, Morelos. Agosto 2023

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. Edgar Denova Gutiérrez, estoy infinitamente agradecida por ser un gran mentor, por depositar su confianza en mí para participar en este proyecto, por acompañarme y cobijarme en cada paso de estos cuatro años. Gracias por su dedicación, compromiso y por la generosidad con la que siempre compartió su inmenso conocimiento. Por ser mi guía en este camino, por toda su paciencia, soporte, ayuda y motivación.

A mis comité de tesis por dirigir desde sus distintas áreas de especialidad este proyecto. A la Dra. Lizbeth López Carrillo, por su gran profesionalismo, su esfuerzo y por darme el honor de acompañarme en este recorrido. Gracias por forjarme y ser un ejemplo de modelo de mujer en la ciencia, por compartir su conocimiento con pasión y humildad. Al Dr. Ángel Mérida Ortega, gracias por todo tu tiempo, por todas las horas y empeño dedicado, por tu disponibilidad y apoyo. Gracias por enseñarme con tanta paciencia y respeto. Gracias a ambos por compartir su sabiduría, enseñanzas y por las valiosas contribuciones que enriquecieron notablemente este trabajo.

Al Instituto Nacional de Salud Pública y la Escuela de Salud Pública de México por brindarme todos los conocimientos y herramientas necesarias para culminar este proyecto. A la Universidad de Sonora, por darme la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado. Gracias al INSP y a la Cámara de Comercio Suizo-Mexicana por brindarme los recursos para poder asistir a un verano en la Swiss School of Public Health, con especial agradecimiento a Carlos Linares por facilitar el proceso. Experiencia que sin duda enriqueció mi visión académica y mi perspectiva del mundo.

A cada uno de los profesores que tuve el honor de que me dieran clases, gracias por incentivar un pensamiento crítico y analítico en mí. Cada una de sus enseñanzas las llevo conmigo y me hicieron una mejor profesionista. Al Dr. Mario Flores por acompañarme en todo mi proceso académico, desde antes de entrar al posgrado hasta el último día de culminarlo. Gracias por su tiempo, su gran calidad humana, por su guía y enseñanzas.

Mi total agradecimiento a la Mtra. Alejandra González, gracias por todo el tiempo que dedicaste que yo fuera una mejor investigadora, por tu calidez para compartir todo tu conocimiento, por ser un gran equipo. Gracias por tu amistad sincera. Fuiste, eres y serás, una inspiración para mí

Al Equipo tortilla, mi agradecimiento infinito a Sonia, Lety, Joce y Armando por ser mis compañeros de aventuras en estos cuatro años. Amigos, sin ustedes no lo hubiera logrado. Gracias por su cariño, sus enseñanzas, por su motivación y por inspirarme, gracias por enseñarme a trabajar en equipo. Gracias por su lealtad, sus ánimos en cada momento, por estar ahí en las buenas y en las malas. Los admiro y los quiero, fue un honor compartir con ustedes, son los mejores.

A mi amiga Sonia, quien fue una luz de cobijo y mi ángel en una ciudad desconocida, gracias por arroparme en el calor de tu hogar, por permitirme compartir con tu hermosa familia. Gracias por esa complicidad y conexión única, gracias por tu amistad sincera.

A mi hija Gina, gracias por ser mi compañera en Cuernavaca y compartir conmigo tantas aventuras. Tu alegría motivó cada uno de mis días. Gracias por tu amistad sincera. A mi

roomie y Dra. Marychuy Ríos, gracias por la humildad con la que me enseñaste tanto, tu apoyo fue piza clave para que yo pudiera culminar. Gracias a Ara, tu conocimiento y enseñanzas me dieron las herramientas para poder llegar al final de este proyecto. Gracias infinitas a ustedes.

Gracias a mis compañeros de doctorado, Claudia, Gabriela, Karla y Esthela, por sus enseñanzas y paciencia, por compartir su conocimiento desinteresadamente.

A mi familia: mi mamá, mi papá y mi hermana, por siempre apoyarme y creer en mis sueños, por impulsarme a siempre salir adelante y motivarme a dar el mayor esfuerzo posible. Gracias por el amor con el que me educaron, ustedes me hicieron la persona que ahora soy y gracias a su ejemplo y esfuerzo he podido llegar a donde estoy. Gracias por ser un lugar de bondad, contención y comprensión. Ustedes son mi orgullo y mi motor.

A mi compañero de vida, José. Gracias por creer en mí, por tu amor y apoyo incondicional. Gracias por toda tu paciencia, por tus cuidados, protección y por ayudarme a que este camino fuera mucho más fácil, por todos esos desvelos y esas tazas de café. Por animar mis días y pintarlos de color, por ayudarme a ser una mejor persona, por tu comprensión, por inspirarme y no dejarme caer. Gracias por todo tu esfuerzo y los sacrificios que hiciste para que yo llegara hasta aquí. Por convertirte en mi refugio y en mi hogar. No tengo palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí. Este logro es tan mío como tuyo.

Gracias a todos mis amigos, a todas las personas que se cruzaron por mi camino en estos cuatro años, junto a mí o a la distancia y que de alguna u otra manera marcaron mi vida y aportaron un granito de arena para poder hacer esto posible.

*A Dios, por tu infinito amor y misericordia. Gracias por bendecirme incansablemente.
Todo el amor y gloria es para ti.*

*A mi compañero de vida José, por ser mi ejemplo, mi hogar, mi sostén,
por iluminar mi camino e inspirarme.
Por tomarme de la mano y caminar este viaje conmigo.
Tu amor me hace grande.
Este esfuerzo es dedicado a ti.*

*A mi madre, por su amor infinito y por ser un ejemplo de lucha y de tenacidad.
Gracias por cuidarme, amarme y educarme con tanta compasión y cariño.
Llevo tus abrazos de oso y tu amor conmigo siempre.
Tuyos son mis logros, mis alegrías y mi vida entera.*

*A mi padre, por tu entrega, protección, por tu ejemplo y amor incansable.
Gracias por forjarme con tanta nobleza, inteligencia y fortaleza.
Tus brazos siempre serán mi refugio.
En mi corazón existes como tu sangre en mi cuerpo.*

*A mi hermana, porque tu vida me inspira siempre a seguir.
Tu lucha inmensurable me ha sido un ejemplo para mí.
Gracias por ser mi cómplice en esta vida.
En cualquier instante y en cualquier camino.*

*A mi hermano en el cielo, Alberto.
Gracias por compartir un pedazo de tu vida conmigo.
Te llevaré conmigo siempre.*

*A Poe, porque tu alma transformó mi vida.
Gracias por ser un rayito de sol en mis días.
Eres un regalo del cielo que me dio vida para seguir adelante.*

*Dios ha sido tan bueno conmigo,
bendiciéndome con una familia que ha hecho todo lo que puede y más.
Una vida no me alcanza para agradecerles.
A todos ustedes, mi lucha, logros y esfuerzos van dedicados.
Los amo.*

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
METODOLOGÍA	14
Objetivo 1	14
Objetivo 2	16
Objetivo 3	16
RESULTADOS	37
Artículo 1	38
Artículo 2	62
Artículo 3	96
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES	128
REFERENCIAS	133
ANEXOS	140

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama (CM) representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, cuya carga podría reducirse mediante la adopción de estilos de vida saludables como un peso corporal sano, dieta saludable, actividad física, evitar el consumo de tabaco y alcohol, entre otros. Diversos estudios alrededor del mundo han reportado que una mayor calidad del estilo de vida y en particular, una mayor calidad de la dieta, pueden disminuir el riesgo de CM.

Objetivos: Evaluar la asociación entre la calidad del estilo de vida y en particular, la calidad de la dieta, y el desarrollo de CM y CM por subtipo molecular Luminal, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 + (HER2, por sus siglas en inglés) y triple negativo (TN) en mujeres del Norte de México. Este objetivo general fue dividido en tres objetivos específicos: 1) Sintetizar la evidencia científica disponible mediante una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales sobre los índices de calidad del estilo de vida y su asociación con CM, por estado menopáusico y por subtipo molecular; 2) Evaluar la calidad de la dieta y su asociación con el CM por subtipo molecular en mujeres del Norte de México y 3) Evaluar la calidad del estilo de vida y su asociación con el CM por subtipo molecular, en mujeres del Norte de México.

Metodología: Para el objetivo 1, se realizó una revisión sistemática de estudios observacionales en 4 bases de datos en el periodo de 2000-2022, siguiendo la metodología Cochrane. Para el metaanálisis, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para evaluar el riesgo de CM, CM por subtipo molecular y estado menopáusico. Para los objetivos 2 y 3, se utilizaron datos de un estudio de casos incidentes y controles poblacionales, con 1,045 casos confirmados de CM y 1,030 controles pareados por edad (\pm 5 años), con una submuestra de 509 casos con pareamiento 1:1 (por edad) con los casos, donde se analizó la clasificación por subtipo molecular Luminal, HER2 y TN. Se consideró como variables de exposición a los índices de calidad la dieta adaptados para población mexicana: Mexican Diet Quality Index (MxDQI, por sus siglas en inglés) y Mexican Alternative Healthy Eating

Index (MxAHEI, por sus siglas en inglés), y a los índices de calidad del estilo de vida: Healthy Lifestyle Index Score (HLIS, por sus siglas en inglés) y Healthy Behavior Index (HBI, por sus siglas en inglés). Para evaluar la asociación entre el CM por subtipo molecular, y el puntaje de los distintos índices, se utilizaron modelos de regresión logística no condicional múltiple, ajustando por potenciales variables confusoras.

Resultados: Para el objetivo 1: En la revisión sistemática se incluyeron 31 estudios y 29 en el metaanálisis. Los hallazgos del metaanálisis sugieren que al comparar la categoría más alta con la más baja de un índice de estilo de vida saludable (considerando un estilo de vida saludable como: dieta saludable, realizar actividad física, reducir o evitar el consumo de alcohol, no consumir tabaco, tener un peso saludable y en algunos casos lactancia) se asoció con 20% menos riesgo de CM de (95%IC: 0.78, 0.83) en estudios prospectivos y 26% menos riesgo de CM (95%IC: 0.63, 0.86) en estudios retrospectivos. Esta asociación se mantuvo negativa para el cáncer pre y posmenopáusico, así como para los subtipos moleculares receptor de estrógeno (ER+)/receptor de progesterona (PR+), ER+/PR- y ER-/PR-. Para el objetivo 2: Nuestro estudio sugirió que una mayor calidad de la dieta se asoció con una disminución de riesgo de CM ($OR_{T3vsT1}=0.24$; 95%CI: 0.18, 0.31) con el MxDQI y el MxAHEI ($OR_{T3vsT1}=0.43$; 95%CI: 0.34, 0.54), asociación que se mantuvo a través de los subtipos moleculares. Para el objetivo 3: Los datos muestran que un estilo de vida más saludable se asoció con una disminución de riesgo de CM de 23% con el HLIS ($OR_{T3vsT1}=0.77$; 95%CI: 0.60, 0.99) y de 67% con el HBI ($OR_{T3vsT1}=0.25$; 95%CI: 0.15, 0.41). Lo anterior sugiere que, un estilo de vida saludable y, en particular, una mayor calidad de la dieta, reducen el riesgo de CM por subtipo molecular, lo cual debe ser considerado para el diseño y promoción de recomendaciones para la prevención de CM en mujeres mexicanas.

Palabras clave: cáncer de mama, estilo de vida, calidad de la dieta, subtipo molecular.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud pública a nivel mundial, es el tipo de neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia (1), con una tasa de incidencia de 47.8 por cada 100,000 mujeres. Proyecciones generadas por la herramienta de predicción GLOBOCAN Cancer Tomorrow, sugieren un aumento de casos en más del 46% para 2040 (1,2). Globalmente, el CM representa el 15% de todas las muertes por cáncer (2), y es considerado actualmente la principal causa de muerte por cáncer en más de 100 países (3). Además, se estima que cerca de un 70% de las muertes por CM en el mundo ocurren en países de bajos y medianos ingresos (4,5).

En México, la carga por CM es más severa si se compara con países de altos ingresos, con tasas de mortalidad y supervivencia que cursan con un peor pronóstico (5); además, con una distribución heterogénea de la enfermedad, en donde los estados del Norte del país duplican las tasas de incidencia de los estados del Sur (por ejemplo: tasas de incidencia por 100,000 de 59.5 y 51.7 para Nuevo León y Chihuahua vs 23.9 y 23.1 para Oaxaca y Quintana Roo, respectivamente) (6). Lo anterior puede ser explicado debido a una mayor proporción de mujeres con CM que son diagnosticadas en etapas más tardías de la enfermedad, tratamientos retrasados y poco efectivos, altos costos de atención médica y a un acceso insuficiente a los sistemas de salud, entre otros (4).

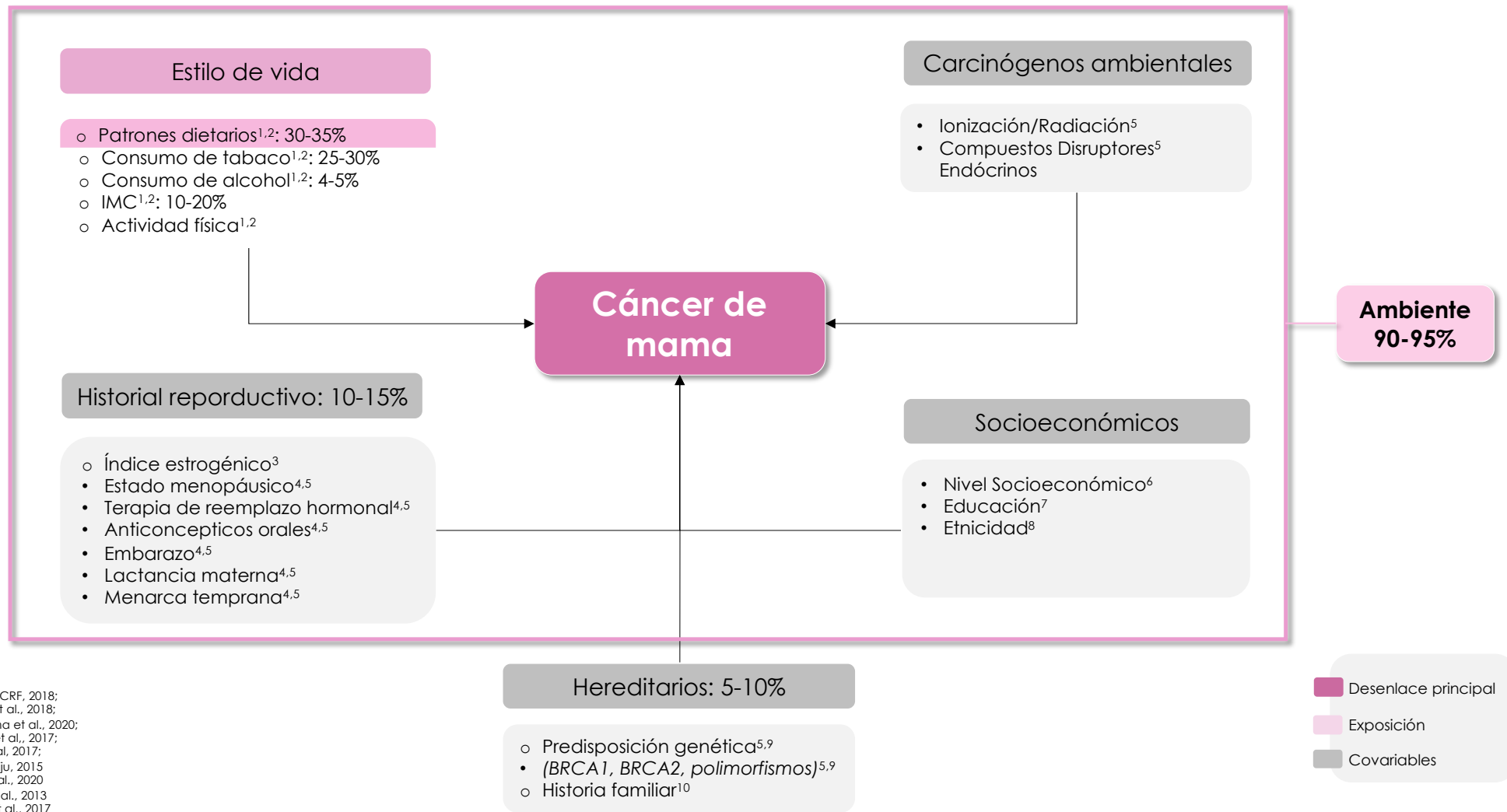
La clasificación más común del CM es la histológica, la cual considera primordialmente las características clínico-patológicas del tejido en el cual surgen, su grado de diferenciación y la evaluación de algunos biomarcadores de rutina (7,8). Sin embargo, se ha postulado que dicha clasificación es inadecuada para describir la diversidad estructural y funcional de los distintos tipos de CM (8) y pudiera no reflejar la variedad de cursos clínicos y evolución del CM de manera individual (7). En consecuencia, se ha propuesto la categorización de los tumores de acuerdo a sus características moleculares que varían de acuerdo con la expresión de sus biomarcadores, existiendo principalmente aquellos que incluyen la activación de receptores hormonales: receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas

en inglés) y aquellos que no expresan receptores: triple negativo (TN) (9,10). Por lo antes mencionado, se ha sugerido que los factores de riesgo, carga de la enfermedad, estrategias de tratamiento y tasas de supervivencia pueden variar según el subtipo molecular de este tumor (11).

El CM es una enfermedad compleja y multifactorial. Durante décadas, se postuló a la carga genética como el principal factor de desarrollo de la enfermedad. En la actualidad, se han identificado algunas variaciones genéticas que pueden ser heredadas pero que solo explican aproximadamente solo 1 de cada 400 casos (12). Por tanto, se ha sugerido el papel importante que representan algunos factores de riesgo modificables que pertenecen al estilo de vida, como la alimentación, actividad física, consumo de alcohol, tabaquismo, entre otros (12,13, 14,15), podrían tener en la aparición del CM.

Por lo arriba mencionado, diversos comportamientos individuales del estilo de vida se han relacionado con el riesgo de CM (8), tales como la inactividad física (16,17), dietas no saludables (18,19), ingesta de alcohol (20), grasa corporal elevada (21), consumo de tabaco (22), entre otros. Sin embargo, se ha propuesto que los componentes del estilo de vida interactúan de manera compleja (23) y que los seres humanos suelen adoptar comportamientos que coexisten (24,25); por lo que, el estudio de dichos componentes mediante un abordaje holístico, podría permitir comprender de una mejor manera el efecto que el estilo de vida ejerce sobre el CM (8,11,15) (**Figura 1**).

El estudio de la relación entre el CM y el estilo de vida ha sido abordado bajo diferentes metodologías; una las más frecuentemente utilizadas es la evaluación de la adherencia a un estilo de vida saludable, que se construye con base en recomendaciones de organismos internacionales para la prevención del CM, como la World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR), por sus siglas en inglés) (8), la American Cancer Society (ACS, por sus siglas en inglés) (26) entre otros. Algunos de los índices del estilo de vida que más se han reportado en la literatura para el estudio del CM han sido el Healthy



1. WCRF/AICRF, 2018;
2. Anand et al., 2018;
3. Rojas-Lima et al., 2020;
4. Winters et al., 2017;
5. Grey et al, 2017;
6. Akinyemiju, 2015
7. Jia-Yi et al., 2020
8. Parise et al., 2013
9. Akram et al., 2017
10. AICR et al., 2020

Figura 1. Mapa conceptual de la relación entre la calidad del estilo de vida, incluida la dieta, y el cáncer de mama.

Lifestyle Index Score (HLIS) (27), Healthy Lifestyle Index (28), Healthy Behavior Index, el índice de la WCRF/AICR (29), etcétera. Estos índices consideran principalmente el conjunto de los siguientes comportamientos: mantener un peso sano, apegarse a una dieta saludable, ser físicamente activo, no consumir tabaco, limitar la ingesta de alcohol, lactancia materna, entre otros (30).

Globalmente, la evidencia de la relación entre un estilo de vida saludable y el CM ha sido inconsistente (31–38), mientras que, la información sobre su asociación a través de los distintos subtipos moleculares es escasa y contradictoria (27,37–42). En el contexto de México, dos estudios retrospectivos que documentan la asociación entre un índice de estilo de vida saludable y el CM, han encontrado hallazgos contradictorios (35,43). Por último, no existe evidencia de estudios previos que evalúen la relación entre un estilo de vida saludable y el CM por subtipo molecular en mujeres mexicanas.

Dentro del estilo de vida, particularmente la dieta es uno de los componentes que más se ha explorado en relación con el CM (44), enfocándose principalmente en el estudio de alimentos específicos, grupos de alimentos o de nutrientes de forma aislada, sin arrojar resultados concluyentes hasta la fecha (7). Por ello, se ha sugerido la importancia de optar por un abordaje que considere a los alimentos en conjunto, haciendo énfasis en la investigación de patrones dietarios y la calidad de la dieta (45). La calidad de la dieta es un concepto que cuantifica qué tan saludable es la dieta de un individuo, evaluando el nivel de adherencia a guías de alimentación poblacional emitidas por organismos internacionales, en su totalidad y no solo sus elementos individuales (46,47). Dentro de los índices que más se han reportado en la literatura para estudiar la relación entre la calidad de la dieta y el CM se encuentran: el Healthy Eating Index (HEI, por sus siglas en inglés), Alternative Healthy Eating Index (AHEI, por sus siglas en inglés), Mediterranean Diet Score (MED, por sus siglas en inglés), Recommended Food Score (RFS, por sus siglas en inglés), etcétera (30,48–50).

En el contexto de nuestro país, recientemente, López-Olmedo y cols., realizaron una adaptación para México del índice AHEI-2010 al cual se etiquetó como MxAHEI y diseñaron otro índice con base en guías de alimentación y actividad física para población mexicana nombrado como MxDQI (51). A pesar de la evidencia anterior, no existen

reportes previos que hayan evaluado la relación entre calidad de la dieta, ni su asociación con el CM por subtipo molecular en México.

Bajo este enfoque, la evidencia a nivel mundial sugiere que la asociación entre la calidad de la dieta y CM ha sido contradictoria. Por ejemplo, los resultados de una revisión sistemática de estudios retrospectivos muestra una asociación negativa y significativa (30), mientras que, en aquellas revisiones sistemáticas que incluyen estudios prospectivos, la relación es inconsistente (18,49).

Por lo antes expuesto, el presente estudio de casos y controles tiene como objetivo principal evaluar la asociación entre la calidad del estilo de vida, y en particular la calidad de la dieta, con el CM y los subtipos moleculares Luminal, HER2+ y TN en mujeres del Norte de México.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación entre la calidad del estilo de vida y en particular la calidad de la dieta con el desarrollo de cáncer de mama y cáncer de mama por subtipo molecular Luminal, HER2+ y TN en mujeres del Norte de México?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre la calidad del estilo de vida y en particular, la calidad de la dieta, y el desarrollo de cáncer de mama y cáncer de mama por subtipo molecular Luminal, HER2+ y TN en mujeres del Norte de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Sintetizar la evidencia científica disponible mediante una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales publicados en el periodo comprendido de 2000 a 2021 sobre los índices de calidad del estilo de vida y su asociación con cáncer de mama, cáncer de mama por estado menopáusico y cáncer de mama por subtipo molecular.
2. Evaluar la calidad de la dieta y su asociación con el cáncer de mama y cáncer de mama por subtipo molecular, mediante los índices adaptados para población mexicana Mexican Diet Quality Index y Mexican Alternative Healthy Eating Index, en mujeres del Norte de México.
3. Evaluar la calidad del estilo de vida y su asociación con el cáncer de mama y cáncer de mama por subtipo molecular, mediante diferentes índices “a priori” en mujeres del Norte de México.

METODOLOGÍA

A continuación, se describe la metodología de la presente investigación, según corresponda a los objetivos del estudio.

Objetivo 1

Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología propuesta por los manuales “Cochrane Handbook for Systematic Reviews” (52) y “the Conducting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies of Etiology” (COSMOS-E, por sus siglas en inglés) (53). El protocolo de la revisión fue publicado en la “International Prospective Register of Systematic Reviews” (PROSPERO), ID: CRD42021267759. Se diseñó una estrategia de búsqueda para las siguientes bases de datos: PubMed, LILACS, CINAHL y ScienceDirect.

Selección de estudios

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: Estudios prospectivos y retrospectivos, que tuvieran como variable de exposición un índice de calidad del estilo de vida o la combinación de factores de riesgo como la dieta, la actividad física, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, el índice de masa corporal (IMC), entre otros; estudios que incluyeron mujeres ≥ 18 años, con información de ajuste por confusores, en idioma inglés o español, y que tuvieran o no información sobre subtipos moleculares de CM y estado menopáusico. Mientras que, los criterios de exclusión fueron aquellos estudios que no reportan medida de asociación como Risk Ratio (RR, por sus siglas en inglés), Odds Ratio (OR, por sus siglas en inglés), Hazard Ratio (HR, por sus siglas en inglés), y sus intervalos de confianza. También se excluyeron los estudios que evaluaron mortalidad, recurrencia o supervivencia de CM, estudios no originales, estudios que evaluaron componentes únicos del estilo de vida, en los que los animales fueran sujetos de investigación y estudios que consideren el CM en hombres.

Extracción y manejo de datos

La información se extrajo considerando la pregunta de investigación PECO, por sus siglas en inglés. Se identificaron las características iniciales de la *Población* de estudio como: autor, año de publicación, país, tamaño de la muestra, edad de las participantes, número de casos, tipo de CM, entre otros. Para la *Exposición* se tomaron en cuenta las características de los índices, número y componentes (como dieta, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, IMC, etc.). Para la *Comparación* se consideraron los modelos multivariados más ajustados, que compararon la categoría más alta frente a la más baja de adherencia a los índices, en el periodo de 2000 a 2023. Los resultados (*Outcome*) se organizaron por tipo de diseño (prospectivo o retrospectivo), subtipo molecular (ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR-, HER2+, HER2- y TN) y estado menopáusico (premenopáusica y posmenopáusica).

Evaluación de la calidad metodológica (riesgo de sesgo), certeza de la evidencia y sesgo de publicación

Para la revisión sistemática se utilizó la herramienta para evaluar riesgo de sesgo, validada para estudios observacionales: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS, por sus siglas en inglés) (54), cuyo resumen gráfico se realizó con el software Review Manager 5.4 (55). Mientras que, para la evaluación de la certeza de la evidencia del metaanálisis, se emplearon las guías del sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE, por sus siglas en inglés) (56), con el software en línea del grupo de trabajo GRADE pro Versión 3.6 (57). El riesgo de sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos en embudo, estratificando por diseño de estudio, estado menopáusico y subtipo molecular.

Análisis estadístico

Para el metaanálisis, se agruparon las medidas de asociación (HR, RR u OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%), reportadas en cada uno de los estudios incluidos. El tamaño de la asociación se consideró a partir de la comparación

de la categoría con mayor adherencia a los índices (considerada como estilo de vida más saludable), frente a la categoría con menor adherencia (estilo de vida menos saludable). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios, que consideró la heterogeneidad entre diferentes estudios. Para ello, se tomó en cuenta el índice de inconsistencia estadística (I^2), que va de 0 a 100%. Un valor pequeño de I^2 representó una menor heterogeneidad. Dado que la $I^2 \geq 50\%$, se utilizó un modelo de efectos aleatorios, por técnica de máxima verosimilitud restringida (REML, por sus siglas en inglés). Se realizaron los siguientes análisis estratificados: CM por diseño de estudio y por estado menopáusico; y CM por subtipo molecular. Para observar el tamaño del efecto en los estudios, se generaron los gráficos de forest plot con intervalos de confianza del 95%. Todos los análisis se realizaron con el software STATA 17.0 (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC).

Objetivo 2 y Objetivo 3

En vista de que para ambos objetivos se utilizó información del mismo estudio original de casos y controles, se describen de manera general las características de este y se hace la diferenciación sobre la estimación de la calidad de la dieta y la calidad del estilo de vida.

Diseño y población de estudio

El presente trabajo de investigación es un análisis secundario de un estudio de casos y controles poblacionales (58), el cual tuvo como objetivo principal identificar factores genéticos y ambientales asociados con el riesgo de CM en cinco estados del Norte de México (Coahuila, Chihuahua, Durango, Nuevo León y Sonora) (58). Durante el periodo de 2007 a 2011, se reclutaron casos incidentes provenientes de 17 hospitales públicos de tercer nivel, incluyendo instituciones de la Secretaría de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad, Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y centros de salud universitarios. El estudio original fue aprobado por

los Comités de ética en investigación, de investigación y de bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública.

Casos de cáncer de mama

Se identificaron 1,045 mujeres con diagnóstico histopatológico confirmado de CM, cuyos criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, sin historial previo de algún tipo cáncer y con un periodo de residencia en las entidades del estudio mayor a un año (58).

Subtipos moleculares de cáncer de mama

La información de los subtipos moleculares se obtuvo a través de registros médicos, y fue determinada por tinción inmunohistoquímica. Se consideró tumor Luminal si $\geq 1\%$ de las células de la muestra eran inmunorreactivas y teñidas con receptores de estrógenos (ER) y/o receptores de progesterona (PR) (59), y cuando la tinción era uniforme e intensa en más del 30 % de las células, se clasificaron como tumores HER2+. Los tumores TN fueron aquellos que no expresaron los receptores ER/PR ni HER2 (**Tabla I**). Para los subtipos moleculares de BC, analizamos una submuestra de 509 casos pareados 1:1 por edad con 509 controles (58) de la siguiente manera: Luminal (ER+ y/o PR+/HER2-)= 289; HER2+ (ER+/- y/o PR+/-/HER2+)= 117 y TN (ER- y PR-/HER2-)= 103 (60,61).

Tabla I. Clasificación de los subtipos moleculares de los casos de cáncer de mama con base en su caracterización inmunohistoquímica

Subtipo molecular	Caracterización inmunohistoquímica			
	Estado hormonal	RE	RP	HER2
Luminal A	+	+	+/-	-
Luminal B	+	+	+/-	+/-
HER+	-	-	-	+
TN	-	-	-	-

RE: Receptor de estrógeno; RP: Receptor de progesterona; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TN: Triple Negativo.

Adaptado de Kumar et al., 2015; He et al., 2019.

Controles

Los controles fueron mujeres sanas, sin autorreporte de ningún tipo de cáncer, mayores de 18 años de edad, con residencia mayor a un año en la misma área en la que los casos fueron reclutados, pareados por edad con los casos (± 5 años) (58). Se incluyeron un total de 1,030 controles, reclutados a partir del marco muestral de la muestra Maestra, utilizada para la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) y se consideró una lista de direcciones de viviendas seleccionadas de manera probabilística y un croquis para facilitar la ubicación, a partir de áreas geoestadísticas Básicas (AGEBS) de zonas urbanas y rurales (58).

En los hogares en los cuales más de una mujer era elegible, únicamente se consideró a una participante para ser elegida aleatoriamente. En contraste, si ninguna mujer que era elegible para participar se encontraba en el hogar o si se negaba a participar en el estudio, un nuevo hogar era sistemáticamente ubicado, de acuerdo con los procedimientos estandarizados de la ENSANUT. A los controles se les otorgó un incentivo comestible, con la finalidad de incrementar la tasa de respuesta (58), que fue de 96.4% y de 99% para casos y controles, respectivamente. La razón principal de la proporción de mujeres que rechazó participar en el estudio (3.4%) fue la falta de interés (58). El diagrama de flujo de las participantes del estudio se observa en la **Figura 2**.

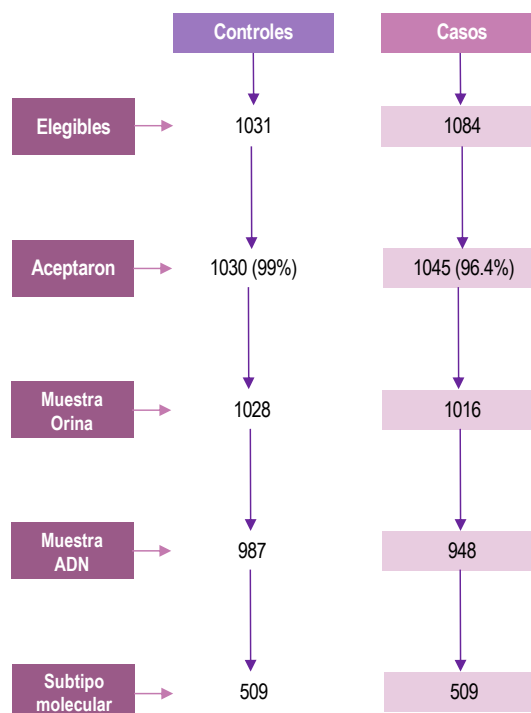


Figura 2. Diagrama de flujo de las participantes del estudio.

Medición de variables e instrumentos

Entrevistas

La obtención de información de las variables de interés se realizó a partir de entrevistas cara a cara con las participantes seleccionadas. En las entrevistas se indagó sobre información relacionada con características sociodemográficas, historial médico, historial reproductivo y clínico, antecedentes familiares de cáncer, características del estilo de vida y hábitos dietarios (58).

A las participantes en el grupo de los casos se les realizó una entrevista en el hospital en donde fueron reclutadas posteriormente de recibir su diagnóstico de CM, con un promedio de alrededor de dos meses desde el diagnóstico hasta la entrevista, y previo a recibir algún tipo de tratamiento. Por su parte, los controles fueron entrevistados en sus hogares, como se describió anteriormente. Todas las participantes del estudio aceptaron y firmaron carta de consentimiento informado, y, al igual que el personal entrevistador, estuvieron cegadas a la hipótesis del estudio (62).

Evaluación de consumo de alimentos

Para la evaluación consumo de alimentos se empleó una Frecuencia de Consumo de Alimentos (FCA) semi-cuantitativa, previamente validada en población mexicana (63). Se indagó sobre la ingesta de alimentos durante el año anterior al diagnóstico para los casos y previo a la fecha de la entrevista para los controles. El cuestionario se constituyó por 133 ítems en total (119 alimentos y 14 platillos), con 10 opciones de respuestas: nunca, una vez al mes o menos, 2-3 veces al mes, 1 vez a la semana, 2-4 veces a la semana, 5-6 veces a la semana, 1 vez al día, 2-3 veces al día, 4-5 veces al día y 6 o más veces al día. La FCA incluyó porciones predeterminadas de alimentos (vaso: para leche y vino; taza: para yogur, algunas frutas y verduras, té, jugos de frutas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas; cucharada: para aceites, cremas, salsas, y nueces; una rebanada: para quesos, algunas frutas y carnes; un plato: para verduras locales y algunos platos; una pieza: para algunos platos, frutas y pan). Para obtener el consumo diario por persona y estimar la cantidad de energía, macro y micronutrientes para cada participante, se consideró el tamaño de la porción consumida y se convirtió a gramos.

Para el análisis de nutrientes de los alimentos de la FCA, previamente nuestro grupo de investigación utilizó las tablas de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés) versión 20 (64). Hubo dos alimentos para los cuales la información no estuvo disponible en las tablas de la USDA; por lo que se utilizaron las tablas de composición de alimentos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de México “Salvador Zubirán” para obtener dicha información de energía y nutrientes (65). El consumo de frutas y verduras se ajustó de acuerdo con la estacionalidad y disponibilidad durante todo el año (por ejemplo, consideramos el consumo de un cuarto de mango, ya que solo está disponible 3 meses del año).

Además, para los fines de esta investigación, se generaron las variables de azúcar añadida y ácidos grasos trans, ya que no estaban construidas en la base de datos de consumo de alimentos del estudio original.

Evaluación de azúcares añadidos en la dieta

La cantidad de azúcar añadida se estimó de acuerdo con la metodología propuesta por Sánchez-Pimienta (66). De manera breve, se identificaron los siguientes grupos de alimentos: 1) alimentos sin contenido de azúcar añadido; 2) alimentos que tenían azúcares intrínsecos como alimentos naturales (sin procesar) o mínimamente procesados; 3) alimentos en los que todo el contenido de azúcar fue añadido: refrescos, productos de granos industrializados; alimentos que se pueden utilizar como edulcorantes, etc.; 4) productos lácteos sin azúcar añadido: en los que la lactosa se consideraba como azúcar intrínseco; y productos lácteos con azúcar: en los que se restó la cantidad de lactosa al azúcar total; 5) alimentos no lácteos con algunos azúcares añadidos (por ejemplo, frutas en almíbar, jugos industrializados, etc.), de los cuales se le restó del contenido total de azúcar, la cantidad de azúcar intrínseca de un producto similar pero sin azúcar (**Figura 3**).

