

Estudio exploratorio de la densidad mamaria en mujeres de Lima, Perú

Exploratory study of breast density among women from Lima, Peru

Susan Manrique¹, Benjamín Castañeda¹, José Ferrer¹, Fanny Casado¹, Jorge Aguilar², Rosa Laines², Percy Moreno², Cilia Farias², Claudio Flores³, Joseph Pinto³, Jorge Guerrero²

RESUMEN

Introducción. El 36% de los cánceres de mama diagnosticados corresponden a estados avanzados (III y IV). Es importante establecer estrategias de despistaje temprano, e identificar variables capaces de estimar el riesgo para desarrollar esta neoplasia, entre las que se destaca la densidad mamaria. Se ha reportado que una alta densidad mamaria incrementa de 3 a 5 veces la probabilidad de desarrollar cáncer de mama. El estudio describe la distribución de la densidad mamaria de las mujeres de Lima, Perú; asociándolo a la edad, y el estado menopáusico. **Métodos.** Se analizó la densidad mamaria en una muestra aleatoria de 1100 imágenes mamarias (de una vista craneocaudal de la mama derecha), 600 correspondieron a mujeres atendidas en Oncosalud y 500 de mujeres atendidas en la unidad mamográfica móvil. Se describieron y se realizaron las comparaciones entre ambos grupos mediante la prueba Chi-cuadrado. Así mismo, se analizó la densidad mamaria en relación al grupo de mujeres ajustado por edad mediante el modelo de regresión logística. **Resultados.** La clasificación fue 32,3% en ACR I, 45,3% en ACR II, 19,7% en ACR III y 2,7% en ACR IV, del total de la muestra. La densidad mamaria fue asociada al estado menopáusico (ACR III y ACR IV en 60% de las premenopáusicas; 19% y 15% de las postmenopáusicas de Oncosalud y Mamamóvil, respectivamente, $p < 0,001$). Entre mujeres postmenopáusicas, se encontró una relación significativa entre la densidad mamaria con la edad ($p = 0,011$) y la variable grupo (Oncosalud, vs. Mamamóvil) ($p = 0,038$), reportándose un porcentaje de densidad mamaria incrementado en las mujeres de Oncosalud. **Conclusiones.** En nuestra serie, la clasificación ACR II fue la más frecuente. La densidad mamaria es mayor en mujeres premenopáusicas; y en mujeres postmenopáusicas, la densidad mamaria disminuye con la edad, tal como es reportado en otras poblaciones. Las pacientes de el Mamamóvil presentaron una menor densidad mamaria comparada a las pacientes de Oncosalud, posiblemente relacionado a factores no evaluados en nuestro trabajo.

ABSTRACT

Introduction. The 36% of breast cancer diagnosis are in advanced stages (III and IV). According to this it is important to establish strategies for early diagnose, and identify clinical variables able to estimate the risk to develop this neoplasm, among these variables is the breast parenchymal density. It has being reported that a high breast density increases the probability to develop breast cancer by 3 to 5 times. This study describes the breast density distribution among women from Lima, Peru; compared to age and menopausal status. **Methods.** Breast density was analyzed in a random set of 1100 breast images (from a craniocaudal view taken from right breast), 600 were from women attended at Oncosalud and 500 women which underwent a mammography in the Mamamovil. Comparison and description was done between both groups under the Chi-square test. Breast density was analyzed in relationship to the group each woman belonged and adjusted to age using the logistic regression model. **Results.** The breast density from women who underwent the test was classified: 32.3% belonged to ACR I, 45.3% belonged to ACR II, 19.7% belonged to ACR III and 2.7% belonged to ACR IV. It was observed that breast density was linked to menopausal status (60% of premenopausal, and 19% and 15% from postmenopausal, respectively, belonged to ACR III or ACR IV) ($p < 0.001$). Among the postmenopausal woman, it was found a significant relationship between breast density and age ($p = 0.011$) and the group (Oncosalud vs. Mamamovil) ($p = 0.038$), a higher breast density was reported among women screened in Oncosalud. **Conclusions.** In this serie, ACR II classification was the most frequent. Breast density was higher among premenopausal, and among postmenopausal women, breast density decreased with age, as reported in studies from other ethnic group. The group of women screened in the Mamamovil had lower breast density compared to the group screened in Oncosalud, this might be related to other factors not included in our work.

