

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

**Efecto de la obesidad, la paridad tardía, el uso de alcohol y su
correlación con la densidad mamaria y el cáncer.**

María Fernanda Suárez Toledo, Md

Autora

**Fabricio González-Andrade, MD, PhD.
Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito
para la obtención del título de especialista en Imagenología

Quito, 10 de junio de 2022

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Efecto de la obesidad, la paridad tardía, el uso de alcohol y su correlación con la densidad mamaria y el cáncer.

María Fernanda Suárez Toledo

Nombre del Director del Programa: Verónica Espinoza, MD
Título académico: Imagenóloga
Director del programa de: Especialización en Imagenología

Nombre del Decano del colegio Académico: Edison Ivan Cevallos Miranda, MD
Título académico: Director Académico de la Escuela
Decano del Colegio: de Especialidades Médicas, USFQ

Nombre del Decano del Colegio de Posgrados: Hugo Demetrio Burgos Yáñez, PhD
Título académico: Decano del Colegio de Posgrados, USFQ

Quito, 10 de junio de 2022

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombre del estudiante: María Fernanda Suárez Toledo

Código de estudiante: 00213478

C.I.: 1720232188

Lugar y fecha: Quito, 10 de junio de 2022.

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a mis padres, quienes han sabido guiarme, priorizando la responsabilidad y la superación, apoyándome en cada momento de mi vida, presentes en el transcurso y la culminación de este logro. Ellos supieron ayudarme a crear cimientos con valores inquebrantables aún ante los obstáculos. Esto ha hecho de mi una mujer de bien que quiere seguir alcanzado nuevas metas.

A ti papá, te faltaron unos pocos meses para verme alcanzar esta meta, espero con ansias que en el lugar donde estes, me mires y te sientas orgulloso de mi.

Por último, pero la razón más importante en mi vida, a mi hijo Martin, quien, con su apoyo, comprensión, tolerancia e infinita paciencia, cedió su tiempo para que “mamá estudie”.

AGRADECIMIENTOS

Mi gratitud se dirige a quien ha forjado mi camino y me ha dirigido en el sendero correcto, a Dios, el que en todo momento está conmigo ayudándome a aprender de mis errores.

Un agradecimiento especial al Sr. Diego Quiroga, Ph.D., Rector de la Universidad San Francisco de Quito; a los doctores/as: Iván Cevallos, Director Académico de la Escuela de Especialidades Médicas; Hugo Burgos, Decano del Colegio de Posgrados; Verónica Espinoza, Coordinadora del Posgrado de Imagenología; Iván Sisa, Presidente CEISH-USFQ; Fabricio González, Director de Trabajo de Titulación; a la Dra. Katya Dávila, por darme una apertura extensa para poder realizar mi investigación en Femmescan y por último, pero no menos importantes, a mis compañeros.

RESUMEN

Objetivo: Determinar por medio de la mamografía, la relación entre las mujeres con Índice de Masa Corporal mayor o igual a 25 con la densidad mamaria en el desarrollo de cáncer de mama.

Métodos: se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo, transversal con dos cohortes de pacientes, recolectadas en el Centro de diagnóstico para la mujer “Femmescan” – Axxis, Quito, Ecuador, durante mayo del 2022. Se recopiló una muestra de 282 pacientes que se realizaron su mamografía de control. Cohorte 1 n: 141 pacientes. Cohorte 2 n: 141 pacientes.

Resultados: De las 282 pacientes 50% presentó peso normal, 31,91% sobrepeso y 18,09% obesidad. Al relacionar la clasificación del IMC con la densidad de las mamas se observó diferencias significativas, siendo estas entre las pacientes con normopeso 1,42% vs 11,76% en las pacientes con obesidad; asimismo en la proporción del resultado extremadamente denso, las proporciones fueron 2,13% en pacientes normopeso vs 13,73% en pacientes con obesidad. La edad, la edad del primer hijo, el consumo de alcohol y la menopausia presentaron diferencias significativas al comparar con la densidad de las mamas. La obesidad es pronóstico de resultado extremadamente denso, donde pacientes con obesidad presentaron 5,95 veces más probabilidad de presentar un resultado extremadamente denso.

Conclusión: La obesidad, la edad del primer hijo después de los 25 años y el consumo de alcohol son predictores de tejido fibroglandular extremadamente denso, determinado mediante mamografía y por lo tanto proporcionan factores de riesgo asociados a Cáncer de mama.

Palabras clave (MESH): central obesity, late/prenancy, alcoholism, breast/mammography, breast cancer, body mass index.

Abreviaturas:

PACS: Sistema de comunicación y archivo de imágenes.

IMC: índice de masa corporal.

INEC: Instituto nacional de estadística y censos.

TNBC: cáncer de mama triple negativo.

ER: receptor de estrógeno.

PR: receptor de progesterona.

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System.

MSP: Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

BRCA: Breast Cancer Risk Assessment.

ACR: Colegio Americano de Radiología.

ABSTRACT

Objective: To determine, using mammography, the relationship between women with Body Mass Index greater than or equal to 25 and breast density in breast cancer development.

Methods: An epidemiological, descriptive, cross-sectional study was conducted with two patient cohorts collected at the “Femmescan” Women’s Diagnostic Center; Axxis, Quito, Ecuador, during May 2022. A sample of 282 patients who underwent their follow-up mammography was collected. Cohort 1 n: 141 patients. Cohort 2 n: 141 patients.

Results: Of the 282 patients, 50% had normal weight; 31.91%, overweight; and 18.09%, obese. When BMI classification was associated with breast density, significant differences were observed between normal-weight patients 1.42% vs 11.76% obese patients; also in the proportion of the extremely dense result, the proportions were 2.13% in normal-weight patients versus 13.73% in obese patients. Age, age of the first child, alcohol consumption and menopause presented significant differences when compared with breast density. Obesity is a prognosis of extremely dense result, where patients with obesity were 5.95 times more likely to have a result like this.

Conclusion: Obesity, the age of the first child after age 25, and alcohol use are predictors of extremely dense fibroglandular tissue, determined by mammography, and therefore provide risk factors associated with breast cancer.

Keywords: (MESH): central obesity, late/prenancy, alcoholism, breast/mammography, breast cancer, body mass index.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	7
Abstract	9
Introducción	12
Metodología y diseño de la investigación	15
Resultados	18
Discusión	25
Conclusión.....	34
Referencias	35
ÍNDICE DE ANEXOS	38

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES POR CLASIFICACIÓN IMC SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	18
TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES POR DENSIDAD DE LOS SENOS SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	20
TABLA 3 RELACIÓN MULTIVARIANTE DE PREDICTORES DE RESULTADO EXTREMADAMENTE DENSO BASADA EN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	22
TABLA 4. RELACIÓN MULTIVARIANTE DE PREDICTORES DE RESULTADO EXTREMADAMENTE DENSO BASADA EN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	24

INTRODUCCIÓN

Existe la expectativa que el cáncer para el 2030 supere a las enfermedades cardiovasculares, siendo la principal causa de muerte entre todas las edades, contribuyendo a un aumento del 45% en el número de diagnósticos de neoplasias malignas durante los próximos 10 años [1]. Esto se debe a una mayor prevalencia de factores de riesgo como la obesidad, el cual es un factor de riesgo independiente para varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama [2], el exceso de peso corporal que abarca el sobrepeso y la obesidad se caracteriza por un índice de masa corporal (IMC) entre 25 –29,9 y más de 30 kg/m² respectivamente, se ha incrementado en todo el mundo.

