



**DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y CONSUMO DE ALCOHOL EN COLOMBIA**

Autor

**JULIAN A. CAMARGO ABRIL**

Director

**ANA MARÍA PEDRAZA FLECHAS**

**Facultad de Medicina**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Especialista en**

**Mastología**

**Universidad del Rosario**

**Bogotá - Colombia**

**2021**

# Densidad mamográfica y consumo de alcohol en Colombia

Ana María Pedraza-Flechas<sup>1</sup>, Sandra Gaitan<sup>2</sup>, Kelly Estrada<sup>2</sup>, Julián Carmargo<sup>1</sup>, Liz Adriana Castillo<sup>1</sup>, Tania Gonzalez<sup>1</sup>, Martha Gonzalez<sup>3</sup>, Ángela María Pinzón-Rondon<sup>1</sup>, Ángela María Ruíz-Sternberg<sup>1</sup>, Marina Pollán<sup>5</sup>, Beatriz Perez-Gómez<sup>5</sup>

*1Universidad del Rosario, 2Fundación Universitaria Sanitas, 3Clínica Colsanitas, 4EPS Sanitas, 5Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III*

## RESUMEN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente, con más de 2,2 millones de casos en el 2020. La densidad mamaria elevada es un factor de riesgo para cáncer de mama debido a que en el tejido mamario denso se ocultan lesiones malignas evitando su detección temprana. El uso de la mamografía como tamizaje permite medir la densidad mamaria de forma sistemática por métodos manuales y asistidos por computador clasificándola en alta y baja densidad (1).

El consumo de alcohol y la densidad mamaria elevada son factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama (BC), pero aun no se ha establecido si relación directa, se realizó la medición de la densidad mamográfica con la ayuda de la herramienta informática (DM-Scan) en 1000 mujeres entre los 50 y 69 años que asistieron a toma de mamografía de tamizaje en el año 2018 y 2019 en los centros de atención de la EPS Sanitas / Clínica Colsanitas S.A en la ciudad de Bogotá, se utilizó la regresión logística para medir la asociación entre el consumo de alcohol y la densidad mamográfica. El consumo de alcohol no se relacionó con una mayor densidad mamaria (IC 95%)

Palabras clave: Cáncer de mama, densidad mamaria, consumo de alcohol, factor de riesgo, mamografía.

## Introducción

El cáncer de seno es el tumor más frecuente en mujeres en la mayor parte del mundo; presentando tasas más altas en países más desarrollados, sus cifras van en aumento cada año, en el 2018 se diagnosticaron 2.088.849 casos nuevos. En las mujeres colombianas ocupa el primer lugar con una tasa de incidencia de 63,9 casos por cada 100.000 mujeres mayores de 15 años y una tasa de mortalidad 17,2 por cada 100.000 habitantes para el año 2018 de acuerdo con el registro de la International Agency for Research on Cancer (IARC) (1). Si bien es cierto su origen abarca la mezcla de factores que en conjunto orquestan la displasia y desarrollo celular anormal, existen algunas características individuales que hacen de esta patología una entidad personalizada con indicación de un tratamiento dirigido.

Algunos factores de riesgo tienen una relación altamente estudiada y reconocida como son el sexo, edad, ventana de estímulo estrogénico, obesidad y tabaquismo, pero algunos otros que se enmarcan en el estilo de vida como la dieta, ejercicio y consumo de alcohol presentan riesgos relativos más bajos pero que pueden ser objetivo de modificación como medida de prevención (2).

El estudio de los factores de riesgo y factores protectores ha permitido la clasificación de las mujeres de acuerdo con su probabilidad de desarrollar el cáncer de mama en alto, bajo y moderado riesgo; Y de acuerdo a esta clasificación determinar las medidas adecuadas de tamizaje de forma individual, es así como entra en vigencia el uso de la mamografía rutinaria describiendo la

densidad mamográfica, los médicos radiólogos describen en cada mamografía la densidad del seno utilizando diferentes escalas que dan una apreciación del porcentaje de tejido mamario que compone el seno.

Una presentación elevada de la densidad mamográfica (>50%) esta asociada con un riesgo de 4 a 6 veces más alto de presentar cáncer de mama y su epidemiología a la fecha no se ha estudiado en las mujeres colombianas (3). La densidad mamaria es una condición que varia de forma evolutiva con los años disminuyendo el tejido mamario y reemplazándose con tejido graso a partir de los 35 años, este suceso esta relacionado con la caída progresiva de las hormonas femeninas (estrógeno y progesterona) siendo mas acentuado en la menopausia.