Palabras clave: Mamografía, densidad mamaria, ACR, BI-RADS, riesgo de cáncer de mama

Keywords: Mammography, breast density, ACR, BI-RADS, breast cancer risk

Afiliações:

- 1, Laboratorio de imágenes médicas, PUCP
- 2, Departamento de Radiodiagnóstico, Oncosalud-AUNA
- 3, Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA

Autor para correspondencia:

Susan Manrique Solorzano
Laboratorio de Imágenes Médicas, Pontificia Universidad Católica del Perú
Av. Universitaria 1801
Lima 32 – Perú
Teléfono: ++511 6262000
Email: susan.manrique@puccp.pe

Recibido el 10 de Noviembre de 2014
Aceptado para publicación el 15 de Diciembre de 2014

INTRODUCCIÓN

Anualmente más de un millón y medio de nuevos casos de cáncer de mama son diagnosticados en el mundo y aproximadamente 4000 de estos nuevos casos se presenta entre las mujeres en el Perú (GLOBOCAN 2012), de los cuales el 36% corresponde a estados avanzados (III y IV).¹ Debido a esto se ha encontrado la urgencia de establecer estrategias de despistaje temprano que involucren a la mamografía como herramienta principal.

La densidad mamaria indica la cantidad de tejido fibroglandular en una mamografía. El tejido fibroglandular aparece denso en una mamografía porque atenúa más los rayos X, en comparación al tejido graso. Para medirla existen tanto métodos cualitativos como cuantitativos. Entre los métodos cualitativos se tiene la clasificación desarrollada por John Wolfe, el método cualitativo *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) método desarrollado por el *American College of Radiology* (ACR) y entre los métodos cuantitativos se tiene el desarrollado por Boyd, el método ACR cuantitativo y métodos asistidos por computadoras.^{2,3}

Los métodos asistidos por computadora requieren el uso de mamografías digitalizadas, y el uso de un software desarrollado especialmente para calcular la densidad mamaria, esto permite al radiólogo delinear el área total de la mama y el área que, considere, representa la densidad mamaria. El área densa es identificada usando umbrales, este es definido por el radiólogo para que el computador identifique las áreas "blancas" como la densidad mamaria. Además, se han propuesto diversos métodos automáticos o semiautomáticos, como el algoritmo supervisado para asignar automáticamente una clasificación ACR a los mamogramas digitales, el algoritmo aplica análisis de la componente principal a los histogramas de una serie de mamografías digitales con el objetivo de crear un espacio a cada una de las categorías ACR.⁴

La clasificación ACR agrupa en cuatro categorías las imágenes mamográficas según su composición: compuesto de grasa casi en su totalidad (ACR I: densidad mamaria <25%), áreas dispersas de densidad fibroglandular (ACR II: densidad mamaria entre 25%-50%), tejido heterogéneamente denso (ACR III: densidad mamaria entre 51%-75%, y tejido extremadamente denso (ACR IV: densidad mamaria >75%).⁵

Se ha descrito que el porcentaje de la densidad mamaria es uno de los factores más relacionados a la predicción del riesgo de desarrollar cáncer de mama, independientemente de otros factores, asociado por primera vez por Wolfe.⁶ Se estima que el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre mujeres con una densidad mamaria alta (>75% ocupado por tejido denso) es de tres a cinco veces

mayor que las que presentan una densidad mamaria baja (<5% ocupado por tejido denso)⁷ y al menos once estudios han demostrado un incremento relativo de desarrollar cáncer de mama de cuatro a seis veces^{3,8} comparando mamas muy densas con mamas compuestas en su mayoría con tejido graso. Además, se ha atribuido un 30% de riesgo, a mujeres con una densidad mamaria mayor al 50%, frente a sólo un 5% de riesgo atribuible a mujeres con mutación en los genes BRCA 1 y 2.⁶

