



TRABAJO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES CON PATRÓN DE DENSIDAD MAMARIA ALTA, DIAGNOSTICADO POR MAMOGRAFÍA

Resumen

Antecedentes: La densidad mamaria se asocia al riesgo de cáncer mamario. Existen estudios que estiman este riesgo, pero el rango varía ampliamente debido a los tipos de estudio y población. **Objetivo:** Determinar el riesgo de cáncer mamario en mujeres con mamas densas detectado mamográficamente. **Diseño:** Estudio retrospectivo, de casos y controles. **Institución:** Departamento de Radiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú. **Materiales:** Mamografías. **Métodos:** Entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2008, se evaluó las placas mamográficas de 76 pacientes (casos) diagnosticadas de cáncer mamario en el Servicio de Anatomía Patológica. El grupo de 152 controles correspondió a estudios mamográficos realizados durante el mismo año, catalogados como BIRADS 1 y 2 y sin estudio anatomopatológico, información proporcionada por el Servicio de Radiología. Se usó la clasificación de Tabár para determinar el tipo de densidad mamaria. **Principales medidas de resultados:** Correlación de densidad mamaria y cáncer de mama. **Resultados:** El OR ajustado a la edad fue 4,33 (IC 95%: 1,79 a 10,48), con un $p = 0,0006$. La diferencia entre las frecuencias de mamas densas en el grupo casos y controles fue 21,1% y 7,2%, respectivamente ($Z = 2.8262$, $p = 0.0047$). Se encontró un 38% de cáncer mamario en pacientes ≥ 50 años y 19,3% en las de < 50 años. Hubo mayor porcentaje de mamas no densas en ambos grupos etarios de los casos y controles. **Conclusiones:** El patrón denso mamográfico aumentó el riesgo de padecer cáncer de mama, existiendo una asociación altamente significativa. **Palabras clave:** Densidad mamaria, cáncer de mama, patrones de Tabár.

LILIANA M. BUSTAMANTE-RODAS¹

¹ Departamento de Radiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

Trabajo recibido el 14 de marzo de 2011 y aceptado para publicación el 22 de abril de 2011.

Correspondencia:

Dra. Liliana Bustamante Rodas

Correo electrónico:

lilianitabr@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2011; 57: 93-98

Breast cancer in patients with high breast density by mammography

ABSTRACT

Background: Breast density is associated with breast cancer risk and is considered as a biomarker in all mammograms. Studies quantify this risk but range varies widely due to types of population studied. **Objective:** To determine breast cancer risk in women with high breast density pattern as detected by mammography. **Design:** Retrospective case-control study. **Setting:** Department of Radiology, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Peru. **Material:** Mammograms. **Methods:** Between January 1 and December 31,

2008, we reviewed mammograms of 76 patients (cases) with diagnosis of breast cancer by Pathology Service; 152 controls corresponded to mammograms done during the same year and cataloged as BIRADS 1 and 2 without pathological study as informed by the Radiology Service. Tabar's classification was used to determine the type of breast density. **Main outcome measures:** Breast density and breast cancer correlation. **Results:** Adjusted OR for age was 4.33 (95% CI 1.79 - 10.48), with $p = 0.0006$. The difference between

frequencies of dense breasts in cases and controls was respectively 21.1% and 7.2% ($Z = 2.8262$, $p = 0.0047$). We encountered 38% of breast cancers occurring in patients ≥ 50 year-old and 19.3% in < 50 year-old. There was higher percentage of non-dense breasts in both cases and controls age groups. **Conclusions:** Dense mammographic pattern significantly increased breast cancer risk.

Key words: Breast density, breast cancer, Tabar patterns.