Globalmente, el cáncer de mama constituye la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada, así como la principal causa de muerte por cáncer en mujeres [3].

En el Ecuador, la incidencia de Cáncer de mama según estadísticas de Globocan 2018, hubo 28.058 casos nuevos de cáncer, en promedio existen 165 casos de cáncer en todas sus variedades por cada 100.000 mujeres y 150 casos por cada 100.000 hombres. En las mujeres: los cánceres más comunes según su incidencia son: mama (18,2%), cuello uterino (10,6%), tiroides (9%), estómago (8%) y colorrectal (7,4%). Según datos del INEC, el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en las mujeres ocupando el lugar número 11 de la lista de causas generales de muerte femenina en el 2017 [4].

En el estudio US Cancer and Steroid Hormone, se encontró que el aumento del peso corporal aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama triple negativo (TNBC) premenopáusico en un 67 % y el riesgo de cáncer de mama premenopáusico luminal B en un 73 % en comparación con mujeres de peso normal [5].

La evidencia de una asociación causal entre el exceso de peso corporal y el cáncer de mama posmenopáusico es suficiente, ya que casi el 7% de todos las neoplasias de seno

posmenopáusicos se atribuyen al sobrepeso/obesidad [6].

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un subtipo de cáncer que no expresa el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Es el subtipo de cáncer de mama con mayor mortalidad debido a la falta de terapia dirigida y al aumento de metástasis en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. El cáncer de mama luminal B es un subtipo molecular, generalmente es ER positivo, pero tiene un alto grado por histología y un alto índice proliferativo que determina una supervivencia general y sin enfermedad significativamente más corta que el cáncer de mama luminal A ER positivo, que es el subtipo más común [7].

La fisiopatología subyacente del vínculo obesidad-cáncer de mama es compleja y aún está bajo investigación. Hay que tomar en cuenta la importancia de los efectos locales y sistémicos de la obesidad que involucra los siguientes mecanismos potenciales: niveles alterados de adipocinas, hormonas esteroideas circulantes (estrón, estradiol y estradiol libre) y señalización local de estrógenos, síndrome metabólico y resistencia a la insulina e inflamación adiposa [8].

Además de la obesidad existen otros factores de riesgo, como son la edad, lactancia, edad del primer embarazo, edad de la menarquia y la menopausia, familiar de primer grado con cáncer de mama, alcohol, densidad mamaria entre otros. La densidad de las mamas puede aumentar el riesgo de cáncer de seno hasta seis veces y, a menudo, se informa que la densidad de los senos causa un aumento de cuatro veces en el riesgo de cáncer de seno en mujeres con mamas densas [9].

El término densidad mamaria se refiere a la cantidad relativa de elementos tisulares epiteliales y estromales radiopacos en comparación con la cantidad de elementos grasos radiolúcidos observados en la mamografía. Según el libro BI-RADS quinta edición, ha catalogado la composición del tejido mamario en las siguientes categorías: mamas compuestas

por tejido adiposo casi en su totalidad, mamas con áreas dispersas de densidad fibroglandular, mamas heterogéneamente densas que pueden ocultar algunos nódulos y mamas muy densas que disminuye la sensibilidad mamográfica [10].

La densidad mamaria afecta la detección mamográfica de dos maneras principales: la densidad mamaria tiene un efecto de enmascaramiento sobre los cánceres subyacentes y también es un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama [11].

La mamografía de detección reduce la mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente un 20 % [12].

El objetivo general de este estudio es determinar, por medio de la mamografía, la relación entre las mujeres con ÍMC mayor o igual a 25 con la densidad mamaria en el desarrollo de cáncer de mama.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio: Es un estudio epidemiológico, descriptivo, transversal.

Número de participantes: n= 282.

Escenarios: Femmescan - Axxis, Quito, Ecuador. Mayo del 2022, se recopiló una muestra de 282 pacientes que se realizaron su mamografía de control. Cohorte 1 n: 141 pacientes. Cohorte 2 n: 141 pacientes.

Participantes: Se incluyeron a pacientes nacidas en Ecuador y extranjeras que acudieron al centro a realizarse su examen mamográfico de control, las edades oscilaban entre > 40 años o > 35 con factores de riesgo para cáncer de mama. La mamografía de detección anual a partir de los 40 años da como resultado mayor reducción de la mortalidad, por esta razón el ACR recomiendan mamografías periódicas, ya que el cáncer de mama aumenta sustancialmente alrededor de los 40 años.

Variables: Las características sociodemográficas incorporaron edad, etnia, instrucción, lugar de residencia, alcohol, tabaco. Entre las características clínicas constaron el índice de masa corporal, familiar de primer grado con antecedente de cáncer de mama, hijos, edad del primer hijo, lactancia, uso de anticonceptivos, edad de la menarquia y menopausia. Y por último dentro de las características radiológicas determinadas por la mamografía, el tejido fibroglandular o la densidad mamaria.

Fuentes de datos: Accedimos a los datos para la investigación mediante un formulario de recolección en el que se obtuvo la información de las variables descritas; para conocer la densidad mamaria se buscaron las imágenes y los informes de las mamografías en la base de datos IMPAX perteneciente a la institución. Anonimizamos y anulamos la identificación de los datos individuales antes del análisis.

Mediciones: Se realizó la clasificación de los 4 tipos densidades mamarias mediante estudios de mamografía, utilizando un mamógrafo marca Fuji Film Amulet Innovality™ del servicio de imagen de Femmescan.

Control del sesgo: Una sola persona recopiló la información. Se utilizó una hoja de formulario de recolección de datos estandarizada. La clasificación de las densidades mamarias fueron realizadas por 3 médicas radiólogas especialistas en radiología mamaria con más de 15 años de experiencia.

Tamaño del estudio: El presente estudio incluye 282 pacientes, 141 con IMC normal ($<25 \text{ kg/m}^2$) y 141 con IMC $>25 \text{ kg/m}^2$.

Variables cuantitativas: Las variables cuantitativas incluidas fueron edad, índice de masa corporal, edad del primer hijo, edad de la menarquia y menopausia.

Métodos estadísticos: Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 28, se utilizaron estadísticas descriptivas, utilizando tablas, representando los variables absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas. Para las variables cuantitativas se verificó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro Willis, donde se verificó la no normalidad de la edad. Para comparar la edad por clasificación del IMC o resultado de densidad de los senos se empleó la prueba de Kruskal Wallis; mientras al compararla las variables cualitativas se aplicó la prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto Fisher. Se empleó el análisis multivariado de regresión logística para predecir resultado extremadamente denso de la mamografía. La significancia estadística para comparar proporciones, medianas y variables predictoras se estableció para p-valor $<0,05$.

Aspectos éticos: Todos los pacientes proporcionaron los datos de forma voluntaria y firmaron un consentimiento informado. La información obtenida es confidencial y fueron anónimos todos los datos individuales. La información de las mamografías de cada paciente se los sustrajo del PACS del centro radiológico. Nuestro grupo de investigación conserva los datos. Recibimos la aprobación del Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), con la aprobación No. IE02-EX076-2022-CEISH-USFQ, P22-038TPG, el 9 de mayo de 2022.