Por otro lado, el consumo de alcohol en nuestro país es una conducta aprendida desde edades tempranas, asociado a los eventos sociales y diferentes celebraciones a lo largo de cada año; la frecuencia de su consumo y el tipo de alcohol difiere de acuerdo a factores como la región del país, el estrato socioeconómico, la aceptación familiar entre otros; la asociación con la densidad mamográfica se ha descrito en algunos estudios sin determinar con claridad si su modificación pudiese generar un impacto benéfico a largo plazo sobre el riesgo de presentar cáncer de mama (4).

Uno de ellos es la revisión de la literatura del año 2012 realizada por Helmut K Seitz et al. Donde se reporto que existe un aumento del 4% del riesgo de cáncer de mama con ingestas de hasta una bebida alcohólica / día. El consumo excesivo de alcohol, definido como tres o más bebidas al día, se asocia con un aumento del riesgo en un 40–50%. Esto se traduce en hasta un 5% de los cánceres de mama atribuibles al alcohol en el norte de Europa y América del Norte. El alcohol aumenta los niveles de estrógenos que pueden ejercer su efecto carcinogénico en el tejido mamario (5).

En el año 2007 la Doctora Lina S. Morch presento su seguimiento a un total de 17.647 enfermeras desde 1993 hasta finales de 2001. completaron un cuestionario sobre el consumo de alcohol y otros factores relacionados con el estilo de vida. Durante el seguimiento, se diagnosticó cáncer de mama a 457 mujeres. El riesgo relativo de cáncer de mama fue 2,30 [(IC): 1,56–3,39] para la ingesta de alcohol de 22–27 bebidas por semana, en comparación con 1–3 bebidas por semana. Entre los consumidores de alcohol, la ingesta semanal de alcohol aumentó el riesgo de cáncer de mama en un 2% por cada bebida adicional consumida. El consumo excesivo de 4–5 bebidas el último día de la semana aumentó el riesgo en un 55%, en comparación con el consumo de una bebida alcohólica (6).

Dentro de las acciones médicas en contra del cáncer de mama se busca realizar el diagnóstico temprano que permita ofrecer a las pacientes la mejor estrategia de tratamiento y lograr impactar sobre el tiempo de vida libre de enfermedad, sobrevida y supervivencia global; sin embargo, otra de las oportunidades es buscar la prevención de la enfermedad afectando los factores de riesgo que están relacionados con la enfermedad.

De manera sistemática se realiza la tamización a través de los estudios imagenológicos de tipo mamografía identificando las características de las lesiones para ser categorizadas en benignas y sospechosas, estas ultimas deben ser llevadas a biopsia y así obtener un diagnostico histológico para descartar o confirmar el diagnostico de cáncer.

Las mamografías tienen otra utilidad que impacta directamente en el pronóstico y la mortalidad global de la enfermedad, están indicadas en mujeres por encima de los 45 – 50 años dado el proceso de involución del tejido mamario y su reemplazo por tejido graso haciendo mas radiolúcida la mama y permitiendo mejor su evaluación mediante la técnica de rayos X. A medida

que se ha ido utilizando este recurso se han presentado evoluciones en su técnica pasando de mamografía análoga en dos dimensiones a tomas digitales con reconstrucción en 3D y en video tipo tomosíntesis.

En su lectura por radiología además de la detección de las lesiones descritas, ha llamado la atención el patrón de conformación del tejido mamario en la imagen mamográfica obtenida y al encontrar tejido muy denso no permite establecer o descartar el diagnóstico de cáncer; Esta observación hace que la mamografía a pesar de ser el estudio de elección para el tamizaje de cáncer de mama este limitado en las mujeres con una densidad mamaria elevada (7,8).

Existen varios métodos para calcular y clasificar la densidad mamaria en las mamografías de forma cualitativa y cuantitativa, por ejemplo (9):

Clasificación de Wolfe:

N1: Predominantemente grasa.

P1: Prominencia ductal de < 25%.

P2: Prominencia ductal de > 25%.

DY: Displasia extensa.

Clasificación del American College of Radiology (ACR) BI-RADS:

Tipo 1. Predominantemente grasa.

Tipo 2. Densidad fibroglandular dispersa.

Tipo 3. Heterogéneamente densa.

Tipo 4. Extremadamente densa.

Clasificación de Boyd:

Tipo 1. 0% de densidad mamaria.

Tipo 2. 0% a <10% de densidad mamaria.

Tipo 3. 10% a < 25% de densidad mamaria.

Tipo 4. 25% a <50% de densidad mamaria.

Tipo 5. 50% a <75% de densidad mamaria.

Tipo 6. >75% de densidad mamaria.