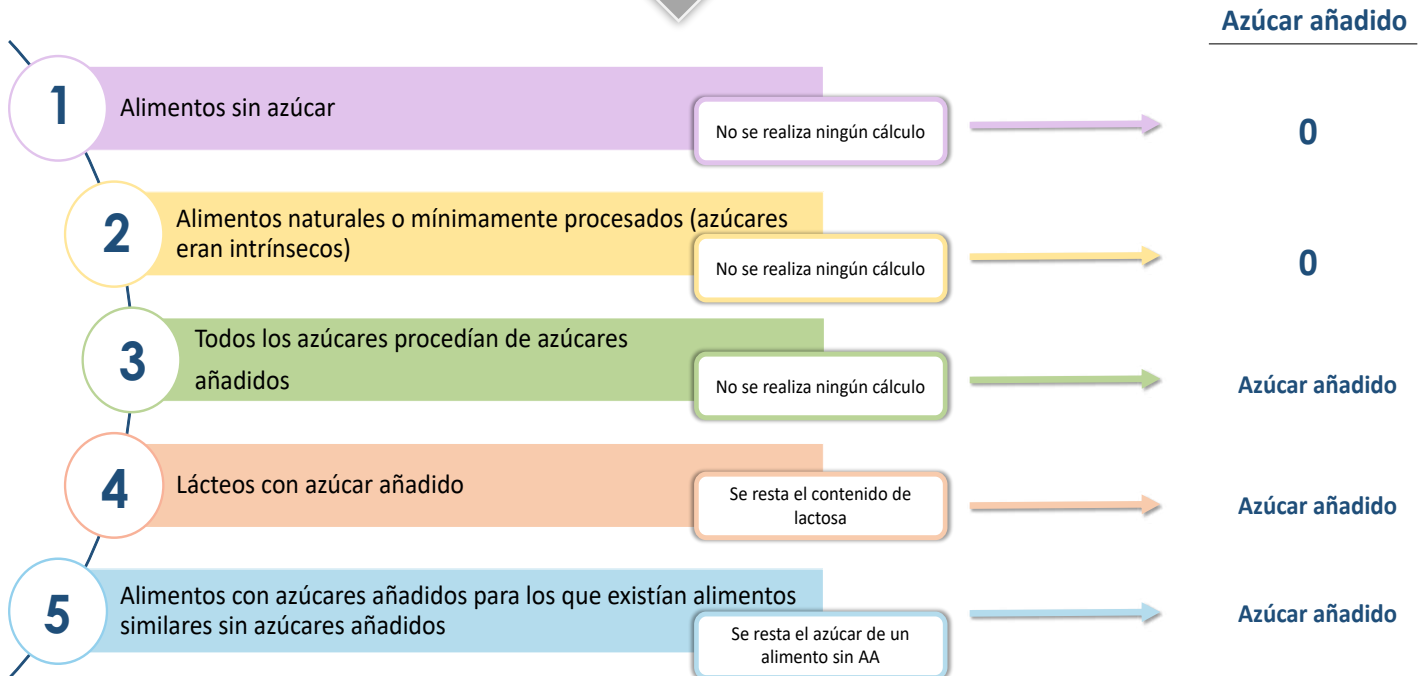
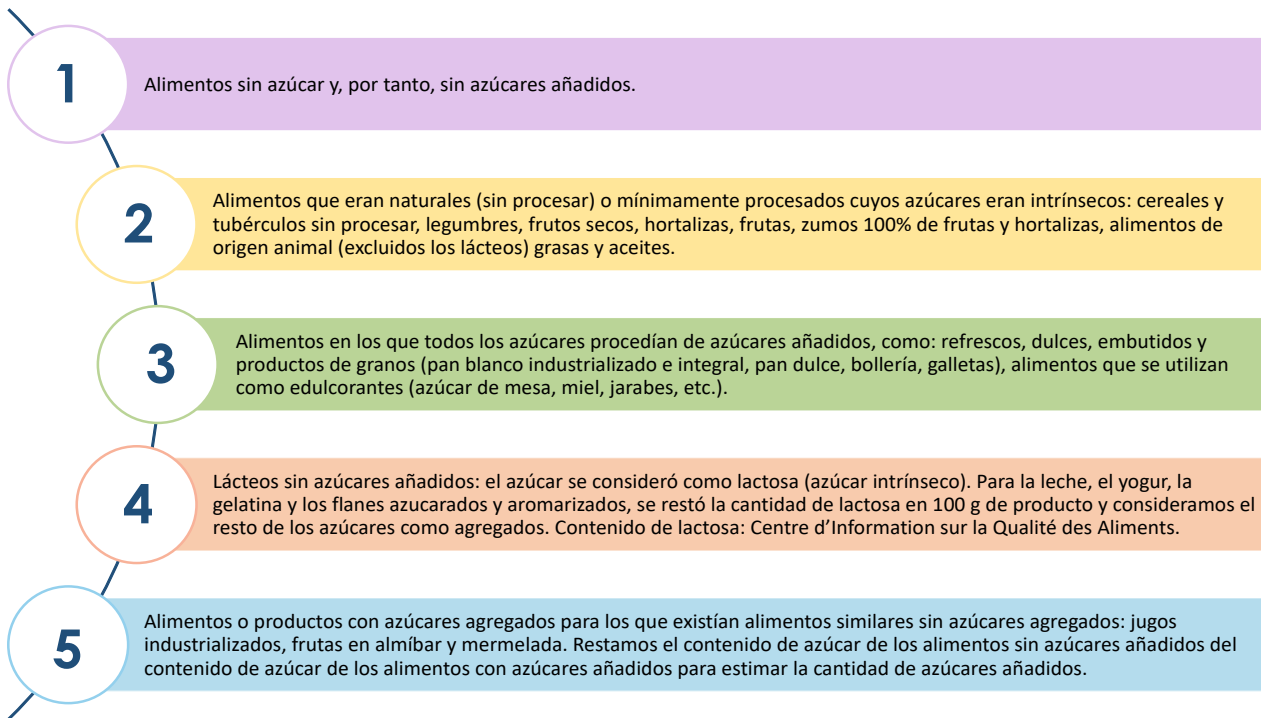


Figura 3. Proceso de construcción de la variable de azúcar añadido para el índice MxDQI.

Evaluación de ácidos grasos trans en la dieta

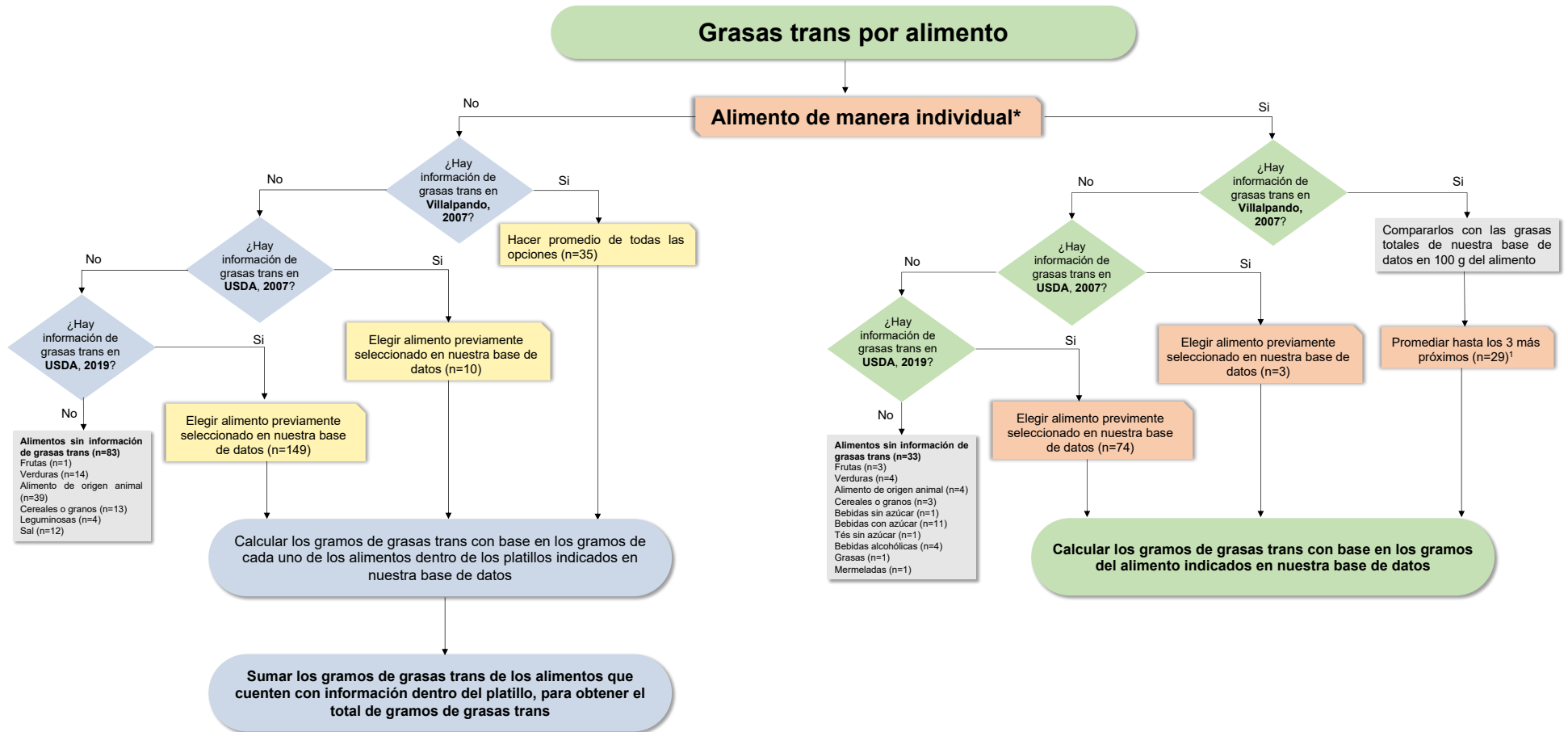
Para estimar el consumo de ácidos grasos trans, se seleccionaron diferentes bases de datos con información disponible sobre el contenido de este nutriente. Se obtuvo el contenido de ácidos grasos trans de las tablas de composición de alimentos de Villalpando et al. (67) para población mexicana como primera opción, y cuando los datos no estaban disponibles, se recurrió a utilizar las tablas de composición de alimentos de USDA 2007 (64) o USDA 2019 (68). Posteriormente, se promedió el contenido de grasas trans de los tres alimentos cuyo contenido de grasa total era más similar al de la grasa total calculada anteriormente en nuestra base de datos de consumo de alimentos del estudio original. Para obtener la ingesta diaria total consumida de grasas trans en los alimentos individuales, calculamos los gramos de grasas trans por porción predeterminada del alimento reportada en el FCA; y para los platillos, el total de gramos de grasas trans se obtuvo al sumar los gramos de cada alimento dentro del platillo (**Figura 4**).

Evaluación de la calidad de la dieta

La calidad de la dieta se evaluó mediante dos índices "a priori" adaptados a la población mexicana: el MxDQI y el MxAHEI (51), *los cuales se describen a continuación*.

Mexican Diet Quality Index

El MxDQI se estimó para evaluar la adecuación del consumo de alimentos y nutrientes saludables y/o la moderación de alimentos y nutrientes, para los cuales se recomienda un consumo limitado, con base en las guías de alimentación y actividad física para la población mexicana de 2015 (69). De acuerdo con la metodología descrita anteriormente (47), el índice incluyó 13 grupos de alimentos que se segmentaron en dos componentes: 1) ingesta adecuada de: verduras; frutas enteras; granos enteros; leguminosas; mariscos, aves o huevos; lácteos bajos en grasa y grasa poliinsaturada, y 2) ingesta moderada de: jugo 100% de fruta; granos refinados; carnes rojas y procesadas; azúcar añadida; sodio y grasa saturada.



*En las bases de referencias utilizadas para obtener el contenido de grasas trans
¹Excepto en los casos en los que había más de 3 alimentos con un gramaje igual

Figura 4. Proceso para la construcción de la variable de grasas trans para el índice MxAHEI.

Brevemente, López-Olmedo et al. (51), consideraron las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con las guías mexicanas para establecer puntajes mínimos y máximos de: grasas poliinsaturadas, grasas saturadas y azúcares añadidos; mientras que, el punto de corte para el consumo de sodio contempló una ingesta <2000 mg de Na al día (con base en revisiones sistemáticas y meta-análisis) (51).

En función del nutriente, alimento o grupo de alimentos, se calificó el cumplimiento sobre la adecuación o moderación de la ingesta en un rango de 0 a 15 puntos. Por ejemplo, se designó un máximo de 5 puntos para el grupo de granos integrales y cereales refinados. Se asignó un puntaje máximo de 10 al grupo de verduras, frutas enteras y legumbres, mientras que consideramos un puntaje máximo de 15 para los componentes de sodio y azúcares agregados. Se centró el consumo de todos los grupos de alimentos en 2,000 kcal, excepto para los ácidos grasos poliinsaturados, los azúcares añadidos y las grasas saturadas, para los que se consideró el porcentaje de la ingesta energética total. La puntuación total osciló entre 0 y 100, dónde la puntuación más alta se consideró una mayor calidad de la dieta (51). La operacionalización y sistema de puntuación del MxDQI se observa en la **Tabla II**.

Tabla II. Componentes y criterios de puntuación del Mexican Diet Quality Index (MxDQI)

N	Componente alimentario (porciones por día)	Puntos máximos	Criterio para el puntaje mínimo	Criterio para el puntaje máximo
<i>Adecuación</i>				
1	Verduras	10	0 porciones	≥3 porciones/2000 kcal
2	Frutas enteras	10	0 porciones	≥3 porciones/2000 kcal
3	Granos enteros	5	0 porciones	≥3 porciones/2000 kcal
4	Leguminosas	10	0 porciones	≥2 porciones/2000 kcal
5	Mariscos, aves o huevo	5	<1 porción/2000 kcal	≥
6	Lácteos bajos en grasa	5	0 porciones	≥3.5 porciones/2000 kcal
7	Grasa poliinsaturados*	5	<6% del total de ingesta de energía	>10% del total de ingesta de energía
<i>Moderación</i>				
8	Jugos 100% de fruta	5	>250 ml/2000 kcal	≤125 ml/2000 kcal
9	Granos refinados	5	>3 porciones/2000 kcal	≤1 porción/2000 kcal
10	Carne roja y procesada	5	>1.5 porciones/2000 kcal	≤0.5 porción/2000 kcal
11	Azúcar añadida	15	>10% del total de ingesta de energía	<5% del total de ingesta de energía
12	Sodio	15	2 g/2000 kcal	≤1.5 g/2000 kcal

13	Grasa saturada	5	>10% del total de ingesta de energía	<7% del total de ingesta de energía
Puntaje Total MxDQI		100	0	100

Adaptado de López-Olmedo et al., 2019.

*La grasa poliinsaturada no incluye grasas de cadena larga (n-3) (EPA + DHA).

‡2000 kcal = 8368 kJ.

Mexican Alternative Healthy Eating Index

Se calculó el MxAHEI, acorde a la metodología descrita por López-Olmedo (47), que incluye 12 grupos de alimentos y los segmenta en dos componentes: 1) *ingesta adecuada de*: verduras; frutas enteras; granos enteros; leguminosas; nueces y grasas poliinsaturadas, y 2) *ingesta moderada de*: bebidas azucaradas; carnes rojas y procesadas; sodio; grasas trans y alcohol (47). Sin embargo, para fines del presente estudio, se consideró la proporción de ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA)/grasa saturada, debido a que las mujeres en nuestra muestra reportaron consumir platillos cuyas preparaciones contenían ambos ácidos grasos. Los puntos de corte para el consumo de sodio difirieron de los criterios estipulados en el AHEI-2010, el cual utilizó la distribución en deciles de la población, por lo cual en el MxAHEI consideró el mismo punto de corte contemplado para el MxDQI (ingesta <2000 mg de Na al día). Otra consideración adicional es que para el tamaño de porciones se tomó en cuenta al Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (70), a diferencia del AHEI-2010 que consideró las guías para población estadounidense.

Se calificó el cumplimiento del índice con un rango de puntos de 0 a 9, dependiendo del nutriente, alimento o grupo de alimentos. Por ejemplo, se designó un máximo de 9 puntos para verduras, frutas, carnes rojas y procesadas; mientras que, se consideró un puntaje máximo de 5 para leguminosas y nueces. Al igual que para el MxDQI, se centró el consumo de todos los grupos de alimentos a 2,000 kcal, a excepción de los ácidos grasos poliinsaturados y la relación EPA+DHA/grasas saturadas y grasas trans, para las que se consideró el porcentaje de la ingesta total de energía. El rango de puntuación total del fue de 0 a 100, donde se clasificó como incumplimiento un puntaje de cero, mientras que la puntuación más alta se definió como una mayor calidad de la dieta (**Tabla III**).

Tabla III. Componentes y criterios de puntuación del Mexican Alternative Healthy Eating Index (MxAHEI)

N	Componente alimentario (porciones por día)	Puntos máximos	Criterio para el puntaje mínimo	Criterio para el puntaje máximo
<i>Adecuación</i>				
1	Verduras	9	0 porciones	≥5 porciones/2000 kcal
2	Frutas enteras	9	0 porciones	≥4 porciones/2000 kcal
3	Granos enteros	9	0 g	≥75 g/2000 kcal
4	Leguminosas	5	0 porciones	≥1 porción/2000 kcal
5	Nueces	5	0 porciones	≥1 porción/2000 kcal
6	Grasa poliinsaturada*	9	<2% de la ingesta total de energía	>10% de la ingesta total de energía
7	Proporción EPA-DHA/grasa saturada	9	<0.1	≥1
<i>Moderación</i>				
7	Bebidas endulzadas-azucaradas	9	≥1 porción	0 porciones/2000 kcal
8	Carne roja y procesada	9	≥1.5 porciones	0 porciones/2000 kcal
9	Sodio	9	>2 g	≤1.5 g/2000 kcal
10	Grasas trans	9	≥4% de la ingesta total de energía	≥0.5% de la ingesta total de energía
11	Alcohol	9	≥2.5 bebidas	0.5-1-5 bebidas/2000 kcal
Puntaje Total MxDQI		100	0	110

EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: docosahexaenoico

Adaptado de López-Olmedo et al., 2019.

*La grasa poliinsaturada no incluye grasas de cadena larga (n-3) (EPA + DHA).

‡2000 kcal = 8368 kJ.

Evaluación de la calidad del estilo de vida

Los índices de calidad del estilo de vida que se describen a continuación contemplaron distintos componentes identificados como potenciales factores de riesgo modificables para el desarrollo de CM.

Healthy Lifestyle Index Score

De acuerdo con la metodología descrita por McKenzie et al. (27), el HLIS contempló cinco componentes del estilo de vida: 1) dieta; 2) IMC; 3) actividad física; 4) consumo de alcohol y 5) consumo de tabaco. Debido a que el HLIS originalmente considera el componente dietario “a priori” basado en recomendaciones para países europeos, para efectos de este estudio, se utilizó el MxDQI (descrito anteriormente). El sistema de puntuación del HLIS consideró de 0 a 4 puntos para cada uno de los componentes, y se obtuvo una calificación final del índice de 0 a 20 puntos. La puntuación más alta

se identificó como un estilo de vida más saludable (27). Los detalles de la operacionalización del HLIS puede observarse en la **Tabla IV**.

Tabla IV. Componentes y criterios de puntuación del Healthy Lifestyle Index Score (HLIS).

Componente	Operacionalización	Puntaje
Patrón dietario: MxDQI	Quintil 1	0
	Quintil 2	1
	Quintil 3	2
	Quintil 4	3
	Quintil 5	4
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	Quintil 1	4
	Quintil 2	3
	Quintil 3	2
	Quintil 4	1
	Quintil 5	0
Actividad física (min/semana)	Quintil 1	0
	Quintil 2	1
	Quintil 3	2
	Quintil 4	3
	Quintil 5	4
Consumo de alcohol (bebidas por día)	Ninguno	4
	0.1–4.9 (g/día)	3
	5.0–9.9 (g/día)	2
	10.0–19.9 (g/día)	1
	>20 (g/día)	0
Consumo de tabaco	Nunca	4
	Ex fumador > 10 años	3
	Ex fumador ≤ 10 años	2
	Actual ≤ 15 cigarrillos/día	1
	Actual > 15 cigarrillos/día	0
Healthy Lifestyle Index Score		0-20

Fuente: McKenzie et al., 2015.

Healthy Behavior Index

El HBI se calculó de acuerdo a la metodología descrita por Heitz et al., (71). Para la construcción de este índice fueron incluidas las siguientes variables: 1) consumo de tabaco; 2) IMC; 3) índice cintura-cadera, 4) consumo de alcohol, 5) patrón dietario, 6) actividad física vigorosa. Para este caso, el HBI considera un patrón dietario

“Occidentalizado” evaluado de manera “*a posteriori*”; el cual fue derivado previamente por nuestro equipo de trabajo y que está caracterizado principalmente por el consumo de: carne rojas, cereales refinados, grasa saturada, consumo de bebidas azucaradas, y productos lácteos ricos en grasas y azucarados (72). Para evaluar el cumplimiento al HBI, se le asignó a cada componente de 0 a 2 puntos, obteniendo un puntaje total entre 0 a 12, en donde las puntuaciones más altas se consideraron como un estilo de vida más sano (71) (**Tabla V**).

Tabla V. Componentes y criterios de puntuación del Healthy Behavior Index (HBI)

Componente	Operacionalización	Puntaje
Consumo de tabaco	Nunca	2
	Ex fumador	1
	Actual	0
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	Normal <25	2
	Sobrepeso 25–30	1
	Obesidad \geq 30	0
Índice Cintura-Cadera (cm)	<0.775	2
	0.775–0.84	1
	\geq 0.84	0
Consumo de alcohol (bebidas por día)	\leq 0.5	2
	0.5–1	1
	>1	0
Patrón dietario: “Western”.	Tercil 1	2
	Tercil 2	1
	Tercil 3	0
Actividad física vigorosa (min/semana)	>75	2
	\leq 75	1
	Ninguno	0
Healthy Behavior Index		0-12

Fuente: Adaptado de Heitz et al., 2018.

Medición de otras variables

Antropometría

Se midió el peso en kilogramos (kg) y la talla en metros (m²), utilizando procedimientos estandarizados (58). El IMC se calculó como el peso en kg sobre la talla en metros al cuadrado (kg/m²).

Características sociodemográficas

En las entrevistas se indagó sobre la siguiente información de cada una de las participantes: historial reproductivo; características sociodemográficas como la edad, escolaridad como proxy de nivel socioeconómico; estado civil; ocupación, derechohabiencia, entre otras.

Índice Acumulativo de Exposición a Estrógenos

Con base en la información sobre el historial reproductivo, Rojas-Lima y cols., construyeron un índice para evaluar los años acumulados de exposición a estrógenos endógenos en la misma muestra de estudio de este trabajo de tesis (73). Para las mujeres en estado postmenopáusico se estimaron los años de exposición a estrógenos endógenos como la diferencia en años de la edad de la menopausia menos la edad de la menarca. Mientras que, para las mujeres pre-menopáusicas, se consideró como la diferencia entre la edad al momento del estudio menos la edad de la menarca; a dicha diferencia se le restó el número de embarazos y la duración de la lactancia en años (73).

Cálculo del poder estadístico

Cálculo de poder para la muestra total

Para el presente trabajo, el poder estadístico se determinó a través de estimaciones post hoc con el tamaño de muestra de todas aquellas participantes que tuvieron información completa para la muestra de orina del estudio original (1,016 casos y 1,028 controles), ver **Tabla VI**. Se consideró una probabilidad basal de CM de 40.5 por cada 100,000 mujeres mexicanas (0.000405), de acuerdo al GLOBOCAN, 2020 (1) y se plantearon distintos escenarios para determinar el poder que se alcanzaría

considerando diferentes proporciones de la exposición (calidad del estilo de vida como factor protector) en los controles, así como razones de momios citadas previamente en la literatura (**Tabla VII**).

Cálculo de poder para la muestra por subtipo molecular

De igual forma, se estimó el poder estadístico para los diferentes subtipos moleculares de CM Luminal, HER2- y TN (**Tabla VII**). Se consideraron diversos valores de razones de momios como resultado de la comparación de la categoría más alta de cumplimiento a los índices de calidad del estilo de vida, en comparación con la categoría más baja. El cálculo de poder fue realizado mediante el programa Power® versión 3 (National Cancer Institute, ComponentOne LLC) (74). En el **Anexo 1** se puede observar gráficamente el cálculo de poder para la muestra total y los subtipos moleculares.

Tabla VI. Razón de momios reportada por diversos autores, considerados para el cálculo de poder estadístico de los índices del estilo de vida. Muestra total de casos y controles y cáncer de mama por subtipo molecular

Tamaño de muestra del estudio original de casos y controles (López-Carrillo, 2014)	Casos		Controles		Referencias		
	Autor	Razón de momios*	Factor				
Cáncer de mama	Muestra total	1016	1028		Sánchez-Zamorano, 2011	0.50	Protector
		1016	1028		McKenzie, 2014	0.69	Protector
Subtipo molecular	ER+	509	509		Romaguera, 2017	0.84	Protector
	HER2+	289	289		Romaguera, 2017	0.57	Protector
	HER2+	117	117		Romaguera, 2017	0.57	Protector
	Triple negativo	103	103		Romaguera, 2017	0.89	Protector

ER: Receptor Estrógeno +; HER2+: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; TN: Triple negativo.
*Razones de momios para la comparación entre la categoría más alta vs. categoría más baja de adherencia a los índices de calidad del estilo de vida.

Tabla VII. Estimación del poder estadístico bajo porcentajes hipotéticos de exposición en los controles y distintos escenarios de RM, con el programa Power®, National Cancer Institute.

	Casos	Controles	RM	Probabilidad de exposición en controles			
				P20%	P30%	P40%	P50%
a) Muestra total¹	1016	1028					
			0.9	0.103	0.195	0.214	0.220
			0.7	0.609	0.967	0.979	0.979
			0.5	0.981	1.000	1.000	1.000
			0.3	1.000	1.000	1.000	1.000
Subtipo molecular							
b) ER+²	289	289					
			0.9	0.074	0.085	0.091	0.092
			0.7	0.436	0.526	0.566	0.568
			0.5	0.954	0.981	0.986	0.984
			0.3	1.000	1.000	1.000	1.000
c) HER2+³	117	117					
			0.9	0.051	0.056	0.059	0.060
			0.7	0.207	0.250	0.271	0.272
			0.5	0.632	0.723	0.750	0.737
			0.3	0.989	0.995	0.995	0.992
d) TN⁴	103	103					
			0.9	0.049	0.054	0.056	0.057
			0.7	0.187	0.225	0.244	0.245
			0.5	0.582	0.668	0.695	0.682
			0.3	0.978	0.989	0.990	0.984

1. Probabilidad basal de cáncer de mama en México: 40.5 por cada 100,000: 0.000405, N=1016 casos, 1028 controles

2. Probabilidad basal de cáncer de mama NCI, USA: 88.1 por cada 100,000 casos de cáncer de mama: 0.000881 n=289 casos, 289 controles

3. Probabilidad basal de cáncer de mama NCI, USA: 5.5 por cada 100,000 casos de cáncer de mama: 0.000055; n=117 casos, 117 controles

4. Probabilidad basal de cáncer de mama NCI, USA: 13.1 por cada 100,000 casos de cáncer de mama: 0.000131; n=103 casos, 103 controles

RM: Razón de momios; ER+: receptor de estrógeno positivo; HER2+: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TN: Triple negativo; P20%: proporción de 20% de exposición en los controles; P30%: proporción de 30% de exposición en los controles; P40%: proporción de 40% de exposición en los controles y P50%: proporción de 50% de exposición en los controles.

Análisis estadístico

Comparación de covariables

Se realizó un análisis exploratorio para evaluar la distribución de las variables y determinar el tipo de pruebas estadísticas a utilizar. Para la comparación de covariables entre factores conocidos de CM, como variables reproductivas, además de características sociodemográficas entre casos y controles, se utilizó la prueba t-Student, en el caso de las variables continuas; mientras que, en las variables categóricas, se usó la prueba Chi cuadrada.

Construcción de los índices

Calidad de la dieta. Los índices MxDQI y MxAHEI fueron construidos “a priori” (51), las variables fueron operacionalizadas como se indicó en las **Tablas II y III**.

Calidad del estilo de vida. Los dos índices de calidad del estilo de vida se construyeron con un abordaje “a priori”, exceptuando el componente de la dieta, ya que el índice HBI utilizó la metodología “a posteriori” para la derivación del patrón “Occidentalizado” (**Tablas IV y V**). Para ello, se utilizó un análisis factorial, en dónde se estandarizó a puntaje Z el porcentaje de la ingesta total de energía, obtenida de cada grupo de alimentos para generar los patrones dietarios, así como para las cargas factoriales. Se consideró un punto de corte del eigen-valor >1.5 para para conservar aquellos factores por encima de dicha cifra, con el objetivo de mantener la interpretabilidad. Para la determinación de factores, se contempló un subconjunto 4 grupos de alimentos que tuvieran una carga absoluta -20 , o 0.20 . Para aquellos grupos de alimentos que presentaron una carga 0.20 en más de un patrón, únicamente se considerará el patrón cuya carga fuera la más alta. Para evaluar las correlaciones entre las variables se utilizó prueba de esfericidad de Bartlett, con un valor $P=0.10$ (75).

Comparación de diferencias para los índices entre casos y controles

Se realizó una prueba de t-Student para determinar las diferencias entre los casos y controles para el puntaje total y para cada uno de los componentes de los índices de calidad de la dieta (MxDQI y MxAHEI) y del del estilo de vida (HLIS y HBI).

Estimación de la asociación entre los índices y CM, controlando por covariables

Calidad de la dieta. Para determinar la asociación entre el CM y CM por subtipo molecular (ambas como variables binarias), y el puntaje de los índices de calidad de la dieta: 1) MxDQI y 2) MxAHEI (como variables categóricas en terciles) y en su forma continua para evaluar la tendencia lineal, se utilizaron modelos de regresión logística no condicional múltiple. Se ajustó por variables seleccionadas “a priori”: edad (años) e índice de estrógenos (años), así como por variables identificadas por el Gráfico

Acíclico Directo (DAG) (76) (**Figuras 6 y 7**): actividad física (minutos por semana), consumo de cigarrillos (cigarrillos/día), escolaridad (años) y consumo de alcohol (g/día) (este último considerado únicamente para el MxDQI). Se utilizó el modelo de densidad de nutrientes para ajustar por energía (77), estandarizando ambos índices a 2000 kcal, excepto para grasas poliinsaturadas, azúcares añadidos, grasas saturadas y grasas trans, en el que se usó el porcentaje de ingesta de energía.

Modelo 1 y 2 para los índices de calidad de la dieta (categórico)

$$\text{Log} \left[\frac{p}{1-p} \right] = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_n X_n$$

dónde:

β_0 = Coeficiente de regresión cuando todas las variables independientes valen cero.

p = Probabilidad de tener cáncer de mama.

β_1 = Coeficiente de regresión asociado a la variable explicativa X_1 .

X_1 = Variable de exposición (Índices de calidad de la dieta: **MxDQI** o **MxAHEI**).

β_n = Coeficientes de regresión asociados a las variables explicativas de ajuste X_n .

X_n = Variables explicativas de ajuste (edad, educación, índice estrogénico, consumo de tabaco, consumo alcohol, actividad física y energía [solo para el MxAHEI]).

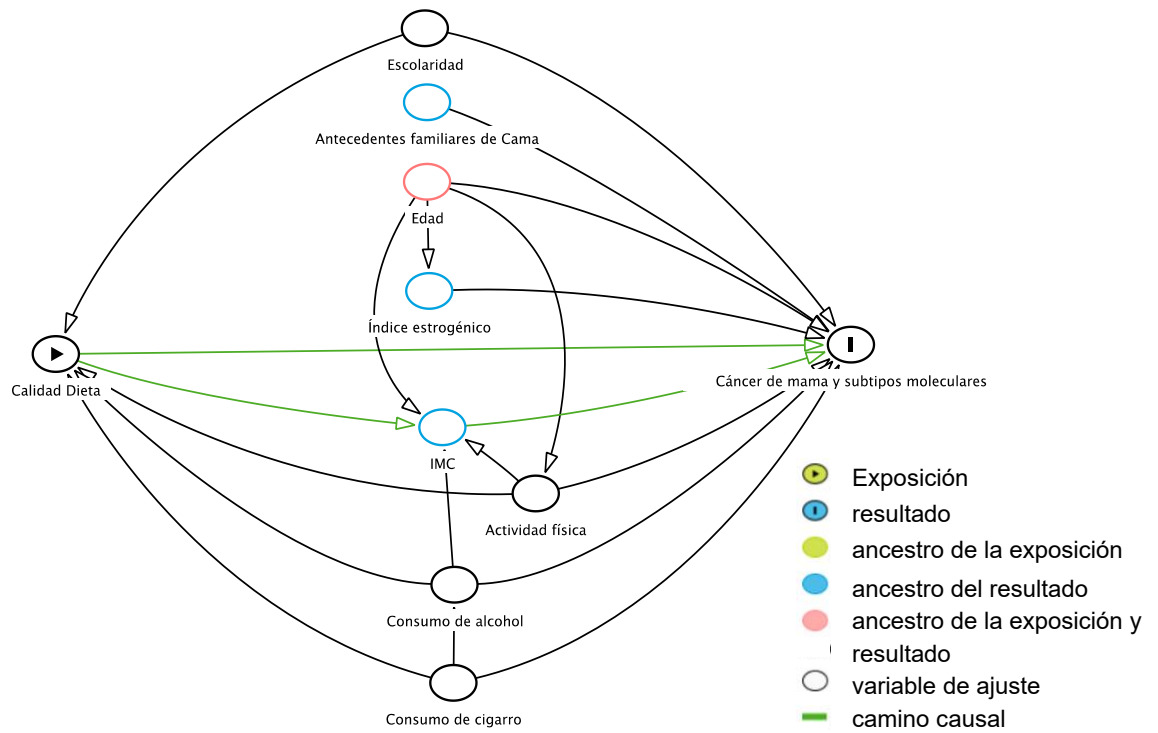


Figura 6. Gráfico acíclico dirigido para la relación entre el cáncer de mama y el MxDQI.

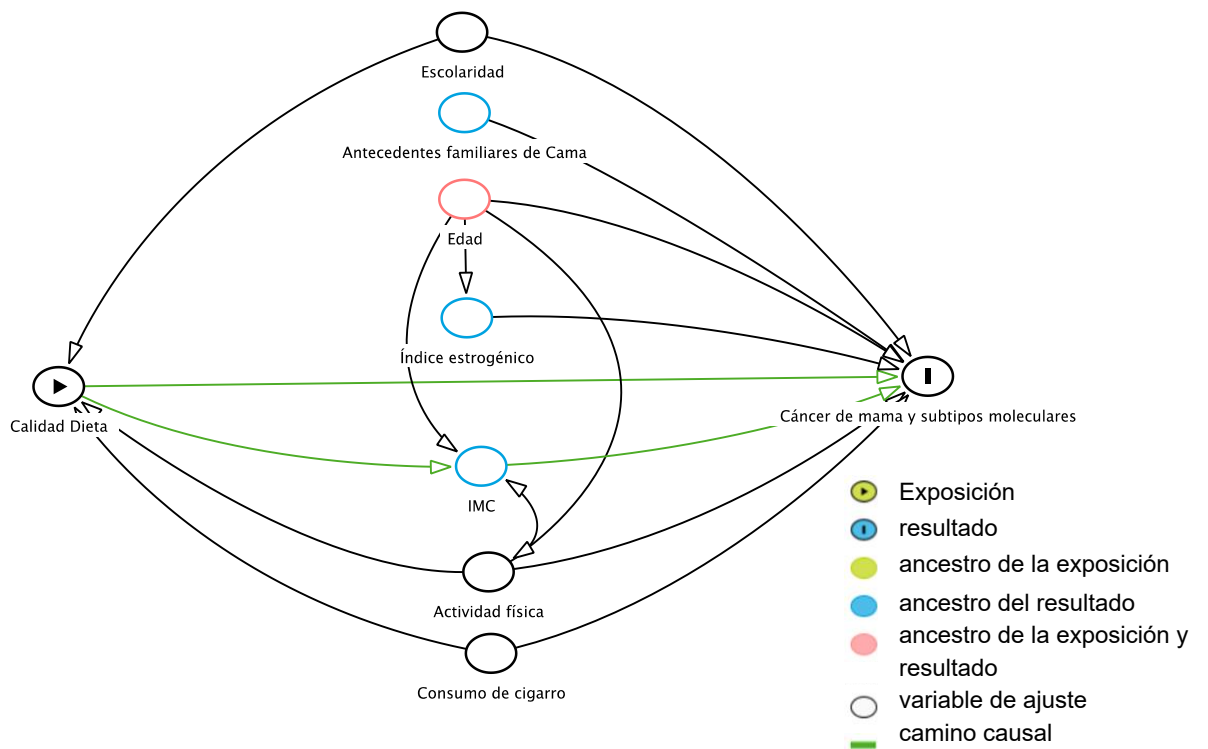


Figura 7. Gráfico acíclico dirigido para la relación entre el cáncer de mama y el MxAHEI.

Calidad del estilo de vida. Para estimar la asociación entre los índices de estilo de vida saludables con el CM y los subtipos moleculares, se utilizaron modelos de regresión logística no condicional múltiple. Se consideró el puntaje de los índices en terciles, de acuerdo con la distribución de los controles y se evaluó la tendencia lineal usando su forma continua. Como variables de ajuste para ambos índices, se seleccionó "a priori" a la edad (años) y al índice estrogénico (años); además, se incluyeron las siguientes variables identificadas mediante el DAG (**Figura 8 y 9**) (76): educación (años) para el HLIS, y educación, edad y energía total para el HBI. Previamente, nuestro grupo de trabajo derivó dos patrones dietarios "a posteriori" en esta población de estudio: el patrón "Occidental" y el patrón "Prudente"; dado que el HBI incluye el patrón "Occidental" como componente dietario, nosotros consideramos el modelo de partición de energía, ajustando por el patrón "Prudente".

Modelo 3 y 4 para los índices de calidad del estilo de vida (categórico)

$$\text{Log} \left[\frac{p}{1-p} \right] = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_n X_n$$

dónde:

β_0 = Coeficiente de regresión cuando todas las variables independientes valen cero.

p = Probabilidad de tener cáncer de mama.

β_1 = Coeficiente de regresión asociado a la variable explicativa X_1 .

X_1 = Variable de exposición (Índices de calidad de estilo de vida: **HLIS** y **HBI**).

β_n = Coeficientes de regresión asociados a las variables explicativas de ajuste X_n .

X_n = Variables explicativas de ajuste (edad, educación, índice estrogénico y energía [para el HBI]).

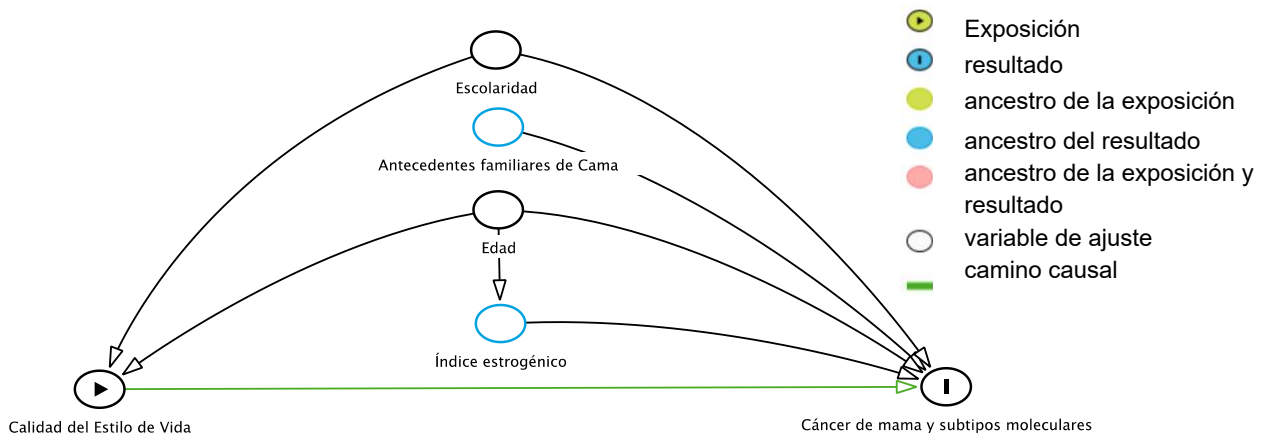


Figura 8. Gráfico acíclico dirigido para la relación entre el cáncer de mama y el HLIS.