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de las pacientes por clasificación IMC según características clínicas

Características clínicas	Total	Clasificación IMC			p-valor
		Normal	Sobrepeso	Obesidad	
Edad (mediana (IQR)) ^{1/}	54 (47-62)	53 (46-60)	55 (49-62)	52 (46-64)	0,378
Etnia (n (%)) ^{2/}					
Mestizo	266 (94,66)	133 (95)	87 (96,67)	46 (90,2)	0,085
Nativo Americano	10 (3,56)	4 (2,86)	1 (1,11)	5 (9,8)	
Afroamericano	3 (1,07)	1 (0,71)	2 (2,22)	0 (0)	
Caucásico	2 (0,71)	2 (1,43)	0 (0)	0 (0)	
Nivel de instrucción (n (%)) ^{2/}					
Primaria	3 (1,06)	1 (0,71)	1 (1,11)	1 (1,96)	0,405
Secundaria	71 (25,18)	29 (20,57)	26 (28,89)	16 (31,37)	
Superior	208 (73,76)	111 (78,72)	63 (70)	34 (66,67)	
Edad menarquía (n (%)) ^{2/}					
≤12 años	41 (14,54)	19 (13,48)	12 (13,33)	10 (19,61)	0,525
>12 años	241 (85,46)	122 (86,52)	78 (86,67)	41 (80,39)	
Tiene hijos (n (%)) ^{2/}	230 (81,56)	112 (79,43)	75 (83,33)	43 (84,31)	0,647
Edad primer hijo (n (%)) ^{2/}					
≤25 años	100 (43,48)	52 (46,43)	27 (36)	21 (48,84)	0,272
>25 años	130 (56,52)	60 (53,57)	48 (64)	22 (51,16)	
Lactancia (n (%)) ^{2/}	215 (93,07)	103 (91,96)	70 (93,33)	42 (95,45)	0,738
Uso anticonceptivos (n (%)) ^{2/}	42 (14,89)	23 (16,31)	13 (14,44)	6 (11,76)	0,729
Tabaquismo (n (%)) ^{2/}	29 (10,28)	11 (7,8)	11 (12,22)	7 (13,73)	0,375
Alcohol (n (%)) ^{2/}	55 (19,57)	29 (20,57)	16 (17,98)	10 (19,61)	0,890
Menopausia (n (%)) ^{2/}	192 (68,09)	99 (70,21)	64 (71,11)	29 (56,86)	0,163
Edad menopausia (n (%)) ^{2/}					
40-50	125 (65,1)	66 (66,67)	40 (62,5)	19 (65,52)	0,861
>50	67 (34,9)	33 (33,33)	24 (37,5)	10 (34,48)	
Familiar con CA mama (n (%)) ^{2/}	68 (24,2)	39 (27,66)	18 (20,22)	11 (21,57)	0,391
Densidad de los senos (n (%)) ^{2/}					
Graso	14 (4,96)	2 (1,42) ^a	6, (6,67) ^{a,b}	6 (11,76) ^b	<0,001*
Disperso	134 (47,52)	65 (46,1) ^a	47 (52,22) ^a	22 (43,14) ^a	
Denso Heterogéneo	121 (42,91)	71 (50,35) ^a	34 (37,78) ^a	16 (31,37) ^a	
Extremadamente Denso	13 (4,61)	3 (2,13) ^a	3, (3,33) ^{a,b}	7 (13,73) ^b	

Nota: *Diferencias significativas, 1/ basada en la prueba de Kruskal Wallis, 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado; superíndices distintos indican categorías que difieren

Fuente: Femmescan.

Elaboración: propia.

La tabla 1 muestra las relaciones entre la clasificación del IMC y las características clínicas.

De las 282 pacientes 50% presentó peso normal, 31,91% sobrepeso y 18,09% obesidad.

La mediana de edad de las pacientes se ubicó en 54 años, con predominio de etnia mestiza 94,66%; nivel educativo superior 73,76%.

El 85,46% presentó menarquía después de los 12 años; 81,56% con hijos donde la distribución de la edad del primer hijo fue ≤ 25 años 43,48% y > 25 años 56,52%; el 93,07% dio lactancia, 14,89% utilizó anticonceptivos, mientras 68,09% presentó menopausia, donde la distribución de la edad de la menopausia fue 65,10% entre los 40 a 50 años y 34,90% > 50 años. En cuanto a los hábitos se observó 10,28% tabaquismo y 19,57% alcohol.

Al relacionar la clasificación del IMC con la densidad de los senos se observó diferencias significativas con $p\text{-valor} < 0,001$, donde las diferencias observadas corresponden a la proporción del resultado graso en la mamografía, siendo estas entre las pacientes normopeso 1,42% vs 11,76% en las pacientes con obesidad; asimismo en la proporción del resultado extremadamente denso, donde las proporciones fueron 2,13% en pacientes normopeso vs 13,73% en pacientes con obesidad.

Tabla 2. Distribución de las pacientes por densidad de los senos según características clínicas

Características clínicas	Densidad de los senos				p-valor
	Graso	Disperso	Denso Heterogéneo	Extremadamente Denso	
Edad (mediana (IQR)) ^{1/}	63 (56-65) ^a	57 (49-63) ^a	51 (45-58) ^b	43 (40-49) ^b	<0,001*
Etnia (n (%)) ^{2/}					
Mestizo	12 (85,71)	129 (96,99)	114 (94,21)	11 (84,62)	
Nativo Americano	2 (14,29)	3 (2,26)	4 (3,31)	1 (7,69)	0,332
Afroamericano	0 (0)	1 (0,75)	2 (1,65)	0 (0)	
Caucásico	0, (0)	0 (0)	1, (0,83)	1 (7,69)	
Edad menarquía (n (%)) ^{2/}					
≤12 años	0 (0)	22 (16,42)	15 (12,4)	4 (30,77)	0,113
>12 años	14 (100)	112 (83,58)	106 (87,6)	9 (69,23)	
Tiene hijos (n (%)) ^{2/}	10 (71,43)	110 (82,09)	99 (81,82)	11 (84,62)	0,785
Edad primer hijo (n (%)) ^{2/}					
≤25 años	6 (60) ^a	54 (49,09) ^a	39 (39,39) ^a	1 (9,09) ^b	0,037*
>25 años	4 (40) ^a	56 (50,91) ^a	60 (60,61) ^a	10 (90,91) ^b	
Lactancia (n (%)) ^{2/}	10 (100)	104 (93,69)	90 (90,91)	11 (100)	0,503
Uso anticonceptivos (n (%)) ^{2/}	3 (21,43)	17 (12,69)	21 (17,36)	1 (7,69)	0,553
Tabaquismo (n (%)) ^{2/}	3 (21,43)	10 (7,46)	16 (13,22)	0 (0)	0,129
Alcohol (n (%)) ^{2/}	1 (7,14) ^a	17 (12,69) ^a	31 (25,83) ^b	6 (46,15) ^b	0,003*
Menopausia (n (%)) ^{2/}	14 (100) ^a	102 (76,12) ^a	72 (59,5) ^b	4 (30,77) ^b	<0,001*
Edad menopausia (n (%)) ^{2/}					
40-50	9 (64,29)	64 (62,75)	49 (68,06)	3 (75)	0,873
>50	5 (35,71)	38 (37,25)	23 (31,94)	1 (25)	
Familiar con CA mama (n (%)) ^{2/}	6 (42,86)	33 (24,81)	24 (19,83)	5 (38,46)	0,146

Nota: *Diferencias significativas, 1/ basada en la prueba de Kruskal Wallis, 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado; superíndices distintos indican categorías que difieren.

Fuente: Femmescan.