Para el estudio se utilizará la lectura y clasificación de la densidad mamaria mediante dos métodos el visual de Boyd por parte de dos radiólogos en dos momentos diferentes a la lectura inicial y reporte de resultado para la paciente, y un segundo tiempo al aplicar un software que calcula la densidad a partir de umbrales ubicados entre los límites de la grasa y el tejido fibroglandular de nuevo el segundo radiólogo hará una medición visual de Boyd.

En la literatura escrita se describen estudios que apoyan una asociación positiva entre la densidad mamográfica y el consumo de alcohol. Anna Cobanes et al. En el 2011 presentan un estudio multicéntrico transversal con 3584 mujeres entre 45 y 68 años, de siete centros médicos españoles demostró que el consumo de alcohol aumenta las probabilidades de una densidad mamaria alta en un 13% (OR = 1,13; IC del 95%: 0,99-1.28) y este efecto apoyan una asociación entre el consumo reciente de alcohol y una densidad mamaria elevada (10).

Así mismo en el año 2015 en Suecia se presenta un estudio transversal con 53.060 mujeres entre

40 a 74 años, donde se evaluó el consumo de alcohol y la densidad mamográfica utilizando el modelo de predicción Tyrer–Cuzick para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en los próximos 10 años. En sus resultados en general, el aumento del consumo de alcohol se asoció con un mayor volumen denso absoluto esta asociación fue más pronunciada entre las mujeres con el mayor riesgo Tyrer–Cuzick a 10 años (~5%) en comparación con las mujeres que se abstienen del alcohol. El consumo de alcohol puede aumentar el riesgo de cáncer de mama a través del aumento de la densidad mamográfica, especialmente en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama (11).

Este aumento del riesgo de cáncer de mama por aumento de la densidad asociada al consumo de alcohol se basa en la teoría bioquímica donde el metabolismo del alcohol aumenta los valores de estrógenos y prolactina circulantes, altera el metabolismo hepático de los estrógenos y la su función de membrana celular, eleva los valores de estradiol y otras hormonas esteroideas que tienen relación con la carcinogénesis; efecto directo del acetaldehído sobre el sistema inmunológico y sobre el ADN por radicales libres. Estas acciones finalmente tienen el efecto de aumentar la disponibilidad de los estrógenos en sangre lo que afecta positivamente a la densidad mamaria causando de forma indirecta un aumento del riesgo de padecer cáncer mama.

La densidad mamaria esta genéticamente destinada, pero factores externos pueden modificar esa programación genética haciendo cambios del fenotipo y llevando a un desenlace oncológico propio del medio ambiente al cual se someta cada mujer. La conducta de consumo de alcohol que con el paso del tiempo se populariza en el género femenino impacta sobre su probabilidad de padecer cáncer de mama y si tiene el desafortunado hecho de padecer de una mutación asociada con factores predisponentes a nivel celular su posibilidad de desarrollar cáncer de mama será exponencialmente mayor. Este estudio describe la densidad mamográfica en las mujeres colombianas y su asociación con el consumo de alcohol registrado en la encuesta de ingreso. Esto se hará teniendo en cuenta que el consumo de alcohol en altos niveles se asocia con el incremento de la densidad mamaria tanto en mujeres pre menopáusicas como post menopáusicas (12). El análisis de la asociación entre alcohol y la densidad mamaria podría dar origen a recomendaciones de salud que impacten la morbimortalidad por este cáncer, si se evidencia que el consumo de alcohol esta relacionado con tener una densidad mamaria elevada las recomendaciones personales y las políticas oficiales de salud publica podrían orientarse a estimular en la modificación del estilo de vida que disminuyan la frecuencia de esta patología impactando los gastos en salud el en cáncer de mama.

## Materiales y Métodos

Estudio transversal. La población de este estudio son las mujeres de entre 50 y 69 años que asisten a mamografía de tamizaje en la Clínica Colombia (Colsanitas) en la ciudad de Bogotá entre 2019 y 2021. Los criterios de exclusión del estudio son: diagnóstico previo de cáncer de seno o cáncer de ovario, o antecedentes de mamoplastia o implantes mamarios. A todas las mujeres que cumplían los criterios de inclusión se les invitó a participar en el estudio y aquellas que aceptaron y firmaron el consentimiento informado, respondieron a una encuesta epidemiológica y de frecuencia alimentaria. Una radióloga entrenada estimó el porcentaje de densidad mamográfica, a partir de las mamografías digitales cráneo-caudales de la mama izquierda utilizando el programa semiautomatizado DM-Scan, el cual ha demostrado tener una elevada validez y

reproducibilidad (69,78). Adicionalmente, se tomaron mediciones antropométricas a todas las participantes.