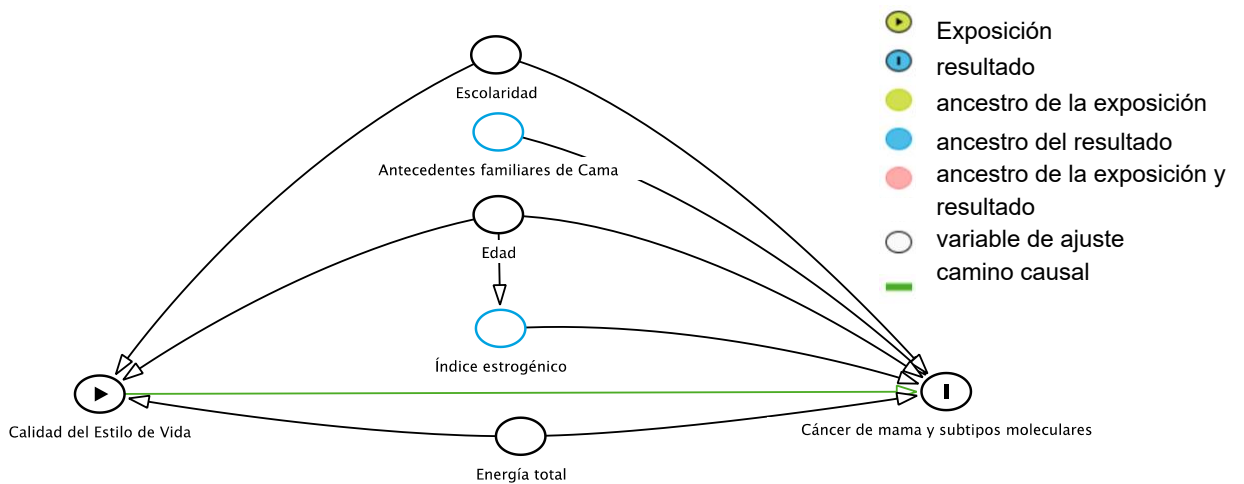


Figura 8. Gráfico acíclico dirigido para la relación entre el cáncer de mama y el HBI.

Se utilizó un nivel de significancia <0.05 como criterio para indicar significancia estadística. Los datos se mostraron como medias y desviaciones estándar. Los análisis estadísticos se efectuaron en el paquete estadístico STATA 17 (StataCorp versión 17, College Station, Texas USA).

RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados de la presente investigación, divididos en tres artículos titulados:

Artículo 1

Lifestyle quality indices and female breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. (Publicado)

Artículo 2

Diet quality indices are associated with breast cancer by molecular subtypes in Mexican women. (Enviado)

Artículo 3

Healthy lifestyle indices are associated with breast cancer by molecular subtypes in Mexican women. (Draft)

Review

Lifestyle Quality Indices and Female Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis



Brianda I. Armenta-Guirado^{1,2}, Alejandra González-Rocha¹, Ángel Mérida-Ortega³,
Lizbeth López-Carrillo³, Edgar Denova-Gutiérrez^{1,*}

¹ Center for Research in Nutrition and Health, National Institute of Public Health, Cuernavaca, Mexico; ² Department of Health Sciences, University of Sonora, México; ³ Center of Population Health Research, National Institute of Public Health, Cuernavaca, Mexico

ABSTRACT

Breast cancer (BC) poses an important burden of disease, which probably could be reduced by adopting healthy lifestyles like healthy body weight, healthy diet, and physical activity, among others. Many studies have reported that adherence to healthy lifestyles may decrease BC risk. The main objective of this study was to estimate a summary association of studies evaluating a healthy lifestyle index and BC risk. A systematic review and meta-analysis following the Cochrane methodology were carried out. Observational studies, including healthy lifestyle indices and their association with BC, were searched from 4 databases. For the meta-analysis, random-effects model was used to evaluate overall BC risk, BC by molecular subtype and menopausal status. Thirty-one studies were included in the systematic review, and 29 studies in the meta-analysis. When the highest vs. the lowest category to a healthy lifestyle index were compared, the study identified a 20% risk reduction for BC in prospective studies (hazard ratio [HR] 0.80 95% CI: 0.78, 0.83) and an odds ratio (OR) of 0.74 (95% CI: 0.63, 0.86) for retrospective studies. The inverse association remained statistically significant when stratified by menopausal status, except for premenopausal BC in prospective studies. Furthermore, an inverse association was found for molecular subtypes estrogen receptor (ER+)/progesterone receptor (PR+): HR = 0.68 (95%CI: 0.63, 0.73), ER+/PR-: HR = 0.78 (95% CI: 0.67, 0.90) and ER-/PR-: HR = 0.77 (95% CI: 0.64, 0.92). Most studies scored at a low risk of bias and a moderate score for the certainty of the evidence. Adherence to a healthy lifestyle reduces the risk of BC, regardless of its molecular subtypes, which should be considered a priority to generate recommendations for BC prevention at a population level.

International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) ID: CRD42021267759.

Keywords: Healthy lifestyle indices, BC, female, molecular subtype, menopausal status, systematic review, meta-analysis

Statement of Significance

To our knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis to assess adherence to a healthy lifestyle index and its association with female BC, especially considering the menopausal status and molecular subtype.

Abbreviations used: AICR, American Institute for Cancer Research; BC, breast cancer; EGF, Epidermal Growth Factor; ER, estrogen receptor; ERβ, estrogen receptor beta; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; MesH, Medical Subject Headings; N, number; PR, progesterone receptor; PROSPERO, International Prospective Register of Systematic Reviews; REML, random effects model by restricted maximum likelihood; SHBG, sex hormone-binding globulin; TN, triple-negative; WCRF, World Cancer Research Fund.

* Corresponding author. Center for Research in Nutrition and Health. National Institute of Public Health. Av. Universidad #655, Col. Sta Maria Ahuacatitlán, Cuernavaca, Mexico. *E-mail address:* edgar.denova@insp.mx (E. Denova-Gutiérrez).

<https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.04.007>

Received 31 October 2022; Received in revised form 14 March 2023; Accepted 18 April 2023; Available online 20 April 2023

2161-8313/© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of American Society for Nutrition. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

In women, breast cancer (BC) is an important public health issue, being the most common type of cancer and the leading cause of cancer deaths worldwide [1,2]. An estimated increase of approximately 33.8% in incident cases is expected by 2040 [3]. According to global data, 645,000 premenopausal and 1.4 million postmenopausal BC cases were reported in 2018, with a higher burden of premenopausal cases observed in low- and middle-income countries than in high-income countries [4]. Although there are no worldwide incidence rates for BC molecular subtypes, some countries have information from national records. For example, in the United States, the following percentages are observed: 72.6% for luminal A (estrogen receptor + (ER+), progesterone receptor + (PR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [ER+/PR+]), 11.2% for luminal B (estrogen receptor +, progesterone receptor -, human epidermal growth factor receptor 2 +/- [ER+/PR-]), 4.8% for HER2+, and 11.3% for triple-negative (TN) [5]. In other countries such as Mexico, there are studies that show a percentage distribution for molecular subtypes: luminal A of 43.8%, luminal B at 52.2%, HER2+ at 14.8%, and TN 22.9% in women older than 40 y [6].

Traditional behavioral risk factors such as; unhealthy body mass index (BMI), poor diets, excess alcohol, tobacco consumption, and physical inactivity have been associated with BC risk [4]. However, the combination of these factors as a lifestyle pattern may influence BC risk more than each isolated factor.

The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) and the American Cancer Society (ACS) have published guidelines focused on improving modifiable risk profiles like a normal range of BMI, being physically active, eating mostly plant foods, limiting the intake of red meat, alcohol, energy-dense foods while also avoiding processed meat, and soft drinks [7,8].

According to the previous information, the utilization of a score that represents a healthy lifestyle based on multiple aspects, including; a normal BMI, low alcohol intake, no tobacco use, being physically active, adhering to various aspects of a healthy diet such as the intake of fruits and vegetables, whole grains, and avoiding processed red meat (measured as a dietary pattern), would allow for the investigation of overall behavior patterns [9–16].

Multiple studies have developed similar scores in different settings and have evaluated their association with BC [17–25], emphasizing the importance of adopting a healthy lifestyle pattern for BC prevention rather than focusing on individual factors. Although there is a review evaluating the relationship between different types of cancer, including BC, and lifestyle [26], to our knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis to assess adherence to a healthy lifestyle index and its association with female BC at global level, especially considering the menopausal status and molecular subtype.

Thus, the main objective of our study was to systematically review and carry out a meta-analysis of the published literature reporting associations between a healthy lifestyle index and BC risk. In addition, an evaluation of the association between a healthy lifestyle index and BC by menopausal status and molecular subtype was conducted.

Methods

This systematic review was conducted following the Cochrane Handbook for Systematic Reviews [27] and the Conducting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies of Etiology (COSMOS-E) [28]. The protocol was published in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), ID: CRD42021267759.

Criteria for considering studies in this review

Type of studies

Prospective studies (cohort, case-cohort, and nested case-control studies) and retrospective studies (population-based case-control studies and hospital-based case-control studies) published from January 2000 to February 2022 were included. Comments, letters to the editor, clinical trials, or those reports that studied BC in animals were excluded. Additionally, we did not use the statistical power that the original studies reported as an inclusion/exclusion criterion for this work.

Types of participants

Studies including women aged ≥ 20 y without a history of BC were selected for the control group. Studies reporting a histopathological diagnosis of BC or one confirmed by a self-report were included as cases.

Types of exposure

Prospective and retrospective studies reporting a healthy lifestyle score were included.

Types of outcomes

The primary outcome was the association with BC, and the secondary outcome was the association with BC by menopausal status and molecular subtypes. Studies were excluded when they did not report measurements of association [i.e., HR, OR, or RR] and 95% CI, or when studies only evaluated BC mortality, cancer recurrence, survival rates, or assessed single components of lifestyle.

Electronic searches

A search strategy was designed with Medical Subject Headings (MeSH) terms such as: “breast neoplasm,” “healthy lifestyle,” and “healthy lifestyle index.” The search was conducted in November 2021 and updated in February 2022 using 4 databases: PubMed, LILACS, CINAHL, and ScienceDirect. The detailed search strategy used per database is reported in [Supplementary Table 1](#).

Reference list scanning

To exhaust our search and reduce publication bias, we examined a reference list of other reviews related to our topic in terms of healthy lifestyle indices, general cancer that include a sub-analysis on BC, and the list of the included studies.

Selection of studies

Two authors (BA-G and AG-R) screened titles and abstracts independently to identify relevant studies. In the first step, duplicates were removed, then titles and abstracts were screened, and finally, the full texts of the remaining studies were systematically examined to evaluate compliance with our inclusion and

exclusion criteria (BA-G and AG-R). When there were disagreements, the participation of a third reviewer was required to make the final decision (ED-G). The study selection process is described in Figure 1.

Data extraction and management

The information was extracted by 2 authors (BA-G and AG-R) based on the Population, Exposure, Comparison, and Outcome (PECO) research question. First, the characteristics of the study, such as author, publication year, and country, were extracted. Then, the *population* information was identified—sample size, age of participants, number of cases, BC type, information about molecular subtype, menopausal status, and study design. For *exposure* and *comparison*, characteristics regarding the type, number, and components of indices (diet, physical activity, tobacco consumption, alcohol consumption, BMI, nutritional supplements use, and breastfeeding) and adjustment for potential confounders. The outcomes were organized by type of design, prospective or retrospective; molecular subtype (estrogen receptor (ER)+/ progesterone receptor (PR)+, ER+/ PR-, ER-/PR-, HER2+, HER2-, and TN), and menopausal status (premenopausal and postmenopausal). The association estimates (HR, RR, or OR) and their corresponding 95% CIs were considered for the highest vs. lowest category for all comparisons between groups and were only included in multivariate-adjusted models.

Methodological quality assessment

An adaptation of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) tool was used to assess the quality of the included studies [29]. This was evaluated in duplicate, independently, and then discussed

by 2 authors (BA and AG-R). When there were discrepancies, 2 more experienced authors in cohort and case-control studies made the final decision (ED-G and LL-C) and supervised the judgments. For prospective studies, the domains evaluated were: 1) selection: representativeness of the exposed cohort, selection of the nonexposed cohort, ascertainment of exposure, demonstration that outcome of interest was not present at the beginning of the study; 2) comparability: comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounder, and 3) outcome: assessment of outcome, was follow-up long enough for outcomes to occur (10 y minimum, based on evidence from epidemiological studies), adequacy of follow-up of cohorts. The quality was classified according to the total number of stars achieved; good: 9–7 stars, fair: 6–5 stars, and poor: ≤4 stars.

For retrospective studies, the domains evaluated were: 1) selection: whether the case definition was adequate, representativeness of the cases, selection of controls, the definition of controls; 2) comparability: comparability of cases and controls based on the design or analysis; and 3) outcome: ascertainment of exposure, the same method of ascertainment for cases and controls. The quality was classified according to the total number of stars achieved: good (8-7 stars), fair (6-5 stars), and poor (≤4 stars).

The “nonresponse rate” section for retrospective studies of the original NOS tool was removed. This is because the presence of the same nonresponse rate in the comparison groups does not ensure the absence of bias but rather the nonresponse rate according to the exposure-outcome combinations [30]. The graphical summary was performed with the Review Manager 5.4 software [31].

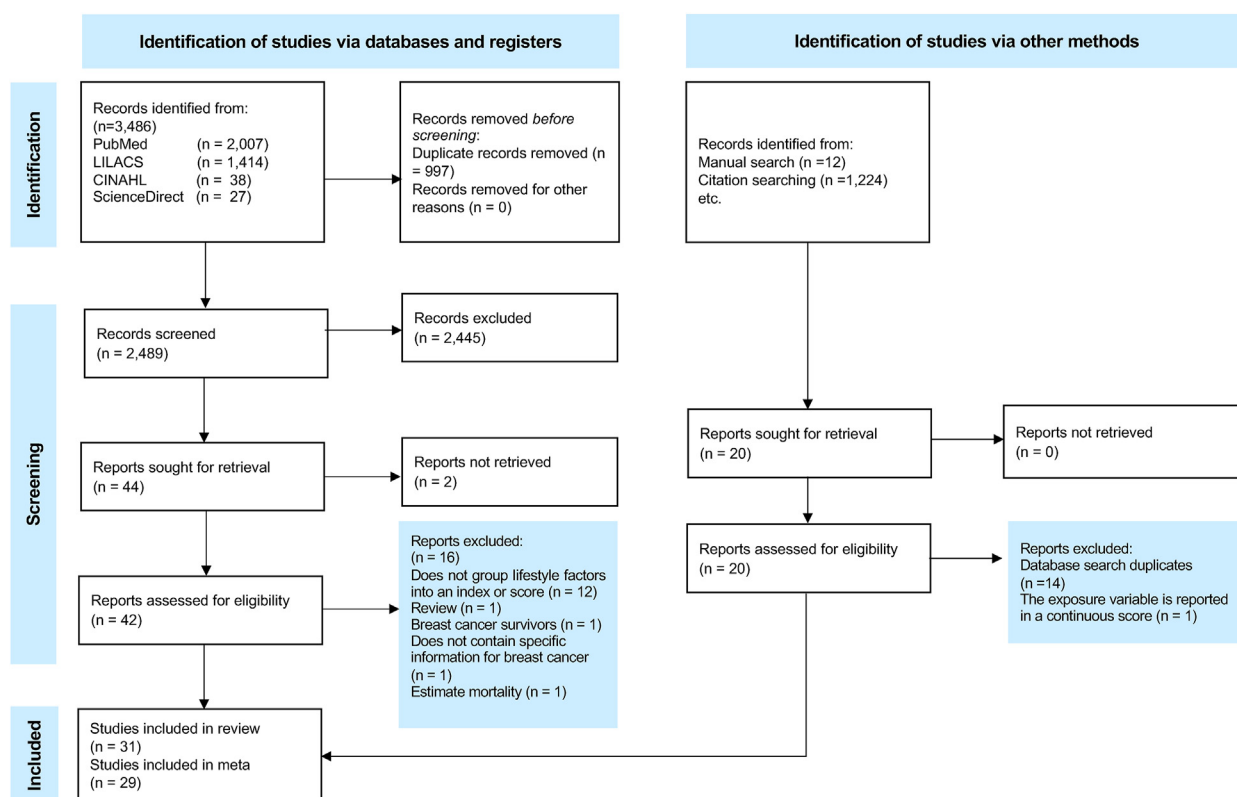


FIGURE 1. PRISMA flow chart for literature search and study selection process for inclusion in systematic review and meta-analysis of lifestyle quality indices and BC.

Meta-Analysis

Measurement of the association

Studies with a measurement of the association, such as OR, RR, or HR, and its confidence interval (95% CI) were included. The magnitude of the association was considered based on the comparison of the highest category to the indices (considered as a healthier lifestyle), compared with the lowest category (less healthy lifestyle). The statistical analyses were carried out using the random effects model by the restricted maximum likelihood (REML) technique. Statistical analyses were stratified as follows by epidemiological design for overall BC; by menopausal status in prospective and retrospective studies, respectively; and by molecular subtype, regardless studies design. To assess heterogeneity, the statistical inconsistency index (I^2) was considered, ranging from 0 to 100%. To observe the magnitude of the association across the studies, forest plots with 95% CI were generated.

Publication bias

The risk of publication bias was assessed using funnel plots, stratifying by study design, menopausal status, and molecular subtype.

Sensitivity analysis

The following sensitivity analyses were performed, 1) studies that included a healthy lifestyle index based on the WCRF/AICR and/or ACS guidelines for cancer prevention, 2) studies that accounted for greater weight in the main analysis were excluded, and 3) studies that included the 5 most used variables in the indices (diet, physical activity, alcohol consumption, smoking, and BMI).

All analyses were performed with the STATA 17.0 (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC) software.

Certainty of Evidence

The certainty of the evidence from the meta-analysis was performed according to the guidelines of the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) [32]. The GRADE framework classifies the quality of the evidence into 4 categories 1) high quality, further research is very unlikely to change our confidence in the magnitude of the estimated association; 2) moderate quality, further research is likely to have an important impact on our confidence in the magnitude of the estimated association and may change it; 3) low quality, further research is very likely to have an important impact on our confidence in the magnitude of the estimated association and is likely to change it; 4) very low quality, any estimate of association is very uncertain [33]. This evaluation was conducted using the software GRADE Pro Version 3.6 [34].

Results

A total of 3,486 published studies were identified from databases, and 42 publications met the inclusion criteria. Sixteen publications were excluded because lifestyle factors were not grouped using an index or score ($n = 12$). Additionally, 5 studies were retrieved from the reference list scanning and met the inclusion criteria. Therefore, 31 publications were finally included in the systematic review (Figure 1), of which 24 were

prospective studies: 21 cohort studies [10,11,13,17,19–22, 35–47], one case-cohort study [48], and 2 nested case-control studies [12,49]. Seven studies were retrospective with a case-control design: 6 population-based case-control studies [14–16,18,23,25] and one hospital-based case-control study [24] (Table).

Healthy lifestyle index characteristics

Fourteen prospective studies were based on the WCRF/AICR guidelines, either in its 2007 or 2018 version. Five prospective studies follow the ACS-2006 or 2012 guidelines [12,17,20,41, 43], and the remaining studies considered other healthy lifestyle recommendation guidelines or were not based on specific guidelines but instead contemplated local evidence-based recommendations for cancer prevention [19,42,46,48–50]. For retrospective studies, 3 of them were based on the WCRF/AICR-2007 guidelines [14–16], and the remaining 4 considered a combination of different evidence-based cancer prevention guidelines [18, 23–25]. The main components included in the indices were: diet, physical activity, alcohol consumption, and BMI, followed by tobacco consumption, supplements use, and breastfeeding. Most of the prospective studies included 5 variables in the index [17,19,43,44,46,48,50]: diet, physical activity, alcohol and tobacco consumption, and BMI, whereas most of the retrospective studies included between 5 [15,16] and 6 [18,51] variables in the index: diet, physical activity, alcohol consumption, BMI, breastfeeding and/or supplement use (Table).

Dietary patterns

All healthy lifestyle indices included diet as a variable, except for the study of Lofterød et al. 2020 [36]. For diet quality assessment, 28 studies [10,11,20–23,35,38–42,12,43–48,50,51, 13–19] used an "a priori" approach, whereas only 2 studies used "a posteriori" methodology [25,49]. In general, the dietary patterns within the lifestyle indices were composed as follows: eat a diet rich in whole grains, fruits, vegetables, legumes, low-fat dairy products, and polyunsaturated fats; reduce the consumption of fast food, salt, and salt-preserved foods, red and processed meats, limit the consumption of energy-dense foods, saturated fats and avoid sugars and sugary drinks.

Healthy lifestyle indices and BC

Seven prospective studies showed an inverse statistically significant association between a greater adherence to healthy lifestyle indices and BC overall [12,13,17,19,20,35,40], data oscillated from an HR of 0.49 (95% CI: 0.35,0.70) to an HR of 0.84 (95% CI: 0.78,0.90). Five retrospective studies provided information on the overall association of lifestyle indices and BC [14–16,23,24]; 4 of these studies observed a statistically significant inverse association, with an OR ranging from 0.15 (95% CI: 0.07, 0.32) to 0.76 (95% CI: 0.63, 0.92) (Table).

Healthy lifestyle indices and BC by menopausal status

Fourteen prospective studies provided information regarding menopausal status [10,11,19,21,22,38,41,44,46–50]. Only one of these [10] found a statistically significant inverse association between a healthy lifestyle index and BC in premenopausal women (HR = 0.78, 95% CI: 0.64, 0.94), whereas 11 studies [10, 11,22,38,41,44,46–50] found an inverse and significant

TABLE
 Characteristics of prospective and retrospective studies included in a systematic review of lifestyle quality indices and BC

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Prospective studies									
Arthur, 2018 USA	131,833 Cases: 63 (57,69) y Noncases: 63 (57,68) y	8,168	Healthy lifestyle index (HLL)	1. Diet: a priori 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI	NA	ER+/PR+ HR = 0.63 (95% CI: 0.57, 0.69) ER+/PR- HR = 0.92 (95% CI: 0.74, 1.14) ER-/PR- HR = 0.86 (95% CI: 0.69, 1.09) HER2+ HR = 0.70 (95% CI: 0.55, 0.90) HER2- HR = 0.67 (95% CI: 0.06, 0.73) TN HR = 0.78 (95% CI: 0.58, 1.07)	Postmenopausal: HR = 0.70 (95% CI: 0.64, 0.76)	Age at entry, ethnicity, height, education, family history of BC in first-degree relative, age at menarche, parity, breastfeeding, history of mammograms, age at menopause, hormone replacement therapy use, oral contraceptive use, history of benign breast disease, nonalcohol energy intake; for the stratified analyses, the models included all these variables except the stratification variable.	Good ★★★★ ★★★★
Arthur, 2018 Canada	131,833 67 (59-75) y	410	Healthy lifestyle index (HLL) score	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI	NA	NA	Postmenopausal: HR = 0.70 (95% CI: 0.53, 0.93)	Education, nonalcohol energy intake, age at menarche, parity, breastfeeding, menopausal status, HRT use ever, oral contraceptive use, family history of BC in a first-degree relative. When the individual components were included as the main exposures, the models were also adjusted for diet, alcohol,	Good ★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Arthur, 2020 England	146,326 Premenopausal: Cases: 46 (43,48) y Noncases: 45 (43-49) y Postmenopausal Cases: 61 (58,64) y Noncases: 61 (56,64) y	3,422	Healthy Lifestyle Index (HLI) based on WCRF/AICR 2018	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI: postmenopausal women only 6. WC: postmenopausal women only	NA	NA	Premenopausal: HR = 0.78 (95% CI: 0.64, 0.94) Postmenopausal: HR = 0.69 (95% CI: 0.63, 0.77)	physical activity, BMI, smoking, unless included as the main exposure. Age at recruitment, socioeconomic status, age at menarche, parity, age at first live birth, ever use of hormone replacement therapy (postmenopausal women only), ever use of oral contraceptives, history of mammograms, age at menopause (postmenopausal women only), family history of BC, BMI (premenopausal women only), the first 5 genetic principal components genotyping batch, as well as PRS and HLI, unless (for the latter 2 variables).	Good ★★★★★★
Barrios- Rodríguez, 2020 Spain	10,930 0,7 points: 35.0 ± 10.6 y ≤3 points: 32.0 ±8.9 y 3, ≤5 points: 34.6 ±10.3 y >5 points: 39.9 ±11.3 y	119	WCRF/AICR 2018	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI 5. Breastfeeding	HR = 0.62 (95% CI: 0.27, 1.43)	NA	Premenopausal: HR = 0.67 (95% CI: 0.30,1.47) Postmenopausal HR = 0.27 (95% CI: 0.08,0.93)	Total energy intake, years at university, smoking status, family history of BC, menopause, age at menarche, age at first pregnancy, use of hormone replacement	Good ★★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Catsburg, 2014 Canada	49,613 Cases: 50.0 (45.3,54.9) y Noncases: 48.8 (44.1,53.7) y	2,503	ACS WCRF/AICR 2007	ACS: 1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI WCRF: 1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. BMI	ACS: HR = 0.69 (95% CI 0.49, 0.97) WCRF/AICRF: HR = 0.79 (95% CI: 0.57, 1.10)	NA	NA	therapy, and oral contraceptive use. Analysis for overall BC was additionally adjusted for age at menopause. For postmenopausal women, in addition to age of menopause, also adjusted for time since recruitment. Age, age at menarche, use of oral contraceptives, use of hormone therapy, age at first live birth, family history of BC, history of breast disease, menopausal status at baseline, and study center.	Good ★★★★ ★★★★
Chen, 2021 Norway	96,869 51.6 ±6.4 y	3,397	Healthy Lifestyle Index (HLI) based on WCRF/AICR 2018 and scientific knowledge	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI	NA	NA	Postmenopausal: HR = 0.83 (95% CI: 0.76, 0.91)	Education, height, age at menarche, use of oral contraceptives, parity, breastfeeding, use of hormone replacement therapy, family history of BC in a first-degree relative.	Good ★★★★ ★★★★
Cifu, 2018 USA	106,126 Q1: 62.1 ±5.3 y Q5: 62.3 ±5.4 y	7,088	American Cancer Society (ACS) guidelines	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI	HR = 0.76 (95% CI: 0.70, 0.82)	NA	NA	Medical history and treatment: first-degree relative with BC, ever/never use of menopausal hormone therapy,	Good ★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Dartois, 2014 French	64,732 43 to 68 y	3,483	Health index French National Program for Health and Nutrition/WHO.	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI	HR = 0.81 (95% CI: 0.73, 0.89)	NA	Premenopausal HR = 0.80 (95% CI: 0.58, 1.12) Postmenopausal HR = 0.87 (95% CI: 0.74, 1.03)	general health status, education level. Level of education, residence, first- degree family history of any cancer, professional activity, use of oral contraceptives, menopausal status, use of menopausal hormone therapy, age at menarche, number of children, age at first full-term pregnancy, more than one child with the first before age 30. Models for the individual effect of each of the 5 lifestyle characteristics scores were further adjusted for the 4 other characteristics. Demographic factors of age, race/ ethnicity, study center were included in the multivariable- adjusted models, along with total energy intake. Further adjustment for PMH use, family history of BC, education, BMI at	Fair ★★★★★
Gunter, 2018 USA	39,104 ≤ 2 (high estrogenic potential): 61.9 (61.7, 62.0) ³ y ≥ 5 (low estrogenic potential): 63.0 (62.9, 63.2) ³ y	1,576	Estrogen-related lifestyle score (ERLS)	1. Estrogenic Diet: <i>a posteriori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI	NA	ER+ HR = 0.63 (95% CI: 0.51, 0.77) ER- HR = 0.84 (95% CI: 0.52, 1.37)	Postmenopausal: HR = 0.77 (95% CI: 0.67, 0.89)	Demographic factors of age, race/ ethnicity, study center were included in the multivariable- adjusted models, along with total energy intake. Further adjustment for PMH use, family history of BC, education, BMI at	Good ★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Harris, 2016 Sweden	31,514 0-2: 61.2 ± 9.2 y 3: 61.4 ± 8.9 y 4: 61.4 ± 8.8 y 5: 61.6 ± 9.0 y 6-7: 62.0 ± 9.3 y	1,388	WCRF/AICR 2007	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI 5. Dietary supplements	HR = 0.49 (95% CI: 0.35, 0.70)	ER+/PR+ HR = 0.44 (95% CI: 0.27, 0.70) ER-/PR- HR = 0.90 (95% CI: 0.33, 2.42)	NA	age 20, bilateral oophorectomy, parity, and age at menopause. Age, height, education, oral contraceptive use, hormone replacement therapy use, age at menarche, menopausal status/age at menopause, family history of BC, history of benign breast disease, and smoking status.	Good ★★★★ ★★★★★
Hastert, 2013 USA	30,797 50-76 y	899	WCRF/AICR 2007	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI	NA	NA	Postmenopausal: HR = 0.40 (95% CI: 0.25, 0.65)	Education, race, age at menarche, age at birth of the first child, years of combined estrogen plus progestin hormone therapy use, age at menopause, receipt of a mammogram in the 2 y before baseline, history of BC in a first-degree relative using the categories, as well as adjustment for kilocalories of average daily energy intake.	Good ★★★★ ★★★★
Kabat, 2015 USA	189,575 0,3: 61.1 ± 5.4 y 4-5: 61.7 ± 5.4 y 6: 62.1 ± 5.4 y 7: 61.4 ± 5.3 y 8-11: 62.7 ± 5.3 y	9,072	American Cancer Society (ACS) 2006	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI	HR = 0.81 (95% CI: 0.76, 0.87)	NA	NA	Age, educational level, ethnicity, smoking status, marital status, and energy intake. Breast, ovarian, and endometrial	Good ★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Karavasiloglou, 2019 European countries	261,428 51.7 ±9.9 y	1,277	WCRF/AICR 2018	1. Diet: a priori 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI 5. Breastfeeding	HR = 0.98 (95% CI: 0.80, 1.22)	NA	Premenopausal HR = 1.04 (95% CI: 0.95, 1.15) Postmenopausal HR = 0.94 (0.87, 1.02)	cancers also were adjusted for menopausal status, age at menarche, age at first birth, parity, and hormone therapy use. BC also was adjusted for family history of BC in a first-degree relative and mammographic screening Highest level of attained education, smoking status, total dietary energy consumption, a priori determined confounders including the presence of chronic diseases at recruitment, age at menarche, age at first full-term pregnancy, menopausal status, ever use of oral contraceptive pills, ever use of menopausal hormone therapy. Multivariable models were adjusted for age, height, smoking status, number of dietary records, energy intake without alcohol, family history of	Good ★★★★ ★★★★★
Lavalette, 2018 French	40,542 54.6 ±8.7	488	WCRF/AICR 2018	1. Diet: a priori 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI 5. Breastfeeding	HR = 0.64 (95% CI: 0.46, 0.89)	NA	NA	Multivariable models were adjusted for age, height, smoking status, number of dietary records, energy intake without alcohol, family history of	Good ★★★★ ★★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
¹ Lofterød, 2020 Norway	17,145 41.7 ±13.8 y	574	WCRF/AICRF 2018	1. Physical activity 2. Alcohol consumption 3. Smoking 4. BMI 5. Hypertension favorable	HR = 1.34 (95% CI: 0.97,1.85)	NA	Premenopausal HR = 0.83 (0.53, 1.31) Postmenopausal 2.13 (1.23, 3.69)	cancer among first-degree relatives, higher education, body mass index, physical activity, the number of biological children, menopausal status at baseline, hormonal treatment for menopause, oral contraception. Adjustments for BMI and physical activity were not performed for scores in which they were included as components. Age, age at menarche, and the number of live births. Stratified by MHT users and non-users	Good ★★★ ★★★★
McKenzie, 2015 European countries	242,918 ≤5 points: 53 (50,58) ⁴ y (6,10 points): 53 (50,59) ⁴ y (11,15 points): 54 (50,60) ⁴ y ≥16 points 53 (50,60) ⁴ y	7,756	Healthy lifestyle index score (HLIS)	1. Diet 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI	NA	ER+/PR+ HR = 0.81 (95% CI: 0.67, 0.98) ER-/PR- HR = 0.06 (95% CI: 0.40, 0.90)	Postmenopausal HR = 0.74 (95% CI: 0.66, 0.83)	Height, age at menarche, age at full-term pregnancy, education, oral contraceptive use, hormone replacement therapy use, breastfeeding, total energy intake excluding alcohol.	Good ★★★★ ★★★★★
Nomura, 2016 USA	36,626 IWHs cohort: 61.7± 6 4.2 y	3,189	WCRF/AICRF 2007	1. Diet: a priori 2. Physical activity 3. Alcohol consumption	NA	NA	Postmenopausal HR = 0.76 (95% CI: 0.67, 0.87)	Age, smoking status, education, hormone replacement	Good ★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
	BC cases: 61.6 ± 6 4.1 y			4. BMI				therapy usage. Additional covariates included family history of BC, menarche age, menopause age, and parity, except in models where associations were evaluated according to that non-modifiable risk factor. Similarly, BMI/ alcohol/physical activity variables were included in models where BMI/alcohol/ physical activity score were not the exposure of interest.	
Nomura, 2016 USA	49,103 <3 score: 38.4 ± 10.0 y 3-4 score: 38.3 ± 10.7 y >4 score: 36.9 ± 10.6	1,567	WCRF/AICRF 2007	1. Diet: a priori 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI 5. Dietary supplements	HR = 0.84 (95% CI: 0.65, 1.08)	ER+/PR+ HR = 0.97 (95% CI: 0.67, 1.42) ER+ or PR- HR = 1.33 (95% CI: 0.70, 2.53) ER-/PR- HR = 0.32 (95% CI: 0.14, 0.74)	NA	All adjusted models included age, geographic region of residence, daily caloric intake, smoking, family history of BC, education, menopausal status, duration of postmenopausal female hormone supplement use, duration of oral contraceptive use, and parity. When diet score and individual recommendations were evaluated,	Good ★★★★ ★★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
697 Peila, 2021 European countries	Premenopausal: Cases: 46.5 ±4.0 y Noncases: 46.2 ±4.0 y Postmenopausal: Cases: 60.5 ±5.1 y Noncases: 59.7 ±5.5 y	1,796	Healthy lifestyle index (based on WCRF-2018)	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI 6. Waist circumference	NA	NA	Premenopausal HR = 0.87 (95% CI: 0.67, 1.12) Postmenopausal HR = 0.76 (95% CI: 0.64, 0.91)	BMI, alcohol intake, physical activity level, and sedentary time were included in models where the variable was not part of the score being evaluated (diet score example: BMI, physical activity, and sedentary time were included, but alcohol was not because it was included in the score. Age at enrollment, socioeconomic status, race, height, family history of BC, use of hormone replacement therapy, use of oral contraceptive, number of live births, history of mammogram screening, and age at menopause. Age, race, and ARIC center	Good ★★★★ ★★★★
Rasmussen- Torvik, 2013 USA	7,223 53.7 ±5.7 y	526	AHA 2020 Strategic Impact Goals	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Smoking 4. BMI 5. Total cholesterol 6. Blood pressure 7. Fasting plasma glucose	HR = 0.52 (95% CI: 0.26, 1.03)	NA	NA	Age, race, and ARIC center	Good ★★★★ ★★★
Romaguera, 2012 European countries	260,098 53.0 ±9.8 y	9,358	WCRF/AICR 2007	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption	HR = 0.84 (95% CI: 0.78, 0.90)	NA	NA	Educational level, presence of chronic diseases at baseline, smoking	Good ★★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
				4. BMI 5. Breastfeeding				status and intensity of smoking, menopausal status, ever use of hormone replacement therapy, ever use of contraception pills, age at menarche, parity, age at first full- time pregnancy, and total energy.	
Thomson, 2014 USA	65,838 0-3 score: 62.8 ±7.2 y 4-5 score: 63.5 ±7.3 6-8: 63.4 ±7.4	3,549	American Cancer Society (ACS) 2006-2012	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI	NA	NA	Postmenopausal HR = : 0.78 (95% CI: 0.67, 0.92)	Age, education, smoking pack- years, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, aspirin use, unopposed estrogen use, estrogen + progestin use, multivitamin use, race/ethnicity, total energy intake, parous, mammogram, colonoscopy or sigmoidoscopy, family history of cancer, and having a current healthcare provider.	Good ★★★★ ★★★★
Warren, 2016 USA	24,613 Cohort: 50 (11) y	352	American Cancer Society (ACS) 2012	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI	HR = 1.28 (95% CI: 0.52, 3.19)	NA	NA	Race, enrollment source, family history of cancer, insurance coverage, education, income, marital status, neighborhood deprivation index, smoking status,	Good ★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Xu, 2018 Canada	157,87 C1: 51.3 ±9.1 y C2: 50.8 ±9.3 y C3: 49.4 ±9.1 y	454	WCRF/AICR 2007	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI 5. Dietary supplements	HR = 0.86 (95% CI: 0.68, 1.09)	NA	NA	total energy intake, postmenopausal hormone use, and for menopausal status. Age, sex, marital status, education level, employment status, annual household income, tobacco exposure, first-degree family history of cancer, and personal history of chronic disease, as well as hormone replacement therapy	Good ★★★★ ★★★★
Retrospective studies									
² Castelló, 2015 Spain	1,946 22-71 y	973	WCRF/AICR 2007	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI 5. Breastfeeding	OR = 0.34 (95% CI:0.18, 0.63)	HR+ or ER+/ PR+ OR = 0.28 (95% CI: 0.14, 0.54) HER+ OR = 0.24 (95% CI: 0.09, 0.60) TN OR = 0.43 (95% CI: 0.22, 0.83)	Premenopausal OR = 0.38 (95 % CI: 0.17, 0.81) Postmenopausal OR = 0.28 (95 % CI: 0.10, 0.81)	All models included the following potential confounders: total calorie intake, smoking habit, age at first delivery, education, history of breast problems, family history of BC, and menopausal status. Models for noncompliance with individual recommendations were also adjusted for the overall score obtained by adding up all the individual recommendations except the one under study.	Good ★★★★ ★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
								Multinomial logistic regression models were used to evaluate the association of the WCRF/ AICR score/individual recommendations with each of the aforementioned intrinsic BC subtypes. These models were adjusted for age, hospital, and the same set of potential confounders described above.	
700 Fanidi, 2015 Mexico	2,074 Cases: 52 (39.1-65.8) ⁵ y Controls: 51 (39.2-65.3) ⁵ y	1,000	WCRF/AICR 2007	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI 5. Breastfeeding	OR = 1.04 (95% CI: 0.78, 1.41)	NA	Premenopausal OR = 1.17 (95 % CI: 0.75,1.82) Postmenopausal OR = 0.97 (95 % CI: 0.64,1.46)	Matching accounted for age category, healthcare system, and region (model 1). Confounding factors were then included in the model (model 2), i.e., family history of BC, age at menarche, age at first pregnancy, parity, socioeconomic status, hormone replacement therapy, and total energy consumption. Smoking status and use of oral contraceptives were not included in the different models because	Good ★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Ghosn, 2020 Iranian	1,050 Cases: 65 ± 11 y Controls: 61 ± 10 y	350	Healthy lifestyle score (HLS)	1. Diet: <i>a priori</i> : <i>HEI-2010</i> 2. Physical activity 3. Smoking	OR = 0.62 (95% CI: 0.04,0.94)	NA	Premenopausal OR = 1.59 (95% CI: 0.45, 5.59) Postmenopausal OR = 0.56 (95% CI: 0.36,0.88)	their inclusion in the statistical model did not change the results. Age, residence, marital status, SES, family history of BC, menopausal status, breastfeeding, history of the disease, and supplement use were adjusted in the first model. BMI was additionally adjusted in the second model.	Good ★★★★ ★★★★
Khalis, 2019 Morocco	600 Cases: 49.7 ± 11.3 y Controls: 49.5 ± 11.5 y	300	Healthy Lifestyle Index (HLI)	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI 6. Breastfeeding	OR = 0.15 (95% CI: 0.07,0.32)	NA	Premenopausal OR = 0.22 (95% CI: 0.10, 0.49) Postmenopausal OR = 0.11 (95% CI: 0.04,0.30)	Age, number of live births, menopausal status combined with age at menopause, and postmenopausal, history of oral contraceptives, family history of BC, wealth score, age at first full- term pregnancy, and energy intake, when appropriate.	Good ★★★ ★★★★
McKenzie, 2014 New Zealand	1,123 Premenopausal Māori: Cases: 43.3 ± 7.1 y Controls: 42.4 ± 6.4 y Premenopausal Non-Māori: Cases: 44.6 ± 5.4 y Controls:	1,093	Healthy lifestyle index score (HLIS)	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking 5. BMI 6. Breastfeeding	NA	NA	Premenopausal OR = 1.23 (95% CI: 0.83,1.83) Postmenopausal OR = 0.86 (95% CI: 0.67,1.11)	Age, parity, age at menarche, history of maternal BC, oral contraceptive use, HRT use, diabetes, and socioeconomic position (SEP).	Good ★★★★ ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
	44.9 ± 5.7 y Postmenopausal Māori: Cases: 59.5 ± 8.3y Controls: 58.6 ± 7.6 Postmenopausal Non-Māori: Cases: 64.6 ± 10.0y Controls: 63.5 ± 9.1y								
Romaguera, 2017 Spain	4,774 20-85 y	1,343	WCRF/AICRF 2007	1. Diet: <i>a priori</i> 2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. BMI	OR = 0.76 (95% CI: 0.63,0.92)	HR+ OR = 0.84 (95% CI: 0.68,1.03) HER2+ OR = 0.57 (95% CI: 0.39,1.82) TN OR = 0.93 (95% CI: 0.54,1.59)	Premenopausal OR = 0.97 (95 % CI: 0.68,1.40) Postmenopausal OR = 0.64 (95 % CI: 0.51,0.81)	Age, educational level, area, family history of each cancer, smoking status and total energy intake, menopausal status, oral contraceptive use, hormone replacement therapy use, age at menarche, age at first pregnancy, and the number of children. Models 1 and 2 were also run after stratification according to a series of key variables that might influence the association between the WCRF/AICR score and cancer, including tumor subtype, smoking status, and menopausal status. Models accounted for matching by	Good ★★★★ ★★★★
		1,000	Healthy Lifestyle Index	1. Dietary pattern: <i>a posteriori</i>	NA	NA	Premenopausal OR = 0.50 (95%	Models accounted for matching by	Good ★★★★

(continued on next page)

TABLE (continued)

Author/Year/ Country	Sample size/Age	N of cases	Type of indices or scores	Components	HR/OR Overall BC (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Molecular subtype (Highest vs. Lowest category)	HR/OR Menopausal status (Highest vs. Lowest category)	Adjusted variables	Risk of bias summary NOS tool
Sánchez- Zamorano, 2011 México	2,074 Cases: 52 ± 10 y Controls: 51 ± 9 y			2. Physical activity 3. Alcohol consumption 4. Smoking			CI: 0.29,0.84) Postmenopausal OR = 0.20 (95% CI: 0.11,0.37)	age category, health care system, region, and factors adjusted for in previous literature such as: socioeconomic status, breastfeeding, age at menarche, age at menopause, BMI, family history of BC in first-degree relatives, personal history of diabetes, waist-to-hip ratio, height, daily intake of folate, and total calories.	★★★★

N: number; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; BMI: Body Mass Index; USA: United States of America; NA: not available; 95% CI: 95% confidence interval; y: years; WC: waist circumference; WCRF: World Cancer Research Fund; AICR: American Institute for Cancer Research; ER: estrogen receptor; PR: progesterone receptor; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; TN: triple-negative; ACS: American Cancer Society; WHO: World Health Organization; AHA: American Heart Association; ACS: American Cancer Society; WHO: World Health Organization; AHA: American Heart Association; IWHs: Iowa Women's Health Study; ARIC: Atherosclerosis Risk In Communities; PRS: polygenic risk score; PMH: Postmenopausal hormone; HRT: Hormone replacement therapy; SES: socioeconomic status; BC: BC; SEP: socioeconomic position; HEI: Healthy Eating Index; Q1: quintile 1; Q3: quintile 5.