En un estudio realizado por el *Cancer Research Center of Hawaii*, se reportó una débil asociación entre densidad mamaria y riesgo de desarrollar cáncer en la mama entre las mujeres japonesas en comparación con las mujeres caucásicas y hawaianas nativas. Esto sugiere que podría ser necesario desarrollar diferentes modelos para grupos étnicos cuyas características mamográficas difieran substancialmente de las características observadas en la población caucásica⁷; además, un estudio realizado en un grupo poblacional de mujeres en África subsahariana sugiere una disparidad en la densidad mamaria entre razas.³

Entre noviembre del 2000 y junio del 2002, se realizó en Estados Unidos un estudio exploratorio sobre la asociación de los factores de riesgo de desarrollar cáncer de mama con la densidad mamaria en una muestra de 296 mujeres hispanas, en este estudio se encontró que la densidad mamaria promedio entre las participantes era bajo (17,6%), los resultados asociados a los factores de riesgo son similares a los publicados en estudios realizados en no hispanos, como la asociación con la edad, índice de masa corporal, menopausia y el uso de terapias de reemplazo hormonal, además se encontró evidencia por primera vez de que fumar podría ser un factor de incremento de la densidad mamaria.⁹

Debido a la significativa diferencia encontrada entre la asociación de densidad mamaria frente al riesgo de desarrollar cáncer de mama entre diferentes poblaciones, se encontró importante desarrollar el primer estudio exploratorio de los patrones de densidad mamaria de la población de mujeres de Lima, Perú.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Este es un estudio retrospectivo de una base de datos creada seleccionando aleatoriamente 1100 imágenes mamográficas, que no presentaron patologías, de dos fuentes: una clínica oncológica, Oncosalud (500 imágenes corresponden a mujeres de 45 o más años, y 100 imágenes a mujeres menores de 45 años) y una unidad mamográfica móvil, Mamamóvil (500 imágenes corresponden a mujeres de 45 o más años).

Población de estudio

Se evaluaron pacientes que tuvieron despistaje de cáncer de mama en Oncosalud-AUNA. Dichos pacientes no presentaban anomalías mamográficas. Se incluyeron pacientes menores y mayores de 45 años, de distintos estratos socioeconómicos.

Selección de muestra

Las imágenes mamográficas fueron evaluadas por un radiólogo experto para descartar aquellas con presencia de anomalías y reemplazarlas con otro caso. Se registraron 600 pacientes de la clínica Oncosalud que acudían a sus despistajes regulares de cáncer de mama y se seleccionaron 500 pacientes de la base de datos del Mamamóvil (unidad mamográfica móvil), que tomó las imágenes a mujeres de vecindarios de Lima de acceso limitado a cuidados médicos especializados. Para los estudios de asociación no se consideraron las pacientes que no contaban con la información del estado menopáusico.

La muestra fue dividida entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, de lo que resultó en una muestra de: 80 y 390 imágenes mamográficas, respectivamente, registradas en la clínica Oncosalud; y 447 mamografías de mujeres postmenopáusicas registradas en el Mamamóvil.

Adquisición de imágenes

Todas las mamografías fueron tomadas desde una vista craneocaudal, y sólo se utilizaron imágenes de la mama derecha para evitar introducir algún tipo de sesgo en el resultado. Los mamogramas fueron obtenidos desde dos sistemas diferentes, Selenia Dimensions (Hologic, Bedford, MA) y Mammomat 3000 (Siemens Medical, Iselin, NJ), en combinación con un digitalizador CR 35 (Agfa Healthcare, Mortsel, Belgium).

Parámetros de evaluación de la densidad mamaria

Las imágenes mamográficas fueron clasificadas por ocho radiólogos expertos con un grado de experiencia variada (experiencia promedio de 8,9 años con una desviación estándar de 6,2 años), utilizando el sistema de clasificación cuantitativa de la ACR (ACR I, ACR II, ACR III y ACR IV), para designar una categoría de ACR en cada caso se utilizó la moda de la clasificación asignada por cada uno de los radiólogos.