Elaboración: propia

La tabla 2 presenta la relación entre la densidad de los senos y las características clínicas de las pacientes.

La edad presentó diferencias significativas al comparar por la densidad mamaria con p -valor $<0,001$, donde las medianas de edad fueron 63 años para graso y 57 años para disperso vs 51 años para denso heterogéneo y 43 años para extremadamente denso.

La edad del primer hijo presentó diferencias significativas al comparar por la densidad de los senos con p -valor 0,037, donde las proporciones para edad ≤ 25 años fue 60% para graso, 49,09% disperso, 39,39% denso heterogéneo vs 9,09% extremadamente denso. La proporción para >25 años fue 40% para graso, 50,91% disperso, 60,61% denso heterogéneo vs 90,91% extremadamente denso.

El consumo de alcohol presentó diferencias significativas al comparar con la densidad mamaria con p -valor 0,003, donde las proporciones de consumo fueron 7,14% para graso y 12,69% para disperso vs 25,83% para denso heterogéneo y 46,15% para extremadamente denso.

La menopausia presentó diferencias significativas al comparar con la densidad de los senos con p -valor $<0,001$, donde las proporciones de pacientes con menopausia fueron 100% para graso y 76,12% para disperso vs 59,50% para denso heterogéneo y 30,77% para extremadamente denso.

Tabla 3. Relación multivariante de predictores de resultado extremadamente denso basada en características clínicas.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Edad						
<55 (referencia)						
≥55	-0,57	0,31	0,579	0,56	0,07	4,28
Clasificación IMC						
Normal (referencia)						
Sobrepeso	0,30	0,12	0,731	1,36	0,24	7,64
Obesidad	1,77	4,69	0,030*	5,89**	1,18	29,31
Edad primer hijo						
≤25 años (referencia)						
>25 años	2,28	4,13	0,042*	9,82**	1,08	89,06
Consumo de alcohol	1,53	4,82	0,028*	4,60**	1,18	17,95
Menopausia	-1,04	1,49	0,222	0,35	0,07	1,88

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística.

Fuente: Femmescan. Elaboración: propia.

La tabla 3 muestra la relación multivariante para determinar predictores de resultado extremadamente denso basada en las características clínicas de las pacientes.

La obesidad es un predictor de resultado extremadamente denso con p-valor 0,030, donde pacientes con obesidad tienen 5,89 veces más probabilidad de presentar resultado extremadamente denso con respecto a los que tienen normopeso.

La edad del primer hijo >25 años es un predictor de resultado extremadamente denso con p-valor 0,042, donde las pacientes que tuvieron su primer hijo >25 años tienen 9,82 veces más probabilidad de presentar resultado extremadamente denso con respecto a las pacientes que tuvieron su primer hijo ≤ 25 años.

El consumo de alcohol es un predictor de resultado extremadamente denso con p-valor 0,028, donde pacientes que consumen alcohol tienen 4,60 veces más probabilidad de presentar resultado extremadamente denso con respecto a los que no consumen.

Cabe señalar que al igual que otros análisis la combinación de las tres variables no proporciona modelos válidos que se puedan representar.

No obstante, se pudo construir un modelo válido para la combinación de las variables clasificación IMC y consumo de alcohol.

Para este modelo se observó que solo la obesidad es pronóstico de resultado extremadamente denso con p-valor 0,044, donde pacientes con obesidad presentaron 5,95 veces más probabilidad de presentar un resultado extremadamente denso.

Tabla 4. Relación multivariante de predictores de resultado extremadamente denso basada en características clínicas.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Clasificación IMC						
Normal (referencia)						
Sobrepeso	-0,27	0,05	0,827	0,76	0,07	8,58
Obesidad	1,78	4,04	0,044*	5,95**	1,05	33,80
Consumo de alcohol	0,68	0,30	0,587	1,96	0,17	22,45
Sobrepeso y alcohol	1,66	0,88	0,349	5,24	0,16	167,88
Obesidad y alcohol	0,70	0,21	0,643	2,02	0,10	39,38

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística.

Fuente: Femmescan. Elaboración: propia

DISCUSION

Hasta la actualidad se conoce que al igual que la mayoría de muchas otras enfermedades, el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, ya que hay más oportunidades de daño genético y en el transcurso del envejecimiento nuestro organismo es menos apto para reparar el daño cromosómico. Este proceso es multifactorial al transformar células normales a cancerosas, lo que incluye la acumulación de daño y mutaciones en el ADN a través del tiempo. Alrededor del 80 % de todos los cánceres de mama surgen en mujeres mayores de 50 años [13].

Existe claramente un predominio de la etnia mestiza que concuerda con la realidad de nuestro país, y esto es especialmente relevante a pesar de que las mujeres latinas muestran una incidencia general de cáncer de mama menor que las mujeres blancas caucásicas, sin embargo, sigue siendo el tipo de cáncer más común (y la principal causa de muerte) también entre este grupo étnico, porque en su mayoría pertenecen a países en vías de desarrollo en los que predomina un deficiente sistema primario de salud y con frecuencia se diagnostican en una etapa posterior y más avanzada.

En general, se encontró un nivel de estudios superior, es decir universitario, del 73.76%, esto es un dato alentador debido a que las mujeres con un grado cultural menor no conocen los riesgos y síntomas del cáncer de mama y tienen más probabilidades de esperar para buscar tratamiento hasta que sus síntomas interfieran con su rutina diaria. Es de vital importancia extrapolar esta investigación a un entorno de salud público, en donde acuden una variedad de mujeres de diferente nivel de instrucción.

En cuanto a la edad de la menarquia, se ubicó en el 86.46% de las mujeres mayores a 12 años, y aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con el IMC, se considera por si sola un factor protector, a la vez que es un indicador cronológico del inicio de la actividad ovárica y por lo tanto de la exposición a hormonas [14], que de hecho causan

cambios moleculares y celulares en el tejido mamario durante la pubertad o antes y pueden influir en el desarrollo del cáncer de mama muchos años después. Existe evidencia de una disminución del riesgo de cáncer de mama a una edad más tardía en la menarquia. En general, el riesgo disminuyó entre un 10 – 24 % con cada año de retraso de la menarquia [15].

El 81,56% de las mujeres tuvieron hijos y el 56.52% después de los 25 años, esto demuestra que en la actualidad existe una tendencia a la paridad tardía, es decir entre las mujeres hay la tendencia a posponer el embarazo hasta edades avanzadas sin tener en cuenta en riesgo que ello supone. El efecto protector fuerte y de por vida contra el cáncer de mama del embarazo temprano es de al menos el 50% para un embarazo que ocurre antes de los 20 años, es decir que desarrollan un 50% menos de cánceres en comparación con las mujeres nulíparas. Además, antes de que se manifieste el efecto protector del embarazo, existe un aumento inicial del riesgo de cáncer de mama inmediatamente después del parto en mujeres mayores de 25 años. Esta elevación transitoria es más elevada en mujeres mayores de 30 años [16].

Los subtipos de cáncer de mama muestran que la paridad y el embarazo temprano protegen específicamente contra los cánceres hormono dependientes (receptor de estrógenos ER y progesterona PR positivos), mientras que ni la paridad ni la edad del primer parto afectan el riesgo de cánceres no hormono dependientes. Se ha encontrado un efecto mínimo del embarazo temprano para el BRCA1 y BRCA2 [17].