Age is shown as mean ± standard deviation, or as median and (interquartile range); or as a hyphen-separated age range.

¹ The authors evaluated the association considering the category of higher adherence to the indices as a healthier lifestyle, compared to the category of lower adherence.

² For the meta-analysis, the inverse point estimate was calculated for this study since the authors considered the category with the highest adherence to a healthy lifestyle index as the reference category.

³ Age shown as mean and 95% confidence interval.

⁴ Age shown as medians and (25th,75th percentiles).

⁵ Age shown as medians and (10th,90th percentiles).

association for postmenopausal BC risk and a healthy lifestyle index. On the other hand, 7 retrospective studies presented information about the menopausal status [14–16,18,23–25], 3 of them found a statistically significant negative association among premenopausal BC [15,24,25] with ORs ranging from 0.22 (95% CI: 0.10, 0.49) to 0.50 (95% CI: 0.29, 0.84) (Table).

Healthy lifestyle indices and BC by molecular subtype

Five prospective studies included information about the following molecular subtypes: ER+/PR+, n = 4; ER+/PR-, n = 3; ER-/PR-, n = 5; HER2+: n = 1; HER2-: 1 and TN: n = 1 [35,39,46,49,50]. Two retrospective studies contained information regarding BC molecular subtypes ER+/PR+, HER2+, and TN [14,15]. Both the prospective and retrospective studies that provided information on healthy lifestyle indices and HER2+ BC molecular subtype showed a statistically significant negative association (HR = 0.70; 95% CI: 0.55, 0.90 and OR = 0.24; 95% CI: 0.09, 0.60, respectively [14,46]), except for one (14). No association was found in the single prospective study that included TN molecular subtype [46], whereas one of the 2 retrospective studies showed a negative association between TN BC molecular subtype and healthy lifestyle indices (OR = 0.43; 95% CI: 0.22, 0.83) with statistical significance [15] (Table).

Methodological quality assessment

The quality assessment summary and graph are presented in Figure 2. Our analysis identifies that none of the prospective studies had poor quality of evidence (Supplemental Table 2). The range of the quality was between 9 stars (good quality) for 7 studies [11,17,21,35,39,40,50] and 6 stars (fair quality) for 1 study [19]. A total of 16.7% of the studies were downgraded due to the method used to ascertain exposure since the instruments were not validated for the study population [20,36,48,49]. Regarding the outcome domain, 12.5% of the studies had a fair quality because they obtained the information by self-report or the information was unclear [19,39,41]. Seven of the 24 prospective studies did not have a long enough follow-up for BC cases to occur [10,13,36,47,48].

Regarding retrospective studies, all the studies presented good quality. Five studies achieved 8 stars [14,16,18,23,25] and 2 studies [15,24] achieved 7 stars. The principal concern with these studies was the selection of the control domain, which was hospital or clinical based-controls [15,24], whereas 71.4% of the

studies reported population or community controls, Supplemental Table 2.

Meta-analysis

For the quantitative synthesis, 2 of the 31 studies were excluded; one was not comparable with other studies [23]. Another study was excluded because it did not consider the diet variable within the index [36]. The overall HR for prospective studies was 0.80 (95% CI: 0.78, 0.83) in 14 studies with moderate certainty of the evidence, indicating that the highest adherence to a healthy lifestyle index likely reduces BC cases compared with the lowest. Similarly, for retrospective studies, the overall OR was 0.74 (95% CI: 0.63, 0.86) in 4 studies with low certainty of the evidence, which were downgraded due to high heterogeneity (Figure 3).

Regarding premenopausal BC, the summary HR of 5 prospective studies was 0.96 (95% CI: 0.88, 1.03), with very uncertain evidence (very low GRADE) about the association of the highest over the lowest adherence to a healthy lifestyle index and premenopausal BC. The certainty of the evidence was downgraded due to slight association and high heterogeneity, while in retrospective studies, the summary OR was 0.74 (95% CI: 0.59, 0.92) in 6 studies with moderate certainty of the evidence. Concerning postmenopausal BC, in prospective studies, an HR of 0.78 (95% CI: 0.76, 0.81) was observed for the highest adherence to a healthy lifestyle index over the lowest with moderate certainty of the evidence. This association was also observed in retrospective studies with an OR of 0.57 (95% CI: 0.47, 0.68) with high certainty of the evidence upgraded because of the high reduction of the association (Figure 4).

For molecular subtypes, the highest over the lowest compliance to a healthy lifestyle index likely reduces overall HR/OR of BC molecular subtypes: ER+/PR+ (HR = 0.68; 95% CI: 0.63, 0.73), ER+/PR- (HR = 0.78; 95% CI: 0.67, 0.90), and ER-/PR- (HR = 0.77; 95% CI: 0.64, 0.92) (Figure 5); all present moderate certainty of evidence. The detailed certainty of evidence is presented in Supplemental Table 3.

Sensitivity analysis

After performing the assessment of those studies, including a healthy lifestyle index based on WCRF/AICR or ACS guidelines for cancer prevention and those studies that represent a greater weight in the original statistical analysis, no change was

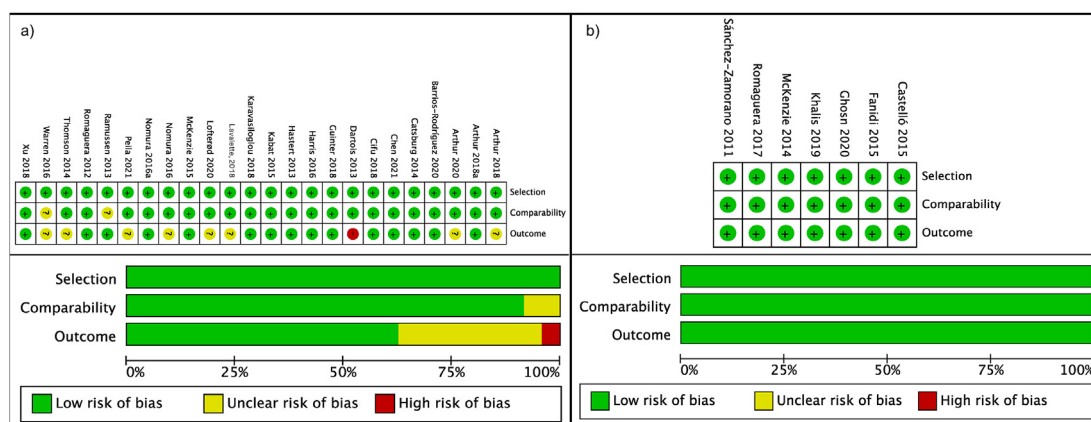


FIGURE 2. Summary graph of risk of bias from prospective and retrospective studies. a) Summary graph of risk of bias from prospective studies. b) Summary graph of risk of bias from retrospective studies.

observed in the overall estimate of the measure of association concerning the main analyses (Supplemental Figures 1 and 2).

Publication bias

No publication bias was observed in the funnel plots presented in Supplemental Figures 3, 4, 5, 6, 7, and 8.

Discussion

This study provides the most comprehensive and up-to-date summary of evidence of the association between lifestyle recommendations and BC. In this analysis, a total of 31 studies were included in the systematic review, whereas in the meta-analysis, 29 articles evaluating the association between a healthy lifestyle index and BC risk were assessed. High versus low adherence to a healthy lifestyle index was significantly associated with a 20% decrease in BC risk. Consistent reductions were also shown for postmenopausal and for molecular subtypes for those females most adherent to the WCRF/AICR and ACS lifestyle recommendations, whereas for females with premenopausal BC, the evidence was inconclusive.

The analysis carried out by epidemiological design showed a decreased risk of BC when comparing the category with the

highest adherence to a healthy lifestyle index compared with the lowest, which was consistent in both prospective (HR = 0.80, 95% CI: 0.78, 0.83) and retrospective studies (OR = 0.74, 95% CI: 0.63, 0.86). The results found in the analysis of prospective studies are in line with Zhang et al., which evaluated lifestyle factors and cancer incidence, including BC. They found a 23% lower risk (95% CI: 0.72, 0.82) for the highest versus the lowest adherence to a healthy lifestyle for developing BC [26].

The results were consistent in most stratified analyses. For example, in prospective premenopausal studies, when comparing the highest versus lowest category of a healthy lifestyle index, an inverse association was observed (HR = 0.96, 95% CI: 0.88, 1.03); however, this was not significant. Whereas for postmenopausal studies, a statistically significant inverse association was observed (HR = 0.78, 95% CI: 0.76, 0.81). For retrospective studies, analyses stratified by menopausal status showed a statistically significant inverse association for premenopausal (OR = 0.74, 95% CI: 0.59, 0.92) and postmenopausal (OR = 0.57, 95% CI: 0.47, 0.68) BC comparing the highest adherence to a healthy lifestyle over the lowest.

A possible explanation for the nonstatistically significant association found in the meta-analysis stratified by premenopausal status in prospective studies is the high heterogeneity found in the variables considered as potential confounders. Although the

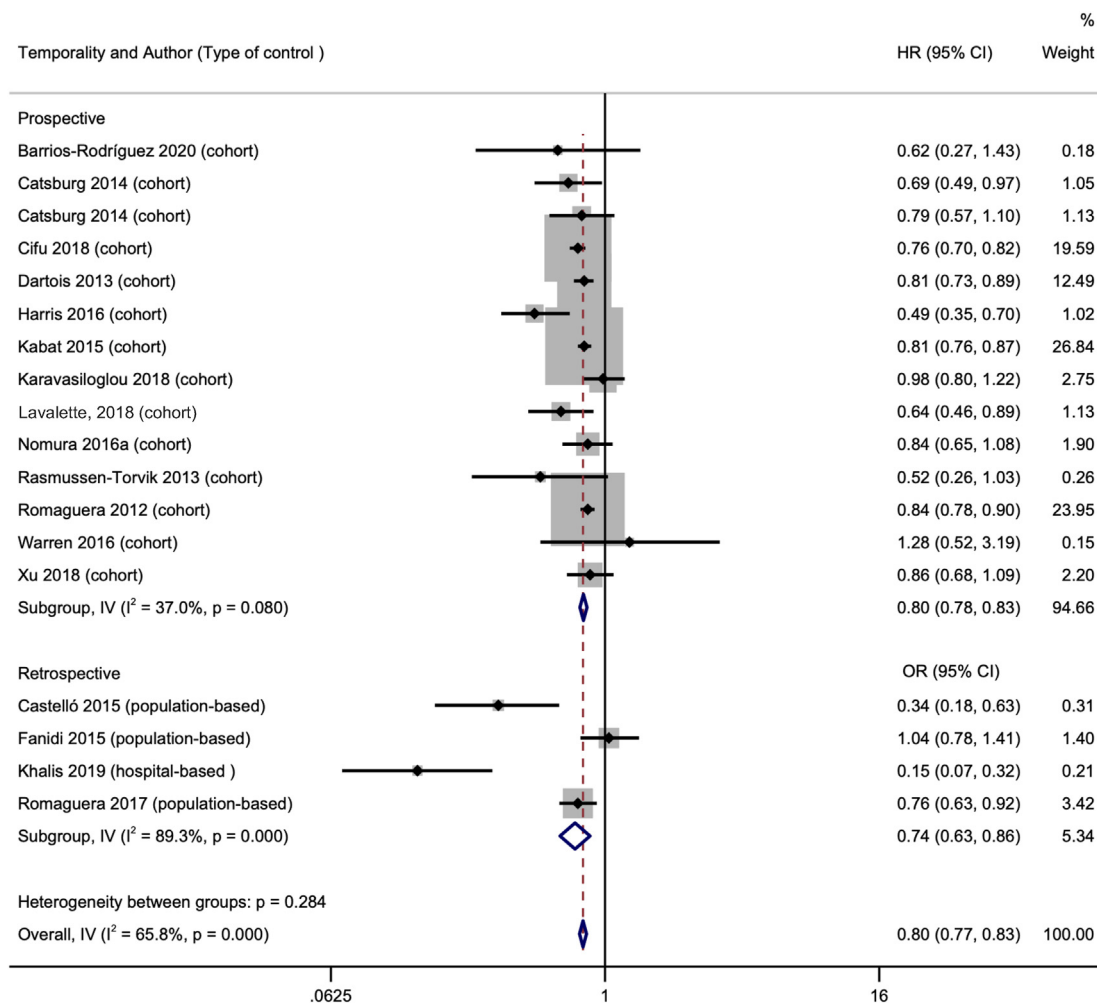


FIGURE 3. Forest plot with random effects overall hazard ratio (HR) from prospective studies and odds ratio (OR) from retrospective studies for an association between healthy lifestyle indices and BC.

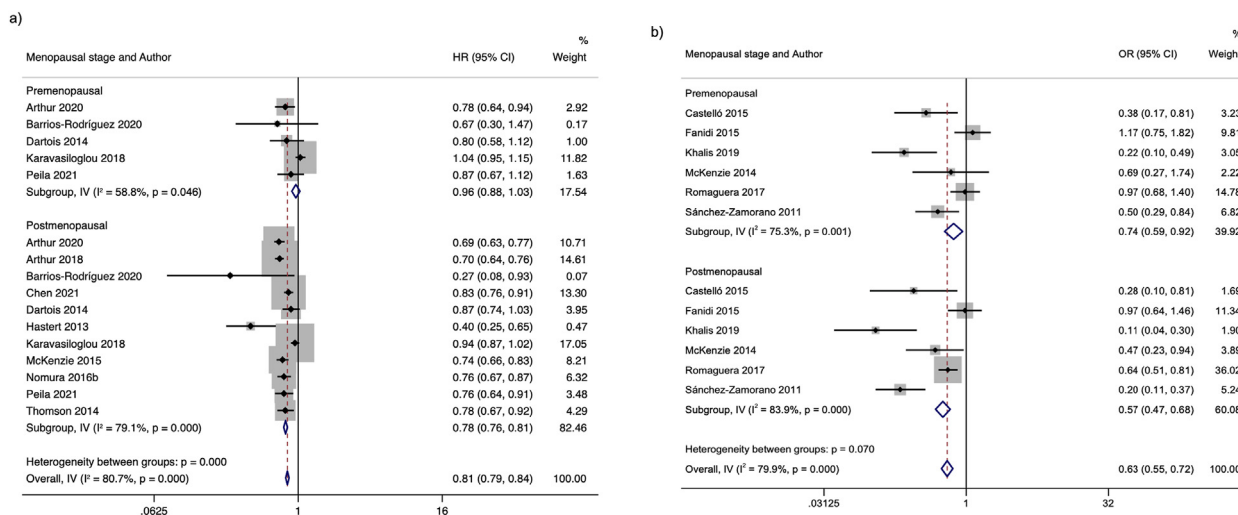


FIGURE 4. Forest plot with random effects for association between healthy lifestyle indices and BC stratified by menopausal status. a) Meta-analysis by menopausal status for prospective studies b) Meta-analysis by menopausal status for retrospective studies.

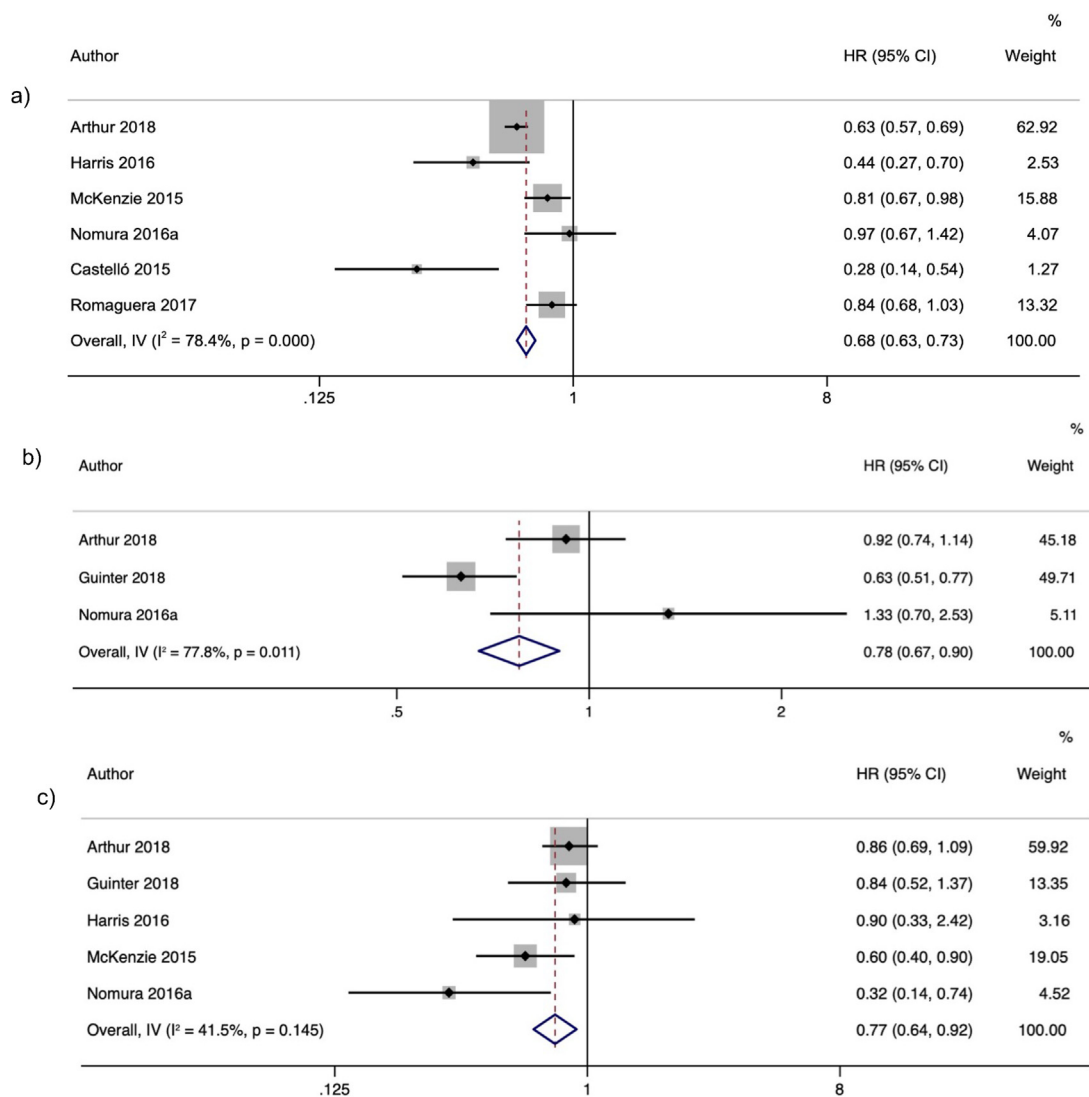


FIGURE 5. Forest plot with random effects overall hazard ratio (HR) from prospective studies and odds ratio (OR) from retrospective studies for an association between healthy lifestyle indices and BC molecular subtypes. a) Meta-analysis of ER+/PR+ BC molecular subtype (prospective and retrospective studies); b) Meta-analysis of ER+/PR- BC molecular subtype (prospective and retrospective studies); c) Meta-analysis of ER-/PR- BC molecular subtype (prospective and retrospective studies).

models with the highest level of adjustment reported by the authors were considered for the results of this meta-analysis, residual confounding cannot be ruled out. Another explanation could be the small sample in these studies that included information on premenopausal BC, which may contribute to the attenuation of the association. Further, the number of incident cases was small in most of the prospective studies that found no statistically significant association for premenopausal BC [19,21, 22,36], which could contribute to not having the sample size necessary to detect a statistically significant association. In addition, all prospective studies with premenopausal women include the BMI variable within the lifestyle indices, and this could be considered potentially confounding given the existing evidence of the inverse association between BMI and premenopausal BC risk [52]. Although selection bias and recall bias are likely to be present in case-control studies, in the present review, we did not identify a risk of bias in the selection domain according to the evaluation with the NOS tool among the included studies. Furthermore, we cannot rule out a recall bias related to the differential recall of dietary intake between cases and controls.

All 3 sub-analyses showed a negative association between adherence to a healthy lifestyle index and BC by molecular subtype (ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR-). Different biological mechanisms have been postulated by which lifestyle components could influence breast carcinogenesis. For example, the main biological mechanism linked to physical activity and its potential benefit in BC is that it can decrease estrogen concentrations, particularly estradiol and sex hormone-binding globulin (SHBG) [53]; increase the length of menstrual cycles; and reduce ovulation in premenopausal women with high levels of physical activity [52,54], which it could be related to BC molecular subtypes with hormone receptors. Likewise, it has been observed that alcohol consumption can increase the levels of sex hormones, such as the levels of androgens and estrogens [55]. Specifically, ethanol can stimulate cell proliferation and induce the expression of ER and PR hormone receptors [56]. Ethanol can produce lipid peroxidation and DNA damage through mechanisms of inflammation and oxidative stress [57].

The effect of tobacco consumption has been specially related to ER+BC in people with polymorphisms associated with the metabolism of tobacco compounds [54,58]. In vitro, studies have shown changes in the mammary gland exposed to cigarette smoke through changes in gene regulation, such as increased methylation of occludin and Claudin-1, as well as increased methylation of the gene that codes for the ER beta (ER β) [59]. It has been documented that the protective association of fruits and nonstarchy vegetables could be greater in tumors that do not express hormone receptors (ER) compared to ER+ [60]. This is because phytochemicals included in foods within a healthy diet reduce levels of the Epidermal Growth Factor (EGF), which could reduce the risk of ER- BC [52]. Some of the phytochemicals present in fruits and vegetables, such as; carotenoids, glucosinolates, indoles, and isothiocyanates, could reduce the risk of developing BC due to the activity of detoxifying enzymes, which can reduce oxidative stress and inflammation and modify the epigenome [7].

Our study has some important limitations. First, all analyses showed substantial heterogeneity. This can be explained by the great diversity of the types of lifestyle indices included in the

studies since not all of them considered the same number or type of variables, although many indices are based on adherence to recognized or standardized guidelines for cancer prevention, such as those from the WCRF/AICS or the ACS. Other studies used a combination of these and other cancer prevention guidelines for the construction of lifestyle indices. In addition, even when some indices could coincide with the variables that compose them, the number of variables and operationalization of these variables were different in most of the studies. Another possible explanation for the high heterogeneity observed is that each one of the healthy lifestyle components probably has a different weight in each population, even though they are being analyzed together as an index. Despite the heterogeneity observed in the different sub-analyses, the low risk of bias found in most of the studies included in this review might indicate their internal validity. In addition, although we summarized the results of models with the highest level of adjustment, residual confounding cannot be ruled out. Moreover, in prospective studies, components of the adherence score were measured singularly at baseline and used to assess BC risk over time. Repeated measurements of lifestyle variables may have provided an improved exposure assessment of long-term behavior and risk over time. Additionally, follow-up times ranged from 5 to 23 y (with most cases less than 10 y), which may not be sufficient for assessing the protective role of adherence to lifestyle factors and BC prevention. However, observational studies are the most appropriate to evaluate this type of exposure and outcomes since it is difficult to find an RCT with enough time for follow-up and to identify cancer as an outcome and lifestyle interventions; also, in our pilot search, we could not identify any RCT that include a healthy lifestyle index or interventions on more than one of the components of the healthy lifestyle (diet or physical activity), and BC as an outcome. Finally, no publication bias was found, reflecting the representativeness of the studies included in this meta-analysis, so it is unlikely to substantially alter the overall findings of this study.

Our study has some strengths. The risk of the bias assessment tool is validated for observational studies, and this assessment was stratified by study design. Additionally, in the GRADE evaluation, most of the sub-analyses obtained a rating of moderate to high certainty of evidence.

In conclusion, to our knowledge, this is the first systematic review of observational studies regarding healthy lifestyle indices and BC that explores the relationship between BC molecular subtype and menopausal status. Adherence to a healthy lifestyle (a healthy diet, moderate-vigorous intensity physical activity, low alcohol consumption, low tobacco consumption, and breastfeeding) may reduce the risk of BC in general, postmenopausal BC, and BC by ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR-molecular subtype. These findings should be considered to generate recommendations for BC prevention at the population level, considering the specific characteristics of each population.

Differences between protocol and review

The protocol was first registered in PROSPERO in August 2021 before starting the review. After the final pilot test, the research team, in consensus, decided to use the NOS tool to evaluate the risk of bias in the included studies instead of the risk of bias in the nonrandomized studies (ROBINS-I) tool. According to the COSMOS-E guide, this tool is the one that would work

better for the type of epidemiological designs included in our systematic review. The NOS tool is validated and recommended for cohorts and case-control studies.

Funding

Supported by National Council for Science and Technology (CONACyT by its acronym in Spanish) and Sector Fund for Research in Health and Social Security (FOSISS) (SALUD-2005-C02-14373).

Author disclosures

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors' responsibilities were as follows—BIAG, AGR, EDG: designed research; BIAG, AGR, EDG, LLC: conducted research; BIAG, AGR: analyzed data; BIAG, AGR, EDG, LLC, AMO: wrote the paper; EDG, BIAG: had primary responsibility for the final content. All authors have read and approved the final manuscript.

Data availability

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.04.007>.

References

- [1] J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, et al., Global Cancer Observatory: Cancer Today, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2020 [cited 2021 Aug 4]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- [2] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 71 (2021) 209–249.
- [3] J. Ferlay, M. Laversanne, M. Ervik, F. Lam, M. Colombet, L. Mery, et al., Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2020 [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.
- [4] E. Heer, A. Harper, N. Escandor, H. Sung, V. McCormack, M.M. Fidler-Benaoudia, Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study, *Lancet Glob. Health.* 8 (2020) e1027–e1037.
- [5] T. Acheampong, R.D. Kehm, M.B. Terry, E.L. Argov, P. Tehranifar, Incidence trends of breast cancer molecular subtypes by age and race/ethnicity in the US from 2010 to 2016, *JAMA Netw. Open.* 3 (2020), e2013226.
- [6] C. Villarreal-Garza, A. Mohar, J.E. Bargallo-Rocha, F. Lasa-Gonsebatt, N. Reynoso-Noverón, J. Matus-Santos, et al., Molecular subtypes and prognosis in young Mexican women with breast cancer, *Clin. Breast Cancer.* 17 (2017) e95–e102.
- [7] World Cancer Research Fund, World Cancer Research Fund International (WCRF/AICR). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective [Internet]. Continuous Update Project Expert Report, 2018. Available from: dietandcancerreport.org.
- [8] C.L. Rock, C. Thomson, T. Gansler, S.M. Gapstur, M.L. McCullough, A.V. Patel, et al., American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention, *CA Cancer, J. Clin.* 70 (2020) 245–271.
- [9] B. Spring, A.C. King, S.L. Pagoto, L. Van Horn, J.D. Fisher, Fostering multiple healthy lifestyle behaviors for primary prevention of cancer, *Am. Psychol.* 70 (2015) 75–90.
- [10] R.S. Arthur, T. Wang, X. Xue, V. Kamensky, T.E. Rohan, Genetic factors, adherence to healthy lifestyle behavior, and risk of invasive breast cancer among women in the UK Biobank, *J. Natl. Cancer Inst.* 112 (2020) 893–901.
- [11] R. Barrios-Rodríguez, E. Toledo, M.A. Martínez-González, I. Aguilera-Buenosvinos, A. Romanos-Nanclares, J.J. Jiménez-Moleón, Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and breast cancer in the SUN project, *Nutrients* 12 (2020) 2076.
- [12] C. Catsburg, A.B. Miller, T.E. Rohan, Adherence to cancer prevention guidelines and risk of breast cancer, *Int. J. Cancer.* 135 (2014) 2444–2452.
- [13] C. Lavalette, M. Adjibade, B. Srour, L. Sellem, T. Fiolet, S. Herberg, et al., Cancer-specific and general nutritional scores and cancer risk: results from the Prospective NutriNet-Santé Cohort, *Cancer Res* 78 (2018) 4427–4435.
- [14] D. Romaguera, E. Gracia-Lavedan, A. Molinuevo, J. de Batlle, M. Mendez, V. Moreno, et al., Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case-control study, *Int. J. Cancer.* 141 (2017) 83–93.
- [15] A. Castelló, M. Martín, A. Ruiz, A.M. Casas, J.M. Baena-Cañada, V. Lope, et al., Lower breast cancer risk among women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations: EpiGEICAM case-control study, *PLoS One* 15 (2015), e0126096.
- [16] A. Fanidi, P. Ferrari, C. Biessy, C. Ortega, A. Angeles-Llerenas, G. Torres-Mejia, et al., Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and breast cancer risk in the Cancer de Mâma (CAMA) study, *Public Health Nutr* 18 (2015) 3337–3348.
- [17] G. Cifu, H. Arem, Adherence to lifestyle-related cancer prevention guidelines and breast cancer incidence and mortality, *Ann. Epidemiol.* 28 (2018) 767–773.
- [18] F. McKenzie, L. Ellison-Loschmann, M. Jeffreys, R. Firestone, N. Pearce, I. Romieu, Healthy lifestyle and risk of breast cancer for indigenous and non-indigenous women in New Zealand: a case control study, *BMC Cancer* 14 (2014) 12.
- [19] L. Dartois, G. Fagherazzi, M.C. Boutron-Ruault, S. Mesrine, F. Clavel-Chapelon, Association between five lifestyle habits and cancer risk: results from the E3N cohort, *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 7 (2014) 516–525.
- [20] G.C. Kabat, C.E. Matthews, V. Kamensky, A.R. Hollenbeck, T.E. Rohan, Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study, *Am. J. Clin. Nutr.* 101 (2015) 558–569.
- [21] N. Karavasiloglou, A. Hüsing, G. Masala, C.H. van Gils, R. Turzanski Fortner, J. Chang-Claude, et al., Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and risk of in situ breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort, *BMC Med* 17 (2019) 221.
- [22] R. Peila, R.S. Arthur, A.J. Dannenberg, T.E. Rohan, Association of a healthy lifestyle index with risk of breast cancer among women with normal body mass index in the UK Biobank, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 31 (2022) 554–560. Mar.
- [23] B. Ghosn, S. Benisi-Kohansal, S. Ebrahimpour-Koujan, L. Azadbakht, A. Esmailzadeh, Association between healthy lifestyle score and breast cancer, *Nutr J* 19 (2020) 4.
- [24] M. Khalis, V. Chajès, A. Moskal, C. Biessy, I. Huybrechts, S. Rinaldi, et al., Healthy lifestyle and breast cancer risk: a case-control study in Morocco, *Cancer Epidemiol* 58 (2019) 160–166.
- [25] L.M. Sánchez-Zamorano, L. Flores-Luna, A. Angeles-Llerenas, I. Romieu, E. Lazcano-Ponce, H. Miranda-Hernández, et al., Healthy lifestyle on the risk of breast cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 20 (2011) 912–922.
- [26] Y.B. Zhang, X.F. Pan, J. Chen, A. Cao, Y.G. Zhang, L. Xia, et al., Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies, *Br. J. Cancer.* 122 (2020) 1085–1093.
- [27] (updated February 2022) [Internet]. Cochrane J. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page, et al. (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3, 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.