INTRODUCCIÓN

La densidad mamaria alta es considerada un factor de riesgo independiente de desarrollar cáncer de mama^(1,2), siendo este de 2 a 6 veces más⁽²⁻⁵⁾, y persiste durante 8-10 años^(4,6,7). Las razones del incremento del riesgo se relacionan con el mayor número de células epiteliales y tejido conectivo^(8,9), así como la presencia de colágeno, extensa fibrosis y la expresión de proteoglicanos estromales en el cáncer de mama⁽⁶⁾. Otra explicación es el desarrollo de lesiones premalignas, el aumento del nivel de estrógenos y de factores de crecimiento en la mama por hiperactividad de la aromatasa⁽⁷⁾. Boyd y col.⁽¹⁰⁾ señalan una influencia de factores de crecimiento como el IGF-I. Los elementos que pueden influenciar en la densidad mamaria son el índice de masa corporal, edad, nuliparidad, historia familiar, edad del primer nacimiento y uso de hormonas^(1,4,6,11). En el Perú, los estudios sobre factores de riesgo de cáncer mamario han sido en su mayoría de tipo epidemiológico (paridad, edad, estado menopáusico)⁽¹²⁻¹⁴⁾, salvo un trabajo similar al presente, realizado por Cabrera-Hipólito S.⁽¹⁵⁾ en la ciudad de Trujillo, el mismo que muestra resultados discrepantes. El autor explica que el tipo de diseño metodológico pudo haber influenciado en sus resultados.

Aunque la mayoría de los estudios reconocen la relación entre densidad mamaria y cáncer de mama, es importante mostrar el comportamiento en la población peruana. Por tal motivo, se ha elaborado un estudio de casos-controles en un hospital de referencia a nivel nacional, a fin de determinar el riesgo de cáncer mamario en mujeres con mamas densas diagnosticadas por mamografía durante el año 2008.

MÉTODOS

Se realizó un estudio caso-control de exámenes mamográficos de mujeres atendidas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, de Lima, entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2008. Se determinó el tipo de densidad mamaria de cada mamografía según la Clasificación de Tabár^(16,17):

- Tipo I: bordes con proyecciones curvadas, con algunas áreas radiolucientes de reemplazo graso, y densidades nodulares de 1 mm regularmente distribuidas.
- Tipo II: compuesta casi enteramente de áreas radiolucientes de reemplazo graso y densidades nodulares de 1 mm regularmente distribuidas.
- Tipo III: ductos prominentes en el área retroareolar.
- Tipo IV: densidades nodulares y lineales extensas, con tamaño nodular más grande que los lobulillos normales.
- Tipo V: apariencia homogénea, en 'vidrio esmerilado', sin características perceptibles.

Los tipos I a III son considerados como mama no densa (riesgo bajo) y los tipos IV a V como densa (riesgo alto)^(18,19). El grupo de casos estuvo conformado por placas mamográficas de pacientes diagnosticadas de cáncer mamario en el Servicio de Anatomía Patológica del hospital, durante el año 2008. El grupo de controles, estuvo constituido por estudios mamográficos realizados durante el mismo año, catalogados como BIRADS 1 y 2 y sin estudio anatomopatológico, información proporcionada por el Servicio de Radiología.

No se consideró las mamografías tipo BIRADS 3, ya que el valor predictivo positivo (VPP) es de aproximadamente 4%⁽²⁰⁾. Los criterios de exclusión fueron: historia previa de cáncer de mama, diagnóstico de cáncer de mama bilateral, pacientes ingresadas con diagnóstico de cáncer mamario por medio de revisión de láminas y a cuyo estudio mamográfico no se tuvo acceso, y los estudios mamográficos con técnica radiográfica inadecuada. El estudio fue aprobado por el hospital, para su ejecución.

El tamaño muestral se determinó utilizando el Programa de Análisis Estadístico Epidat 3.1⁽²¹⁾, tomando como valores para la proporción de los casos y controles expuestos, así como para el valor odds ratio (OR) referencial, aquellos del trabajo de Wolfe⁽²²⁾. Se determinó como muestra mínima 53 casos y 106 controles, con un total de estudios incluidos de 76 casos y 152 controles.

Por cada caso evaluado se examinó dos controles simultáneamente⁽¹⁷⁾. Con respecto a los casos, se estudió la mamografía de la mama contralateral a la mama afectada^(17,23) y, de los controles, la mama del mismo lado que el caso respectivo⁽¹⁷⁾. Se evaluó tanto las incidencias craneocaudales como medio-oblicuo lateral. Durante la evaluación no se tuvo conocimiento de la identificación de las mamografías. Esta labor fue realizada por un colaborador externo⁽¹⁷⁾. La información obtenida se registró en una ficha y los datos fueron tabulados: a) según la presencia o no de cáncer mamario y el tipo de patrón de densidad mamaria según la clasificación de Tabár; y, b) según el patrón mamográfico de mama densa y mama no densa de ambos grupos, en relación al grupo etario <50 años y ≥50 años.