Según cifras del MSP (Ministerio de Salud Pública del Ecuador), desde el 2018 se incrementó la prevalencia de lactancia materna, dentro de la primera hora del nacimiento en un 72.7%, en relación con el 50.6% de los datos reportados en 2014, es decir un crecimiento de 20 puntos porcentuales. Asimismo, durante los primeros seis meses de vida se incrementó del 46.4% al 62.1% entre el 2014 y 2018 [18]. Estos datos avalan la casi totalidad de mujeres que dieron de lactar que se arrojaron como resultado en esta investigación. La ventaja de la lactancia materna es que protege contra los tumores ER - PR positivos y ER-PR negativos [19], mientras

que como se mencionó en el párrafo anterior, la paridad y la edad al primer nacimiento solo protegen contra los cánceres hormono dependientes.

La lactancia materna puede proteger contra el cáncer de mama a través de mecanismos hormonales (ovulación retrasada, mayor diferenciación mamaria o cambio del entorno hormonal de la mama); o directamente, mediante la inhibición de excreción de agentes cancerígenos [20].

El uso de anticonceptivos orales se encontró en un porcentaje muy bajo. Esto es especialmente relevante ya que elevan el riesgo de cáncer de mama aproximadamente en un 20% para las mujeres que usan o han usado recientemente, este riesgo puede incrementarse en relación con la duración de la ingesta, además que este riesgo puede persistir hasta 5 años en mujeres que han usado anticonceptivos hormonales [21].

El tiempo de exposición a hormonas ováricas (estrógenos y progesterona endógenos) aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer de mama. La presentación tardía de la menopausia contribuye a que el tejido mamario esté expuesto a altos niveles de hormonas durante períodos más extensos. Las mujeres con una edad de la menopausia de 55 años o más tienen un riesgo 2 veces mayor de desarrollar cáncer de mama en comparación con aquellas con una edad de menopausia de 45 años [22]. Es así como en el presente estudio el 65,10% de mujeres presentó el fin de la menstruación entre los 40 a 50 años, lo que significa menor exposición a hormonas endógenas y en general menor peligro.

Uno de los factores de riesgo de cáncer de mama más reconocidos es la historia familiar a pesar de que no encontramos asociación significativa con ninguna de las variables de nuestro estudio, es imprescindible conocer que el riesgo de cáncer de mama de una mujer aumenta si tiene un familiar de primer grado con cáncer de mama a una edad temprana o si tiene varios familiares con cáncer de mama. Del 5 y el 10 % de los cánceres de mama son hereditarios, las

mutaciones de los genes BRCA1 (gen 1 del cáncer de mama) y BRCA2 (gen 2 del cáncer de mama) ubicadas en los cromosomas 17 y 13, respectivamente, constituyen mayoría de los cánceres de mama hereditarios autosómicos dominantes [23].

El consumo de alcohol y tabaco están estrechamente vinculados con varios tipos de neoplasias, no obstante, no existe evidencia suficiente de la asociación entre haber fumado alguna vez, frente a no haber fumado nunca y el cáncer de mama, no así en lo que respecta al alcohol, la ingesta regular afecta los niveles de hormonas sexuales y estas pueden aumentar después del consumo de 30 g por día de alcohol durante 8 semanas [24]. En todo caso en lo que concierne a la relación con el IMC no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Todo lo contrario, al relacionar la clasificación del IMC con la densidad mamaria, se encontró una asociación estadísticamente significativa, sobre todo en lo que respecta a la obesidad y evidencia en mamografía de tejido fibroglandular extremadamente denso, teniendo en cuenta que esto disminuye la sensibilidad diagnóstica del examen.

Según cifras de la OPS en América Latina y el Caribe, la proporción de mujeres afectadas por la enfermedad antes de los 50 años es del 32% [25], lo que corrobora los datos encontrados en nuestro estudio, en el que se observó una relación estadísticamente significativa, entre la clasificación de densidad mamaria y la edad de la paciente, siendo mayor el porcentaje de mamas densas en las mujeres más jóvenes. La edad es un predictor independiente importante para la sensibilidad y la especificidad en la detección mamográfica.

La densidad mamaria decreció con el aumento de la edad y, por lo tanto, las mujeres más jóvenes tenían mamas más densas, es así como la mediana de edad para el tejido fibroglandular extremadamente denso fue de 43 años, para denso heterogéneo de 51 años, 57 años para disperso y 63 años para reemplazo graso. En primer lugar, estos hallazgos se explican fisiopatológicamente porque los senos densos contienen una gran cantidad de estroma con

actividad de aromatasas, que se ha asociado con una mayor liberación de estrógeno que puede conducir a la carcinogénesis, con en el transcurso del tiempo y con la menopausia, existe una disminución y cese de la excreción hormonal, pero esto no quiere decir que disminuye la probabilidad de cáncer, al contrario, en este grupo tiene mayor prevalencia de cáncer hormono dependiente por factores que describiremos más adelante [26].

Si bien la edad del primer hijo no presentó diferencias estadísticamente significativas con el IMC, pasa lo contrario al relacionarla con la densidad mamaria; dentro de los resultados más relevantes tenemos que las mujeres ≤ 25 años tienen menor porcentaje de tejido fibroglandular denso heterogéneo (39,39%) y extremadamente denso (9,09%), en comparación con las mujeres >25 años que muestran tejido fibroglandular denso heterogéneo (60,61%) y extremadamente denso (90,91%). En otras palabras, las mujeres >25 años tienen mamas más densas y por lo tanto mayor riesgo de Cáncer de mama.

Al momento se están realizando varios estudios que avalan esta teoría, uno de los más recientes evidenció una disminución de la actividad de las vías de señalización relacionadas con las células madre progenitoras tras la paridad. Se observó una reducción en la señalización de Wnt que determina el destino celular en células madre progenitoras mamarias después del embarazo a edad temprana, que conlleva una disminución del potencial de proliferación de las mismas. El bloqueo de la proliferación fue causado por la reducción temprana inducida por la paridad en receptores hormonales positivos (ER^+ y PR^+) y el ligando Wnt4 [27]. Dada la función tumorigénica bien establecida de la vía Wnt, este tendría un efecto protector del cáncer de mama en el embarazo temprano. Como conclusión existe una reducción inducida por el embarazo temprano en la proporción de ER^+ / PR^+ y en la señalización de Wnt que persiste hasta una edad avanzada. [28]

El embarazo a una edad tardía tuvo solo un efecto marginal o incluso ningún efecto sobre las células con receptor hormonal positivo y la señalización Wnt epitelial. Por lo que las

mujeres con embarazos tardíos tienen mayor probabilidad de presentar cánceres de mama triple negativos (ERPR -)[29].

El consumo de alcohol también presentó diferencias significativas al compararlo con la densidad de los senos, presentándose en un 46,15% para extremadamente denso. Se consultó sobre la ingesta actual de alcohol, no sobre el consumo de este a lo largo de su vida ni sobre el tipo de bebida. El consumo moderado de alcohol se asocia a mamas con tejido fibroglandular extremadamente denso y por lo tanto con un mayor riesgo de cáncer de mama, ya que el alcohol puede jugar un papel importante en múltiples etapas de la carcinogénesis y puede actuar como iniciador y promotor, además puede intervenir los niveles hormonales, activar enzimas y afectar a la proliferación celular.

