



Informe final

Asistente de investigación

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación Clínica

Línea de investigación:

Determinantes de Densidad Mamográfica en Población Colombiana

Autor:

Tania González cárdenas

Informe presentado como requisito para optar por el
título de especialista en Ginecología y Obstetricia

Bogotá, Colombia

2023

Informe final

Asistente de investigación

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación Clínica

Línea de investigación:

Determinantes de Densidad Mamográfica en Población Colombiana

Autor:

Tania González Cárdenas

Investigador a cargo y/o Director del Grupo de investigación

Autor:

Ana María Pedraza-Flechas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Ginecología y Obstetricia

Universidad del Rosario

Bogotá, Colombia

2023

1 Contenido

1. Estudio descriptivo transversal.....	3
Resumen	4
Abstract	5
Densidad Mamográfica y Sus Determinantes en Mujeres Colombianas	6

Resumen

Introducción

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres en el mundo. Su origen está comprendido por múltiples factores de riesgo. Se ha descrito que una densidad mamográfica elevada está asociada con riesgo elevado de presentar cáncer de mama. No se ha caracterizado la densidad mamográfica en mujeres colombianas, este estudio pretende analizar la densidad mamográfica en las mujeres colombianas y sus determinantes.

Materiales y Métodos

Estudio transversal. La población son las mujeres que asisten a mamografía de tamizaje en la Clínica Colombia en Bogotá entre 2019 - 2022. Se evalúa la densidad mamográfica y su relación con la dieta, consumo de alcohol y tabaco, edad, índice de masa corporal (IMC), estado menopáusico, actividad física y paridad.

Resultados

La edad media fue 57.5 años, 89% eran posmenopáusicas, solo 8% tenía historia familiar de cáncer de mama. Se encontró una menor densidad mamográfica en las mujeres con mayor edad, mayor IMC, posmenopáusicas y con dos o más hijos y menor edad de la menarquia.

Conclusión

La edad, el IMC, la paridad, el estatus menopáusico y la edad a la menarquia se asociaron al porcentaje de densidad mamográfica. No hubo asociación con consumo de alcohol y de tabaco.

Abstract

Introduction

Breast cancer is the most frequent tumor in women worldwide. There are multiple risk factors linked to its etiology. It has been described that a high mammographic density is associated with a higher risk of developing breast cancer. Mammographic density in Colombian women has not been characterized yet. This study aims to analyze mammographic density in Colombian women and its determinants.

Materials and methods

Transversal study. The population in study includes women who attended screening mammography in Clínica Colombia in Bogotá between 2019 - 2022. Mammographic density and its relationship with diet, alcohol and tobacco consumption, age, body mass index (BMI), menopausal status, physical activity and parity was studied.

Results

The mean age was 57.5 years, 89% were postmenopausal, only 8% had a family history of breast cancer. Lower mammographic density was found in older women, with higher BMI, postmenopausal, with two or more children, and younger age at menarche.

Conclusions

Age, BMI, parity, menopausal status, and age at menarche were associated with percentage mammographic density. There was no association found with alcohol and tobacco consumption.

1. Estudio transversal

Título del producto 1

Densidad Mamográfica y Sus Determinantes en Mujeres Colombianas

Texto del producto 1

Introducción

El cáncer de mama 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, (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).

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).

Uno de ellos es la revisión de la literatura del año 2012 realizada por Helmut K Seitz et al. Donde se reportó 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 (4,5).

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 últimas deben ser llevadas a biopsia y así obtener un diagnóstico histológico para descartar o confirmar el diagnóstico 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 más 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).

El objetivo de este estudio es analizar la relación del porcentaje de densidad mamográfica en las mujeres colombianas con factores como el consumo del alcohol, el tabaquismo y antecedentes gineco-obstétricos.

Materiales y Métodos

Estudio transversal. La población de este estudio son las mujeres que asisten a mamografía de tamizaje en la Clínica Colombia (Colsanitas) en la ciudad de Bogotá entre 2019 y 2022. Los criterios de exclusión del estudio son: diagnóstico previo de cáncer de mama 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 (21,22). 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 mamográfica y ajustando el modelo por edad, índice de masa corporal, paridad y

antecedente familiar de cáncer de mama, edad de la menarquia, consumo de alcohol y tabaco, estatus menopáusico, actividad física y paridad. La actividad física se evaluó por medio de autodeclaración a la pregunta “¿Dedica por lo menos 150 minutos a la semana (2 horas y media) a lo largo de la semana a realizar una actividad física moderada?, o por lo menos 75 minutos de actividad física a la semana?”, basada en la recomendación de la OMS.