Análisis estadísticos

La relación entre la edad y el estado menopáusico de las pacientes, con el porcentaje de densidad mamaria, fue realizada por la prueba de Chi-cuadrado. Así mismo, del total de mujeres

postmenopáusicas, se analizó la densidad mamaria en relación al grupo (Oncosalud y Mamamóvil) ajustado por edad mediante el modelo de regresión logística. Un p valor <0,05 representa que una diferencia es significativa estadísticamente.

Consideraciones éticas

Este trabajo contó con la aprobación del comité de ética en investigación biomédica de Oncosalud y de la Pontificia Universidad Católica del Perú.



Figura 1. Distribución de la densidad mamaria, del total de mamografías seleccionadas para el estudio exploratorio

Características generales

Se observó que el 45,3% de las mujeres incluidas en el estudio tienen una clasificación de densidad mamaria ACR II, siendo la clasificación más frecuente, seguido del 32,3% de mamografías asignadas a la categoría ACR I, 19,7% como ACR III, y la menos frecuente la categoría ACR IV con un 2,7% (figura1).

Tabla 1. Características de edad y distribución de la densidad mamaria de acuerdo al estado menopáusico y el grupo de evaluación.

	ONCOSALUD		MAMA-MÓVIL	Total
	Premeno-pausia n=80	Postmeno-pausia n= 390	Postmeno-pausia n=447	
Mediana de edad (rango)	40 (31-52)	61 (47-86)	57 (51-82)	
Densidad mamaria				
ACR I	7 (8,8%)	133 (34,1%)	188 (42,1%)	328 (35,8%)
ACR II	25 (31,3%)	184 (47,2%)	194 (43,4%)	403 (43,9%)
ACR III	39 (48,8%)	66 (16,9%)	62 (13,9%)	167 (18,2%)
ACR IV	9 (11,3%)	7 (1,8%)	3 (0,7%)	19 (2,1%)
Total	80	390	447	917

Asociación entre el estado menopáusico y la densidad mamaria

En relación a las mujeres en estado premenopáusico, estas presentan mayor densidad mamaria (ACR III y IV: 60%) que las mujeres en estado postmenopáusico (ACR III y IV: 19% y 15%, Oncosalud y Mamamóvil respectivamente), el estado menopáusico representa una diferencia significativa ($p < 0,001$) (tabla 1).

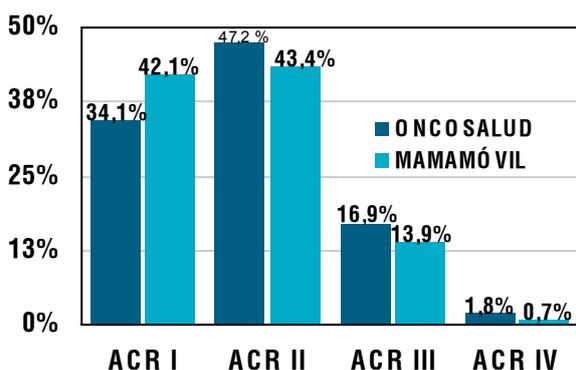


Figura 2. Comparación de la distribución de la densidad mamaria entre las mujeres postmenopáusicas cuyas mamografías fueron tomadas en Oncosalud vs Mamamóvil

Asociación entre la edad, el grupo de estudio y la densidad mamaria

En el grupo de pacientes postmenopáusicas, se observó que la mediana de edad del grupo Oncosalud fue de 61 años, lo que difiere significativamente del grupo Mamamóvil, en el que la mediana fue de 57 años ($p < 0,001$) (tabla 1).

Cuando se compararon las densidades mamarias, ACR III y IV vs ACR I y II, en pacientes postmenopáusicas, usando el método de regresión logística ajustado por edad, se encontró una relación significativa con la edad ($p = 0,011$), y el grupo de estudio ($p = 0,038$) (Oncosalud, Mamamóvil). Reportándose mamas más densas (ACR III y ACR IV) en el grupo de mujeres postmenopáusicas de Oncosalud comparadas con el grupo registrado por el Mamamóvil, con un incremento de 1,5 veces (figura 2).

DISCUSIÓN

En este estudio se describe la frecuencia de densidades mamarias usando la clasificación ACR en una población de mujeres de Lima Metropolitana.