Respecto a la menopausia, como se abordó en párrafos anteriores, la densidad mamaria disminuye respecto a la edad, sin embargo, encontramos que, si bien prevalecen las mamas con intercambio graso, aún existe un porcentaje interesante de mujeres menopáusicas con tejido fibroglandular denso heterogéneo y extremadamente denso y aunque el mayor porcentaje de las mujeres presentó una menopausia temprana entre los 40 y 50 años, ésta no se relacionó con la densidad mamaria.

En la tabla 3 se muestra la relación multivariante de predictores de resultado extremadamente denso basada en características clínicas, y tenemos 3 datos interesantes: la obesidad, la edad del primer hijo >25 años y el consumo de alcohol son predictores de resultado de tejido fibroglandular extremadamente denso visualizado en la mamografía. Ya hemos hablado en líneas anteriores de la edad del primer hijo y el consumo de alcohol.

En lo que concierne a la obesidad, parece contribuir a todos los subtipos de cáncer de mama en un grado variable. La obesidad, definida principalmente como índice de masa corporal (IMC) >30 Kg/m², contribuye al riesgo de cáncer de mama luminal tipo A (ERPR +)

y B (ERPR +HER2), HER2 y TNBC. La fisiopatología subyacente del vínculo obesidad-cáncer de mama es compleja y aún está bajo investigación, si bien el aumento de peso a lo largo de la vida en mujeres posmenopáusicas se considera un factor de riesgo para el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, la asociación entre la incidencia premenopáusica de cáncer de mama y la obesidad parece ser exclusiva de subtipo triple negativo. La incidencia de TNBC agresivo en mujeres premenopáusicas a menudo se atribuye al genotipo BRCA + [30].

Si bien ya adelantamos algo de la importancia de los efectos locales y sistémicos de la obesidad, cabe recalcar que intervienen los siguientes componentes: niveles alterados de adipocinas, hormonas esteroides circulantes y señalización local de estrógenos, síndrome metabólico, resistencia a la insulina e inflamación adiposa que afectan las vías metabólicas en las células cancerosas al aumentar la absorción de glucosa y el metabolismo energético. Estos cambios promueven el crecimiento de células cancerosas. [31].

En efecto, las adipocinas son hormonas producidas y secretadas por el tejido adiposo, la función más importante incluye la regulación del metabolismo y su producción es armonizada por la insulina, estrógenos y mediadores proinflamatorios. En el contexto de la obesidad se desregulan. La adiponectina representa la adipocina más abundante y sus niveles están inversamente correlacionados con el IMC. Varios estudios han sugerido que la adiponectina tiene efectos beneficiosos que protegen contra el cáncer. [32].

Los altos niveles de estrógenos circulantes se han asociado con un mayor riesgo de cánceres de mama hormono dependientes y representan aproximadamente el 70% de los casos. Los niveles de estrógenos son similares en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, a pesar de que estas últimas tienen niveles 10 a 15 veces más bajos, ya que después del cese de la función ovárica, estos se producen en los sitios extragonadales, principalmente en los tejidos adiposos periféricos. Asimismo, debido al exceso de tejido adiposo, aumenta el estrona,

estradiol y estradiol libre con la elevación del IMC. Los niveles de estrógenos son más bajos después de la menopausia y curiosamente la incidencia de cánceres de mama con receptores de estrógeno positivos es mayor después de la misma, esto podría ser secundario al eje obesidad-inflamación-aromatasa en el que el tejido adiposo inflamado podría promover la inflamación local [33].

En lo que respecta a la diabetes y la resistencia a la insulina, que son componentes imprescindibles del síndrome metabólico, se han vinculado con una mayor incidencia y un peor pronóstico del cáncer de mama. La insulina también tiene un efecto importante sobre el metabolismo de los lípidos, promoviendo la síntesis de lípidos en condiciones fisiológicas homeostáticas. En la obesidad, sin embargo, los altos niveles de insulina en asociación con la resistencia a la insulina conducen a la lipólisis y, como consecuencia, a la liberación de grandes cantidades de ácidos grasos libres. Estos contribuyen al empeoramiento de los parámetros del síndrome metabólico [34].

En la inflamación local y sistémica, se sabe que la obesidad es un estado de inflamación crónica caracterizado por niveles circulantes elevados de mediadores proinflamatorios como: la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6) y se han asociado con el riesgo y/o la progresión del cáncer [35].

En lo que respecta al TNBC en mujeres premenopáusicas, si bien este es independiente de los receptores hormonales, la obesidad igualmente juega un papel crucial, ya que como se explicó en párrafos anteriores los estrógenos se elevan en personas obesas, induce el crecimiento celular y la metástasis en la progresión, sin embargo se requiere más investigación para apreciar mejor el efecto de los estrógenos en el TNBC.

Por último, la obesidad es pronóstico del resultado de tejido fibroglandular extremadamente denso en la mamografía, esto es especialmente relevante, ya que al conocer

las vías patológicas, que van desde la resistencia a la insulina, la vía de supervivencia hasta la oxidación de ácidos grasos y la activación del sistema inmunitario, podemos comprender la obesidad y como resultado mejorar las opciones terapéuticas, así como la difusión de un estilo de vida saludable para disminuir la incidencia de cáncer mamario.

CONCLUSIÓN

La obesidad, la edad del primer hijo después de los 25 años y el consumo de alcohol son predictores de tejido fibroglandular extremadamente denso, determinado mediante mamografía y por lo tanto proporcionan factores de riesgo asociados a Cáncer de mama.

REFERENCIAS

- Christodoulatos GS, Spyrou N, Kadillari J, Psallida S, Dalamaga M. The Role of Adipokines in Breast Cancer: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019 Dec;8(4):413-433. doi: 10.1007/s13679-019-00364-y. PMID: 31637624.
- Momenimovahed, Zohre, and Hamid Salehiniya. "Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world." *Breast cancer (Dove Medical Press)* vol. 11 151-164. 10 Apr. 2019, doi:10.2147/BCTT.S176070
- Ji Y, Li B, Zhao R, Zhang Y, Liu J, Lu H. The relationship between breast density, age, and mammographic lesion type among Chinese breast cancer patients from a large clinical dataset. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):43. Published 2021 Mar 8. doi:10.1186/s12880-021-00565-9
- <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/#:~:text=En%20el%20Ecuador%2C%20la%20incidencia,casos%20por%20cada%20100.00%20hombres.>
- Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. *Endocrinology*. 2018 Nov 1;159(11):3801-3812. doi: 10.1210/en.2018-00574. PMID: 30215698; PMCID: PMC6202853.
- Tran TXM, Moon SG, Kim S, Park B. Association of the Interaction Between Mammographic Breast Density, Body Mass Index, and Menopausal Status With Breast Cancer Risk Among Korean Women. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2139161. Published 2021 Dec 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.39161
- McCafferty, M. P. J., Healy, N. A., & Kerin, M. J. (2009). Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. *Diagnostic Histopathology*, 15(10), 485–489. doi:10.1016/j.mpdhp.2009.07.002
- 10.1016/j.mpdhp.2009.07.002
- Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med*. 2015;66:297-309. doi:10.1146/annurev-med-050913-022228
- Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(3):W292-W295. doi:10.2214/AJR.10.6049
- Phoebe E. Freer. Mammographic Breast Density: Impact on Breast Cancer Risk and Implications for Screening. *RadioGraphics* 2015 35:2, 302-315
- Mello-Thoms C. Densidad mamaria mamográfica, índice de masa corporal, estado menopáusico y riesgo de cáncer de mama. *JAMA*. 2021;4(12):e2139855. doi:10.1001/jamannetworkopen.2021.39855
- Phoebe E. Freer. Mammographic Breast Density: Impact on Breast Cancer Risk and Implications for Screening. *RadioGraphics* 2015 35:2, 302-315. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201620>
- Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(1):65-74. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.09.001
- Kluttig A, Schmidt-Pokrzywniak A. Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology. *Breast Care (Basel)*. 2009;4(2):82-87. doi:10.1159/000211368
- Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002;7:3–15.
- Ji Y, Li B, Zhao R, Zhang Y, Liu J, Lu H. The relationship between breast density, age, and mammographic lesion type among Chinese breast cancer patients from a large clinical dataset. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):43. Published 2021 Mar 8. doi:10.1186/s12880-021-00565-9