- [28] O.M. Dekkers, J.P. Vandenbroucke, M. Cevallos, A.G. Renehan, D.G. Altman, M. Egger, COSMOS-E: guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology, *PLoS Med* 16 (2019), e1002742.
- [29] G. Wells, B. Shea, D. O'Connell, J. Peterson, V. Welch, M. Losos, et al., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, [Internet]. Ottawa, Canada.; Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [30] J. Kelsey, A. Whittemore, A. Evans, W. Douglas-Thompson, *Methods in observational epidemiology*, Oxford University Press, New York, 1996.
- [31] Review Manager Web (RevMan). Version (5.4.0). The Cochrane Collaboration, (26/05/20 12:04). Available at revman.cochrane.org.
- [32] Updated October 2013H. Schönemann, J. Brożek, G. Guyatt, A. Oxman (Eds.), *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*, The GRADE Working Group, 2013. Available from, guidelinedevelopment.org/handbook.
- [33] G.H. Guyatt, A.D. Oxman, G.E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytter, P. Alonso-Coello, et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations, *BMJ* 336 (2008) 924–946.
- [34] GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software], McMaster University and Evidence Prime, 2022. Available from gradepro.org.
- [35] H.R. Harris, L. Bergkvist, A. Wolk, Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and breast cancer risk, *Int. J. Cancer*. 138 (2016) 2657–2664.
- [36] T. Lofterød, H. Frydenberg, V. Flote, A.E. Eggen, A. McTiernan, E.S. Mortensen, et al., Exploring the effects of lifestyle on breast cancer risk, age at diagnosis, and survival: the EBBA-Life study, *Breast Cancer Res. Treat.* 182 (2020) 215–227.
- [37] F. McKenzie, C. Biessy, P. Ferrari, H. Freisling, S. Rinaldi, V. Chajès, et al., Healthy lifestyle and risk of cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study, *Medicine (Baltimore)* 95 (2016), e2850.
- [38] S.J. Nomura, M. Inoue-Choi, D. Lazovich, K. Robien, WCRF/AICR recommendation adherence and breast cancer incidence among postmenopausal women with and without non-modifiable risk factors, *Int. J. Cancer*. 138 (2016) 2602–2615.
- [39] S.J. Nomura, C. Dash, L. Rosenberg, J. Yu, J.R. Palmer, L.L. Adams-Campbell, Adherence to diet, physical activity and body weight recommendations and breast cancer incidence in the black women's health study, *Int J Cancer* 139 (2016) 2738–2752.
- [40] D. Romaguera, A.C. Vergnaud, P.H. Peeters, C.H. van Gils, D.S. Chan, P. Ferrari, et al., Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study, *Am. J. Clin. Nutr.* 96 (2012) 150–163.
- [41] C.A. Thomson, M.L. McCullough, B.C. Wertheim, R.T. Chlebowski, M. E Martinez, M.L. Stefanick, et al., Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative, *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 7 (2014) 42–53.
- [42] L.J. Rasmussen-Torvik, C.M. Shay, J.G. Abramson, C.A. Friedrich, J.A. Nettleton, A.E. Prizment, et al., Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer: the atherosclerosis risk in communities study, *Circulation* 127 (2013) 1270–1275.
- [43] S. Warren Andersen, W.J. Blot, X.O. Shu, J.S. Soderman, M.D. Steinwandel, M.K. Hargreaves, et al., Adherence to cancer prevention guidelines and cancer risk in low-income and African American populations, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 25 (2016) 846–853.
- [44] S.L.F. Chen, T. Braaten, K.B. Borch, P. Ferrari, T.M. Sandanger, T.H. Nøst, Combined lifestyle behaviors and the incidence of common cancer types in the Norwegian women and cancer study (NOWAC), *Clin. Epidemiol.* 13 (2021) 721–734.
- [45] J.Y. Xu, J.E. Vena, H.K. Whelan, P.J. Robson, Impact of adherence to cancer-specific prevention recommendations on subsequent risk of cancer in participants in Alberta's Tomorrow Project, *Public Health Nutr* 22 (2019) 235–245.
- [46] R. Arthur, S. Wassertheil-Smoller, J.E. Manson, J. Luo, L. Snetelaar, T. Hastert, et al., The combined association of modifiable risk factors with breast cancer risk in the women's health initiative, *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 11 (2018) 317–326.
- [47] T.A. Hastert, S.A. Beresford, R.E. Patterson, A.R. Kristal, E. White, Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of postmenopausal breast cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 22 (2013) 1498–1508.
- [48] R. Arthur, V.A. Kirsh, N. Kreiger, T. Rohan, A healthy lifestyle index and its association with risk of breast, endometrial, and ovarian cancer among Canadian women, *Cancer Causes Control* 29 (2018) 485–493.
- [49] M.A. Guinter, A.C. McLain, A.T. Merchant, D.P. Sandler, S.E. Steck, An estrogen-related lifestyle score is associated with risk of postmenopausal breast cancer in the PLCO cohort, *Breast Cancer Res. Treat.* 170 (2018) 613–622.
- [50] F. McKenzie, P. Ferrari, H. Freisling, V. Chajès, S. Rinaldi, J. de Batlle, et al., Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study, *Int. J. Cancer*. 136 (2015) 2640–2648.
- [51] M. Khalis, V. Chajès, A. Moskal, C. Biessy, I. Huybrechts, S. Rinaldi, et al., Healthy lifestyle and breast cancer risk: a case-control study in Morocco, *Cancer Epidemiol* 58 (2019) 160–166.
- [52] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, *Diet, nutrition, physical activity and breast cancer*, Continuous Update Project Expert Rep, 2018 [Internet]. Available from: dietandcancer.eortc.org.
- [53] M.M. Alegre, M.H. Knowles, R.A. Robison, K.L. O'Neill, Mechanics behind breast cancer prevention - focus on obesity, exercise and dietary fat, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14 (2013) 2207–2212.
- [54] M. Harvie, A. Howell, D.G. Evans, Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence? *Am. Soc. Clin Oncol. Educ Book.* (2015) e66–73.
- [55] N. Mourouti, M.D. Kontogianni, C. Papavagelis, D.B. Panagiotakos, Diet and breast cancer: a systematic review, *Int. J. Food Sci. Nutr.* 66 (2015) 1–42.
- [56] J. Kruk, Lifestyle components and primary breast cancer prevention, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15 (2014) 10543–10555.
- [57] H. Rumgay, N. Murphy, P. Ferrari, I. Soerjomataram, Alcohol and cancer: epidemiology and biological mechanisms, *Nutrients* 13 (2021) 3173.
- [58] Y.S. Sun, Z. Zhao, Z.N. Yang, F. Xu, H.J. Lu, Z.Y. Zhu, et al., Risk factors and preventions of breast cancer, *Int. J. Biol. Sci.* 13 (2017) 1387–1397.
- [59] M.A. Pérez-Solis, G. Maya-Núñez, P. Casas-González, A. Olivares, A. Aguilar-Rojas, Effects of the lifestyle habits in breast cancer transcriptional regulation, *Cancer Cell. Int.* 16 (2016) 7.
- [60] C. González, A. Agudo, E. Atalah, L. López, A. Navarro, *Nutrición y cáncer. Lo que la ciencia nos enseña [Nutrition and cancer. What science teaches us]*, España. Editorial Médica Panamericana, D.L, Madrid, 2015. ISBN 978 84 9835 925 1.

Women's Health

Journal of Women's Health

Diet quality indices are associated with breast cancer by molecular subtypes in Mexican women.

Journal:	<i>Journal of Womens Health</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Armenta-Guirado, Brianda; Universidad de Sonora Mérida-Ortega, Ángel; Instituto Nacional de Salud Pública López-Carrillo, Lizbeth; Instituto Nacional de Salud Pública DENOVA-GUTIERREZ, EDGAR; Instituto Nacional de Salud Pública,
Keyword:	breast health, epidemiology, nutrition, cancer
Manuscript Keywords (Search Terms):	Diet, Quality indices, Breast cancer, Molecular subtype, Mexico
Abstract:	<p>Background: Insufficient epidemiological evidence suggests that diet quality indices may influence breast cancer (BC) risk; however, the evidence does not consider the molecular expression of this cancer. Objective: We aimed to evaluate if diet quality is related with molecular subtypes of BC, in women residing in Northern Mexico. Methods: This is a secondary analysis of 1,045 incident cases and 1,030 population controls, from a previous case-control study, conducted between 2007 and 2011 in Northern Mexico. Information about the expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor 2 (HER2) was obtained from medical records to classify BC as luminal (ER+ and/or PR+/HER2-), HER2+ (ER+/-and/or PR+/-/HER2+), or triple-negative (TN) (ER- and PR-/HER2-) cases. Food consumption was assessed with a semi-quantitative food frequency questionnaire. Diet quality was evaluated using the Mexican Diet Quality Index (MxDQI) and the Mexican Alternative Healthy Eating Index (MxAHEI). We used unconditional logistic regression models to estimate the association between Mexican diet quality indices and BC molecular subtypes. Results: The MxDQI was related to lower odds of BC (ORT3vsT1=0.24; 95%CI: 0.18, 0.31). Similarly, MxAHEI was negatively associated with BC (ORT3vsT1=0.43; 95%CI: 0.34, 0.54). The associations of both indices remained significant in the ER+ and ER-tumors, and in the BC luminal and HER2+ molecular subtypes, except in the TN molecular subtype for MxAHEI, which was not statistically significant. Conclusions: Our findings showed that MxDQI and MxAHEI were negatively associated with BC risk regardless of its molecular subtype.</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



1
2
3
4 **Diet quality indices are associated with breast cancer by molecular subtypes in Mexican**
5
6 **women.**

7
8 Brianda Ioanna Armenta-Guirado^{1,2}, Ángel Mérida-Ortega³, Lizbeth López-Carrillo^{3*}, Edgar
9 Denova-Gutiérrez^{1*}
10
11

12
13
14
15
16 ¹Center for Nutrition and Health Research, National Institute of Public Health.
17 Cuernavaca, Mexico.

18
19
20 ²Department of Health Sciences, University of Sonora, Mexico
21

22
23 ³Center for Population Health Research, National Institute of Public Health.
24 Cuernavaca, Mexico.
25

26
27
28 **Co-Corresponding authors:** Edgar Denova-Gutiérrez (edgar.denova@insp.mx) and Lizbeth
29 López-Carrillo (lizbeth@insp.mx). Avenida Universidad #655, Col. Santa María Ahuacatitlán,
30 Cuernavaca, México.
31
32

33
34
35 **Running title:** Mexican diet quality indices and breast cancer
36

37
38 **Keywords:** diet, quality indices, breast cancer, molecular subtypes, Mexico
39

40 **Abstract word count:** 249
41

42 **Text word count:** 3,494
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

34 **Abstract**

35 **Background:** Insufficient epidemiological evidence suggest that diet quality
36 indices may influence breast cancer (BC) risk; however, evidence does not
37 consider molecular expression of this cancer. **Objective:** We aimed to evaluate if
38 diet quality is related to BC with molecular subtypes of BC, in women residing in
39 Northern Mexico. **Methods:** This is a secondary analysis of 1,045 incident cases
40 and 1,030 population controls, from a previous case-control study, conducted
41 between 2007 and 2011 in Northern Mexico. Information about expression of
42 estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth
43 factor 2 (HER2) was obtained from medical records to classify BC as luminal (ER+
44 and/or PR+/HER2-), HER2+ (ER+/-and/or PR+/-/HER2+), or triple negative (TN)
45 (ER- and PR-/HER2-) cases. Food consumption was assessed with a semi-
46 quantitative food frequency questionnaire. Diet quality was evaluated using the
47 Mexican Diet Quality Index (MxDQI) and the Mexican Alternative Healthy Eating
48 Index (MxAHEI). We used unconditional logistic regression models to estimate the
49 association between Mexican diet quality indices and BC molecular subtypes.
50 **Results:** The MxDQI was related to lower odds of BC ($OR_{T3vsT1}=0.24$; 95%CI:
51 0.18, 0.31). Similarly, MxAHEI was negatively associated with BC ($OR_{T3vsT1}=0.43$;
52 95%CI: 0.34, 0.54). The associations of both indices remained significant in the
53 ER+ and ER- tumors, and in the BC luminal and HER2+ molecular subtypes,
54 except in the TN molecular subtype for MxAHEI, which was not statistically
55 significant. **Conclusions:** Our findings showed that MxDQI and MxAHEI were
56 negatively associated with BC risk regardless its molecular subtypes.

57 INTRODUCTION

58 Breast cancer (BC) is the main neoplasm in women worldwide (1,2); it is considered
59 a complex and multifactorial disease that has been associated with various factors,
60 mainly reproductive (3–5), environmental (6), lifestyle (6,7) especially diet (3,7–9),
61 and in a small percentage with genetic characteristics (8).

62 Although BC has been considered as a single nosological entity, this neoplasm
63 comprises a heterogeneous group of diseases differentiated by their molecular
64 expressions (10–12), which show significant variation not only in incidence (13–16),
65 but also in symptomatology (17), response to treatment (18), survival (11,19) and,
66 possibly, risk factors (20,21).

67 Multiple studies have evaluated the possible association between BC and the
68 individual consumption of nutrients, foods and/or food groups (3,8) without yielding
69 conclusive results to date (7); possibly because the individual evaluation of nutrients
70 and/or foods does not consider the interactions between them, nor the total set of
71 foods that are consumed daily. Therefore, it has been suggested that the use of
72 dietary patterns could more holistically reflect daily intake, and that an additional
73 component that should be considered is the diet quality. (22).

74 Worldwide, the information available on the association between diet quality and BC
75 is inconclusive. On the one hand, most case-control studies showed a negative and
76 significant relationship between diet quality and BC (22–25), which has been
77 confirmed in some cohort studies without reaching statistical significance (26–32).
78 However, this relationship might vary between molecular subtypes, where the
79 evidence is even more insufficient and contradictory (30,33,34).

80 In Mexico, it has been documented the heterogeneity in the incidence of BC and diet
81 quality (35). The incidence of BC in northern Mexico is almost 2.5 times higher than
82 in the southern states (36), while the best diet quality, according to the Healthy
83 Eating Index (HEI) 2015, is consumed by the population in southern states, as well
84 as by subjects with low socioeconomic and/or educational level, indigenous and rural
85 areas (35). In this context, we aimed to evaluate if diet quality in women residing in
86 Northern Mexico is related to BC molecular subtypes.

87

88 **METHODS**

89 Prior to this report, our group conducted a population-based case-control study from
90 2007 to 2011; the original research methodology was described elsewhere (37).
91 Briefly, the main objective of the original study was to identify genetic and
92 environmental factors associated with BC in Northern Mexico (Coahuila, Chihuahua,
93 Durango, Nuevo León, and Sonora) (37). A total of 1,045 histopathologically
94 confirmed incident BC cases were recruited from 17 public and university tertiary
95 hospitals. For cases, the inclusion criteria were a minimum age of 18 years, no prior
96 history of any cancer, and a period of residence of more than one year in the study
97 area (37).

98 A total of 1,030 controls were women with no self-reported history of cancer, at least
99 18 years old, residing for more than one year in the same area where the cases were
100 recruited, matched by age with cases (± 5 years). Controls were gathered from the
101 Master Sample Framework used for the Mexican National Survey of Health and
102 Nutrition, which consists of a probabilistic list of household addresses of urban and

103 rural areas selected from the Basic Geostatistical Areas (AGEBS, by its Spanish
104 acronym) (37). In households with more than one woman eligible, only one
105 participant was considered randomly. In contrast, a new household was
106 systematically located according to standardized procedures if no eligible woman
107 was there, or she refused to participate in the study. The response rate was 96.4%
108 and 99% for cases and controls, respectively. The main reason for the proportion of
109 women who refused to participate in the study (3.36%) was lack of interest. Both
110 cases and controls were interviewed face-to-face to collect information about
111 reproductive and sociodemographic characteristics, lifestyle habits, and food
112 consumption. The height (m) and weight (kg) of the participants were also taken to
113 calculate the body mass index (BMI in kg/m²). Cases were interviewed after
114 receiving their BC diagnosis at the hospital where they were recruited (with an
115 average of about two months from diagnosis to interview) and before receiving any
116 treatment, while controls were interviewed in their homes.

117 All participants accepted and signed informed consent and were blinded regarding
118 the study hypothesis. The Ethics, Research, and Biosafety Committee of the
119 National Institute of Public Health approved this study.

120 **Breast cancer molecular subtype evaluation**

121 Molecular subtype information was obtained through medical records, determined
122 by immunohistochemical staining. We first classified those tumors that expressed
123 Estrogen Receptors (ER) as ER⁺ and those that do not as ER⁻. Secondly, we
124 considered as luminal tumors if $\geq 1\%$ of sample cells were immunoreactive and
125 stained with ER and/or progesterone receptors (PR) (38) and when the staining was

126 uniform and intense in more than 30 % of cells, we categorized them as HER2+
127 tumors (39,40). Triple negative tumors were considered those that did not express
128 either ER/PR or HER2 receptors. For BC molecular subtypes, we analyzed a
129 subsample of 509 cases age-matched 1:1 with 509 controls (37): luminal (ER +
130 and/or PR +/HER2-)= 289; HER2 + (ER+/- and/or PR+/- /HER2+)= 117; or TN (ER-
131 and PR-/HER2-)= 103.

132 **Food consumption assessment**

133 Food consumption was assessed with a semi-quantitative food frequency
134 questionnaire (FFQ) previously validated in the Mexican population (41). The FFQ
135 comprised 133 items in total (119 foods and 14 dishes), with the following frequency
136 of consumption options: never, once a month or less, 2-3 times a month, one time a
137 week, 2 -4 times a week, 5-6 times a week, one time a day, 2-3 times a day, 4-5
138 times a day, and six or more times a day. In addition, this questionnaire includes
139 predetermined portion sizes (glass: for milk and wine; a cup: for yogurt, some fruits
140 and vegetables, tea, fruit juices, alcoholic and non-alcoholic beverages; a
141 tablespoon: for oils, creams, sauces, and nuts; a slice: for cheeses, some fruits, and
142 meats; a plate: for local vegetables and some dishes; a piece: for some dishes, fruits,
143 and bread). The frequency of consumption was considered according to the size of
144 the portion consumed and was transformed into grams to obtain daily consumption
145 per person and to estimate the amount of energy, macro, and micronutrients for each
146 participant. We queried about food intake during the previous year to the diagnosis
147 for cases and prior to the interview date for controls. Previously, our research group
148 used the United States Department of Agriculture (USDA) food composition tables,

149 version 20 (42) for the nutrient analysis of the FFQ items. There were two foods for
150 which information was unavailable in the USDA tables; therefore, the National
151 Institute of Medical Sciences and Nutrition in Mexico "Salvador Zubirán" food
152 composition tables were used to obtain energy and nutrient information (43). For the
153 purposes of this study, we generated the variables for added sugar and trans fatty
154 acid, since they were not in the food consumption database of the original study. The
155 consumption of fruits and vegetables was adjusted according to seasonality and
156 availability throughout the year (e.g., we considered a quart of mango consumption,
157 since it is only available 3 months of the year).

158 **Dietary added sugar assessment**

159 The amount of added sugar percentage was estimated according to the
160 methodology proposed by Sánchez-Pimienta (44). Briefly, we identified: 1) foods
161 without added sugar content; 2) foods that had intrinsic sugars: natural foods
162 (unprocessed) or minimally processed; 3) foods in which all the sugar content was
163 added: soft drinks, industrialized grain products; foods that can be used as
164 sweeteners, etc.; 4) dairy products without added sugar, in which lactose was
165 considered as an intrinsic sugar, and dairy products with sugar where the amount
166 of lactose was subtracted from the total sugar; 5) non-dairy foods with some sugars
167 added (e.g., fruits in syrup, industrialized juices, etc.), from which the amount of
168 intrinsic sugar from a similar product but without added sugar was not taken into
169 account in the total sugar content.

170

171

172 **Dietary trans fatty acid assessment**

173 To estimate the trans fatty acid food consumption, we selected different databases
174 with available information on the content of this nutrient. To assess the intake of
175 trans fats, the trans fatty acid food content was obtained from the food composition
176 tables by Villalpando et al. (45) as the first option. We used the USDA 2007 (42) or
177 USDA 2019 (46) tables when data were unavailable. We averaged the trans fats
178 content of the three foods whose total fat content was most similar to that from our
179 previous calculated total fat. To obtain the total daily intake of trans fats from
180 individual foods, we calculated their grams in predetermined portions or dishes
181 **(Supplemental Figure 1).**

182 **Diet quality indices assessment**

183 Diet quality was evaluated using two "a priori" indices adapted for the Mexican
184 population: the Mexican Diet Quality Index (MxDQI) and the Mexican Alternative
185 Healthy Eating Index (47). The MxDQI was estimated to assess the adequacy of the
186 consumption of healthy foods and nutrients and/or the moderation of foods and
187 nutrients, for which limited consumption is recommended, based on the 2015 Diet
188 and Physical Activity Guidelines for the Mexican population (48). According to the
189 previously described methodology (47), the index was segmented into two
190 components: 1) adequacy intake: vegetables; whole fruits; whole grains; legumes;
191 shellfish, poultry, or eggs; low-fat dairy and polyunsaturated fat, and 2) moderation
192 intake: 100% fruit juice, refined grains, red and processed meats, added sugar,
193 sodium, and saturated fat (47). Depending on the nutrient, food, or food group, we
194 rated compliance from 0 to 15. For example, we designated a maximum of 5 points

195 for the whole grains and refined cereals group. We assigned a maximum score of
196 10 to the group of vegetables, whole fruits, and legumes, while we considered a
197 maximum score of 15 for the sodium and added sugars components. We centered
198 the consumption of all food groups at 2,000 kcal, except for polyunsaturated fatty
199 acids, added sugar, and saturated fat, where we considered their percentage of total
200 energy intake. We obtained the total index score by adding up the adequacy and
201 moderation components which ranged from 0 to 100, where the highest score was
202 considered the healthiest (47).

203 Likewise, we computed the MxAHEI according to the previously described
204 methodology, which includes 12 food groups and divides them into two components:
205 1) adequacy intake: vegetables, whole fruits, whole grains-cereals, legumes, nuts,
206 polyunsaturated fat; and 2) moderation intake: sweetened-sugar beverages, red and
207 processed meats, sodium, trans fats and alcohol (47). However, we considered the
208 ratio of eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids/saturated fat for
209 this report because women consumed dishes with both fatty acids. We rated
210 compliance from 0 to 9 depending on the nutrient, food, or food group. For example,
211 we designated a maximum of 9 points for vegetables, fruits, red, and processed
212 meat, while we considered a maximum score of 5 for legumes and nuts. In the same
213 way as the MxDQI, we centered the consumption of all food groups at 2,000 kcal,
214 except for polyunsaturated fatty acids, as well as the ratio of EPA+DHA/saturated
215 fat and trans-fat, from which we considered their percentage of the total energy
216 intake. The total index score ranged from 0 to 100, where we identified zero as non-
217 compliance, and the highest score was defined as healthier diet quality.

218 **Estrogenic index development**

219 The estimation of the years of exposure to endogenous estrogens through an
220 estrogenic index has been described elsewhere (49). For postmenopausal women,
221 we obtained the difference in years between the age of menopause minus age at
222 menarche; likewise, for premenopausal women, we used the difference of age at the
223 time of the study minus the age at menarche; from those individual results, the
224 number of pregnancies and duration of breastfeeding in years were subtracted (49).

225 **Statistical analysis**

226 We compared the selected characteristics between cases and controls, using the
227 Student's t-test or Chi-square, as appropriate. Similarly, we compared MxDQI and
228 MxAHEI total mean scores and their nutrient, food, or food groups, between cases
229 and controls.

230 We used unconditional logistic regression models to estimate the association
231 between the diet quality indices with BC by molecular subtypes. We classified the
232 score indices into tertiles based on the distribution among controls and evaluated
233 the linear trend using their continuous form. We adjusted by selected "a priori"
234 variables: age (years) and estrogen index (years), as well as variables identified by
235 the Direct Acyclic Graph (DAG) (50) (**Supplemental Figures 2 and 3**): physical
236 activity (minutes per week), cigarette consumption (cigarettes/day), education
237 (years) and alcohol consumption (g/day) (this last which was only considered for the
238 MxDQI). We used the nutrient density model to adjust for energy (51), standardizing
239 both indices to 2000 kcal, except for polyunsaturated fat, added sugar, saturated fat
240 and trans fats, where we used the percentage of energy intake. Those subjects who

241 had missing data in any of the variables of interest were eliminated from the final
242 analyzes.

243 We set an alpha level <0.05 as statistical significance. All analyzes were performed
244 using the statistical package STATA version 17 (StataCorp. 2021. Stata Statistical
245 Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC).

246

247 **RESULTS**

248 Both cases and controls were, on average, around 53 years old. Compared to
249 controls, cases had more years of education and consumed a greater amount of
250 alcohol and cigarettes per day. In addition, a higher percentage of cases used
251 hormones (birth control pills and hormone replacement therapy), with a higher
252 estrogenic index and a history of familial breast cancer. Furthermore, cases had a
253 higher age at first pregnancy, a higher proportion of menarche ≤ 12 years, number of
254 children and duration of lactation. Lastly, premenopausal breast cancer cases had a
255 lower BMI (**Table 1**).

256 Regarding the total MxDQI score, controls scored better than cases (56.2 ± 10.3 vs.
257 49.2 ± 10.7 , $P=0.000$). In general, controls had greater compliance in the
258 consumption of whole grains, shellfish, poultry, and eggs, and in the moderation of
259 100% fruit juices, red and processed meat, added sugar, sodium, and saturated fat
260 (**Table 2**). Likewise, controls presented higher MxAHEI score (48.0 ± 5.9 vs. 45.7 ± 6.9 ,
261 $P=0.000$). Controls had greater compliance in the consumption of whole grains and

262 nuts and in moderation of red and processed meat, sodium, and trans fats (**Table**
263 **3**).

264 After adjusting for physical activity, smoking, alcohol consumption, education, age,
265 and estrogen index, a negative association was observed between MxDQI and BC
266 (ORT3vsT1=0.24; 95%CI: 0.18, 0.31, P-trend=0.000), which remained across
267 molecular subtypes. We also performed an analysis stratifying by the ER+ and ER-
268 BC tumor expression; we observed a negative and statistically significant association
269 between the MxDQI and MxAHEI, respectively, in the crude and adjusted models.
270 Likewise, MxAHEI was negatively associated with BC (ORT3vsT1=0.43; 95%CI:
271 0.34, 0.54, P-trend=0.000) and its molecular subtypes, although the TN subtype was
272 not statistically significant (**Table 4**).

273

274 **DISCUSSION**

275 In this study, we observed a negative association between BC and MxAHEI and
276 MxDQI respectively, which did not vary across molecular subtypes, respectively in a
277 sample of Mexican women.

278 Although diet quality has been associated with BC in other populations worldwide,
279 the evidence is inconclusive and, until this report, there was no data from Latin
280 America. We found a negative association of BC with the MxDQI (OR T3vsT1=0.24;
281 95%CI: 0.18, 0.31) and MxAHEI (OR T3vsT1=0.43; 95%CI: 0.34, 0.54). Our findings
282 align with the results of a previous systematic review that included three
283 retrospective studies (n=1,649 cases and controls, respectively), in which a lower

284 risk of BC was found in those with a better diet quality that was evaluated through
285 two indices similar to ours (Alternative Healthy Eating Index [AHEI] and Alternate
286 Mediterranean Diet Score (aMED) (52). On the contrary, in two systematic reviews
287 that included nine (53) and eight (54) prospective studies, respectively, the
288 association of BC and different diet quality indices similar to ours (Mediterranean
289 diet score, World Health Organization Healthy Diet Index, Recommended Foods
290 Score, Dietary Approaches to Stop Hypertension, Healthy Eating Index, AHEI,
291 aMED) was inconsistent; therefore, more research is needed to clarify the
292 relationship between diet quality and BC.

293 On the other hand, we observed that subjects with a higher diet quality had a lower
294 risk of BC that did not vary by molecular subtype. Few studies have evaluated BC
295 by molecular subtype and diet quality (22,29,30,32,33,55–57). Our results suggest
296 a significant inverse association between BC ER- and diet quality, which is
297 consistent with most prospective studies that found a negative association
298 (29,30,32), except for one (56). Likewise, our findings suggest a negative and
299 significant association between BC ER+ and diet quality, which is consistent with
300 two prospective studies that found a negative but non-significant association
301 between the Mediterranean Diet Index (32) and the Dietary Approaches to Stop
302 Hypertension (DASH) index (29), and BC ER+. However, all previous results
303 contrast with those of two prospective studies (30,56) and one retrospective (55),
304 where positive but non-significant associations were reported between BC ER+ and
305 diet quality, as well as with other prospective studies that considered the
306 classification by molecular subtype luminal (33,58).

307 In our study, those tumors expressing HER2+ were inversely associated with diet
308 quality, which is consistent with one prospective (33) and one retrospective (22)
309 study. Finally, we report a negative association for the TN molecular subtype, which
310 is consistent with the findings reported in a prospective (33) and a retrospective (22)
311 study.

312 Different biological mechanisms could explain the associations observed between
313 BC and diet quality. On the one hand, in our study, we found that subjects in the
314 control group had better adequacy of whole grains consumption, polyunsaturated
315 fat, and nuts. Regarding the consumption of whole grains, it has been suggested
316 that fiber inhibits estrogen reabsorption in the intestine, which decreases circulating
317 estrogen levels (59). Furthermore, the compounds present in the fiber, such as
318 lignans and phytic acid, have been shown an antioxidant effect (9,60,61) and can
319 inhibit cell proliferation through the regulation of insulin-like growth factor 1 (IGF-1)
320 (62). On the other hand, polyunsaturated fatty acids have a potential anti-
321 inflammatory effect, by inhibiting the eicosanoids synthesized by arachidonic acid
322 and can reduce carcinogenic and oxidative stress (9,63). Moreover, we observed a
323 moderate consumption of red and processed meats, added sugar, and sodium in
324 controls, which have mechanisms associated with BC. For example, the
325 consumption of red meat has been associated with the generation of heterocyclic
326 amines and polycyclic aromatic hydrocarbons derived from its cooking at high
327 temperatures, which leads to the formation of a DNA adducts (64). Also, the
328 exogenous hormones found in red meat can activate tumor receptors in breast tissue
329 causing cell proliferation and metastasis (65,66). Regarding added sugar, it has

330 been suggested that consuming carbohydrates with a high load and glycemic index
331 promotes a greater bioavailability of IGF-1, which has mitogenic and antiapoptotic
332 activity. Further, IGF-1 interact synergistically with estrogens to increase BC cell
333 growth and proliferation (60).

334 To interpret our results, some methodological aspects must be considered. First, we
335 cannot infer causality since it has a retrospective design. Second, we cannot rule out
336 lack of power to detect possible associations between the MxAHEI index and the TN
337 molecular subtype; but also, to the differences between the two indices, since the
338 MxAHEI considers alcohol consumption (7), which is a strong risk factor for BC, and
339 is more rigorous in the cut-off points to define adequacy and moderation (47).

340 Third, exist the possibility of non-differential measurement error in the classification
341 of BC by its molecular expressions across hospitals; however, although we do not
342 have a BC molecular subtype national prevalence, several individual studies have
343 suggested that the prevalence by molecular subtype ranges between 56.6 and
344 60.1% for luminal (67,68), 9.0 % and 23.0% for HER2+ (67–70), and 14.0 and 23.1%
345 for TN (67–70), which is consistent with the prevalence of molecular subtypes found
346 in this study (56.8%, 23.0%, and 20.2% for luminal, HE2+ and TN, respectively).

347 Another consideration of the present study is that we cannot dismiss the possibility
348 of recall bias related to differential recall in reports of cases compared to controls.

349 To address the possibility of recall bias, the FFQ was administered an average two
350 months after diagnosis, attempting to capture the information in the shortest period
351 possible before participants could change how they recall their exposure (71).

352 Known reproductive factors for BC were previously evaluated, which were

353 associated with BC in the expected direction (e.g., risk factor: late age at first birth;
354 protective factor: breastfeeding, among others) (49); consequently, if there had been
355 a recall bias in the diet report, there might also have been a bias in the report of
356 known reproductive factors associated with BC (72). Additionally, there is the
357 possibility of a non-differential measurement error inherent to the use of
358 questionnaires applied retrospectively, such as the FFQ; however, when comparing
359 the energy intake reported by controls in this study with data from national surveys,
360 we observed similar intakes (1624.5 vs. 1592.0 kcal/d, respectively) (73,74).
361 Considering the non-differential measurement error, we cannot rule out an
362 attenuation of the observed results.

363 This work has some strengths. This study may be representative of the northern
364 region of Mexico since women from the 17 public and university participating
365 hospitals captured 90% of BC cases in the study area, and there was a high
366 participation rate (>95% for cases and controls, respectively), which could suggest
367 the low probability of selection bias.

368

369 **CONCLUSION**

370 Higher quality diet (including adequate intake of fruits; vegetables; whole grains,
371 shellfish, poultry, or eggs; polyunsaturated fat and nuts, and moderate intake of red
372 and processed meats, fruit juices, sodium, trans fat, saturated fat, and added sugar)
373 may decrease the risk of BC regardless its molecular subtype.

374

375 **ACKNOWLEDGEMENTS**

376 Statement of authors' contributions to manuscript

377 Conceptualization, BIA-G, ED-G, LL-C and AM-O; methodology, BIA-G, ED-G, LL-
378 C and AM-O; formal analysis, BIA-G, ED-G, and AM-O; resources, LL-C; data
379 curation, BIA-G, ED-G, and AM-O; writing original draft preparation, BIA-G, ED-G,
380 LL-C and AM-O; writing review and editing, BIA-G, ED-G, LL-C and AM-O. All
381 authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

382

383 **Data Availability**

384 The datasets generated during and/or analyzed during the current study are
385 available from the corresponding author on reasonable request.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN. Cancer today [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 4]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10
3. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res BioMed Central*; 2017;50:1–23.
4. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017. 1–32 p.
5. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Heal* 2020;8:e1027–37.
6. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Heal A Glob Access Sci Source Environmental Health*; 2017;16:1–61.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. *Contin Updat Proj Expert Rep* 2018 [Internet] 2018;50. Available from: <http://www.wcrf.org>
8. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008;25:2097–116.
9. Shapira N. The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:385–95.
10. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin* 2018;13:325–38.
11. Tsang J, Tse G. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol* 2020;27:203–19.
12. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
13. Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw open* 2020;3:e2013226.
14. Valla M, Vatten LJ, Engstrøm MJ, Haugen OA, Akslen LA, Bjørngaard JH, Hagen AI, Ytterhus B, Bofin AM, Opdahl S. Molecular subtypes of breast cancer: Long-term incidence trends and prognostic differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1625–34.

15. Cortet M, Bertaut A, Molinié F, Bara S, Beltjens F, Coutant C, Arveux P. Trends in molecular subtypes of breast cancer: Description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer* 2018;18:1–6.
16. Villarreal-Garza C, Mohar A, Bargallo-Rocha JE, Lasa-Gonsebatt F, Reynoso-Noverón N, Matus-Santos J, Cabrera P, Arce-Salinas C, Lara-Medina F, Alvarado-Miranda A, et al. Molecular Subtypes and Prognosis in Young Mexican Women With Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2017;17:e95–102.
17. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24:S26–35.
18. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2019;321:288–300.
19. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:619–26.
20. Chen F, Wen W, Long J, Shu X, Yang Y, Shu X-O, Zheng W. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int J cancer United States*; 2022;151:372–80.
21. Morra A, Jung AY, Behrens S, Keeman R, Ahearn TU, Anton-Culver H, Arndt V, Augustinsson A, Auvinen PK, Beane Freeman LE, et al. Breast cancer risk factors and survival by tumor subtype: Pooled analyses from the breast cancer association consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:623–42.
22. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, Antolón S, Ramos M, Muñoz M, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: Case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 2014;111:1454–62.
23. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Plytzanopoulou P, Vassilakou T, Malamos N, Linos A, Panagiotakos DB. Adherence to the mediterranean diet is associated with lower likelihood of breast cancer: A case-control study. *Nutr Cancer* 2014;66:810–7.
24. Shahril MR, Sulaiman S, Shaharudin SH, Akmal SN. Healthy eating index and breast cancer risk among Malaysian women. *Eur J Cancer Prev* 2013;22:342–7.
25. Sedaghat F, Heidari Z, Jalali S, Doustmohammadian A, Ehteshami M, Rashidkhani B. Healthy Eating Index 2010 and Breast Cancer Risk. *Nutr Cancer* 2018;70:860–6.
26. Haridass V, Ziogas A, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Odegaard AO. Diet Quality Scores Inversely Associated with Postmenopausal Breast Cancer Risk Are Not Associated with Premenopausal Breast Cancer Risk in the California Teachers Study. *J Nutr* 2018;148:1830–7.

27. Dela Cruz R, Park SY, Shvetsov YB, Boushey CJ, Monroe KR, Le Marchand L, Maskarinec G. Diet Quality and Breast Cancer Incidence in the Multiethnic Cohort. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:743–1747.
28. Cade JE, Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC. Does the Mediterranean dietary pattern or the healthy diet index influence the risk of breast cancer in a large British cohort of women. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:920–8.
29. Fung TT, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC, Holmes MD. Low-carbohydrate diets, dietary approaches to stop hypertension-style diets, and the risk of postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 2011;174:652–60.
30. Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr* 2006;136:466–72.
31. Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr* 2010;92:620–5.
32. van den Brandt PA, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140:2220–31.
33. Hirko KA, Willett WC, Hankinson SE, Rosner BA, Beck AH, Tamimi RM, Eliassen AH. Healthy dietary patterns and risk of breast cancer by molecular subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:579–88.
34. Ge I, Rudolph A, Shivappa N, Flesch-Janys D, Hébert JR, Chang-Claude J. Dietary inflammation potential and postmenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Breast* 2015;24:491–6.
35. Curi-Quinto K, Unar-Munguía M, Rodríguez-Ramírez S, Rööös E, Willett WC, Rivera JA. Diet cost and quality using the Healthy Eating Index-2015 in adults from urban and rural areas of Mexico. *Public Health Nutr* 2022;25:2554–65.
36. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare [Internet]. 2019. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
37. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Gandolfi AJ, Ornelas-Aguirre JM, Torres-Sánchez L, Cebrian ME. Arsenic methylation capacity is associated with breast cancer in Northern Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;280:53–9.
38. Welsh AW, Moeder CB, Kumar S, Gershkovich P, Alarid ET, Harigopal M, Haffty BG, Rimm DL. Standardization of estrogen receptor measurement in breast cancer suggests false-negative results are a function of threshold intensity rather than percentage of positive cells. *J Clin Oncol* 2011;29:2978–84.
39. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast. *J Clin Oncol* 2013;31:3997–4013.

40. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118–45.
41. Galván-Portillo M, Torres-Sánchez L, Hernández-Ramírez RU, Anaya-Loyola MA. [Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to estimate folate intake in a Mexican population]. *Salud Publica Mex* 2011;53:237–46.
42. USDA 2007. United States Department of Agriculture: USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 20. 2007.
43. Muñoz de Chávez M, Chávez Villasana A, Roldán Amaro J, Ledesma Solano J, Mendoza Martínez E, Pérez-Gil Romo F, Hernández Cordero S, Chaparro Flores A. Tablas de Valor Nutritivo de los Alimentos de Mayor Consumo en Latino América, Distrito Federal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. 1st ed. Ciudad de México.: Ed Pax; 1996.
44. Sánchez-Pimienta TG, Batis C, Lutter CK, Rivera JA. Sugar-sweetened beverages are the main sources of added sugar intake in the Mexican population. *J Nutr* 2016;146:1888S-1896S.
45. Villalpando S, Ramírez-Silva I, Bernal D, de la Cruz D. Grasas, dieta y salud. Tablas de composición de ácidos grasos de alimentos frecuentes en la dieta mexicana. Primera ed. Instituto Nacional de Salud Pública, editor. 2007.
46. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central, 2019.
47. López-Olmedo N, Popkin BM, Mendez MA, Taillie LS. The association of overall diet quality with BMI and waist circumference by education level in Mexican men and women. *Public Health Nutr* 2019;22:2777–92.
48. Bonvecchio A., Fernández-Gaxiola, Plazas M., Kaufer-Horwitz, Perez Lizaur A. RDJ. Guías alimentarias y de actividad física en contexto de sobrepeso y obesidad en la población mexicana [Internet]. Academia Nacional de Medicina (ANM). 2015. 162 p. Available from: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L29_ANM_Guias_alimentarias.pdf
49. Rojas-Lima E, Gamboa-Loira B, Cebrián ME, Rothenberg SJ, López-Carrillo L. A cumulative index of exposure to endogenous estrogens and breast cancer by molecular subtypes in northern Mexican women. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180:791–800.
50. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liśkiewicz M, Ellison GTH. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty.' *Int J Epidemiol* 2016;45:1887–94.
51. Willett WC, Howe R. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1220S-8S.

52. Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, Couch S. Dietary patterns and breast cancer risk: A systematic review. *Anticancer Res* 2018;38:3209–22.
53. Potter J, Brown L, Williams RL, Byles J, Collins CE. Diet quality and cancer outcomes in adults: A systematic review of epidemiological studies. *Int J Mol Sci* 2016;17:1–30.
54. Boushey C, Ard J, Bazzano L. Dietary Patterns and Breast , Colorectal , Lung , and Prostate Cancer : A Systematic Review. 2020;1–230. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129907/>
55. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2011;104:1493–9.
56. Li Y, Roswall N, Sandin S, Ström P, Adami HO, Weiderpass E. Adherence to a healthy Nordic food index and breast cancer risk: results from a Swedish cohort study. *Cancer Causes Control* 2015;26:893–902.
57. Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2013;132:2918–27.
58. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Martins APB, Martins CA, Garzillo J, Canella DS, Baraldi LG, Barciotte M, Da Costa Louzada ML, et al. Dietary guidelines to nourish humanity and the planet in the twenty-first century. A blueprint from Brazil. *Public Health Nutr* 2015;18:2311–22.
59. González C, López-Carrillo L, Navarro A. *Nutrición y Cáncer. Lo que la ciencia nos enseña.* España: Editorial Medica Panamericana; 2016.
60. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. Diet and breast cancer: A systematic review. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:1–42.
61. Harvie M, Howell A, Evans DG. *Can Diet and Lifestyle Prevent Breast Cancer: What Is the Evidence?* *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;e66–73.
62. Mason JK, Thompson LU. Flaxseed and its lignan and oil components: can they play a role in reducing the risk of and improving the treatment of breast cancer? *Appl Physiol Nutr Metab* 2014;39:663–78.
63. Nasir A, Bullo MMH, Ahmed Z, Imtiaz A, Yaqoob E, Jadoon M, Ahmed H, Afreen A, Yaqoob S. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60:1375–87.
64. World Cancer Research Fund. World Cancer Research Fund International (WCRF/AICR). *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. A summary of the third report expert [Internet]. Continuous Update Project Expert Report 2018.* 2018. Available from: <http://www.wcrf.org>
65. Lauber SN, Gooderham NJ. The cooked meat-derived mammary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine promotes invasive behaviour of breast cancer cells. *Toxicology Ireland*; 2011;279:139–45.

66. Linos E, Willett WC, Cho E, Colditz G, Frazier LA. Red meat consumption during adolescence among premenopausal women and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2146–51.
67. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, Villarreal-Garza C, González-Angulo AM, Bargalló E, Aguilar JL, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011;117:3658–69.
68. Cortes-Flores AO. Prevalence of the Triple-Negative Phenotype in Mexican Patients with Breast Cancer Treated in Private Practice. *J Women's Heal Care* 2014;03.
69. Martinez ME, Wertheim BC, Natarajan L, Schwab R, Bondy M, Daneri-Navarro A, Meza-Montenegro MM, Gutierrez-Millan LE, Brewster A, Komenaka IK, et al. Reproductive factors, heterogeneity, and breast tumor subtypes in women of Mexican descent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1853–61.
70. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2015;83:193–8.
71. Flores-García MK, Mérida-Ortega Á, Denova-Gutiérrez E, López-Carrillo L. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk in Women from Northern Mexico. *Nutr Cancer* [Internet] Taylor & Francis; 2020;0:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1860241>
72. Raphael K. Recall bias: a proposal for assessment and control. *Int J Epidemiol* England; 1987;16:167–70.
73. Mérida-Ortega Á, Hernández-Alcaraz C, Hernández-Ramírez RU, García-Martínez A, Trejo-Valdivia B, Salinas-Rodríguez A, Svensson K, Cebrián ME, Franco-Marina F, López-Carrillo L. Phthalate exposure, flavonoid consumption and breast cancer risk among Mexican women. *Env Int* 2016;96:167–72.
74. Barquera S, Hernández-Barrera L, Campos-Nonato I, Espinosa J, Flores M, Barriguete A, Rivera JA. Energy and nutrient consumption in adults: Analysis of the Mexican national health and nutrition survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009;51.

Table 1. General characteristics in the study sample according to case 1,045 cases and 1,030 controls in women residing in Northern Mexico.

Characteristics	Cases/Controls (n)	Cases	Controls	P-value
Age (mean±SD, years)	(1,045/1,030)	53.4 (12.2)	53.8 (12.7)	0.484
Education (mean±SD, years)	(1,044/1,030)	7.7 (4.4)	5.7 (3.6)	0.000
Tobacco consumption (mean±SD, cigarettes/day) ^a	(284/294)	8.8 (10.3)	6.5 (6.9)	0.002
Alcohol intake (mean±SD, g/day) ^b	(242/116)	1.7 (5.0)	0.6 (1.1)	0.025
Body mass index (mean±SD, kg/m ²)				
Premenopause	(393/346)	28.4 (5.3)	30.4 (6.5)	0.000
Postmenopause	(638/683)	30.4 (5.4)	30.7 (6.0)	0.265
Birth control pills (%)				0.000
Yes	(349/252)	33.4	24.5	
No	(695/778)	66.6	75.5	
Hormone replacement therapy (%) ^c				0.140
Yes	(51/25)	33.1	24.5	
No	(103/77)	66.9	75.5	
Family history of breast cancer (%) ^d				0.000
Yes	(171/10)	16.4	1.0	
No	(874/1,020)	83.6	99.0	
Estrogenic index (mean±SD, years)	(1,035/1,027)	26.5 (7.7)	21.9 (8.7)	0.000
Menopause (%)				0.023
Premenopausia	(401/346)	38.4	33.6	
Postmenopausia	(644/684)	61.6	66.4	
Age at menarche (%)				0.032
≤12 years	(443/389)	42.4	37.8	
>12 years	(602/641)	57.6	62.2	
Live births (mean±SD, number)	(1,045/1,030)	3.4 (2.4)	5.0 (3.3)	0.000
Age at first pregnancy (mean±SD, years) ^e	(950/998)	22.4 (5.3)	20.2 (4.3)	0.000
Total breastfeeding (mean±SD, months)	(1,045/1,030)	2.6 (3.5)	5.0 (5.5)	0.000

^aAmong smokers

^bAmong alcohol consumers

^cAmong postmenopausal women

^dMother, sister and/or daughter

^eAmong women who had children

Table 2. Mean score of the Mexican Diet Quality Index (MxDQI) components between 1,045 cases and 1,030 controls in women residing in Northern Mexico.

Food components (Servings per day)	Case/Control (n)	Cases			Controls			P-value*
		% compliance [§]	Mean	SD	% compliance [§]	Mean	SD	
Adequacy								
1. Vegetables	(1,044/1,029)	46.9	8.2	(2.4)	43.0	8.2	(2.2)	0.808
2. Whole fruits	(1,033/1,029)	19.3	5.9	(2.9)	1.6	2.7	(2.0)	0.000
3. Whole-grain cereals	(1,044/1,029)	63.7	4.3	(1.2)	91.7	4.8	(0.7)	0.000
4. Legumes	(1,045/1,030)	4.1	3.9	(2.5)	4.2	3.8	(2.6)	0.735
5. Seafood, poultry, or eggs	(1,044/1,029)	8.9	1.8	(2.0)	19.5	2.1	(2.2)	0.003
6. Low-fat dairy			--	--		--	--	--
7. Polyunsaturated fat [‡]	(1,045/1,030)	65.9	4.7	(0.7)	65.6	4.8	(0.4)	0.013
Moderation								
8. 100% Fruit juices	(1,043/1,030)	91.7	4.8	(0.8)	97.2	5.0	(0.4)	0.000
9. Refined grains	(1,032/1,029)	12.2	2.5	(1.8)	31.4	2.4	(2.2)	0.589
10. Red and processed meat	(1,044/1,030)	27.2	3.2	(1.8)	74.7	4.6	(1.0)	0.000
11. Added sugars [‡]	(1,045/1,030)	26.0	7.5	(6.3)	42.2	9.5	(6.3)	0.000
12. Sodium	(1,045/1,030)	2.0	1.0	(3.0)	18.7	4.5	(6.2)	0.000
13. Saturated fat [‡]	(1,045/1,030)	9.0	1.6	(1.8)	53.5	3.9	(1.6)	0.000
Total	(1,024/1,026)		49.2	10.7		56.2	10.3	0.000

[‡]Percentage of total energy intake

Initial sample size changes due to missing values

[§]With the maximum score criterion

*P-value for mean difference between cases and controls

Table 3. Mean score of the Mexican Alternative Healthy Eating Index (MxAHEI) components between 1,045 cases and 1,030 controls in women residing in Northern Mexico.

Food components (Servings per day)	Case/Control (n)	Cases			Controls			P-value*
		% compliance	Mean	SD	% compliance	Mean	SD	
Adequate								
1. Vegetables	(1,044/1,029)	14.2	5.4	(2.3)	9.9	5.2	(2.1)	0.049
2. Whole fruits	(1,033/1,029)	8.8	4.2	(2.4)	0.4	1.8	(1.4)	0.000
3. Whole-grain cereals	(1,044/1,029)	74.9	8.2	(1.9)	94.7	8.8	(1.2)	0.000
4. Legumes	(1,045/1,030)	26.2	3.3	(1.5)	30.7	3.2	(1.6)	0.138
5. Nuts	(1,043/1,030)	0.7	0.3	(0.7)	0.0	0.1	(0.2)	0.000
6. Polyunsaturated fat [‡]	(1,045/1,030)	65.9	8.5	(0.9)	65.6	8.6	(0.8)	0.088
7. Ratio (EPA+DHA)/saturated fats [‡]	(1,045/1,030)	0.0	0.0	(0.0)	0.0	0.0	(0.0)	1.000
Moderate								
8. Sugar-sweetened beverages	(1,041/1,028)	2.1	2.0	(2.9)	1.8	1.8	(2.7)	0.083
9. Red and processed meat	(1,044/1,030)	0.8	4.1	(2.5)	1.8	6.8	(2.0)	0.000
10. Sodium	(1,045/1,030)	2.0	0.6	(1.8)	18.7	2.7	(3.7)	0.000
11. Trans fat [‡]	(1,045/1,030)	86.5	8.9	(0.2)	99.5	9.0	(0.0)	0.000
12. Alcohol	(1,041/1,030)	99.4	0.0	(0.6)	100.0	0.0	(0.3)	0.118
Total	(1,027/1,025)		45.7	(6.9)		48.0	(5.9)	0.000

[‡]Percentage of total energy intake

Initial sample size changes due to missing values

[§]With the maximum score criterion

*P-value for mean difference between cases and controls

Table 4. Association between breast cancer and the Mexican Diet Quality Index (MxDQI) and the Mexican Alternative Healthy Eating Index (MxAHEI) for 1,045 cases and 1,030 controls in women residing in Northern Mexico.

	MxDQI				MxAHEI			
	Cases/Controls (<i>n</i>)	Crude model ^a OR (CI 95%)	Model 1 ^b OR (CI 95%)	Model 2 ^c OR (CI 95%)	Cases/Controls (<i>n</i>)	Crude model ^a OR (CI 95%)	Model 1 ^d OR (CI 95%)	Model 2 ^e OR (CI 95%)
Overall								
Tertil 1	(584/341)	(ref)	(ref)	(ref)	(492/342)	(ref)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(277/341)	0.48 (0.39, 0.59)	0.46 (0.37, 0.58)	0.44 (0.35, 0.56)	(289/339)	0.59 (0.48, 0.73)	0.57 (0.45, 0.71)	0.53 (0.42, 0.67)
Tertil 3	(150/341)	0.26 (0.21, 0.33)	0.26 (0.20, 0.33)	0.24 (0.18, 0.31)	(233/341)	0.47 (0.38, 0.59)	0.47 (0.38, 0.60)	0.43 (0.34, 0.54)
<i>P</i> -trend	(1,011/1,023)	0.000	0.000	0.000	(1,014/1,022)	0.000	0.000	0.000
Estrogen receptor expression								
ER+								
Tertil 1	(159/168)	(ref)	(ref)	(ref)	(143/169)	(ref)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(77/168)	0.48 (0.34, 0.68)	0.52 (0.36, 0.75)	0.50 (0.34, 0.73)	(66/166)	0.47 (0.33, 0.68)	0.48 (0.33, 0.69)	0.43 (0.29, 0.64)
Tertil 3	(39/168)	0.24 (0.16, 0.36)	0.25 (0.16, 0.38)	0.22 (0.14, 0.34)	(66/168)	0.46 (0.32, 0.66)	0.49 (0.34, 0.71)	0.42 (0.28, 0.68)
<i>P</i> -trend	(275/504)	0.000	0.000	0.000	(275/503)	0.000	0.003	0.000
ER-								
Tertil 1	(108/168)	(ref)	(ref)	(ref)	(88/169)	(ref)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(52/168)	0.47 (0.32, 0.70)	0.50 (0.33, 0.76)	0.51 (0.33, 0.77)	(53/166)	0.59 (0.39, 0.88)	0.62 (0.41, 0.95)	0.62 (0.40, 0.95)
Tertil 3	(31/168)	0.28 (0.18, 0.44)	0.30 (0.19, 0.48)	0.30 (0.18, 0.48)	(50/168)	0.56 (0.37, 0.84)	0.62 (0.40, 0.95)	0.59 (0.38, 0.92)
<i>P</i> -trend	(191/504)	0.000	0.000	0.000	(191/503)	0.003	0.019	0.014
Molecular subtypes								
Luminal								
Tertil 1	(163/95)	(ref)	(ref)	(ref)	(146/96)	(ref)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(79/96)	0.48 (0.33, 0.72)	0.50 (0.33, 0.76)	0.49 (0.31, 0.76)	(71/95)	0.50 (0.33, 0.74)	0.49 (0.32, 0.75)	0.44 (0.29, 0.68)
Tertil 3	(38/95)	0.23 (0.15, 0.37)	0.24 (0.15, 0.39)	0.23 (0.14, 0.38)	(63/95)	0.43 (0.29, 0.65)	0.43 (0.28, 0.67)	0.40 (0.26, 0.64)
<i>P</i> -trend	(280/286)	0.000	0.000	0.000	(280/286)	0.000	0.000	0.000
HER2+								
Tertil 1	(63/39)	(ref)	(ref)	(ref)	(49/39)	(ref)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(37/39)	0.57 (0.31, 1.04)	0.60 (0.32, 1.13)	0.49 (0.25, 0.97)	(40/38)	0.78 (0.43, 1.44)	0.81 (0.43, 1.53)	0.81 (0.41, 1.60)
Tertil 3	(12/38)	0.18 (0.09, 0.39)	0.20 (0.09, 0.45)	0.15 (0.07, 0.37)	(23/38)	0.46 (0.24, 0.90)	0.45 (0.22, 0.92)	0.32 (0.14, 0.69)
<i>P</i> -trend	(112/116)	0.000	0.000	0.000	(112/115)	0.026	0.032	0.005

TN

Tertil 1	(48/35)		(ref)		(ref)		(ref)	(45/35)		(ref)		(ref)		(ref)
Tertil 2	(32/33)	0.69	(0.36, 1.31)	0.71	(0.37, 1.40)	0.71	(0.36, 1.40)	(25/33)	0.57	(0.29, 1.13)	0.52	(0.25, 1.05)	0.51	(0.25, 1.04)
Tertil 3	(20/102)	0.43	(0.21, 0.87)	0.41	(0.20, 0.87)	0.39	(0.19, 0.83)	(30/34)	0.69	(0.35, 1.33)	0.76	(0.38, 1.49)	0.70	(0.35, 1.40)
<i>P-trend</i>	(100/103)		0.018		0.020		0.016	(100/102)		0.234		0.346		0.264

^aCrude model: unadjusted for covariates

^bModel 1 MxDQI: adjusted for physical activity, smoking, alcohol consumption and education

^cModel 2 MxDQI: adjusted for physical activity, smoking, alcohol consumption, education, age, and estrogen index

^dModel 1 MxAHEI: adjusted for physical activity, smoking and education

^eModel 2 MxAHEI: adjusted for physical activity, smoking, education, age, and estrogen index

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Title: Diet quality indices are associated with breast cancer by molecular subtypes in Mexican women.

Brianda Ioanna Armenta-Guirado^{1,2}, Ángel Mérida-Ortega³, Lizbeth López-Carrillo^{3*}, Edgar Denova-Gutiérrez^{1*}

Supplemental Table 1. Food Components and scoring criteria of the Mexican Diet Quality Index (MxDQI)

Food component	Maximum points	Criteria for minimum score	Criteria for maximum score
<i>Adequacy</i>			
Vegetables	10	0 servings	≥3 servings/2000 kcal
Whole fruit	10	0 servings	≥3 servings/2000 kcal
Whole-grain cereals	5	0 servings	≥3 servings/2000 kcal
Legumes	10	0 servings	≥2 servings/2000 kcal
Seafood, poultry or eggs	5	<1serving/2000 kcal [‡]	≥2 servings/2000 kcal
Low-fat dairy	5	0 servings	≥3.5 servings/2000 kcal
Polyunsaturated fat*	5	<6% of total energy intake	>10% of total energy intake
<i>Moderation</i>			
100% Fruit juices	5	>250 ml/2000 kcal	≤125 ml/2000 kcal
Refined grains	5	>3 servings//2000 kcal >1.5 servings//2000 kcal	≤1 servings/2000 kcal
Red and processed meat	5	>10% of total energy intake	≤0.5 servings/2000 kcal <5% of total energy intake
Added sugars	15	>2 g/2000 kcal	≤1.5 g/2000 kcal
Sodium	5	10% of total energy intake	<7% of total energy intake
Saturated fat			
Total	100	0	100

Adapted from López-Olmedo et al., 2019.

*Polyunsaturated fat does not include long-chain (n-3) fats (EPA + DHA).

[‡]2000 kcal = 8368 kJ.

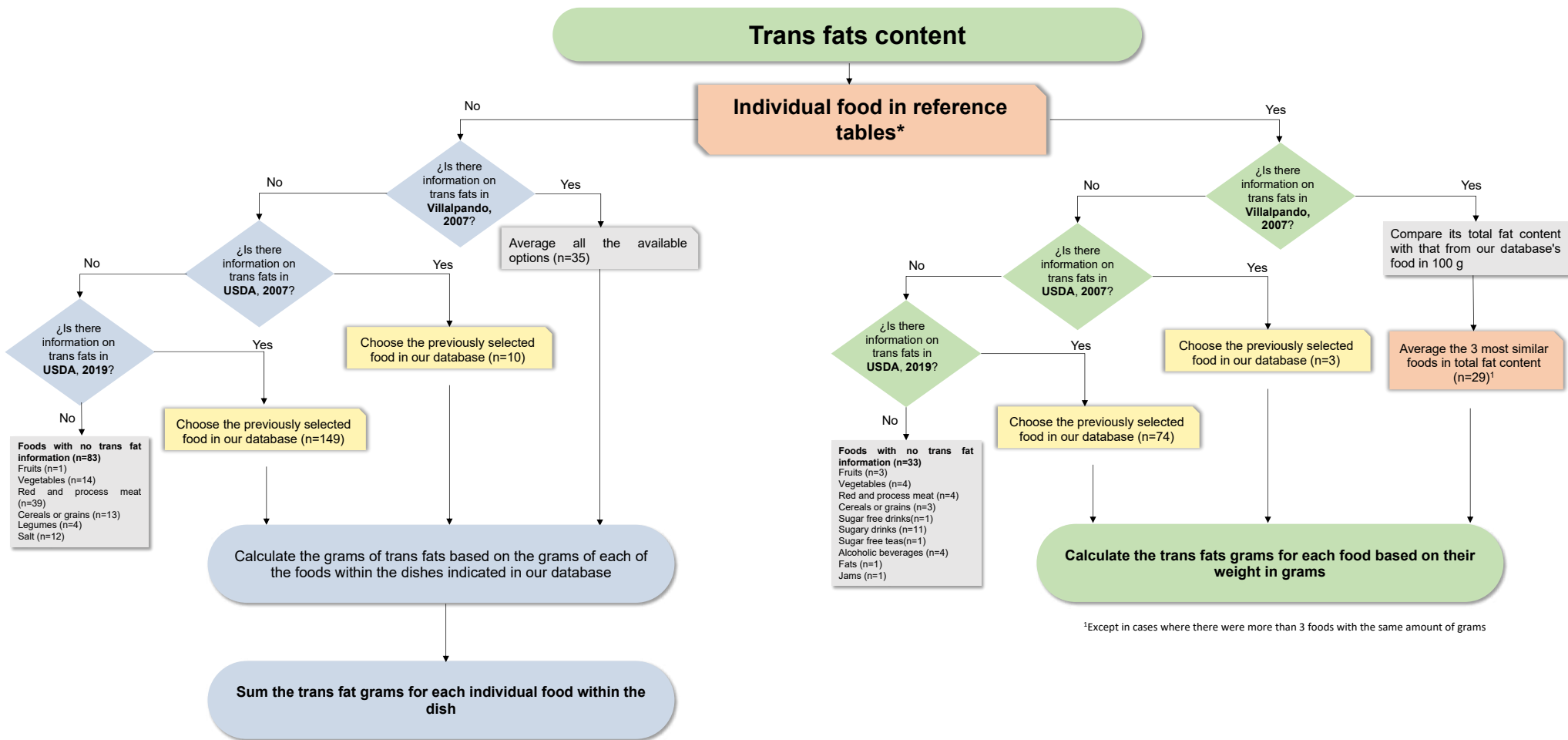
Supplemental Table 2. Food Components and scoring criteria of the Mexican Alternate Healthy Eating Index (MxAHEI)

Food component	Maximum points	Criteria for minimum score	Criteria for maximum score
<i>Adequacy</i>			
Vegetables	9	0 servings	≥5 servings/2000 kcal
Whole fruit	9	0 servings	≥4 servings/2000 kcal
Whole-grain cereals	9	0 g	≥75 g/2000 kcal
Legumes	5	0 servings	≥1 servings/2000 kcal
Nuts	5	0 servings	≥1 servings/2000 kcal
Polyunsaturated fat*	9	<2% of total energy intake	>10% of total energy intake
Ratio (EPA+DHA)/saturated fats	9	<0.1	≥1
<i>Moderation</i>			
Sugar-sweetened beverages	9	≥1 servings/2000 kcal ≥1.5 servings/2000 kcal	0 servings
Red and processed meat	9	kcal	0 servings
Sodium	9	>2 g/2000 kcal	≤1.5 g/2000 kcal
Trans fat*	9	≥4% of total energy intake	≤0.5% of total energy intake
Alcohol	9	≥2.5 drinks/2000 kcal	0.5-1-5 drinks/2000 kcal
Total	100	0	110

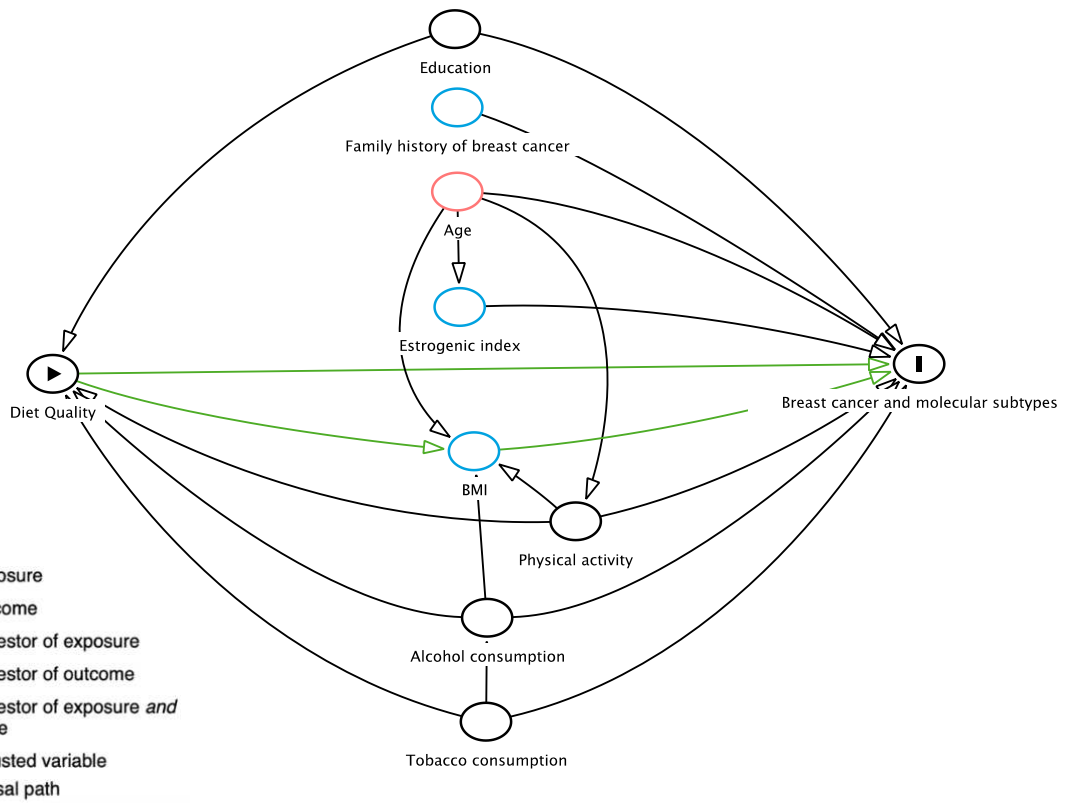
Adapted from López-Olmedo et al., 2019.

*Polyunsaturated fat does not include long-chain (n-3) fats (EPA + DHA).

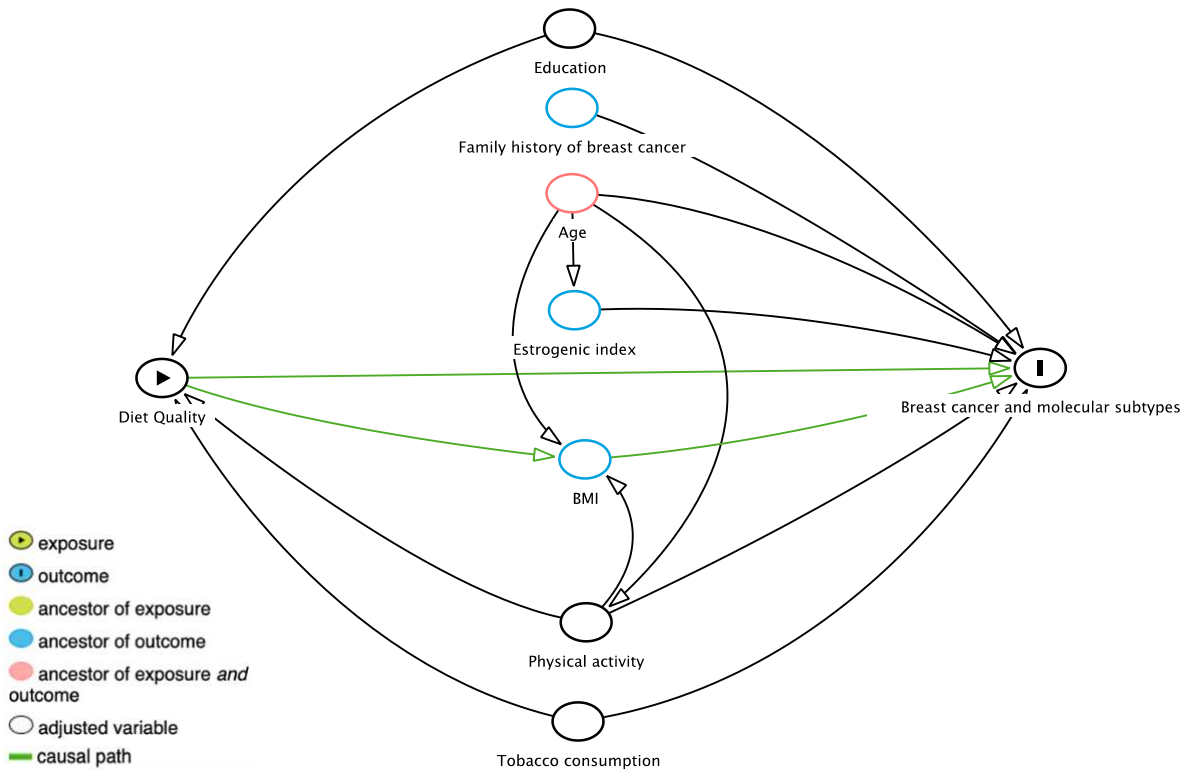
‡2000 kcal = 8368 kJ.



Supplemental Figure 1. Algorithm for the construction of the trans fat variable for Mexican Alternative Healthy Eating Index



Supplemental Figure 2. Directed Acyclic Graph for the relationship between breast cancer and Mexican Diet Quality Index. BMI: Body Mass Index.



Supplemental Figure 3. Directed Acyclic Graph for the relationship between breast cancer and Mexican Alternative Healthy Eating Index. BMI: Body Mass Index.

Artículo 3

Healthy lifestyle indices are associated with breast cancer by molecular subtypes in Mexican women.

Brianda Ioanna Armenta-Guirado^{1,2}, Ángel Mérida-Ortega³, Lizbeth López-Carrillo^{3*}, Edgar Denova-Gutiérrez^{1*}

¹Center for Nutrition and Health Research, National Institute of Public Health. Cuernavaca, Mexico.

²Department of Health Sciences, University of Sonora, Mexico

³Center for Population Health Research, National Institute of Public Health. Cuernavaca, Mexico.

***Corresponding authors:** Lizbeth López-Carrillo (lizbeth@insp.mx) and Edgar Denova-Gutiérrez (edgar.denova@insp.mx). Avenida Universidad #655, Col. Santa María Ahuacatitlán, Cuernavaca, México.

Disclaimer: The authors declare no conflict of interest

Sources of support for the work: National Council for Science and Technology (CONACyT by its acronym in Spanish)-Sector Fund for Research in Health and Social Security (FOSISS) (SALUD-2005-C02-14373).

Author disclosures: Brianda I. Armenta-Guirado: no conflicts of interest; Ángel Mérida-Ortega: no conflicts of interest; Lizbeth López-Carrillo: no conflicts of interest and Edgar Denova-Gutiérrez: no conflicts of interest.

Running title: Healthy lifestyle indices and breast cancer

RESUMEN

1 **Antecedentes.** Diversos factores de riesgo modificables del estilo de vida se han
2 asociado de manera independiente con el cáncer de mama (CM); sin embargo, no
3 existe evidencia sobre la relación conjunta de los componentes del estilo de vida y
4 el CM por subtipo molecular en México. **Objetivo.** Evaluar la asociación entre un
5 estilo de vida saludable con el CM por subtipos molecular en mujeres del Norte de
6 México. **Métodos.** Este es un análisis secundario de un estudio de 1,045 casos y
7 1,030 controles poblacionales, llevado a cabo en el periodo de 2007-2011 en el
8 norte de México. La información sobre la expresión del receptor de estrógeno
9 (ER), el receptor de progesterona (PR) y el factor de crecimiento epidérmico
10 humano 2 (HER2) se obtuvo de registros médicos, para clasificar CM como
11 luminal (ER+ y/o PR+/HER2-), HER2+ (ER+/-y/o PR+/-/HER2+), o triple
12 negativo (TN) (ER- y PR-/HER2-). La información de las variables de estilo de
13 vida como dieta, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, etc.,
14 fue obtenida a través de cuestionarios retrospectivos. Se evaluó el cumplimiento a
15 un estilo de vida saludable mediante los índices: Healthy Lifestyle Index Score
16 (HLIS) y Healthy Behavior Index (HBI). Para evaluar la asociación entre el CM por
17 subtipo molecular y los índices, se utilizaron modelos de regresión logística no
18 condicional múltiple. **Resultados.** El HLIS se asoció con una menor posibilidad de
19 CM de 23% ($RM_{T3vsT1}=0.77$; 95%IC: 0.60, 0.99) y de 67% con el HBI
20 ($RM_{T3vsT1}=0.25$; 95%IC: 0.15, 0.41). Esta asociación se mantuvo significativa a
21 través de los tumores ER+ y ER- y a través de los subtipos moleculares luminal,
22 HER+, excepto el TN, que no fue estadísticamente significativo en el HLIS.

- 23 **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que el HLIS y el HBI se asociaron
- 24 negativamente con el CM por subtipo molecular en mujeres del norte de México.
- 25 **Palabras clave:** cáncer de mama, estilo de vida, subtipo molecular.

26 **INTRODUCCIÓN**

27 El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuentemente diagnosticado (1) y la
28 principal causa de muerte por cáncer en mujeres alrededor del mundo (2). El CM
29 es una enfermedad multifactorial, que se ha asociado con distintos factores de
30 riesgo no modificables, como los reproductivos (3,4), ambientales (5) y genéticos
31 (6). Adicionalmente, se han identificado diversos factores modificables del estilo de
32 vida (5,7).

33 Las células tumorales de CM expresan un perfil complejo de información
34 molecular, existiendo tumores que incluyen la activación de receptores
35 hormonales (receptor de estrógeno [ER] y de progesterona [PR]), activación del
36 receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y aquellos que no
37 expresan receptores, triple negativo (TN). En consecuencia, se han documentado
38 diferencias importantes en los subtipos moleculares tanto para su incidencia (8,9),
39 estrategias de tratamiento (10), tasas de supervivencia (11), así como para sus
40 potenciales factores de riesgo (12,13).

41 Diversos componentes del estilo de vida han sido identificados como factores de
42 riesgo de CM (7), tales como la inactividad física (14,15), dietas no saludables
43 (16,17), ingesta de alcohol (18), índice de masa corporal (IMC) elevado (19),
44 consumo de tabaco (20), entre otros. Sin embargo, se ha sugerido que el estudio
45 en conjunto de los componentes del estilo de vida podría ser una herramienta útil
46 para entender la relación de estos con el CM, puesto que los individuos suelen
47 adoptar patrones de comportamiento que coexisten (21,22).

48 De acuerdo con los último reportes de la World Cancer Research Fund/American
49 Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) (7) y la American Cancer Society
50 (ACS) (23), el adoptar comportamientos de estilo de vida que conlleven una dieta
51 saludable (rica en granos enteros, vegetales y frutas, limitar el consumo de
52 bebidas azucaradas, y de carnes rojas y procesadas), tener un peso sano, ser
53 físicamente activo, y limitar el consumo del alcohol, podrían prevenir el riesgo de
54 CM (7,23).

55 Al respecto, varias investigaciones alrededor del mundo han evaluado la
56 asociación entre el CM y los componentes de un estilo de vida saludable,
57 agrupándolos en índices o puntajes, representados principalmente por tener un
58 peso normal, una dieta saludable, realizar actividad física de moderada-vigorosa
59 intensidad, no consumir tabaco, limitar o evitar la ingesta de alcohol, lactancia,
60 entre otros (24–27). Bajo este enfoque, se ha sugerido que una mayor adherencia
61 un índice de estilo de vida saludable puede reducir el riesgo de CM de un 20-27%
62 (25–27), mientras que para los subtipos moleculares ER+/PR+, ER+/PR- y ER-
63 /PR- se han observado reducciones del riesgo >22% (27).

64 En México, la carga nacional de CM es más severa comparada con países de
65 altos ingresos, dado que las tasas de mortalidad y de supervivencia cursan con un
66 peor pronóstico (28). También se ha observado una distribución de la enfermedad
67 heterogénea, ya que los estados del Norte duplican las tasas de incidencia en
68 comparación con los estados del Sur (ej. tasas de incidencia por 100,000 de 59.5
69 y 51.7 para Nuevo León y Chihuahua vs 23.1 y 20.0 para Quintana Roo y Chiapas,
70 respectivamente) (29).

71 En el contexto de población mexicana, la evidencia que documenta la asociación
72 entre el CM y un estilo de vida saludable es escasa y contradictoria (30,31).
73 Además, hasta donde sabemos, no se ha explorado la asociación entre un estilo
74 de vida saludable y los distintos subtipos moleculares de CM. Por lo tanto, el
75 objetivo del presente estudio es evaluar la asociación entre un índice de estilo de
76 vida saludable con el CM y sus subtipos moleculares en mujeres del Norte de
77 México.

78 **MÉTODOS**

79 El presente trabajo de investigación utilizó información de un estudio de casos y
80 controles poblacionales realizado en cinco estados del Norte del país: (Coahuila,
81 Chihuahua, Durango, Nuevo León y Sonora), entre el periodo de 2007 a 2011 y
82 cuyo objetivo fue identificar factores genéticos y ambientales asociados con el
83 riesgo de cáncer de mama en la zona Norte de México (60). El diseño y
84 metodología del estudio han sido descritos previamente (32).

85 Brevemente, se identificaron un total de 1045 casos con diagnóstico
86 histopatológico confirmado de CM en 17 hospitales públicos y académicos de
87 tercer nivel. Los criterios de inclusión incluyeron mujeres sanas sin historial de
88 algún tipo de cáncer, edad mínima de 18 años, y al menos 1 año de residencia en
89 las en área del estudio (32). Los controles fueron 1,030 mujeres, sin historial de
90 ningún tipo de cáncer, mayores de 18 años, con residencia de más de 1 año en la
91 misma área de estudio de los casos que fueron pareados por edad con los casos
92 (± 5 años) (32). Los controles se identificaron considerando el marco muestral

93 maestro, utilizado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), que
94 contempla una lista probabilística de direcciones de viviendas seleccionadas a
95 partir de áreas geostatísticas básicas (AGEBS) de zonas urbanas y rurales (32).
96 De manera aleatoria, se seleccionó a una participante en los hogares en los que
97 había más de una mujer elegible; cuando ninguna mujer elegible se encontraba en
98 el hogar o se negaba a participar, se seleccionó de forma sistemáticamente un
99 nuevo hogar. La tasa de respuesta fue mayor al 90% para casos y controles (32).
100 Los participantes fueron entrevistados cara a cara antes de recibir cualquier tipo
101 de tratamiento; para los casos se consideró un promedio de dos meses desde el
102 diagnóstico hasta la entrevista. En esta, se recopiló información sobre
103 características sociodemográficas, historial reproductivo, antecedentes familiares,
104 hábitos del estilo de vida y dieta. Además, se tomaron medidas antropométricas
105 con el fin de obtener el IMC, el cual se calculó como el peso en kg sobre la talla en
106 m² (kg/m²).

107 El presente estudio fue diseñado con base en las pautas de la Declaración de
108 Helsinki y fue aprobado por los Comités de Ética, Bioseguridad e Investigación del
109 Instituto Nacional de Salud Pública. Todas las participantes del estudio aceptaron
110 y firmaron una carta de consentimiento informado.

111 **Subtipos moleculares de cáncer de mama**

112 Se incluyeron un total de 509 casos con información de subtipos moleculares de
113 CM, los cuales fueron pareados 1:1 con 509 controles. El diagnóstico de los
114 subtipos moleculares de CM se determinó por expresión inmunohistoquímica de

115 ER, PR y HER2. Esta información estuvo disponible en el historia clínica de las
116 participantes. El subtipo tumoral se determinó mediante análisis
117 inmunohistoquímico en el departamento de patología de cada uno de los
118 hospitales participantes. Primero realizamos una clasificación considerando
119 aquellos tumores que expresaban Receptores de Estrógenos (RE) como ER+ y
120 aquellos que no los expresaban como ER-. Posteriormente, se consideró como
121 tumor luminal ER+ y/o PR+ si $\geq 1\%$ de las células de la muestra fueron
122 inmunorreactivas y se tiñeron con el receptor de estrógeno, progesterona o
123 ambos; cuando la tinción fue uniforme e intensa en más del 30% de las células, se
124 consideraron como tumores HER2+. Los subtipos moleculares de CM fueron:
125 luminal (ER+ y/o PR +/HER2-)=289, HER2+ (ER+/- y/o PR+/-/HER2+)=117, o TN
126 (ER- y PR-/HER2-)=103 (33).