Dicha población cuenta actualmente con aproximadamente 4,889 millones de mujeres, de las

Tabla 2. Resumen de estudios reportados en diferentes países, se incluye el resultado del presente estudio.

Autor	País	N	ACR I	ACR II	ACR III	ACR IV
N.F. Boyd et al., 1982 ¹²	Canadá	183	80,9%	7,7%	7,7%	3,8%
John N. Wolf et al., 1987 ¹³	EEUU	160	52,5%	21,9%	14,4%	11,3%
Nagata et al., 2005 ¹⁰	Japón	659	55,1%	20,2%	24,7%	
Linda Titus-Ernstoff et al., 2006 ¹⁴	EEUU	144 018	12,0%	45,0%	34,0%	10,0%
Boyd et al., 1995 ¹⁵	Canadá	354	44,9%	27,4%	18,9%	8,8%
Galukande M, Kiguli-Malwadde E, 2012 ³	Uganda	178	43,8%	28,7%	21,9%	5,6%
Gertraud Maskarinec et al., 2005 ⁸	EEUU	667	49,2%	31,8%	19,0%	
Pamela M. Vacek and Berta M. Geller, 2006 ¹⁶	EEUU	61 844	7,1%	54,0%	30,7%	8,1%
Norman F. Boyd, 2013 ¹⁷	Canadá	1112	56,8%	26,1%	12,9%	4,1%
Attam A, Kaur N, Saha S, Bhargava SK, 2008 ¹⁸	India	123	65,9%	17,9%	12,2%	4,1%
Suzanne C. O'Neill et al., 2014 ¹⁹	EEUU	344	16,9%	29,1%	35,2%	18,9%
Jing Liu et al., 2014 ²⁰	China	3394	43,0%		57,0%	
Vanja Tesic et al., 2012 ²¹	Croacia	52 752	49,1%	37,7%	10,4%	2,8%
Hilda Razzaghi et al., 2012 ²²	EEUU	528	4,7%	37,3%	47,9%	10,0%
Presente estudio	Perú	1100	32,3%	45,3%	19,7%	2,7%

cuales el 28% está entre las edades de 40 a 70 años, quienes serían candidatas a estudios mamográficos.

La densidad mamaria reportada en estudios realizados entre poblaciones y etnias variadas alrededor del mundo muestra una distribución de ACR variada, aun agrupando en baja (ACR I y II) y alta densidad (ACR III y IV), no hay evidencia de un patrón de la densidad mamaria. La clasificación ACR IV reportada en el presente estudio está entre los niveles más bajos, comparado con otros estudios realizados (**tabla 2**).

Una de las fortalezas de nuestro trabajo es que se incluyen mamografías de mujeres de diferentes estratos socioeconómicos, lo que nos permite tener una muestra representativa de la población de Lima metropolitana. De nuestra serie, al menos 4 de los 8 radiólogos coinciden al otorgar una clasificación ACR al 99.9% de las mamografías y al menos 6 radiólogos coincidieron en la misma clasificación ACR en el 71.5% de las mamografías.

Una posible debilidad de nuestro estudio es la falta de información de variables epidemiológicas de cada paciente, esto limitó el análisis de la correlación entre diferentes factores que afectan el porcentaje de densidad mamaria como: el IMC, uso de terapias de reemplazo hormonal, cantidad de hijos, estado de fumador, consumo de alcohol, y otros.

Los resultados de nuestra serie mostraron que el grupo de mujeres premenopáusicas se encuentra principalmente clasificado en el grupo de alta densidad (ACR III y IV), mientras que el grupo de

mujeres postmenopáusicas se encuentra principalmente clasificado como baja densidad (ACR I y II), estos resultados concuerdan con estudios realizados en diferentes grupos étnicos. En el estudio realizado en mujeres hispanas en Estados Unidos, el porcentaje de densidad mamaria media fue menor en mujeres postmenopáusicas (15,1%) que en premenopáusicas (22,2%); asimismo, en el estudio que se realizó entre mujeres japonesas, el 38% de las mujeres premenopáusicas tenían una densidad mamaria clasificada como alta densidad, mientras que del grupo de mujeres postmenopáusicas sólo el 8% obtuvo dicha clasificación⁹; otro estudio que reporta una tendencia similar es el realizado en mujeres coreanas, del grupo de premenopáusicas el 93% fueron clasificadas como alta densidad mamaria, mientras que del grupo de postmenopáusicas el 61% fueron clasificadas en este grupo¹¹.