Los resultados fueron procesados y analizados con el Programa de Análisis Estadístico Epidat 3.1⁽²¹⁾ y tabulados en cuadros estadísticos, con valores absolutos y relativos. Se determinó el OR ajustado, corrigiendo el efecto de la edad por medio del análisis estratificado de Mantel-Haenszel, así como la asociación entre patrón de densidad mamaria y cáncer de mama mediante el uso de la prueba χ^2 cuadrado (X2), con un nivel de significancia del 5%⁽²⁴⁾. Se usó la prueba de comparación de proporciones (distribución normal Z) para comparar la frecuencia de las mujeres con mamas densas en ambos grupos, con un nivel de significancia del 5%⁽²⁴⁾. Se calculó la frecuencia de mamas densas y no densas y la frecuencia de cáncer mamario en mujeres <50 y \geq 50 años.

RESULTADOS

De la evaluación de los grupos de casos y controles se obtuvieron datos, que fueron tabulados y son presentados en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Presencia o no de cáncer mamario y tipo de patrón de densidad mamaria, según la clasificación de Tabár.

	Patrón	Casos	Controles
No densas	Tipo I	48	116
	Tipo II	11	12
	Tipo III	1	13
	---	60 (78,9%)	141 (92,8%)
Densas	Tipo IV	11	7
	Tipo V	5	4
	---	16 (21,1%)	11 (7,2%)
Total	---	76 (100%)	152 (100%)

Tabla 2. Hallazgos según mamas densas y no densas, en relación a grupo etario <50 y \geq 50 años.

Edad ⁽⁸⁾	Controles		Total	Casos		Total
	Densas	No densas		Densas	No densas	
<	6 (13%)	40 (86,9%)	46	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11
\geq	5 (4,7)	101 (95,3%)	106	12 (18,5%)	53 (81,5%)	65

Se obtuvo un OR no ajustado de 3,42, IC 95% 1,50 a 7,80 y valor estadístico de X2 de 7,9876, con nivel de significancia $p < 0,01$. Al obtener el OR ajustado a la edad, por medio del análisis estratificado de Mantel-Haenszel, se obtuvo un OR de 4,33, con IC 95% 1,79 a 10,48 y valor estadístico de X2 de 11,73, con nivel de significancia alto ($p = 0,0006$), lo que indica a la edad como un factor de confusión.

La frecuencia de mamas densas (Tabár IV y V) en el grupo de los casos fue 21,1%, y 7,2% en el grupo de los controles, siendo la diferencia de proporciones muy significativa ($Z = 2,8262$, $p = 0,0047$). El porcentaje de cáncer mamario en el grupo de pacientes <50 años fue de 19,3%, en comparación con el grupo \geq 50 años de 38%.

DISCUSIÓN

Los tipos de patrones mamográficos del tejido mamario se deben a la diferencia de atenuación radiográfica de sus componentes (grasa, estroma, epitelio)^(6, 10, 23, 25-27).

La primera descripción de la relación entre patrón de densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama fue realizada por Wolfe, en 1976⁽²⁸⁾, clasificando la densidad mamaria en cuatro categorías: N1, mama grasa normal; P1, ductos prominentes <25%; P2, ductos prominentes 25 a 75%; y D_y, displásicos con parénquima denso. Desde entonces se han realizado múltiples estudios utilizando clasificaciones cualitativas^(3, 17, 22) y cuantitativas^(2, 22, 23). Entre las primeras se incluye, además de la descrita por Wolfe, la realizada por László Tabár y la del *Breast Imaging Reporting and Data Systems* (BIRADS), desarrollada por el *American College of Radiology* (ACR). En los últimos 28 años se ha publicado estudios con medidas cuantitativas^(7, 8), siendo las del porcentaje de densidad mamaria y área de tejido denso las más desarrolladas, cuyos cálculos son realizados por computadora. Independientemente del método utilizado, la mayoría de estudios⁽⁸⁾ ha demostrado la asociación de mamas densas y riesgo de cáncer de mama.