127 **Evaluación dietética**

128 Para la evaluación dietética se empleó una frecuencia de consumo de alimentos
129 (FCA) semi-cuantitativa, previamente validada en población mexicana (34). Para
130 los casos, se preguntó por el consumo de alimentos en el año previo al
131 diagnóstico, mientras que en los controles se preguntó por el consumo previo a la
132 entrevista. La FCA consistió en 133 ítems (119 alimentos y 14 platillos) con 10
133 opciones respuestas: nunca, una vez al mes o menos, 2-3 veces al mes, 1 vez a la
134 semana, 2-4 veces a la semana, 5-6 veces a la semana, 1 vez al día, 2-3 veces al
135 día, 4-5 veces al día y 6 o más veces al día. La FCA consideró tamaños
136 predeterminados de porciones (vaso: para leche y vino; una taza: para yogur,
137 algunas frutas y verduras, té, jugos de frutas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas;

138 una cucharada: para aceites, cremas, salsas y frutos secos; una rebanada: para
139 quesos, algunas frutas y carnes; un plato: para las verduras locales y algunos
140 platos; una pieza: para algunos platos, frutas y pan). La FCA se determinó con
141 base al tamaño de porción consumida y se convirtió a gramos para estimar la
142 ingesta total diaria de energía, micronutrientes y macronutrientes. Para la
143 codificación y análisis de nutrientes de cada alimento, nuestro grupo de trabajo
144 utilizó previamente las tablas de composición de alimentos de United States
145 Department of Agriculture (USDA) versión 20 (35), y las tablas mexicanas de
146 composición de alimentos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
147 Salvador Zubirán (INCMNSZ) (36). El consumo de frutas, verduras y hortalizas fue
148 ajustado según la temporalidad y disponibilidad a lo largo del año (ej. para las
149 ciruelas se consideró la mitad de su consumo, ya que únicamente están
150 disponibles 6 meses al año y para el mango, contabilizamos la tercera parte de su
151 consumo, ya que solo están disponibles 3 meses al año).

152 **Índices de calidad del estilo de vida**

153 Para determinar la calidad del estilo de vida, se evaluó el grado de cumplimiento a
154 los componentes del Healthy Lifestyle Index Score (HLIS) (37) y el Healthy
155 Behavior Index (HBI) (38).

156 De acuerdo con la metodología descrita por McKenzie et al., el HLIS contempla
157 cinco componentes del estilo de vida: 1) tabaquismo, 2) IMC, 3) consumo de
158 alcohol, 4) dieta y 5) actividad física. Debido a que el HLIS originalmente considera
159 el componente dietario basado en recomendaciones alimentarias para países

160 europeos, para adaptarlo a población mexicana, utilizamos el Mexican Diet Quality
161 Index (MxDQI), el cual es un índice que evalúa la calidad de la dieta basado en las
162 guías alimentarias para México (39). En general, el MxDQI contienen lo siguientes
163 13 grupos de alimentos y está centrado al consumo de 2,000 kcal: 1)
164 componentes de adecuación: verduras; frutas enteras; granos enteros; legumbres;
165 mariscos, aves o huevos; lácteos bajos en grasa y grasa poliinsaturada, y 2)
166 componentes de moderación: jugo 100% de fruta; granos refinados; carnes rojas y
167 procesadas; azúcar añadida; sodio y grasa saturada. La calificación total del
168 MxDQI osciló entre 0 y 100, en dónde el puntaje más alto fue considerado una
169 mayor calidad de la dieta. El sistema de puntuación del HLIS consideró de 0 a 4
170 puntos para cada uno de los componentes, y se obtuvo una calificación final del
171 índice de 0 a 20 puntos. La puntuación más alta se identificó como un estilo de
172 vida más saludable (37) (**Supplemental Table 1**).

173 El cálculo del HBI se realizó siguiendo la metodología descrita por Heitz et al. (38).
174 Para la construcción de este índice fueron ponderados como componentes del
175 estilo de vida los siguientes indicadores: 1) tabaquismo; 2) IMC; 3) índice cintura-
176 cadera, 4) consumo de alcohol, 5) dieta, y 6) actividad física vigorosa. El HBI
177 considera un patrón dietario “Occidentalizado” evaluado de manera “a posteriori”;
178 en este caso utilizamos el patrón “Occidentalizado”, que fue derivado previamente
179 por nuestro grupo de estudio y que está caracterizado principalmente por carne
180 rojas, cereales refinados, grasa saturada, consumo de bebidas azucaradas, y
181 productos lácteos ricos en grasas y azucarados (40). Para evaluar el cumplimiento
182 al HBI, se le asignó cada componente de 0 a 2 puntos, obteniendo un puntaje total

183 entre 0 a 12, en donde las puntuaciones más altas se consideraron como un estilo
184 de vida más sano (38) (**Supplemental Table 2**).

185 **Covariables**

186 Previamente, nuestro grupo de trabajo estimó los años de exposición a los
187 estrógenos endógenos, mediante un índice estrogénico, descrito detalladamente
188 en otro lugar (33). De manera breve, para las mujeres en estado postmenopáusico
189 se consideró la diferencia en años de la edad de la menopausia menos la edad de
190 la menarca. Mientras que, para las mujeres pre-menopáusicas, se consideró como
191 la diferencia entre la edad al momento del estudio menos la edad de la menarca.
192 Posteriormente, a dichas diferencias se le restó el número de embarazos y la
193 duración de la lactancia en años (33).

194 **Análisis estadístico**

195 Para la comparación de variables entre factores conocidos de cáncer de mama,
196 como variables reproductivas y características sociodemográficas entre casos y
197 controles, se utilizó la prueba de t-Student o la prueba Chi cuadrada, según
198 correspondió. De igual forma, nosotros comparamos las puntuaciones medias
199 totales del HLIS y HBI entre casos y controles.

200 Previamente, nuestro grupo de trabajo derivó dos patrones dietarios "a posteriori"
201 en esta población de estudio: el patrón "Occidental" y el patrón "Prudente" (41).
202 Brevemente, se estandarizó a puntaje Z el porcentaje de la ingesta total de
203 energía obtenida de cada grupo de alimentos. Los factores con valores mayores

204 que 1.5 se mantuvieron para facilitar la interpretabilidad de los patrones dietarios.
205 Adicionalmente, se contempló un subconjunto ≥ 4 grupos de alimentos que
206 tuvieran una carga absoluta ≥ -20 , o ≥ 0.20 . Para aquellos grupos de alimentos que
207 presentaron una carga ≥ 0.20 . Para evaluar la adecuación de los datos del análisis
208 factorial, se estimó el índice de Kaiser-Meyer-Olkin, obteniéndose un valor de 0.5.
209 Además, para evaluar las correlaciones entre las variables se utilizó prueba de
210 esfericidad de Bartlett, con un valor $P=0.10$.

211 Para estimar la asociación entre los índices de estilo de vida saludables con el CM
212 y los subtipos moleculares, nosotros utilizamos modelos de regresión logística no
213 condicional múltiple. Consideramos el puntaje de los índices en terciles, de
214 acuerdo con la distribución de los controles y evaluamos la tendencia lineal
215 usando su forma continua. Como variables de ajuste para ambos índices, se
216 seleccionó "a priori" a la edad (años) y al índice estrogénico (años); además, se
217 incluyeron las siguientes variables identificadas mediante el DAG (**Supplemental**
218 **Figure 1 and Supplemental Figure 2**) (42): educación (años) para el HLIS; y
219 educación, edad y energía total para el HBI. Dado que el HBI incluye el patrón
220 "Occidental" como componente dietario, nosotros consideramos el modelo de
221 partición de energía, ajustando por el patrón "Prudente".

222 Para indicar significancia estadística, establecimos un nivel alfa <0.05 . Todos los
223 análisis se realizaron con el paquete estadístico STATA versión 17 (StataCorp.
224 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC).

225

226 **RESULTADOS**

227 En comparación con los casos, los controles tuvieron una mejor puntuación total
228 tanto en el HLIS (12.8 ± 3.0 vs 13.2 ± 2.8 , $P=0.000$) como en el HBI (5.8 ± 1.5 vs
229 6.4 ± 1.5 , $P=0.000$). En general, los casos presentaron un mayor cumplimiento para
230 los componentes de tabaquismo e IMC en ambos índices y una mejor puntuación
231 en el índice cintura-cadera en el HBI; mientras que, los controles tuvieron un mejor
232 cumplimiento en el componente de ingesta de alcohol y dieta en ambos índices
233 (**Table 1**).

234 En cuanto a la distribución de características sociodemográficas por tercil de los
235 índices del estilo de vida; comparado con el tercil 1, los controles en el tercil 3 de
236 ambos índices tuvieron una mayor edad, menos años de educación y un menor
237 porcentaje de mujeres con edad de la menarca <12 años. En el HLIS, los
238 controles en el tercil 3 tuvieron un menor porcentaje de mujeres premenopáusicas,
239 mayor número de hijos y más meses de lactancia; mientras que, los casos en el
240 tercil 1 tuvieron un mayor porcentaje de menarca <12 años. Para el HBI,
241 comparado con el tercil 1, los casos en el tercil 3 tuvieron un menor porcentaje de
242 mujeres premenopáusicas, un menor porcentaje de mujeres con edad de la
243 menarca <12 años, una mayor edad de primer embarazo y menos meses de
244 lactancia (**Table 2**).

245 Después de ajustar por educación, edad e índice estrogénico, observamos una
246 asociación negativa entre el HLIS y el CM (ORT3vsT1=0.77; 95%IC: 0.60, 0.99, P-
247 trend=0.030), que se mantuvo entre los tumores ER+ y los ER-, así como en los

248 subtipos moleculares luminal y HER2+. De igual forma, observamos una
249 asociación negativa y significativa para el HBI y el CM (ORT3vsT1=0.25; 95%IC:
250 0.15, 0.41 P-trend=0.000), tras ajustar por educación, edad y el patrón “Prudente”.
251 Esta asociación se mantuvo en los tumores ER+ y ER- y a través de todos los
252 subtipos moleculares de CM (**Table 3**).

253 **DISCUSIÓN**

254 Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en México que evalúa la relación
255 entre un estilo de vida saludable y el CM por subtipo molecular en mujeres
256 mexicanas. Los datos del presente estudio sugieren una asociación negativa entre
257 el CM y un estilo de vida saludable, evaluado a través de los índices HLIS y HBI,
258 en mujeres del Norte de México; dicha asociación permaneció a través de los
259 subtipos moleculares luminal y HER2+ para ambos índices, pero no para el TN en
260 el HLIS.

261 La asociación entre un estilo de vida saludable y el CM ha sido evaluada en
262 diferentes poblaciones alrededor del mundo, a través de distintos índices y
263 componentes del estilo vida. Nosotros encontramos una asociación negativa entre el
264 CM y el HLIS (ORT3vsT1=0.77; 95%IC: 0.60, 0.99) y el HBI (ORT3vsT1=0.25;
265 95%IC: 0.15, 0.41). Nuestros resultados son consistentes con una revisión
266 sistemática y metaanálisis (27), que incluyó 24 estudios prospectivos y 6 estudios
267 retrospectivos, en donde se observó una reducción del riesgo de 20% (95%IC:
268 0.78, 0.83) y de 36% (95% IC: 0.63, 0.86), respectivamente, cuando se comparó la
269 categoría mayor del índice de estilo de vida versus la menor. En dicha revisión

270 sistemática se encontró que la mayoría de los índices incluyeron los mismos
271 componentes del estilo de vida incluidos en el presente estudio (dieta, actividad
272 física, consumo de alcohol, IMC, consumo de tabaco, e índice cintura cadera),
273 basados en diversas guías internacionales para la prevención de CM (27). Otras
274 dos revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios tanto prospectivos como
275 retrospectivos, reportaron resultados similares a los nuestros, con reducciones de
276 riesgo entre 26% (95%IC: 0.65, 0.83)(26) y 23% (95IC%: 0.72, 0.82)(26) cuando
277 se comparó la categoría de mayor cumplimiento a los índices de estilo de vida vs
278 la menor.

279 Al mismo tiempo, nuestros resultados sugieren que las mujeres con un estilo de
280 vida más saludable tuvieron un menor riesgo de CM que no varió a través de los
281 subtipos moleculares. Nosotros encontramos una asociación negativa entre el
282 subtipo molecular luminal y un mejor estilo de vida, lo que coincide con un
283 metaanálisis que incluyó 5 estudios prospectivos y 2 retrospectivos, mostró un
284 menor riesgo de CM de 32% (95%IC: 0.63, 0.73) para los tumores que expresaron
285 ER+/ER+ y de 22% (95% IC: 0.67, 0.90) para los tumores ER+/ER-.

286 Nosotros encontramos una asociación negativa para el subtipo molecular HER2+
287 y un estilo de vida más saludable, lo que es consistente con un estudio
288 prospectivo (43) y dos retrospectivo (44,45). Además, nuestros resultados
289 sugieren una asociación inversa para el subtipo molecular TN; sin embargo, esta
290 asociación ha sido inconsistente en un estudio prospectivo (43) y dos estudios
291 retrospectivos (43, 45).

292 Existen distintos mecanismos biológicos por los cuales los componentes del estilo
293 de vida pueden contribuir a la tumorigénesis mamaria. Por una parte, nuestro
294 estudio sugiere que las mujeres en el grupo control tuvieron un mejor puntaje en el
295 componente de alcohol. En cuanto al consumo de alcohol, ha sugerido que el
296 acetaldehído podría elevar la permeabilidad celular a compuestos carcinógenos
297 (46,47), inducir a polimorfismos en los genes asociados al metabolismo del
298 alcohol, folato, metionina y de la reparación del ADN (7,46). Además, el alcohol
299 puede aumentar los niveles de andrógenos y estrógenos, a través de: incrementar
300 la actividad de la aromatasa que convierte la testosterona en estrógenos; inhibir la
301 actividad de enzimas implicadas en la degradación de estrógenos como la
302 melatonina; y aumentar el estado redox hepático, conduciendo a un descenso del
303 metabolismo esteroideo (48). Adicionalmente, el etanol tiene capacidad de
304 estimular la proliferación celular y de inducir la expresión hormonas ER y PR (49).
305 Por otra parte, nosotros observamos una mejor puntuación en los controles para el
306 componente dietario en ambos índices. En el HLIS, se utilizó el MxDQI para
307 evaluar la dieta, el cual considera en su componente de adecuación el consumo
308 de granos enteros, grasa poliinsaturada y nueces. Al respecto, se ha postulado
309 que la fibra de los cereales de grano entero puede aumentar la reabsorción de
310 estrógenos en el intestino y promover la eliminación y descomposición de
311 sustancias cancerígenas al ser absorbidas por polímeros, sustancias coloides
312 hidrofílicas y lignina (47, 50). Además, la fermentación intestinal de la fibra puede
313 reducir la toxicidad de los ácidos biliares libres, produciendo a su vez ácidos
314 grasos de cadena corta y ramificada, lo que se ha asociado a un efecto
315 anticancerígeno. También, se ha evidenciado el efecto antioxidante que poseen

316 los lignanos y el ácido fítico contenidos en la fibra (48,51,52). Referente a los
317 ácidos grasos poliinsaturados, estos han demostrado tener un efecto
318 antiinflamatorio, al inhibir los eicosanoides sintetizados por el ácido araquidónico y
319 reducir el estrés oxidativo (52,53). Adicionalmente, nosotros evaluamos el
320 componente dietario en el HBI, considerando un menor consumo del patrón
321 “Western”, caracterizado por consumo de carnes rojas, grasa saturada, cereales
322 refinados y azúcares, elementos que también fueron evaluados en el componente
323 de moderación del MxDQI en el HLIS. Se han identificado diversos mecanismos
324 carcinogénicos en la glándula mamaria asociados a la carne roja. El primero es
325 relacionado con el hierro hemo, el cual aumenta la formación endógena de
326 compuestos nitrogenados al interactuar con nitratos/nitritos y con una fuente de
327 amina (54); el segundo está asociado a la cocción de la carne a altas
328 temperaturas, por medio de la formación de aminas heterocíclicas, compuestos
329 nitrogenados e hidrocarburos poliaromáticos, lo que puede producir aductos de
330 ADN (55,56). Por su parte, el consumo excesivo de grasa en la dieta se ha
331 asociado a la elevación de los niveles de estrógenos endógenos, particularmente
332 del estradiol, el cual puede producir alteraciones estructurales y/o funcionales en
333 el ADN, así como inducir la proliferación celular (48). Finalmente, el consumo de
334 carbohidratos con un alto índice y carga glicémica elevan los niveles de insulina
335 plasmática, elevando la biodisponibilidad de IGF-I, la cual presenta actividad
336 mitogénica, antiapoptótica y proliferativa en la célula mamaria cancerosa (48).

337 Nuestros resultados deben interpretarse considerando algunas limitaciones
338 metodológicas. Debido a la naturaleza retrospectiva de la investigación, no

339 podemos inferir causalidad. Tampoco podemos descartar la falta de poder para
340 observar la potencial asociación entre el HLIS y el subtipo molecular TN. Al
341 respecto, la diferencia en la operacionalización de los componentes de cada índice
342 del estilo de vida pudiera explicar la ausencia de significancia estadística, puesto
343 que el HLIS es más estricto en su sistema de puntuación y estratifica cada
344 componente en un mayor número de categorías; además cuando evaluamos la
345 media de los puntajes de los índices, observamos diferencias estadísticamente
346 significativas para los subtipos luminal y HER2+ y TN, pero no para el TN en el
347 HLIS (12.9 vs 12.6, $P= 0.3785$ para casos y controles) (datos no mostrados). Otra
348 posible limitación, es que no podemos descartar un posible error de medición
349 diferencial debido al sobre-reporte de los casos en el consumo de alimentos del
350 patrón “Western”, que ellos pudieron identificar estar asociados con el CM (ej.
351 carnes rojas, cereales refinados, azúcares, etc.). Diversos estudios retrospectivos
352 han evidenciado que el sesgo de memoria contribuiría a explicar la asociación
353 entre el patrón “Occidentalizado” y el CM, puesto que en los estudios prospectivos
354 no se ha encontrado dicha asociación, posiblemente porque la medición de dieta
355 es evaluada antes del diagnóstico de CM (57). Para solventar la posibilidad del
356 sesgo de memoria, la recolección de información dietaria evaluada a través de la
357 FCA se midió en un promedio de dos meses después del diagnóstico de cáncer de
358 mama, intentando captar la información en el periodo más corto posible antes de
359 que las participantes pudieran cambiar la manera en que recuerdan su exposición
360 (41). Asimismo, nuestro equipo de trabajo evaluó previamente los factores
361 reproductivos conocidos para CM, observando una asociación en la dirección
362 esperada (ej., factor de riesgo: edad tardía del primer parto; factor protector:

363 lactancia materna) (48). Por ende, de haberse presentado un sesgo de recuerdo
364 en el reporte de dieta, también pudo presentarse un sesgo en el reporte de los
365 factores reproductivos conocidos para CM (71). Adicionalmente, no podemos
366 descartar la dilución de la magnitud de las asociaciones observadas, ya que existe
367 la posibilidad de un error de medición no diferencial inherente a la utilización de
368 instrumentos aplicados retrospectivamente, como lo es la FCA. No obstante,
369 comparamos el reporte de la ingesta total de energía de los controles con los
370 datos provenientes de encuestas nacionales en México, y observamos una ingesta
371 de energía similar (1624.5 vs. 1592.0 kcal/d, para casos y controles,
372 respectivamente) (58,59).

373 Este trabajo presenta algunas fortalezas. Una de las ventajas principales es la alta
374 tasa de participación obtenida entre los casos y los controles (<90%), lo cual
375 podría indicar la poca probabilidad de sesgo de selección, así como la
376 representatividad de la población estudiada. Así mismo, la captación de los casos
377 fue en hospitales de tercer nivel de atención a la salud y representó una cobertura
378 de 90% de los casos en el área estudio, lo que sugiere la representatividad de la
379 región norte de México. El estudio original encontró una prevalencia de cáncer de
380 mama luminal de 56.7%, 22.9% para HER2+ y de 20.3% para TN, lo que es
381 consistente con diversos estudios realizados en población mexicana (41,60).

382

383

384

385 **CONCLUSIÓN**

386 Un estilo de vida saludable (que contemple una dieta saludable, limitar el consumo
387 de tabaco y alcohol, realizar actividad física y tener un peso saludable) puede
388 disminuir el riesgo de CM independientemente del subtipo molecular en la
389 población mexicana del Norte de México.

REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN. Cáncer tomorrow [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
3. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res BioMed Central*; 2017;50:1–23.
4. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017. 1–32 p.
5. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Heal A Glob Access Sci Source Environmental Health*; 2017;16:1–61.
6. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008;25:2097–116.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. *Contin Updat Proj Expert Rep* 2018 [Internet] 2018;50. Available from: <http://www.wcrf.org>
8. Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw open* 2020;3:e2013226.
9. Cortet M, Bertaut A, Molinié F, Bara S, Beltjens F, Coutant C, Arveux P. Trends in molecular subtypes of breast cancer: Description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer* 2018;18:1–6.
10. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2019;321:288–300.
11. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019.
12. Chen F, Wen W, Long J, Shu X, Yang Y, Shu X-O, Zheng W. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int J cancer United States*; 2022;151:372–80.
13. Morra A, Jung AY, Behrens S, Keeman R, Ahearn TU, Anton-Culver H, Arndt V, Augustinsson A, Auvinen PK, Beane Freeman LE, et al. Breast cancer risk factors and survival by tumor subtype: Pooled analyses from the breast cancer association consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:623–42.
14. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke

- events: Systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:1–10.
15. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* [Internet] 2017;18:e457–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517304114>
 16. Boushey C, Ard J, Bazzano L. Dietary Patterns and Breast , Colorectal , Lung , and Prostate Cancer : A Systematic Review. 2020;1–230. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129907/>
 17. Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J, Xie Y, Chu W, Cheung P, Kim JH, Colditz GA, et al. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Breast Cancer Research*; 2019;21.
 18. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer Nature Publishing Group*; 2015;112:580–93.
 19. Larsson SC, Spyrou N, Mantzoros CS. Body fatness associations with cancer from recent epidemiologic studies. *Metabolism* [Internet] Elsevier Inc.; 2022;137:155326. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155326>
 20. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat Springer US*; 2015;154:213–24.
 21. Stampfer MJ, Hu FB, JoAnn ME, Rimm EB, Willet WC. PRIMARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN THROUGH DIET AND LIFESTYLE. *N Engl J Med* 2000;6:16–22.
 22. Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Magdalena-Belio JF, Giné-Garriga M, Martínez-Vizcaino V, Fernández-Alonso C, Arietaleanizbeaskoa MS, Galindo-Villardón MP, Gómez-Marcos MA, García-Ortiz L. Clustering of lifestyle characteristics and their association with cardio-metabolic health: The Lifestyles and Endothelial Dysfunction (EVIDENT) study. *Br J Nutr* 2015;114:943–51.
 23. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel A V., Andrews KS, Bandera E V., Spees CK, Robien K, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2020;70:245–71.
 24. Spring B, King AC, Pagoto SL, Van Horn L, Fisher JD. Fostering multiple healthy lifestyle behaviors for primary prevention of cancer. *Am Psychol* 2015;70:75–90.
 25. Zhang YB, Pan XF, Chen J, Cao A, Zhang YG, Xia L, Wang J, Li H, Liu G, Pan A. Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Cancer* [Internet] Springer US; 2020;122:1085–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-0741-x>

26. Solans M, Chan DSM, Mitrou P, Norat T, Romaguera D. A systematic review and meta-analysis of the 2007 WCRF/AICR score in relation to cancer-related health outcomes. *Ann Oncol* [Internet] Elsevier Ltd.; 2020;31:352–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.001>
27. Armenta-Guirado BI, González-Rocha A, Mérida-Ortega Á, López-Carrillo L, Denova-Gutiérrez E. Lifestyle Quality Indices and Female Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2023.
28. Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E. Delays in breast cancer detection and treatment in developing countries. *Breast Cancer Basic Clin Res* 2018;12.
29. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare [Internet]. 2019. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
30. Sánchez-Zamorano LM, Flores-Luna L, Ángeles-Llerenas A, Romieu I, Lazcano-Ponce E, Miranda-Hernández H, Mainero-Ratchelous F, Torres-Mejía G. Healthy lifestyle on the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:912–22.
31. Fanidi A, Ferrari P, Biessy C, Ortega C, Angeles-Llerenas A, Torres-Mejia G, Romieu I. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and breast cancer risk in the Cancer de Mâma (CAMA) study. *Public Health Nutr* 2015;18:3337–48.
32. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Gandolfi AJ, Ornelas-Aguirre JM, Torres-Sánchez L, Cebrian ME. Arsenic methylation capacity is associated with breast cancer in Northern Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;280:53–9.
33. Rojas-Lima E, Gamboa-Loira B, Cebrián ME, Rothenberg SJ, López-Carrillo L. A cumulative index of exposure to endogenous estrogens and breast cancer by molecular subtypes in northern Mexican women. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180:791–800.
34. Galván-Portillo M, Torres-Sánchez L, Hernández-Ramírez RU, Anaya-Loyola MA. [Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to estimate folate intake in a Mexican population]. *Salud Publica Mex* 2011;53:237–46.
35. USDA 2007. United States Department of Agriculture: USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 20. 2007.
36. Muñoz de Chávez M, Chávez Villasana A, Roldán Amaro J, Ledesma Solano J, Mendoza Martínez E, Pérez-Gil Romo F, Hernández Cordero S, Chaparro Flores A. *Tablas de Valor Nutritivo de los Alimentos de Mayor Consumo en Latino América, Distrito Federal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*. 1st ed. Ciudad de México.: Ed Pax; 1996.
37. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, Chajès V, Rinaldi S, De Batlle J, Dahm CC, Overvad K, Baglietto L, Dartois L, et al. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2015;136:2640–8.

38. Heitz AE, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Boone SD. Healthy lifestyle impact on breast cancer-specific and all-cause mortality. *Breast Cancer Res Treat* Springer US; 2018;167:171–81.
39. López-Olmedo N, Popkin BM, Mendez MA, Taillie LS. The association of overall diet quality with BMI and waist circumference by education level in Mexican men and women. *Public Health Nutr* 2019;22:2777–92.
40. Flores-García MK, Mérida-Ortega Á, Denova-Gutiérrez E, López-Carrillo L. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk in Women from Northern Mexico. *Nutr Cancer* [Internet] Taylor & Francis; 2021;73:2763–73. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1860241>
41. Flores-García MK, Mérida-Ortega Á, Denova-Gutiérrez E, López-Carrillo L. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk in Women from Northern Mexico. *Nutr Cancer* [Internet] Taylor & Francis; 2020;0:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1860241>
42. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liškiewicz M, Ellison GTH. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty.' *Int J Epidemiol* 2016;45:1887–94.
43. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, Oren E, Roe DJ, Jacobs ET. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1018–28.
44. Arthur R, Wassertheil-Smoller S, Manson JAE, Luo J, Snetselaar L, Hastert T, Caan B, Qi L, Rohan T. The combined association of modifiable risk factors with breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Prev Res* 2018;11:317–26.
45. Romaguera D, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A, de Batlle J, Mendez M, Moreno V, Vidal C, Castelló A, Pérez-Gómez B, Martín V, et al. Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer* 2017;141:83–93.
46. Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, Antolín S, Sánchez P, Ramos M, Antón A, et al. Lower breast cancer risk among women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations: Epigeicam case-control study. *PLoS One* 2015;10.
47. Ferrini K, Ghelfi F, Mannucci R, Titta L. Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration. *Ecancermedicalscience* [Internet] Cancer Intelligence; 2015;9:557. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284121>
48. González C, López-Carrillo L, Navarro A. *Nutrición y Cáncer. Lo que la ciencia nos enseña.* España: Editorial Medica Panamericana; 2016.
49. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. Diet and breast cancer: A systematic review. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:1–42.

50. Kruk J. Lifestyle components and primary breast cancer prevention. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2014;15:10543–55.
51. Chen S, Chen Y, Ma S, Zheng R, Zhao P, Zhang L, Liu Y, Yu Q, Deng Q, Zhang K. Dietary fibre intake and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget [Internet]* 2016;7:80980–9. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
52. Harvie M, Howell A, Evans DG. Can Diet and Lifestyle Prevent Breast Cancer: What Is the Evidence? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;e66–73.
53. Shapira N. The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:385–95.
54. Nasir A, Bullo MMH, Ahmed Z, Imtiaz A, Yaqoob E, Jadoon M, Ahmed H, Afreen A, Yaqoob S. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60:1375–87.
55. Inoue-Choi M, Sinha R, Gierach GL, Ward MH. Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2016;138:1609–18.
56. World Cancer Research Fund. World Cancer Research Fund International (WCRF/AICR). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. A summary of the third report expert [Internet]. Continuous Update Project Expert Report 2018. 2018. Available from: <http://www.wcrf.org>
57. Lauber SN, Ali S, Gooderham NJ. The cooked food derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine is a potent oestrogen: A mechanistic basis for its tissue-specific carcinogenicity. *Carcinogenesis* 2004;25:2509–17.
58. Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J, Xie Y, Chu W, Cheung P, Kim JH, Colditz GA, et al. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Breast Cancer Research*; 2019;21:1–22.
59. Mérida-Ortega Á, Hernández-Alcaraz C, Hernández-Ramírez RU, García-Martínez A, Trejo-Valdivia B, Salinas-Rodríguez A, Svensson K, Cebrián ME, Franco-Marina F, López-Carrillo L. Phthalate exposure, flavonoid consumption and breast cancer risk among Mexican women. *Env Int* 2016;96:167–72.
60. Barquera S, Hernández-Barrera L, Campos-Nonato I, Espinosa J, Flores M, Barriguete A, Rivera JA. Energy and nutrient consumption in adults: Analysis of the mexican national health and nutrition survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009;51.
61. Villarreal-Garza C, Mohar A, Bargallo-Rocha JE, Lasa-Gonsebatt F, Reynoso-Noverón N, Matus-Santos J, Cabrera P, Arce-Salinas C, Lara-Medina F, Alvarado-Miranda A, et al. Molecular Subtypes and Prognosis in Young Mexican Women With Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2017;17:e95–102

Table 1. Healthy Lifestyle Index Score (HLIS) and Healthy Behavior Index (HBI) among cases and controls.

Components	Healthy Lifestyle Index Score					Components	Healthy Behavior Index				
	Score	Case/Control (n)	Cases Mean (SD)	Controls Mean (SD)	P-value*		Score	Case/Control (n)	Cases Mean (SD)	Controls Mean (SD)	P-value*
<i>Smoking</i>		(1,044/1,030)	3.5 (1.0)	3.3 (1.2)	0.007	<i>Smoking</i>		(1,044/1,030)	1.7 (0.6)	1.6 (0.7)	0.001
Current > 15 cigarettes/day	0	(16/17)				Current	0	(70/160)			
Current ≤ 15 cigarettes/day	1	(54/143)				Former	1	(220/135)			
Ex-smokers quit ≤ 10 years	2	(116/52)				Never	2	(754/735)			
Ex-smokers quit > 10 years	3	(104/83)									
Never	4	(754/735)				<i>Body Mass Index (kg/m²)</i>		(1,031/1,029)	0.8 (0.8)	0.7 (0.8)	0.003
<i>Body Mass Index (kg/m²)</i>		(1,031/1,029)	2.2 (1.4)	2.0 (1.4)	0.001	Obesity ≥30.0	0	(449/513)			
Q1: <25.42	0	(153/205)				Overweigh 25.0–29.0	1	(368/339)			
Q2: ≥25.42–28.53	1	(178/206)				Normal <25.0	2	(214/177)			
Q3: ≥28.54–31.44	2	(233/206)				<i>Alcohol (drinks/d)</i>		(1,041/1,030)	2.0 (0.1)	2.0 (0.0)	0.008
Q4: ≥31.45–35.20	3	(231/206)				>1.0	0	(4/0)			
Q5: >35.20	4	(236/206)				0.5–1.0	1	(4/0)			
<i>Alcohol (g/d)</i>		(1,045/1,030)	3.7 (0.5)	3.9 (0.3)	0.000	≤0.5	2	(1,033/1,030)			
>20.0	0	(2/0)				Dietary pattern (Western)		(1,045/1,030)	0.1 (0.3)	1.0 (0.8)	0.000
10.0–19.9	1	(4/0)				T3: <-0.370	0	(962/343)			
5.0–9.9	2	(9/4)				T2: ≤-1.084 to -0.370	1	(76/343)			
0.1–4.9	3	(227/112)				T1: >-1.085	2	(7/344)			
Never	4	(803/914)				<i>Physical activity (min/week)^a</i>		(1,045/1,030)	1.0 (0.9)	1.0 (0.8)	0.235
<i>Diet score (MxDQI)</i>		(1,024/1,026)	1.2 (1.3)	2.0 (1.4)	0.000	T1: <218.6	0	(454/357)			
Q5: >66.11	0	(433/206)				T2: ≥218.6–325.7	1	(109/336)			
Q4: >58.64–66.11	1	(195/205)				T3: >325.7	2	(482/337)			
Q3: ≥52.77–58.63	2	(190/205)				<i>Waist-to-hip ratio (cm)</i>		(1,029/1,029)	0.2 (0.5)	0.1 (0.4)	0.000
Q2: ≥47.33–52.76	3	(148/205)				≥0.84	0	(815/893)			
Q1: <47.33	4	(58/205)				0.775–0.84	1	(194/128)			
<i>Physical activity (min/week)^a</i>		(1,045/1,030)	2.1 (1.8)	2.0 (1.4)	0.051	>0.775	2	(20/8)			
Q5: >377.1428	0	(349/220)				Total	0-12	(1,021/1,028)	5.8 (1.5)	6.4 (1.5)	0.000
Q4: ≥304.2857–377.1428	1	(132/194)									
Q3: ≥231.4286–300.0	2	(65/204)									
Q2: ≥162.8572–231.4286	3	(46/213)									
Q1: <162.8572	4	(453/199)									

T: tertile; Q: quintile

Initial sample size changes due to missing values

*P-value for mean difference between cases and controls

^aLifetime average hours per week of physical activity.

Tertiles and quintiles were constructed based on the control's distribution

Table 2. Selected characteristics of the study sample according to case/control status for the Healthy Lifestyle Index Score (HLIS) and the Healthy Behavior Index (HBI)

Characteristics	Healthy Lifestyle Index Score				Healthy Behavior Index			
	(n)	Tertil 1	Tertil 3	P-value	(n)	Tertil 1	Tertil 3	P-value
Age, years [mean(SD)]								
Cases	(1,004)	53.0 (12.6)	54.9 (12.0)	0.167	(1,021)	54.2 (12.0)	53.0 (13.4)	0.006
Controls	(1,021)	50.9 (11.9)	57.7 (12.8)	0.000	(1,028)	52.8 (12.3)	55.5 (12.0)	0.021
Education, years [mean(SD)]								
Cases	(1,003)	8.1 (4.5)	7.5 (4.2)	0.064	(1,020)	7.5 (4.4)	8.5 (4.4)	0.080
Controls	(1,021)	6.4 (3.7)	4.9 (3.4)	0.000	(1,028)	5.9 (3.6)	5.3 (3.6)	0.092
Birth control pills, yes (%)								
Cases	(338)	43.8	20.1	0.566	(340)	67.1	12.4	0.822
Controls	(248)	41.1	21.0	0.872	(251)	55.0	23.1	0.362
Hormone replacement therapy, yes (%) ^a								
Cases	(49)	46.9	18.4	0.359	(50)	72.0	6.0	0.106
Controls	(25)	24.0	20.0	0.150	(25)	60.0	20.0	0.974
Family history of breast cancer, yes (%) ^b								
Cases	(168)	53.6	17.9	0.060	(165)	67.3	10.3	0.616
Controls	(10)	40.0	10.0	0.637	(10)	60.0	10.0	0.594
Estrogenic index, years [mean(SD)]								
Cases	(994)	26.2 (7.7)	27.1 (7.8)	0.360	(1,011)	26.4 (8.0)	27.0 (7.1)	0.676
Controls	(1,018)	22.5 (8.1)	21.6 (9.5)	0.194	(1,025)	22.3 (8.3)	21.9 (9.2)	0.154
Menopause, premenopause (%)								
Cases	(381)	48.0	16.3	0.280	(388)	61.9	12.6	0.001
Controls	(344)	48.3	15.7	0.000	(345)	54.8	20.6	0.204
Age at menarche, ≤12 years (%)								
Cases	(431)	51.1	15.8	0.005	(431)	73.8	9.3	0.005
Controls	(386)	44.8	18.1	0.026	(388)	57.2	19.3	0.009
Live births, [mean(SD)]								
Cases	(1,004)	3.5 (2.4)	3.5 (2.5)	0.725	(1,021)	3.6 (2.5)	3.1 (2.3)	0.087
Controls	(1,021)	4.5 (3.0)	5.5 (3.5)	0.002	(1,028)	4.9 (3.2)	5.3 (3.3)	0.250
Age at first pregnancy, years [mean(SD)] ^c								
Cases	(915)	22.1 (5.3)	22.5 (5.3)	0.312	(928)	22.1 (5.2)	23.7 (5.7)	0.006
Controls	(989)	20.2 (4.5)	20.1 (4.5)	0.971	(996)	20.0 (4.2)	20.7 (4.8)	0.126
Total breastfeeding, months [mean(SD)]								
Cases	(793)	38.9 (40.4)	39.4 (47.4)	0.957	(809)	42.0 (45.4)	33.7 (38.6)	0.019
Controls	(910)	59.1 (60.2)	78.9 (74.0)	0.003	(918)	63.5 (60.8)	72.9 (71.4)	0.216

^aAmong postmenopausal women^bMother, sister and/or daughter^cAmong women who had children

P-value comparing all tertiles

Table 3. Association between breast cancer with the Healthy Lifestyle Index Score (HLIS) and Healthy Behavior Index (HBI).