Asimismo, del análisis realizado entre mujeres postmenopáusicas del grupo Oncosalud y Mamamóvil, se encontró que la densidad mamaria disminuye con la edad, lo que ha sido descrito extensamente en la literatura y que se debe a la influencia estrogénica; por ejemplo, en el estudio realizado en mujeres hispanas se reporta que la edad esta inversamente relacionada al porcentaje de densidad mamaria. Ésta asociación fue más evidente entre mujeres postmenopáusicas donde se reportó una disminución de la densidad mamaria de 0,21% cada año⁹, además en el estudio realizado en un grupo de mujeres de New Hampshire, Estados Unidos, se registró que la proporción de mamografías calificadas como densas vs no-densas disminuía con la edad¹⁴.

Tabla 3. Resumen de estudios reportados en diferentes etnias, relación del riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama y la densidad mamaria.

Autor	Población/Etnia	N	Densidad mamaria (%)	OR (IC 95%)
John N. Wolf et al. (1987) ¹³	Blanca Americana	75 (control) 75 (casos)	<25 vs >=70	4,2 (1,2-14,4)
	Afro Americana	85 (control) 85 (casos)	<25 vs >=70	4,8 (1,3-17,7)
Gertraud Maskarinec et al. (2005) ⁷	Hawaiana	162 (control) 72 (casos)	<10 vs >=50	4,2 (1,3-13,4)
	Japonesa americanas	292 (control) 292 (casos)	<10 vs >=50	3,2 (1,5-6,6)
	Caucásicas	187 (control) 195 (casos)	<10 vs >=50	5,3 (2,4-11,8)
Attam A, Kaur N, Saha S, Bhargava SK (2008) ¹⁸	Indú	123 (control) 101 (casos)	<10 vs >=50	2,1 (1,1-4,3)
Hilda Razzaghi et al. (2012) ²²	Blanca Americana	324 (control) 297 (casos)	<25 vs >=75	3,7 (0,9-14,8)
	Afro Americana	204 (control) 194 (casos)	<25 vs >=75	1,5 (0,4-5,9)

Las pacientes registradas en el Mamamóvil presentaron una menor densidad mamaria comparada a las pacientes que asistieron a Oncosalud, a pesar de ser significativamente más joven que el grupo de mujeres de Oncosalud, posiblemente relacionado a factores no evaluados en nuestro trabajo; para esclarecer las razones de esta diferencia sería importante contar con data adicional del historial del paciente, como terapia de reemplazo hormonal, cantidad de hijos, consumo de alcohol, fumar; puesto que se ha encontrado que existen diversos parámetros que inciden directamente sobre la densidad mamaria en mujeres.^{9, 11}

Estudios realizados en diferentes poblaciones y etnias han mostrado una diferencia significativa en el riesgo de desarrollar cáncer de mama con la densidad mamaria (**tabla 3**), es por esta razón que se encontró la importancia de elaborar un estudio enfocado en la población de mujeres de Lima, dada la importancia de desarrollar estrategias de prevención enfocadas en los grupos de alto riesgo.