Evans DG, Harkness EF, Howel S, Woodward ER, Howell A, Lalloo F. Young age at first pregnancy does protect against early onset breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):779-785. doi:10.1007/s10549-017-4557-1

<https://www.salud.gob.ec/en-ecuador-se-incremento-practica-de-lactancia-materna/#:~:text=Explic%C3%B3que%20desde%20el%202018,crecimiento%20de%2020%20puntos%20porcentuales.>

Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2398-2407. doi:10.1093/annonc/mdv379

Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, Malone KE, McDonald JA, Marchbanks PA, Simon MS, Strom BL, Press MF, Folger SG, Burkman RT, Deapen D, Spirtas R, Ursin G. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Jul;17(7):1723-30. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2824. PMID: 18628424; PMCID: PMC2754711.

White ND. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *Am J Lifestyle Med.* 2018;12(3):224-226. Published 2018 Jan 31. doi:10.1177/1559827618754833

Surakasula A, Nagarjunapu GC, Raghavaiah KV. Un estudio comparativo del cáncer de mama pre y posmenopáusico: factores de riesgo, presentación, características y manejo. *J Res Pharm Pract.* 2014;3(1):12-18. doi:10.4103/2279-042X.132704.

Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran.* 2016;30:369.

McCredie M, Gammon MD, Clarke EA, Jones L. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002 Nov 18;87(11):1234-45. doi: 10.1038/sj.bjc.6600596. PMID: 12439712; PMCID: PMC2562507.

[https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama#:~:text=Las%20Am%C3%A9ricas%20representaron%20casi%20una,Am%C3%A9rica%20del%20Norte%20\(19%25\).](https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama#:~:text=Las%20Am%C3%A9ricas%20representaron%20casi%20una,Am%C3%A9rica%20del%20Norte%20(19%25).)

Burton A, Maskarinec G, Perez-Gomez B, et al. Mammographic density and ageing: A collaborative pooled analysis of cross-sectional data from 22 countries worldwide. *PLoS Med.* 2017;14(6):e1002335. Published 2017 Jun 30. doi:10.1371/journal.pmed.1002335.

Fabienne Meier-Abt, Mohamed Bentires-Alj, Christoph Rochlitz; Prevención del cáncer de mama: lecciones que aprender de los mecanismos de protección contra el cáncer de mama mediada por el embarazo temprano. *Cáncer Res* 1 de marzo de 2015; 75 (5): 803–807. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2717>

Meier-Abt F, Milani E, Roloff T, Brinkhaus H, Duss S, Meyer DS, et al Parity induces differentiation and reduces Wnt/Notch signaling ratio and proliferation potential of basal stem/progenitor cells isolated from mouse mammary epithelium. *Breast Cancer Res* 2013;15:R36.

Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006;8:R43.

Kaul K, Misri S, Ramaswamy B, Ganju RK. Contribution of the tumor and obese microenvironment to triple negative breast cancer. *Cancer Lett.* 2021;509:115-120. doi:10.1016/j.canlet.2021.03.024

Argolo DF, Hudis CA, Iyengar NM. The Impact of Obesity on Breast Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018 Apr 11;20(6):47. doi: 10.1007/s11912-018-0688-8. PMID: 29644507.

Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jun;17(6):350-363. doi: 10.1038/s41574-021-00487-0. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33927368.

Zhao H, Zhou L, Shanguan AJ, Bulun SE. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(1):R19-R33. doi:10.1530/JME-15-0310

Srinivasan M, Arzoun H, Gk LB, Thangaraj SR. A Systematic Review: Does Insulin Resistance Affect the Risk and Survival Outcome of Breast Cancer in Women?. *Cureus*. 2022;14(1):e21712. Published 2022 Jan 29. doi:10.7759/cureus.21712

Miller B, Chalfant H, Thomas A, et al. Diabetes, Obesity, and Inflammation: Impact on Clinical and Radiographic Features of Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2757. Published 2021 Mar 9. doi:10.3390/ijms22052757

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A.....	39.
ANEXO B.....	43.
ANEXO C.....	42.
ANEXO D.....	38.

**ANEXO A: IMÁGENES MAMOGRÁFICAS DE LOS 4 TIPOS
DE DENSIDADES MAMARIAS**

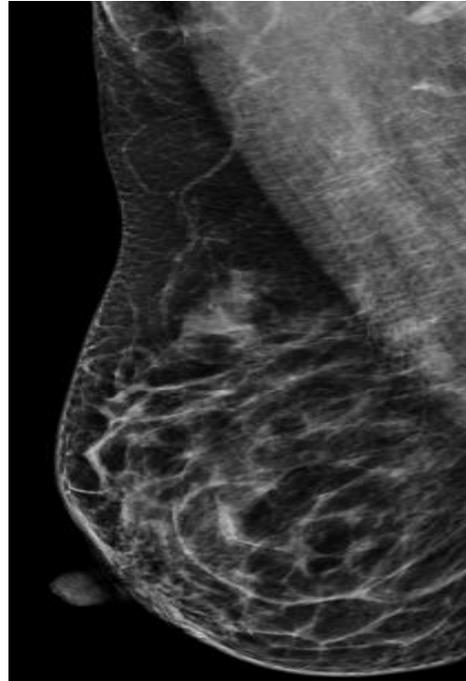
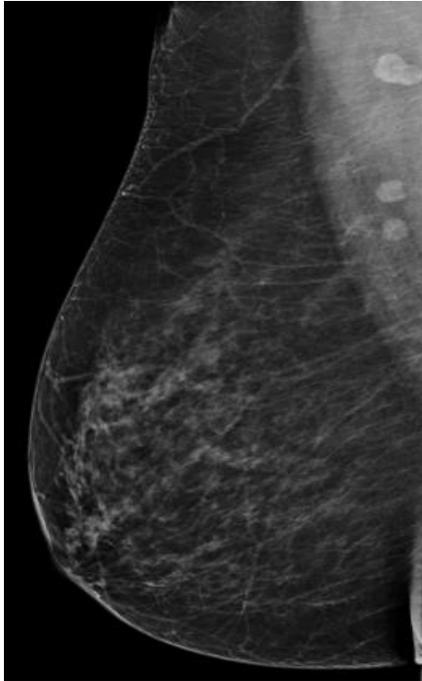


Foto A: Mama de predominio graso. Foto B: Mamas con tejido fibroglandular disperso