	HLIS			HBI		
	Cases/Controls (n)	Model 1 ^a OR (95%CI)	Model 2 ^b OR (95%CI)	Cases/Controls (n)	Model 1 ^c OR (95%CI)	Model 2 ^d OR (95%CI)
All cases	(994/1,018)			(1,011/1,025)		
Tertil 1	(455/405)	(ref)	(ref)	(692/528)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(355/397)	0.82 (0.67, 0.99)	0.83 (0.68, 1.03)	(200/255)	0.56 (0.44, 0.71)	0.57 (0.45, 0.73)
Tertil 3	(184/216)	0.79 (0.62, 0.99)	0.77 (0.60, 0.99)	(119/242)	0.32 (0.25, 0.42)	0.32 (0.24, 0.42)
<i>P</i> -trend		0.029	0.030		0.000	0.000
Estrogen receptor expression						
ER+	(272/502)			(277/506)		
Tertil 1	(147/194)	(ref)	(ref)	(204/271)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(84/198)	0.56 (0.40, 0.79)	0.57 (0.40, 0.81)	(48/117)	0.45 (0.30, 0.69)	0.48 (0.31, 0.74)
Tertil 3	(41/110)	0.45 (0.29, 0.69)	0.44 (0.28, 0.70)	(25/118)	0.24 (0.14, 0.39)	0.25 (0.15, 0.41)
<i>P</i> -trend		0.000	0.000		0.000	0.000
ER-	(186/502)			(191/506)		
Tertil 1	(95/194)	(ref)	(ref)	(143/271)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(58/198)	0.61 (0.42, 0.90)	0.63 (0.43, 0.94)	(29/117)	0.46 (0.29, 0.74)	0.47 (0.29, 0.76)
Tertil 3	(33/110)	0.66 (0.41, 1.05)	0.66 (0.41, 1.06)	(19/118)	0.28 (0.16, 0.48)	0.29 (0.17, 0.50)
<i>P</i> -trend		0.029	0.034		0.000	0.000
Molecular subtypes						
Luminal	(277/285)			(282/288)		
Tertil 1	(148/105)	(ref)	(ref)	(208/153)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(88/121)	0.52 (0.36, 0.77)	0.55 (0.37, 0.82)	(48/74)	0.38 (0.24, 0.60)	0.41 (0.25, 0.67)
Tertil 3	(41/59)	0.46 (0.28, 0.76)	0.50 (0.30, 0.84)	(26/61)	0.29 (0.17, 0.50)	0.31 (0.18, 0.54)
<i>P</i> -trend		0.000	0.002		0.000	0.000
HER2+	(109/116)			(110/116)		
Tertil 1	(56/44)	(ref)	(ref)	(79/55)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(35/40)	0.70 (0.38, 1.28)	0.66 (0.35, 1.26)	(30/49)	0.43 (0.24, 0.78)	0.42 (0.23, 0.79)
Tertil 3	(18/32)	0.44 (0.22, 0.89)	0.41 (0.19, 0.87)	(1/12)	0.05 (0.01, 0.45)	0.06 (0.01, 0.53)
<i>P</i> -trend		0.022	0.018		0.000	0.000
TN	(98/101)			(102/102)		
Tertil 1	(47/45)	(ref)	(ref)	(51/36)	(ref)	(ref)
Tertil 2	(27/29)	0.90 (0.46, 1.75)	0.87 (0.44, 1.71)	(44/49)	0.66 (0.35, 1.22)	0.66 (0.35, 1.23)
Tertil 3	(24/27)	0.85 (0.42, 1.68)	0.79 (0.39, 1.60)	(7/17)	0.23 (0.08, 0.63)	0.24 (0.09, 0.68)
<i>P</i> -trend		0.621	0.500		0.005	0.007

^aAdjusted for education and age

^bAdjusted for education, age, and estrogen index

^cAdjusted for education, age and Prudent dietary pattern

^dAdjusted for education, age, Prudent dietary pattern and estrogen index

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Healthy lifestyle indices are associated with breast cancer by molecular subtypes in Mexican women.

Brianda Ioanna Armenta-Guirado^{1,2}, Ángel Mérida-Ortega³, Lizbeth López-Carrillo^{3*}, Edgar Denova-Gutiérrez^{1*}

Supplemental Table 1. Components and scoring criteria of the Healthy Lifestyle Index Score (HLIS).

Components	Criteria	Score
Smoking	Current > 15 cigarettes/day	0
	Current ≤ 15 cigarettes/day	1
	Ex-smokers quit ≤ 10 years	2
	Ex-smokers quit > 10 years	3
	Never	4
Body Mass Index (kg/m ²)	5th quintile	0
	4th quintile	1
	3rd quintile	2
	2nd quintile	3
	1st quintile	4
Alcohol (g/d)	>20 (g/day)	0
	10.0–19.9 (g/day)	1
	5.0–9.9 (g/day)	2
	0.1–4.9 (g/day)	3
	Never	4
Diet score (MxDQI)	5th quintile	0
	4th quintile	1
	3rd quintile	2
	2nd quintile	3
	1st quintile	4
Physical activity (minutes/week)	5th quintile	0
	4th quintile	1
	3rd quintile	2
	2nd quintile	3
	1st quintile	4
Healthy Lifestyle Index Score		0-20

T: tertile

Adapted from McKenzie et al., 2015.

Supplemental Table 2. Components and scoring criteria of the Healthy Behavior Index (HBI).

Components	Criteria	Score
Smoking	Current	0
	Former	1
	Never	2
Body Mass Index (kg/m ²)	Obesity ≤ 30	0
	Overweight 25–30	1
	Normal < 25	2
Waist-to-hip ratio (cm)	< 0.775	0
	0.775–0.84	1
	≥ 0.84	2
Alcohol (drinks/d)	> 1	0
	0.5–1	1
	≤ 0.5	2
Dietary pattern (Western)	T3	0
	T2	1
	T1	2
Physical activity (minutes/week)	T1	0
	T2	1
	T3	2
Healthy Behavior Index		0-12

T: tertile; d: day

Adapted from Heitz et al., 2018.

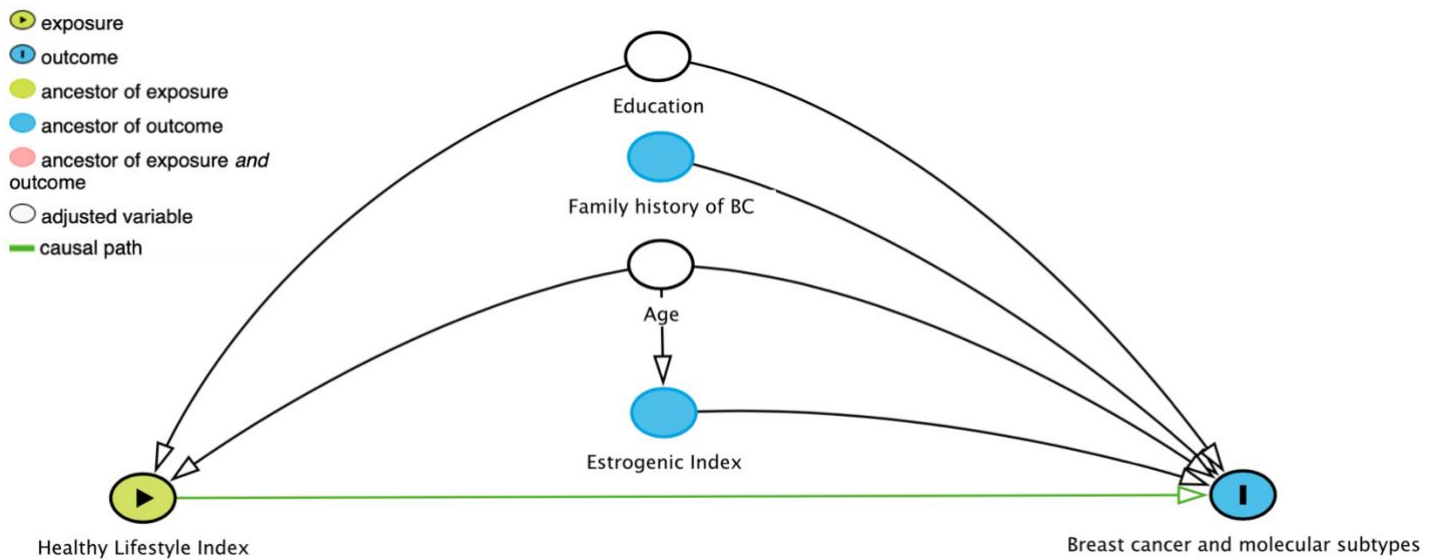
Supplemental Table 3. Association between breast cancer and the Healthy Lifestyle Index Score (HLIS), and Healthy Behavior Index

	HBI: Prudent*			
	Model 1^a		Model 2^b	
	OR (CI 95%)		OR (CI 95%)	
Overall				
Tertil 1	<i>(ref)</i>		<i>(ref)</i>	
Tertil 2	0.64	(0.47, 0.87)	0.63	(0.46, 0.86)
Tertil 3	0.44	(0.32, 0.59)	0.43	(0.31, 0.58)
<i>P</i> -trend	0.000		0.000	
Estrogen receptor expression				
ER+				
Tertil 1	<i>(ref)</i>		<i>(ref)</i>	
Tertil 2	0.62	(0.37, 1.05)	0.62	(0.36, 1.06)
Tertil 3	0.33	(0.19, 0.55)	0.34	(0.20, 0.58)
<i>P</i> -trend	0.000		0.000	
ER-				
Tertil 1	<i>(ref)</i>		<i>(ref)</i>	
Tertil 2	0.53	(0.29, 0.97)	0.54	(0.30, 0.99)
Tertil 3	0.35	(0.20, 0.62)	0.36	(0.21, 0.64)
<i>P</i> -trend	0.000		0.000	
Molecular subtypes				
Luminal				
Tertil 1	<i>(ref)</i>		<i>(ref)</i>	
Tertil 2	0.70	(0.39, 1.26)	0.70	(0.39, 1.27)
Tertil 3	0.38	(0.21, 0.68)	0.39	(0.22, 0.69)
<i>P</i> -trend	0.001		0.001	
HER2+				
Tertil 1	<i>(ref)</i>		<i>(ref)</i>	
Tertil 2	0.73	(0.27, 1.95)	0.84	(0.30, 2.34)
Tertil 3	0.29	(0.11, 0.78)	0.33	(0.12, 0.91)
<i>P</i> -trend	0.016		0.040	
TN				
Tertil 1	<i>(ref)</i>		<i>(ref)</i>	
Tertil 2	0.57	(0.20, 1.57)	0.57	(0.20, 1.57)
Tertil 3	0.27	(0.10, 0.72)	0.27	(0.10, 0.71)
<i>P</i> -trend	0.009		0.008	

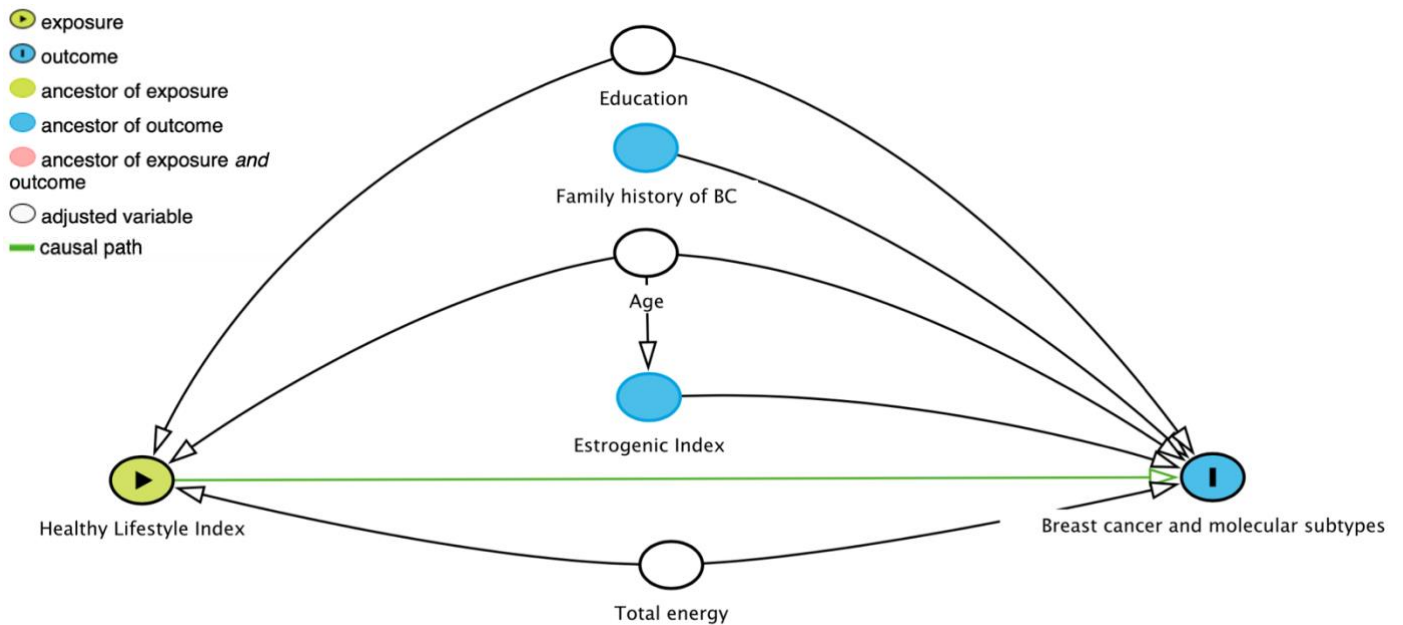
*Originally the HBI considered the Western pattern as a dietary component, for this analysis we included the Prudent pattern instead

^aModel 1 HBI Prudent: adjusted for education, age and Western pattern

^bModel 2 HB Prudent: adjusted for education, age, Western pattern, and estrogen index



Supplemental Figure 1. Directed Acyclic Graph (DAG) for the relationship between breast cancer and Healthy Lifestyle Index Score (HLIS).



Supplemental Figure 2. Directed Acyclic Graph (DAG) for the relationship between breast cancer and Healthy Behavior Index (HBI).

Total energy is considered as the adjustment for the "Prudent" pattern, considering the energy partition model.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

En nuestro conocimiento, el presente trabajo es el primer estudio en México que evalúa la asociación entre un estilo de vida saludable, incluyendo la calidad de la dieta y el CM por subtipo molecular Luminal, HER2+ y TN en mujeres del Norte del país.

Esta investigación surge de la necesidad de identificar un conjunto de componentes del estilo de vida que pueden ser potencialmente modificables y su asociación con el CM, el cual es un problema de salud prioritario, así como la relación que guarda con sus distintos subtipos moleculares. Con lo anterior, se busca contribuir al desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia para la promoción de un estilo de vida saludable, con la finalidad de promover acciones en salud pública para la prevención del CM en México.

Con respecto a la evidencia científica a nivel mundial derivada de la revisión sistemática, observamos que, la adherencia a un estilo de vida saludable que contemple diferentes comportamientos modificables como: una dieta saludable; la práctica de actividad física de moderada-vigorosa intensidad; el bajo o nulo consumo de alcohol; evitar el consumo de tabaco y la lactancia materna cuando sea posible, puede reducir el riesgo de CM, independientemente de sus subtipos moleculares.

Partiendo de esta revisión, identificamos algunos índices de estilo de vida que son utilizados con mayor frecuencia en la literatura y que contemplan el conjunto de comportamientos anteriormente mencionados, como lo son el HLIS y el HBI. Dichos índices se utilizaron para evaluar la relación entre un estilo de vida saludable y el CM en las mujeres del Norte de México, en dónde encontramos que, un estilo de vida saludable que contemple —una dieta saludable, limitar el consumo de tabaco y alcohol, realizar actividad física y tener un peso saludable— se asoció negativamente con el CM y con sus subtipos moleculares. Además, observamos que, de estos componentes del estilo de vida, para esta población en particular, una dieta de mayor calidad y un bajo consumo de alcohol, son los comportamientos que parecen estar influenciando la relación inversa entre los índices de estilo de vida, y el CM y los subtipos moleculares Luminal, HER2 y TN; no obstante, no se puede descartar que lo observado sea resultado de posibles interacciones entre los componentes de estos índices.

Derivado de lo anterior, se exploró específicamente la relación entre el CM y la calidad de la dieta como uno de los componentes más importantes del estilo de vida. Los resultados arrojaron que, una mayor calidad de la dieta se asoció negativamente con el CM, indistintamente de su subtipo molecular en las mujeres mexicanas del Norte de México. En concreto, los hallazgos sugieren que, en nuestros índices de calidad de la dieta, los siguientes grupos de alimentos pudieran estar representando en mayor medida la asociación negativa antes mencionada: un consumo adecuado de cereales integrales; mariscos, aves o huevos; grasas poliinsaturadas, y un consumo moderado de carnes rojas y procesadas, jugos de frutas, sodio, grasas trans, grasas saturadas y azúcar añadida.

En general, los hallazgos encontrados en la presente investigación son consistentes con las recomendaciones realizadas por diversos organismos internacionales, líderes en la investigación para la prevención del CM, los cuales han recopilado la más alta evidencia existente hasta el momento referente a estilo de vida, dieta y nutrición (8,26). Se ha sugerido que el promover un estilo de vida saludable que contemple una dieta alta en —vegetales no almidonados, alimentos que contengan carotenoides, lácteos bajos en grasa, y alimentos ricos en calcio—, en conjunto con actividad física de moderada-vigorosa intensidad, lactancia materna cuando sea posible y mantener un peso saludable a lo largo de la vida, podría contribuir a la prevención de CM a nivel poblacional.

Derivado de lo anterior, y con el objetivo de establecer recomendaciones a nivel poblacional sobre la relación entre el estilo de vida y el CM, es necesario trabajar, en la medida de lo posible, en la homologación de las variables que constituyen a un estilo de vida saludable. En los diferentes estudios detectados alrededor del mundo se identificaron múltiples versiones de los índices del estilo de vida, con diferentes número, tipo y operacionalización de las variables. Si bien se identificaron componentes del estilo de vida que consistentemente estuvieron presentes en la mayoría de los índices, y que además, existe un estudio publicado en el 2019 que propone un sistema de estandarización en cuanto a las recomendaciones para la prevención de cáncer emitidas por la WCRF/AICR (78); hasta el momento no hay un consenso a nivel mundial que homogenice la evidencia y las guías emitidas por diversos organismos internacionales para la prevención de CM específicamente.

En el contexto de México, dos estudios previos que abordan la asociación del estilo de vida y el CM, no han sido concluyentes y han mostrado resultados contradictorios, además de que no incluyen un análisis por subtipo molecular. Por un lado, en el estudio de casos y controles de Fanidi et al. (35), observaron una asociación positiva, aunque no significativa, entre un índice de estilo de vida saludable y el CM. Por otro lado, los resultados del estudio de casos y controles de Sánchez-Zamorano et al. (43), arrojaron una asociación negativa y significativa para el CM en general que coincide con nuestros hallazgos. Sin embargo, los autores consideraron la construcción de su índice mediante la metodología “*a posteriori*” (43); y, de acuerdo con los datos observados en nuestra revisión sistemática y metaanálisis, dicho estudio fue el único que no utilizó la metodología “*a priori*”, lo cual limita la comparabilidad con otros estudios a nivel mundial, así como su replicabilidad en otras poblaciones y diferentes contextos.

Diversas consideraciones metodológicas deben ser tomadas en cuenta para la interpretación de nuestros resultados. Una de las limitaciones principales es que, los estudios de casos y controles son susceptibles a presentar sesgo de memoria, puesto que los casos pueden recordar, en este caso en particular, de una mejor manera sus hábitos dietarios y del estilo de vida en comparación con los controles, dado la presencia o el diagnóstico de la enfermedad; por tanto, existe la posibilidad de un sobre-reporte de algunos de los alimentos consumidos que los casos consideren estar potencialmente asociados positivamente con el riesgo de desarrollar CM. El sesgo de memoria ha sido documentado en diversos estudios de casos y controles debido a la temporalidad de medición de la exposición de forma retrospectiva (75). Para solventar la posibilidad del sesgo de memoria, la recolección de información dietaria evaluada a través de la FCA se midió en un promedio de dos meses después del diagnóstico de CM, intentando captar la información en el periodo más corto posible antes de que las participantes pudieran cambiar la manera en que recuerdan su exposición (75).

Adicionalmente, existe la posibilidad de un error de medición no diferencial inherente a los instrumentos aplicados de forma retrospectiva, lo que pudiera provocar una subestimación de los hallazgos encontrados. No obstante, se comparó el reporte de ingesta de energía de los controles con los datos provenientes de encuestas nacionales, encontrándose una ingesta de energía de 1624.5 vs. 1592.0 kcal/d para

controles del estudio y datos de la encuesta, respectivamente (79,80). Otra limitación es que, sólo se contó con la información referente al subtipo molecular del CM de una sub-muestra de los casos y de los controles (509/1075 casos; 509 controles/1030); sin embargo, las prevalencias de CM Luminal de 56.7%, de 22.9% para HER2+ y de 20.3% para TN son consistentes con diversos estudios realizados en población mexicana (81–84).

Una de las ventajas principales del estudio es la alta tasa de participación obtenida entre los casos y los controles (>90%), lo cual podría sugerir la poca probabilidad de sesgo de selección, y la posible representatividad de la población en estudio (mujeres del Norte de México). Así mismo, dado que la captación de los casos fue en hospitales públicos de tercer nivel de atención a la salud, representó una cobertura de alrededor del 90% de la población en el área y tiempo de estudio. Otra fortaleza es que, el estudio recolecta información de casos incidentes, lo cual podría disminuir el sesgo de memoria. Adicionalmente, existe limitada evidencia en el mundo sobre subtipos moleculares de CM y su asociación con índices de calidad de la dieta; aún menos sobre subtipos moleculares y su asociación con índices de calidad del estilo de vida. No existe información de este tipo reportada en México a la fecha.

La evidencia de los distintos trabajos que componen a esta investigación sugieren que, la combinación de distintos comportamientos modificables que constituyen un estilo de vida saludable como: tener una dieta saludable, realizar actividad física de moderada a vigorosa intensidad, limitar el consumo de alcohol, evitar el consumo de tabaco, mantener un peso saludable y lactancia materna cuando sea posible, pueden disminuir la incidencia de CM, así como de sus subtipos moleculares en distintas poblaciones alrededor del mundo, así como en mujeres mexicanas.

En materia de salud pública, es prioritario que estos hallazgos sean considerados como base científica en la elaboración de estrategias concretas para la promoción y el establecimiento de recomendaciones de un estilo de vida saludable para la prevención de CM, tomando en cuenta las características específicas de la población mexicana. La promoción de un estilo de vida saludable a nivel poblacional bajo un enfoque integral y multidisciplinario, podría ser una estrategia efectiva para prevenir el CM en México. Adicionalmente, es necesario la realización de estudios

longitudinales que corroboren la relación entre la adherencia a un estilo de vida saludable y el CM, así como de sus subtipos moleculares en mujeres mexicanas.

REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN. Cancer today [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 4]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&
2. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(8):e1027–37.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
4. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PER, Knaul F, Mohar A, Finkelstein DM, et al. Breast cancer in Mexico: A growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(8):e335–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70246-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70246-2)
5. Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E. Delays in breast cancer detection and treatment in developing countries. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2018;12.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare [Internet]. 2019. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
7. Tsang J, Tse G. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):203–19.
8. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. *Contin Updat Proj Expert Rep* 2018 [Internet]. 2018;50. Available from: <http://www.wcrf.org>
9. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014;465(1):1–14.
10. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
11. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Vol. 5, *Nature Reviews Disease Primers*. 2019.
12. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. *Medical Radiology*. 2020.
13. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017;50(1):1–23.
14. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Vol. 151, *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017. 1–32 p.
15. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An

- update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2017;16(1):1–61.
16. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: Systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016;354:1–10.
 17. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(8):e457–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517304114>
 18. Boushey C, Ard J, Bazzano L. Dietary Patterns and Breast , Colorectal , Lung , and Prostate Cancer: A Systematic Review. 2020;1–230. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129907/>
 19. Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J, Xie Y, et al. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1).
 20. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580–93.
 21. Larsson SC, Spyrou N, Mantzoros CS. Body fatness associations with cancer from recent epidemiologic studies. *Metabolism* [Internet]. 2022;137(September):155326. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155326>
 22. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(2):213–24.
 23. World Health Organization. Regional Office for Europe. Healthy living : what is a healthy lifestyle? *World Heal Organ* [Internet]. 1999;24. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/108180/EUR_ICP_LVNG_01_07_02.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 24. Stampfer MJ, Hu FB, JoAnn ME, Rimm EB, Willet WC. PRIMARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN THROUGH DIET AND LIFESTYLE. *N Engl J Med*. 2000;6(343 (1)):16–22.
 25. Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Magdalena-Belio JF, Giné-Garriga M, Martínez-Vizcaino V, Fernández-Alonso C, et al. Clustering of lifestyle characteristics and their association with cardio-metabolic health: The Lifestyles and Endothelial Dysfunction (EVIDENT) study. *Br J Nutr*. 2015;114(6):943–51.
 26. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel A V., et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):245–71.

27. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, Chajès V, Rinaldi S, De Batlle J, et al. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2015;136(11):2640–8.
28. Arthur R, Kirsh VA, Kreiger N, Rohan T. A healthy lifestyle index and its association with risk of breast, endometrial, and ovarian cancer among Canadian women. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2018;29(6):485–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-018-1032-1>
29. Solans M, Chan DSM, Mitrou P, Norat T, Romaguera D. A systematic review and meta-analysis of the 2007 WCRF/AICR score in relation to cancer-related health outcomes. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(3):352–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.001>
30. Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, Couch S. Dietary patterns and breast cancer risk: A systematic review. *Anticancer Res*. 2018;38(6):3209–22.
31. Barrios-Rodríguez R, Toledo E, Martínez-Gonzalez MA, Aguilera-Buenosvinos I, Romanos-Nanclares A, Jiménez-Moleón JJ. Adherence to the 2018 world cancer research fund/american institute for cancer research recommendations and breast cancer in the sun project. *Nutrients*. 2020;12(7):1–12.
32. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Adherence to cancer prevention guidelines and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2444–52.
33. Karavasiloglou N, Hüsing A, Masala G, Van Gils CH, Turzanski Fortner R, Chang-Claude J, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and risk of in situ breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *BMC Med*. 2019;17(1).
34. Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG, Friedrich CA, Nettleton JA, Prizment AE, et al. Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2013;127(12):1270–5.
35. Fanidi A, Ferrari P, Biessy C, Ortega C, Angeles-Llerenas A, Torres-Mejia G, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and breast cancer risk in the Cancer de Màmà (CAMA) study. *Public Health Nutr*. 2015;18(18):3337–48.
36. Peila R, Arthur RS, Dannenberg AJ, Rohan TE. Association of a Healthy Lifestyle Index with Risk of Breast Cancer among Women with Normal Body Mass Index in the UK Biobank. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;
37. Romaguera D, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A, de Batlle J, Mendez M, Moreno V, et al. Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case–control study. *Int J*

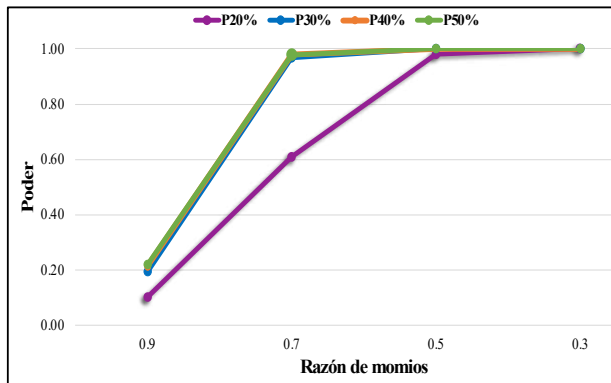
- Cancer. 2017;141(1):83–93.
38. Harris HR, Bergkvist L, Wolk A. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2657–64.
 39. Arthur R, Wassertheil-Smoller S, Manson JAE, Luo J, Snetselaar L, Hastert T, et al. The combined association of modifiable risk factors with breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Prev Res*. 2018;11(6):317–26.
 40. Ginter MA, McLain AC, Merchant AT, Sandler DP, Steck SE. An estrogen-related lifestyle score is associated with risk of postmenopausal breast cancer in the PLCO cohort. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2018;170(3):613–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4784-0>
 41. Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, et al. Lower breast cancer risk among women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations: Epigeicam case-control study. *PLoS One*. 2015;10(5).
 42. Nomura SJO, Dash C, Rosenberg L, Yu J, Palmer JR, Adams-Campbell LL. Adherence to diet, physical activity and body weight recommendations and breast cancer incidence in the Black Women's Health Study. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2738–52.
 43. Sánchez-Zamorano LM, Flores-Luna L, Ángeles-Llerenas A, Romieu I, Lazcano-Ponce E, Miranda-Hernández H, et al. Healthy lifestyle on the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):912–22.
 44. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008;25(9):2097–116.
 45. World Cancer Research Fund. World Cancer Research Fund International (WCRF/AICR). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. A summary of the third report expert [Internet]. Continuous Update Project Expert Report 2018. 2018. Available from: <http://www.wcrf.org>
 46. Petersen KS, Kris-Etherton PM. Diet quality assessment and the relationship between diet quality and cardiovascular disease risk. *Nutrients*. 2021;13(12):1–12.
 47. Wirt A, Collins CE. Diet quality - What is it and does it matter? *Public Health Nutr*. 2009;12(12):2473–92.
 48. Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, Petrova D, Molina-Montes E, Amiano P, et al. Evidence update on the relationship between diet and the most common cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Epic) study: A systematic review. *Nutrients*. 2021;13(10).
 49. Potter J, Brown L, Williams RL, Byles J, Collins CE. Diet quality and cancer outcomes in adults: A systematic review of epidemiological studies. *Int J Mol*

- Sci. 2016;17(7):1–30.
50. Du M, Liu SH, Mitchell C, Fung TT. Associations between diet quality scores and risk of postmenopausal estrogen receptor-negative breast cancer: A systematic review. *J Nutr*. 2018;148(1):100–8.
 51. López-Olmedo N, Popkin BM, Mendez MA, Taillie LS. The association of overall diet quality with BMI and waist circumference by education level in Mexican men and women. *Public Health Nutr*. 2019;22(15):2777–92.
 52. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022) [Internet]. Cochrane; 2022. Available from: Available from www.training.cochrane.org/handbook.
 53. Dekkers O, Vandenbroucke J, Cevallos M, Renehan A, Altman D, Egger M. Introduction to COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and Meta-analyses on etiology of observational studies. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(12):2149–59.
 54. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa, Canada.; Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 55. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. The Cochrane Collaboration; 2020.
 56. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, Editors. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013;
 57. GRADEpro G. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. [Internet]. McMaster University and Evidence Prime.; 2021. Available from: Available from gradepro.org
 58. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Gandolfi AJ, Ornelas-Aguirre JM, Torres-Sánchez L, Cebrian ME. Arsenic methylation capacity is associated with breast cancer in Northern Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;280(1):53–9.
 59. Welsh AW, Moeder CB, Kumar S, Gershkovich P, Alarid ET, Harigopal M, et al. Standardization of estrogen receptor measurement in breast cancer suggests false-negative results are a function of threshold intensity rather than percentage of positive cells. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):2978–84.
 60. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997–4013.
 61. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2

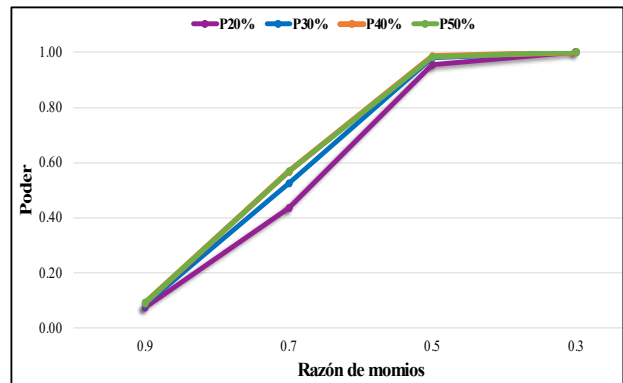
- testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118–45.
62. López-Carrillo L, Gamboa-Loira B, Gandolfi AJ, Cebrián ME. Inorganic arsenic methylation capacity and breast cancer by immunohistochemical subtypes in northern Mexican women. *Environ Res.* 2020;184(March).
 63. Galván-Portillo M, Torres-Sánchez L, Hernández-Ramírez RU, Anaya-Loyola MA. [Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to estimate folate intake in a Mexican population]. *Salud Publica Mex.* 2011;53(3):237–46.
 64. USDA 2007. United States Department of Agriculture: USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 20. 2007.
 65. Muñoz de Chávez M, Chávez Villasana A, Roldán Amaro J, Ledesma Solano J, Mendoza Martínez E, Pérez-Gil Romo F, et al. *Tablas de Valor Nutritivo de los Alimentos de Mayor Consumo en Latino América, Distrito Federal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.* 1st ed. Ciudad de México.: Ed Pax; 1996.
 66. Sánchez-Pimienta TG, Batis C, Lutter CK, Rivera JA. Sugar-sweetened beverages are the main sources of added sugar intake in the Mexican population. *J Nutr.* 2016;146(9):1888S-1896S.
 67. Villalpando S, Ramírez-Silva I, Bernal D, de la Cruz D. *Grasas, dieta y salud. Tablas de composición de ácidos grasos de alimentos frecuentes en la dieta mexicana.* Primera ed. Instituto Nacional de Salud Pública, editor. 2007.
 68. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *FoodData Central,* 2019.
 69. Bonvecchio A., Fernández-Gaxiola, Plazas M., Kaufer-Horwitz, Perez Lizaur A. RDJ. *Guías alimentarias y de actividad física en contexto de sobrepeso y obesidad en la población mexicana [Internet]. Academia Nacional de Medicina (ANM).* 2015. 162 p. Available from: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L29_ANM_Guias_alimentarias.pdf
 70. Pérez-Lizaur A. *Sistema Mexicano de alimentos equivalentes en Dietas Normales y Terapéuticas: Los Alimentos en la Salud y la Enfermedad.* 6a ed. McGraw-Hill., editor. México, DF.; 2014.
 71. Heitz AE, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Boone SD. Healthy lifestyle impact on breast cancer-specific and all-cause mortality. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(1):171–81.
 72. Flores-García MK, Mérida-Ortega Á, Denova-Gutiérrez E, López-Carrillo L. *Dietary Patterns and Breast Cancer Risk in Women from Northern Mexico.* *Nutr Cancer [Internet].* 2021;73(11–12):2763–73. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1860241>
 73. Rojas-Lima E, Gamboa-Loira B, Cebrián ME, Rothenberg SJ, López-Carrillo L. A cumulative index of exposure to endogenous estrogens and breast cancer by

- molecular subtypes in northern Mexican women. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;180(3):791–800.
74. Garcia-Closas M, Lubin J. Power and sample size calculations in case-control studies of gene-environmental interactions: Comments on different approaches. *Science* (80-). 1999;149(8):689–93.
 75. Flores-García MK, Mérida-Ortega Á, Denova-Gutiérrez E, López-Carrillo L. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk in Women from Northern Mexico. *Nutr Cancer* [Internet]. 2020;0(0):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1860241>
 76. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liśkiewicz M, Ellison GTH. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package ‘dagitty.’ *Int J Epidemiol.* 2016 Dec 1;45(6):1887–94.
 77. Willett WC, Howe R. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(Suppl):1220S–8S.
 78. Shams-white MM, Brockton NT, Mitrou P, Romaguera D, Brown S, Bender A, et al. Fund / American Institute for Cancer Research (WCRF / AICR) Cancer Prevention Recommendations : A Standardized Scoring System. *Nutrients.* 2018;11(7).
 79. Mérida-Ortega Á, Hernández-Alcaraz C, Hernández-Ramírez RU, García-Martínez A, Trejo-Valdivia B, Salinas-Rodríguez A, et al. Phthalate exposure, flavonoid consumption and breast cancer risk among Mexican women. *Env Int.* 2016;96:167–72.
 80. Barquera S, Hernández-Barrera L, Campos-Nonato I, Espinosa J, Flores M, Barriguete A, et al. Energy and nutrient consumption in adults: Analysis of the mexican national health and nutrition survey 2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51(SUPPL.4).
 81. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer.* 2011;117(16):3658–69.
 82. Cortes-Flores AO. Prevalence of the Triple-Negative Phenotype in Mexican Patients with Breast Cancer Treated in Private Practice. *J Women’s Heal Care.* 2014;03(04).
 83. Martinez ME, Wertheim BC, Natarajan L, Schwab R, Bondy M, Daneri-Navarro A, et al. Reproductive factors, heterogeneity, and breast tumor subtypes in women of Mexican descent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(10):1853–61.
 84. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir.* 2015;83(3):193–8.

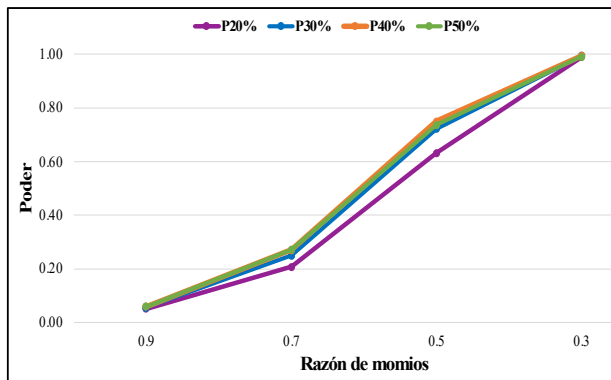
ANEXO 1



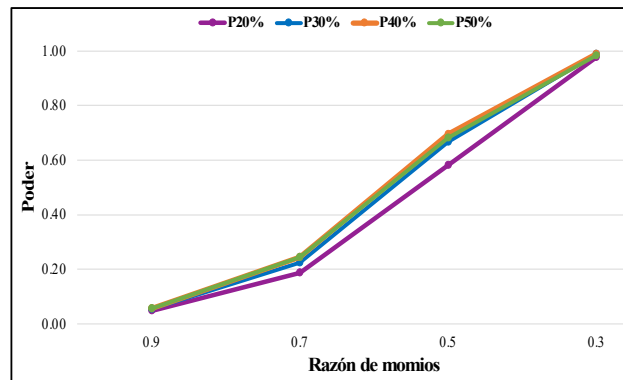
a) Muestra total. Gráfica del poder estadístico para la muestra total estimado bajo diferentes proporciones de la exposición en los controles y distintas razones de momios, de acuerdo autores (Sánchez-Zamorano, 2011; McKenzie, 2014). P20%: proporción de 20% de exposición en los controles; P30%: proporción de 30% de exposición en los controles; P40%: proporción de 40% de exposición en los controles y P50%: proporción de 50% de exposición en los controles.



b) Subtipo molecular ER+. Gráfica del poder estadístico para subtipo molecular ER+, estimado bajo diferentes proporciones de la exposición en los controles y distintas razones de momios, de acuerdo autores (Romaguera, 2017). P20%: proporción de 20% de exposición en los controles; P30%: proporción de 30% de exposición en los controles; P40%: proporción de 40% de exposición en los controles y P50%: proporción de 50% de exposición en los controles.



c) Subtipo molecular HER2+. Gráfica del poder estadístico por subtipo molecular HER2+, estimado bajo diferentes proporciones de la exposición en los controles y distintas razones de momios, de acuerdo autores (Romaguera, 2017). P20%: proporción de 20% de exposición en los controles; P30%: proporción de 30% de exposición en los controles; P40%: proporción de 40% de exposición en los controles y P50%: proporción de 50% de exposición en los controles.



d) Subtipo molecular TN. Gráfica del poder estadístico por subtipo molecular TN, estimado bajo diferentes proporciones de la exposición en los controles y distintas razones de momios, de acuerdo autores (Romaguera, 2017). P20%: proporción de 20% de exposición en los controles; P30%: proporción de 30% de exposición en los controles; P40%: proporción de 40% de exposición en los controles y P50%: proporción de 50% de exposición en los controles.

Figura Anexo 1. Gráfica del poder estadístico estimado para la muestra total y para los subtipos moleculares ER+, HER2+ y TN.