En conclusión, en el presente estudio encontramos que la densidad mamaria fue diferente en cada población. En nuestra serie la clasificación ACR II fue la más frecuente. La relación de la densidad mamaria con el estado menopáusico y la edad en nuestra serie es similar a lo reportado en otros estudios, y se observó que las pacientes evaluadas en el Mamamóvil presentaron una menor densidad mamaria comparada a las pacientes que asistieron a Oncosalud para tamizaje de cáncer de mama, posiblemente relacionado a factores no evaluados en nuestro trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinic-pathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010; 10:294-300.
2. Ursin G, Qureshi S. Mammographic density - a useful biomarker for breast cancer risk in epidemiologic studies. *Norsk Epidemiologi*. 2009; 19: 59-68
3. Galukande M, Kiguli-Malwade E. Mammographic breast density patterns among a group of women in sub Saharan Africa. *Afr Health Sci*. 2012; 422-425
4. Angulo A, Ferrer J, Pinto J, Lavarello R, Guerrero J, Castaneda B. Experimental assessment of an automatic breast density classification algorithm based on principal component analysis applied to histogram data. *SPIE*.
5. Nicholson BT, LoRusso AP, Smolkin M, Bovbjerg VE, Petroni GR, Harvey JA. Accuracy of assigned BI-RADS Breast Density category definitions. *Acad Radiol*. 2006; 13:1143-9.
6. Yaffe M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: The radiological view. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21 Suppl 1:6-11.
7. Hanna M, Diorio C. Does mammographic density reflect the expression of breast cancer markers?. *Climacteric*. 2013;16:407-16.

8. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Wilkens LR, Kolonel LN. Mammographic Density and Breast Cancer Risk The Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2005; 162:743-52.
9. Gapstur SM, López P, Colangelo LA, Wolfman J, Van Horn L, Hendrick RE. Association of Breast Cancer Risk Factors with Breast Density in Hispanic Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12:1074-80.
10. Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiri Y, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women. *Br J Cancer*. 2005; 92:2102-6.
11. Park IH, Ko K, Joo J, Park B, Jung SY, Lee S, et al. High Volumetric Breast Density Predicts Risk for Breast Cancer in Postmenopausal, but not Premenopausal, Korean Women. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:4124-32.
12. Boyd NF, O'Sullivan B, Campbell JE, Fishell E, Simor I, Cooke G, et al. Mammographic signs as risk factors for breast cancer. *Br J Cancer*. 1982; 45:185-93.
13. Wolfe JN, Saftlas AF, Salane M. Mammographic Parenchymal Patterns and Quantitative Evaluation of Mammographic Densities: A Case-Control Study. *AJR Am J Roentgenol*. 1987; 148:1087-92.
14. Titus-Ernstoff L, Tosteson AN, Kasales C, Weiss J, Goodrich M, Hatch EE, et al. Breast cancer risk factors in relation to breast density (United States). *Cancer Causes Control*. 2006; 17:1281-90.
15. 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. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87:670-5.
16. Vacek PM, Geller BM. A prospective Study of Breast Cancer Risk Using Routine Mammographic Breast Density Measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:715-22.
17. Boyd NF. Mammographic Density and Risk of Breast Cancer. *Asco Educational Book*. 2013; e57-e62.
18. Attam A, Kaur N, Saha S, Bhargava SK. Mammographic density as a risk factor for breast cancer in a low risk population. *Indian J Cancer*. 2008; 45:50-3.
19. O'Neill SC, Leventhal KG, Scarles M, Evans NC, Makariou E, Pien E, et al. Mammographic Breast Density as a Risk Factor for Breast Cancer: Awareness in a Recently Screened Clinical Sample. *Womens Health Issues* 2014; 24:e321-6.
20. Liu J, Liu PF, Li JN, Qing C, Ji Y, Hao XS, et al. Analysis of Mammographic Breast Density in a Group of Screening Chinese Women and Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15:6411-4.
21. Tesic V, Kolaric B, Znaor A, Kuna SK, Brkljacic B. Mammographic Density and Estimation of Breast Cancer Risk in Intermediate Risk Population. *Breast J*. 2013; 19:71-8.
22. Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, Olshan AF, Yankaskas BC, Millikan RC. Mammographic density and breast cancer risk in White and African American Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 135:571-80.

Financiamiento

Este estudio fue financiado con fondos de la Pontificia Universidad Católica del Perú, DGI 2012-0141 "Herramienta para evaluar el riesgo de cáncer de mama en la población peruana a partir de la estimación de densidad mamaria en mamografías digitales" y con fondos de ONCOSALUD-AUNA.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Agradecimiento: Los autores de este artículo agradecen a Viviana Rea y a Priscila Valdiviezo por su valiosa contribución con este artículo.