La mayor parte de los estudios realizados con métodos cualitativos se basó en la clasificación de Wolfe; sin embargo, debido a que no demostraron una fuerte asociación con el riesgo de cáncer de mama -como lo reportó Wolfe-, se tuvo dudas sobre el uso de esta clasificación, ocasionando su desuso en el año 1980⁽⁷⁾. La clasificación de patrones realizada por Tabár, así como otras medidas cualitativas, no son costosas y se encuentran disponibles, pero la confiabilidad interobservador es subóptima⁽⁶⁾.



En el metaanálisis realizado por Mc Cormack⁽⁸⁾, los estudios que tomaron en cuenta la clasificación del ACR determinaron de forma consistente un incremento del riesgo en pacientes con mamas de parénquima difuso (RR 2,04), parénquima heterogéneo (RR 2,81) y en mayor medida las mamas extremadamente densas (RR 4,08). Sin embargo, estas estimaciones combinadas presentan sesgo, por el diferente tipo de población tomada en cuenta. De igual forma, Jakes y col.⁽¹⁷⁾ evidenciaron un incremento del riesgo en el patrón IV de Tabár en una población asiática, sin objetivarse incremento del mismo en el patrón tipo V. Sin embargo, Gram y col.⁽¹⁸⁾ relacionaron los patrones IV-V y P2-Dy con mayor riesgo de cáncer de mama, y los patrones I-III y N1-P1 de Wolfe con un menor riesgo.

En relación a las clasificaciones cuantitativas, en un estudio de casos y controles realizado por Boyd y col.⁽²⁵⁾, las mujeres con un porcentaje de densidad mamaria $\geq 75\%$ tuvieron un riesgo incrementado (OR 4,7, IC 95% 3 a 7,4) en comparación con las que presentaron $< 10\%$. Otros estudios parecidos tuvieron un resultado similar^(2, 29).

En el presente trabajo, el valor de OR ajustado por edad mostró un incremento del riesgo y una asociación altamente significativa entre mamas densas y cáncer de mama. Este mayor riesgo es similar a otros reportados. Wolfe y col.⁽²²⁾ determinaron un OR en mamas densas (P2 y Dy) de 3,3. Jakes y col.⁽¹⁷⁾, empleando la clasificación de Tabár, encontraron un OR de 2,59 en el grupo del patrón tipo IV, con respecto al tipo I. Asimismo, Maskarinec y col.⁽²⁾ evidenciaron en un estudio casos y controles 'anidado' un OR de 3,59 en mujeres con un porcentaje $\geq 50\%$ de densidad

mamaria en comparación con las mujeres con $< 10\%$, y un OR de 2,9 en mujeres con un área de densidad mamaria $\geq 45 \text{ cm}^2$ en comparación a un área $< 15 \text{ cm}^2$. Además, el presente resultado se encuentra en el rango estimado por otros estudios similares, como los citados por Vacek y col.⁽³⁾, quienes señalan que el OR calculado por estudios que emplearon el porcentaje de densidad mamaria fue de 2,1 a 6,0 en mujeres con alto porcentaje; y en otros estudios, usando la clasificación de Wolfe, el OR fue de 1,9 a 12,2 en las mamas displásicas (Dy), en comparación a las mamas de densidad grasa (N1).

Es preciso señalar que el diseño del presente estudio no permite establecer causalidad entre mama densa y cáncer mamario, dado que existen otros factores de riesgo que influyen en este resultado y que no fueron considerados, ya que esta investigación no estuvo dirigida a recoger dicha información, sin poder realizar los ajustes muestrales correspondientes.

Con respecto a las mamas densas, se encontró mayor porcentaje en el grupo de los casos que en los controles, siendo la diferencia muy significativa. Este resultado se corresponde con lo encontrado por Maskarinec y col.⁽²⁾, quienes determinaron que el promedio de porcentaje y área de densidad mamaria fue significativamente mayor en el grupo de los casos en comparación con los controles (39,6% vs. 29,7% y 37,3 cm^2 vs. 28,4 cm^2 , respectivamente). Sin embargo, difiere con el descrito por Cabrera-Hipólito S.⁽¹⁵⁾, quien realizó un estudio de casos y controles en la ciudad de Trujillo-Perú. Incluyó pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama y pacientes con estudio anatomopatológico negativo para cáncer

de mama. El resultado no mostró diferencia significativa entre la frecuencia de mama densa en ambos grupos, debido a que los controles fueron pacientes sintomáticas con diagnósticos anatomopatológicos asociados con mamas densas.