Resultados

Entre el 11 de enero de 2019 y el 13 de enero de 2022 se recolectó información completa de 1854 mujeres. La edad media de las participantes fue de 57,5 años (ds: 6,3), la mayoría de las participantes fueron posmenopáusicas (89%), solo el 8% tenían antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado y el 11% de ellas eran nulíparas. Éstas características por cuartil de porcentaje de densidad mamográfica se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Edad al momento de la mamográfica, edad de menarquia estatus menopáusico, paridad y antecedentes familiares por cuartil de densidad mamográfica

	Porcentaje Densidad Mamográfica			
	<=25%	>25% - 50%	>50% - 75%	>75%
	<i>n(%)</i>			
Participantes	1126 (61%)	616 (33%)	101 (5%)	11 (1%)
	<i>Media (ds)</i>			

				51,4
Edad	58,6 (5,9)	56,1 (6,5)	53,4 (6,9)	(7,6)
				13,7
Edad menarquia	13,0 (2,3)	13,0 (2,5)	13,0 (1,7)	(1,2)
	<i>n(%)</i>			
	1074			
Posmenopáusicas	(95%)	498 (81%)	69 (68%)	6 (55%)
	1069			
Nulípara	(95%)	558 (91%)	88 (87%)	8 (73%)
Antecedente familiar de cáncer de				
mama	90 (8%)	50 (8%)	9 (9%)	1 (9%)
Actividad física	435 (39%)	251 (42%)	30 (30%)	2 (18%)

En la tabla 2 se presenta la frecuencia de consumo de alcohol en las participantes y los antecedentes de tabaquismo.

Tabla 2. Frecuencia de consumo de alcohol y tabaco

	n	%
Frecuencia de consumo de alcohol		
Sin consumo	1551	89,7
Consumo 1 a 3 veces por mes	170	9,8
Consumo 5-6 veces por semana	2	0,3
1 Vez por día	5	0,3
Consumo 2 o 3 veces por día	1	0,1

Antecedente de Tabaquismo

No fumador	1310	70,7
Fumador	135	7,3
Exfumador	409	22,0

El modelo regresión muestra menor densidad mamográfica en las mujeres a medida que se incrementa la edad, el índice de masa corporal, se presenta la menopáusia y el número de hijos es de 2 o más. Por el contrario el porcentaje de densidad mamográfica es mayor a medida que aumenta la edad de la menarquia.

Tabla 3. Modelo multivariante del porcentaje de densidad mamográfica

	<i>e</i> ^{Coef}	<i>IC-95%</i>		Valor <i>P</i>
Edad (años)	0,98	0,98	0,99	0,000
Índice de masa corporal	0,96	0,95	0,96	0,000
Edad menarquia	1,01	1,00	1,02	0,029
Estatus menopáusico				
Premenopáusica	1,00			
Posmenopáusica	0,71	0,65	0,78	0,000
Paridad				
Nulípara	1,00			
1 hijo	0,94	0,84	1,04	0,231
2 hijos	0,82	0,75	0,91	0,000
3 o más hijos	0,82	0,74	0,90	0,000

Antecedente familiar cáncer de mama

No	1,00			
Si	0,99	0,90	1,09	0,810

Actividad física

No	1,00			
Si	0,99	0,93	1,04	0,577

Tabaquismo

No fumador	1,00			
Fumador / exfumador	1,00	0,94	1,05	0,883

Frecuencia consumo de alcohol

Nunca	1,00			
Al menos una vez al mes y menos de 3 veces al mes	1,03	0,96	1,10	0,381
Más de tres veces al mes	0,99	0,72	1,35	0,932

Discusión

La edad, el índice de masa corporal, la paridad, el estatus menopáusico y la edad a la menarquia se asociaron al porcentaje de densidad mamográfica, tal y como se ha encontrado en previo estudio con mujeres de otras latitudes. El consumo de alcohol y de tabaco no mostraron una asociación con este marcador de cáncer de seno.

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.

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).

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).

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 teorías bioquímicas tales como: El metabolismo del alcohol conduce a la formación de acetaldehído, que tiene acción muta génica y carcinógena. El alcohol aumenta los valores de estrógenos circulantes. Sobre la hipófisis y eleva la secreción de prolactina, que a su vez actúa sobre la mama. Disminuye el metabolismo de los estrógenos Altera las funciones de la membrana celular o causaría inmunocompetencia promocionando deficiencias nutricionales o enfermedad hepática. Eleva los valores de estradiol u otras hormonas esteroides que tienen relación con la carcinogénesis

Estas acciones sobre funciones celulares y bioquímicas hacen 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 menopaúsicas como post menopaúsicas (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 está relacionado con tener una densidad mamaria elevada las recomendaciones personales y las políticas oficiales de salud pública podrían orientarse a estimular en la modificación del estilo de vida que disminuyan la frecuencia de esta patología impactando los gastos en salud en el 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. R. Llobet, J. Anton, M. Pollan, J. Miranda-Garcia, M. Casals, I. Martinez, F. Ruiz-Perales, B. Perez-Gomez, D. Salas-Trejo, J.C. Perez-Cortes . Semi-automated and fully-automated mammographic density measurement and breast cancer risk prediction. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 116 (2014), pp. 105-115

22.M. Pollan, R. Llobet, J. Miranda-Garcia, J. Anton, M. Casals, I. Martinez, C. Palop, F. Ruiz-Perales, C. Sanchez-Contador, C. Vidal, B. Perez-Gomez, D. Salas-Trejo . Validation of DM-Scan, a computer-assisted tool to assess mammographic density in full-field digital mammograms. SpringerPlus 2013, 2:242