El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de la Fundación universitaria sanitas. Se evalúa la relación de la densidad mamográfica y el consumo de alcohol mediante una regresión lineal tomando como variable dependiente la transformación logarítmica de la densidad mamográficas y ajustando el modelo por edad, índice de masa corporal, paridad y antecedente familiar de cáncer de seno.

#### Resultados

Entre el 11 de enero de 2019 y el 2 de noviembre de 2020 se recolectó información de 710 mujeres. La edad media de las participantes fue de 57,8 años (ds: 6,3. Rango: 36–80), la mayoría de las participantes fueron posmenopáusicas (89%) y solo 77 participantes era pre menopáusicas. El 8% de las participantes tenían antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado. En la tabla 1 se presentan las características socio demográficas de las participantes.

Tabla 1. características socio demográficas

		<i>n</i>	%
<b>Nivel educativo</b>			
	Sin información	27	3.80
	Ninguno	5	0.70
	Postgrado completo	60	8.45
	Primaria completa	76	10.70
	Primaria incompleta	42	5.92
	Secundaria completa	147	20.70
	Secundaria incompleta	104	14.65
	Técnica/Tecnológica	110	15.49
	Universitaria completa	108	15.21
	Universitaria incompleta	31	4.37
<b>Etnia de los participantes</b>			
	Sin información	27	3.80
	1. Indígena	9	1.27
	Raizal del archipiélago de San And..	1	0.14
	Negro(a), mulato(a), afro colombia..	9	1.27
	6. Mestizo	441	62.11
	7. Ninguna de las anteriores	223	31.41
<b>Estado civil</b>			
	Sin información	27	3.80
	Casada	293	41.27
	Separada o divorciada	101	14.23
	Soltera	137	19.30

	Unión libre	102	14.37
	Viuda	50	7.04
Estrato de la vivienda			
	1	24	3.52
	2	209	30.65
	3	278	40.76
	4	146	21.41
	5	19	2.79
	6	5	0.73
	Sin información	1	0.15

El índice de masa corporal de las participantes medio fue de 27,6 (ds: 4,4) y la media de la densidad mamográfica por edad y por índice de masa corporal se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. media de la densidad mamográfica por edad y por índice de masa corporal

	IMC		
	Normal	Sobrepeso	Obesidad
<=50 años	43,1 (33,8–52,4)	36,7 (31,1–42,4)	32,2 (17,7–46,7)
>50 años	31,9 (29,1–34,7)	25,0 (23,0–27,0)	20,6 (18,5–22,7)
>60 años	25,7 (22,4–29,0)	22,1 (20,3–23,9)	16,1 (14,1–18,2)
>70 años	21,4 (10,1–32,7)	18,2 (10,0–26,3)	15,1 ( 6,1–24,0)

En cuanto al consumo de alcohol, 48,6% de las participantes han consumido alcohol alguna vez en la vida, con una frecuencia mínima de 1 vez al mes. La frecuencia de consumo de alcohol semanal o con mayor frecuencia es muy escasa (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de consumo de alcohol

	n	%
Frecuencia de consumo de alcohol		
Sin consumo	365	51.4
Consumo o 1 vez al mes o menos	182	25.6
Consumo 1 a 3 veces por mes	155	21.83
Consumo 5-6 veces por semana	2	0.28
1 Vez por día	5	0.70
Consumo 2 o 3 veces por día	1	0.14

El análisis del consumo de alcohol en relación con la densidad mamográfica presentado en la tabla 4 no muestra una asociación significativa ni un claro patrón de relación.

Tabla 4. Modelo multivariante de Porcentaje de densidad mamográfica y consumo alcohol; estratificado por estatus menopáusico

	Coefficiente	IC-95%		Valor P
<b><i>Mujeres premenopáusicas</i></b>				
Frecuencia de consumo de alcohol				
Sin consumo	0			
Consumo o 1 vez al mes o menos	-0,1394	-0,3881	0,1093	0,2670
Consumo 1 a 3 veces por mes	0,0109	-0,2560	0,2778	0,9350
Consumo 5-6 veces por semana	-0,4186	-1,0498	0,2126	0,1900
<b><i>Mujeres posmenopáusicas</i></b>				
Frecuencia de consumo de alcohol				
Sin consumo	0			
Consumo o 1 vez al mes o menos	-0,0292	-0,1273	0,0689	0,5590
Consumo 1 a 3 veces por mes	-0,0655	-0,1682	0,0372	0,2110
Consumo 5-6 veces por semana	0,1495	-0,2590	0,5580	0,4730

Análisis ajustado por: ajustado por edad, índice de masa corporal, paridad, y antecedente de cáncer de seno en un familiar de primer grado.