Considerando los grupos etarios < 50 años y ≥ 50 años, hubo un mayor porcentaje de mamas no densas en cada uno de ellos, tanto en el grupo de casos como en el de controles. Esto se asemeja parcialmente a lo descrito en la literatura. Vachon y col.⁽⁹⁾ identificaron que el porcentaje de parénquima mamario es inversamente proporcional a la edad. Esto coincide en el presente trabajo para el grupo ≥ 50 años, donde existe un claro predominio de mamas no densas; no así en el grupo < 50 años. Por su parte, Aiello y col.⁽⁵⁾ evidenciaron que la mayoría de mujeres con mamas densas estuvo constituida por jóvenes (nulíparas, premenopáusicas o perimenopáusicas), con índice de masa corporal disminuido, en comparación con el grupo con mamas no densas. Al compararlo con el presente estudio, se encontró concordancia con lo reportado por Aiello y col. en el grupo de controles, más no así en el de los casos, en quienes se halló un predominio de mamas densas en el grupo de mayor edad.

En el presente estudio se observó además que, en el grupo de casos, el mayor porcentaje perteneció al grupo etario ≥ 50 años. Al respecto, existen estudios que evalúan la relación del factor edad con el cáncer de mama, los mismos que no son consistentes. Ursin y col.⁽²³⁾ determinaron que existe un riesgo de cáncer de mama más elevado en mujeres mayores que en jóvenes en tres grupos étnicos evaluados. Por otra parte, Mc Cormack⁽⁸⁾ y Vacek y col.⁽³⁾ no



encontraron diferencia significativa utilizando estatus de menopausia y edad. Sin embargo, en un estudio, citado por Mc Cormack, se evidenció fuerte asociación en mujeres jóvenes. El presente trabajo no permite concluir estadísticamente que existe un riesgo mayor de padecer cáncer de mama en mujeres ≥ 50 años en relación al grupo < 50 años, dado que el muestreo estadístico no fue realizado con esta finalidad, sino más bien para determinar el riesgo en relación a la densidad mamaria. Pese a todo, el estudio realizado determinó una mayor frecuencia de cáncer mamario en el grupo de mujeres ≥ 50 años. En relación a lo anteriormente descrito, considerando que la densidad mamaria disminuye con la edad, Harvey y col.⁽⁷⁾ afirmaron que dicha asociación no niega que el incremento de la densidad mamaria se relacione con el riesgo de cáncer de mama.

En cuanto al método utilizado para categorizar la densidad mamaria, Mc Cormack y col.⁽⁸⁾ evidenciaron que el RR fue más relevante en estudios que usaron el porcentaje de densidad mamaria, en comparación con las medidas cualitativas (Wolfe, BIRADS, Tabár). Al respecto, Aiello y col. refieren que las medidas categóricas de la densidad mamaria son menos precisas que los métodos que usan una medida cuantitativa⁽⁵⁾. Sin embargo, Santen y col. refieren que las medidas cualitativas pueden ser incluso mejores para evaluar en el tiempo los cambios de la densidad mamográfica, dado que la visión humana es capaz de ajustarse automáticamente a las diferencias de la imagen⁽³⁰⁾. El presente trabajo demostró una fuerte asociación entre el cáncer mamario y la densidad mamográfica. Se debe tener en cuenta que la clasificación utilizada en este estudio, si bien

es menos precisa, es accesible, considerando que los métodos cuantitativos no se encuentran actualmente disponibles en el Perú.

Mc Cormack y col.⁽⁸⁾ observaron además un RR consistente de asociación entre densidad mamaria y cáncer de mama en la población general (asintomática), pero altamente heterogéneo en población sintomática. Esta variabilidad pudo haberse debido a la etnicidad o a otros factores de riesgo. En el presente estudio se consideró una población hospitalaria sin poder discernir claramente si las pacientes fueron o no sintomáticas. A pesar que el trabajo estuvo inicialmente dirigido a evaluar estudios mamográficos de tamizaje, no se conoció dicha información en la mayoría de estos estudios, por lo que se tuvo que considerar todos los exámenes mamográficos.