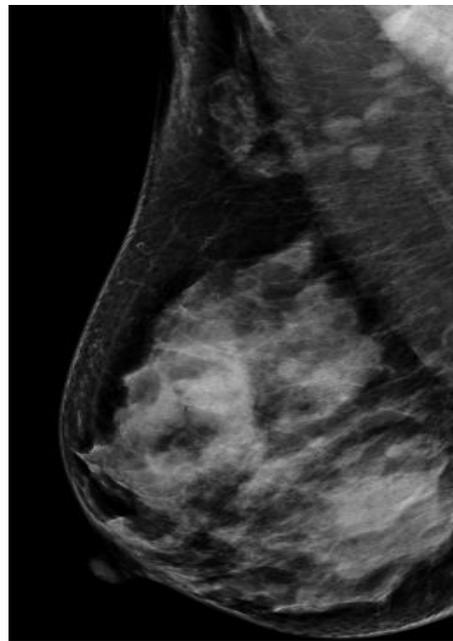
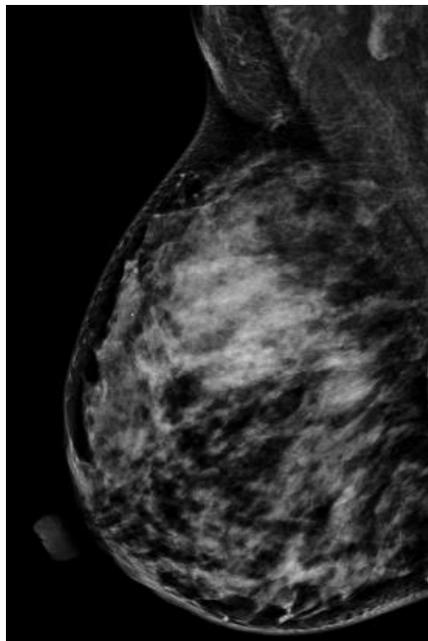


Foto C: Mamas heterogeamente densas. Foto D: Mamas extremadamente densas.

ANEXO B: CARTA DE APROBACIÓN DE CEISH USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO - USFQ



Oficio N°053-2022-CA-P22-038TPG-CEISH-USFQ
Quito, 09 de mayo de 2022

Doctora
María Fernanda Suárez Toledo
Investigadora Principal
Universidad San Francisco de Quito USFQ
Presente

Asunto: Aprobación de nuevo estudio
Referencia: Protocolo 2022-038TPG

De nuestra consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito "CEISH-USFQ", notifica a usted que con el informe de evaluación IE02-EX076-2022-CEISH-USFQ se analizaron los aspectos éticos, metodológicos y jurídicos de la investigación: *Análisis comparativo entre pacientes mujeres de un centro radiológico privado, con índice de masa corporal mayor o igual a 25 versus índice de masa corporal normal y su correlación con la densidad mamaria, utilizando parámetros clínicos, sociodemográficos, antropométricos y radiológicos (mamografía) Quito-Ecuador, 2022*, acordando aprobar el estudio registrado con los siguientes datos:

Código USFQ	CEISH: 2022-038TPG		
No. informe de evaluación	IE02-EX076-2022-CEISH-USFQ	Fecha	09 may 2022
Título de la Investigación	VER02: Análisis comparativo entre pacientes mujeres de un centro radiológico privado, con índice de masa corporal mayor o igual a 25 versus índice de masa corporal normal y su correlación con la densidad mamaria, utilizando parámetros clínicos, sociodemográficos, antropométricos y radiológicos (mamografía). Quito – Ecuador, 2022.		
Tipo de estudio	Descriptivo-transversal con recolección de datos de fuentes secundarias y primarias de manera prospectiva.		
Campo de estudio	Ciencias de la salud		
Equipo investigador	Investigador	Institución	Rol en el estudio
	1. Ma. Fernanda Suárez Toledo	Universidad San Francisco de Quito USFQ	Investigadora principal
	2. Fabricio González	USFQ	Director de tesis
	3. Katya Davila 4. Giovanna Narviesz	Femmescan	Coinvestigadoras
Lugar de implementación	Zona	Provincia	Ciudad
	09	Pichincha	DMQ
	Centro de investigación FEMMESCAN		
Duración	Un mes (mayo-junio 2022)		



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Documentos aprobados para esta investigación:

Documentos que sustentan y que se utilizarán en la investigación		Ítem Versión	Fecha	# pax
1	Protocolo de investigación	E02	03 mayo 2022	10
2	Formularios de consentimiento (FC) de participación, para aplicación escrita	E02	03 mayo 2022	03
3	Instrumentos a ser utilizados para el desarrollo de la investigación:			
	3.1. Carta de invitación a participantes	E01	01 mayo 2022	01
	3.2. Formulario de recolección de información	E02	05 mayo 2022	02

Para la aprobación de esta investigación, se ha tomado en consideración la pertinencia y/o relevancia científica de la investigación, la idoneidad del equipo de investigación, la factibilidad de la investigación y la idoneidad de los recursos de la investigación.

La vigencia de esta aprobación es de un mes (30 días), desde el 09 de mayo de 2022 hasta el 08 de junio de 2022, tomando en cuenta el período de duración del estudio en la versión del protocolo de investigación que se aprueba con esta carta (VE02).

Esta aprobación aplica solo para las actividades descritas en los documentos revisados según el informe de evaluación No. IE02-EX076-2022-CEISH-USFQ. Cualquier modificación a los documentos antes aprobados debe ser notificada a este Comité, para un nuevo análisis y determinación del nivel de riesgo.

Se recuerda al investigador que es su responsabilidad enviar a este Comité, el informe de finalización del estudio, según lo estipulado en la *Carta compromiso del investigador principal*.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada.

Atentamente,

Iván F. Sisa Caiza, MD, MPH, MS
 Presidente CEISH-USFQ
comitebioetica@usfq.edu.ec



Agrego: Informe de evaluación IE02-EX076-2022

cc: Archivo digital de estudio
 ISIS/MS

ANEXO D: CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN



Colegio de Ciencias de la Salud CoCSA
Escuela de Especialidades Médicas EEM

Carta aprobación de **Protocolo de Investigación**

Me permito informar que el protocolo de investigación que se describe a continuación, fue **APROBADO** por el Coordinación de Investigación de la Escuela de Especialidades Médicas, del Colegio de Ciencias de la Salud USFQ. Dicha aprobación corresponde a la aprobación metodológica de la investigación propuesta, así como de la pertinencia, relevancia y factibilidad del tema propuesto.

Título	Análisis comparativo entre pacientes mujeres con índice de masa corporal mayor o igual a 25 versus índice de masa corporal normal y su correlación con la densidad mamaria utilizando parámetros clínicos, sociodemográficos, antropométricos y radiológicos (mamografía)
Diseño del estudio	Observacional, epidemiológico, transversal
Período del estudio	2021
Lugar del estudio	Hospital Axsis, Área Femmescan
Autor principal	María Fernanda Suárez
Fecha	21 de julio de 2021

Dicha aprobación incluye lo siguiente:

1. El respaldo de la USFQ al autor (es) autores para la realización de la investigación propuesta, en calidad de posgraduados y según consta en el protocolo presentado.
2. El respaldo institucional al mencionado proyecto, para facilitar la coordinación de actividades a nivel intra y extra institucional.
3. La aplicación de la metodología propuesta apegada a las normas éticas respectivas en cada caso
4. La autorización para que otros investigadores asociados puedan participar de las actividades del proyecto.

Atentamente,

**JORGE
FABRICIO
GONZALEZ
ANDRADE**
Firmado digitalmente por
JORGE FABRICIO
GONZALEZ
ANDRADE
Fecha: 2021.07.22
19:09:03 -05'00'

Coordinador de Investigación EEM
Contacto 0984536414
Email: fgonzalez@usq.com.ec
www.fabriciofgonzalezandrade.com