### Conclusión

Teniendo en cuenta los mecanismos por los cuales el alcohol aumenta los valores de estrógenos y de forma indirecta el riesgo de cáncer de mama demostrado en mujeres pre y post menopáusicas bebedoras, una cosa es asociación y otra es relación de causalidad la cual no se ha demostrado, de igual manera ocurre con la asociación entre el aumento de la densidad mamaria y el cáncer de mama (21,22).

Después de la revisión y análisis de todos los datos expuestos no se puede establecer una relación directa entre los factores consumo de alcohol y densidad mamaria, los valores encontrados no guardan una relación estrecha que permita determinar causalidad para afirmar que dejar de beber modifique la densidad mamaria en la mamografía de tamizaje e indirectamente el riesgo de cáncer de mama.

### Referencias

1. World Health Organization. Global cancer observatory (internet). Lyon: IARC;2019 (acceso agosto de 2020). Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
2. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):1025-32.
3. Antoni S, Sasco AJ, dos Santos Silva I, McCormack V. Is mammographic density differentially

associated with breast cancer according to receptor status? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(2):337-47.

4. Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer/Instituto Estadounidense de Investigación sobre el Cáncer. Alimentos, nutrición, actividad física, y la prevención del cáncer: una perspectiva mundial. Washington, D.C.: AICR, 2007.

5. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 2012 May-Jun;47(3):204-12. doi: 10.1093/alcalc/ags011. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22459019.

6. Mørch LS, Johansen D, Thygesen LC, Tjønneland A, Løkkegaard E, Stahlberg C, Grønbaek M. Alcohol drinking, consumption patterns and breast cancer among Danish nurses: a cohort study. *Eur J Public Health.* 2007 Dec;17(6):624-9. doi: 10.1093/eurpub/ckm036. Epub 2007 Apr 18. PMID: 17442702.

7. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):227-36.

8. Suhrke P, Mæhlen J, Schlichting E, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Zahl P-H. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ.* 2011 Sep 13;343: d4692.

9. Vergara EE, Vergara SL. Densidad mamaria: Pasado, presente y futuro Mammographic Breast Density: Past, Present And Future. Resumen. *Revisalud Unisucre.* 2013;1(1):58-60.

10. Cabanes A, Pastor-Barriuso R, García-López M, Pedraz-Pingarrón C, Sánchez-Contador C, Vázquez Carrete JA, Moreno MP, Vidal C, Salas D, Miranda-García J, Peris M, Moreo P, Santamariña MC, Collado-García F, Gonzalez-Román I, Ascunce N, Pollan M; DDM-Spain. Alcohol, tobacco, and mammographic density: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Aug;129(1):135-47. doi: 10.1007/s10549-011-1414-5. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21373874.

11. Trinh T, Christensen SE, Brand JS, Cuzick J, Czene K, Sjölander A, Bälter K, Hall P. Background risk of breast cancer influences the association between alcohol consumption and mammographic density. *Br J Cancer.* 2015 Jun 30;113(1):159-65. doi: 10.1038/bjc.2015.185. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26035701; PMCID: PMC4647543.

12. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2000;11(7):653-662.

13. Ursin G, Hovanessian-Larsen L, Parisky YR, Pike MC, Wu AH. Greatly increased occurrence of breast cancers in areas of mammographically dense tissue. *Breast Cancer Res BCR.* 2005;7(5):R605-608.

14. Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR, Wenkel E, Lux MP, Schrauder M, et al. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. *Eur J Radiol.* 2006 Dec;60(3):398-404.

15. Castelló A, Prieto L, Ederra M, Salas-Trejo D, Vidal C, Sánchez-Contador C, et al. Association between the adherence to the international guidelines for cancer prevention and Mammographic density. Vol. 10, *PLoS ONE.* 2015.

16. Cabanes A, Pastor-Barriuso R, García-López M, Pedraz-Pingarrón C, Sánchez-Contador C, Vázquez Carrete JA, et al. Alcohol, tobacco, and mammographic density: A population-based study. *Breast Cancer Res Treat [Internet].* 2011 Aug [cited 2020 Oct 9];129(1):135-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21373874/>

17. 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):e0126096.

18. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*. 1995 May 3;87(9):670-5.

19. Torres-Mejía G, De Stavola B, Allen DS, Pérez-Gavilán JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 May;14(5):1052-9.

20. Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Aug 18;102(16):1224-37

21. Bernstein L, Ross R. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48-65.

22. Longnecker MP. Do hormones link alcohol with breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 1993;85:692-3.