Como conclusión, se puede decir que el estudio realizado da a conocer que existe un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama en la población de mujeres con mamas densas, de lo cual se desprende la importancia de valorar esta característica mamográfica al momento del tamizaje. Algunos estudios han evidenciado una fuerte asociación de densidad mamaria alta y diagnóstico de cáncer de mama antes de los 5 años posteriores a la evaluación mamográfica⁽⁸⁾. Por tanto, la comunicación entre oncólogos, ginecólogos y radiólogos para el seguimiento más cercano de este grupo de pacientes, amparados en la implementación actual de la tecnología digital, que mejora la evaluación mamográfica de mamas densas permitiendo el uso de métodos cuantitativos, ayudará en el diagnóstico temprano y un mejor pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lam PB, Vacek PM, Geller BM, Muss HB. The association of increased weight, body mass index, and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer*. 2000;89:369 – 75.
2. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Wilkens LR, Kplonel LN. Mammographic density and breast cancer risk. The multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol*. 2005;162(8):743–52.
3. 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.
4. Heng D, Gao F, Jong R, Fishell E, Yaffe M, Martin L, Li T, Stone J, Sun L, Hopper J, Boyd NF. Risk factors for breast cancer associated with mammographic features in Singaporean Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(11):1751-8.
5. Aiello EJ, Buist DS, White E, Porter PL. Association between mammographic breast density and breast cancer tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(3):662–8.
6. Fabian CJ, Kimler BF. Mammographic density: use in risk assessment and as a biomarker in prevention trials. *J Nutr*. 2006;136 Supl:2705–8.
7. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology*. 2004;230:29–41.
8. McCormack VA, dos Santos I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159–69.



9. Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K, Scott CG, Maloney SD, Carston MJ, et al. Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(1):43-9.
10. Boyd NF, Martin LJ, Guo H, Chiarelli A, Hislop G, et al. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2086-92.
11. Hersh MR. Imaging the dense breast. *Applied Radiology.* 2004;33(1):22-6.
12. Rojas-Camayo J, Huamaní I. Historia de obesidad como factor asociado al cáncer de mama en pacientes de un hospital público del Perú. *Rev peru med exp salud publica.* 2009;26(3):343-8.
13. Shigyo C, Del Alcazar J, Portugal W, Campana L. Factores asociados en el cáncer de mama. Hospital Nacional Guillermo Almenara en Lima, Perú, 1941-1990. *Rev peru epidemiol.* 1992;5(2):20-3.
14. Guevara G, Chacaltana A. Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en el Hospital Regional de Ica. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2003;16(2):64-8.
15. Cabrera-Hipólito S. Asociación entre la densidad mamográfica y el cáncer de mama, en pacientes del hospital "Víctor Lazarte Echegaray" de Trujillo durante los años 2005 al 2007 [Abstract-Tesis]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2007.
16. Tabár L. Teaching course in diagnostic breast imaging - Diagnosis and In-Depth Differential Diagnosis of Breast Diseases. Sweden: Mammography Education, Inc; 2003.
17. Jakes RW, Duffy SW, Ng FC, Gao F, Ng EH. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer at and after a prevalence screen in Singaporean women. *Int J Epidemiol.* 2000;29(1):11-9.
18. Gram IT, Funkhouser E, Tabár LA. The Tabár classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur J Radiol.* 1997;24(2):131-6.
19. Duffy SW, Jakes RW, Ng FC, Gao F. Interaction of dense breast patterns with other breast cancer risk factors in a case-control study. *Br J Cancer.* 2004;91(2):233-6.
20. Zonderland HM, Pope TL Jr, Nieborg AJ. The positive predictive value of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population. *Eur Radiol.* 2004;14(10):1743-50.
21. Epidat [computer program]. Versión 3.1. Galicia: Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Saúde Pública; 2005.
22. Wolfe JN, Saftlas AF, Salane M. Patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: A case-control study. *AJR.* 1987;148:1087-92.
23. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:332-8.
24. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Lucio-Baptista P. Metodología de la investigación. 3ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2003.
25. Boyd NM, 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;356(3):227-36.
26. Simick MK, Lilge L. Optical transillumination spectroscopy to quantify parenchymal tissue density: an indicator for breast cancer risk. *Br J Radiol.* 2005;78:1009-17.
27. Torres-Mejía G, De Stavola B, Allen DS, Pérez-Gavilán JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, Dos Santos Silva I. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1052-9.
28. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *J Roentgenol.* 1976;126:1130-9.
29. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Tritchler DL, Yaffe MJ. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(9):670-5.
30. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:169-87.