

DENSIDAD MAMARIA: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Mammographic Breast Density: Past, Present And Future.

*Edgar Ernesto Vergara¹, David Andrés Vergara², Sergio Luis Vergara³

Recibido: junio 20 de 2013.

Aprobado: julio 5 de 2013.

Resumen

La densidad mamaria ha sido estudiada durante los últimos 40 años como factor de riesgo para cáncer de mama. Varios métodos de valoración mamográfica han sido planteados; sin embargo no se ha encontrado el ideal. Aunque la comprensión de los cambios histológicos, biológicos y genéticos ha mejorado recientemente, aún son necesarios más estudios para describirlos con mayor precisión.

Si bien los factores genéticos juegan el papel más importante en el desarrollo de cáncer de mama, también se ha encontrado una asociación entre los factores epigenéticos y la densidad mamaria. Entre los métodos de valoración del riesgo se incluyen la edad, el estado de portador de mutación BRCA y la densidad mamaria, pero esta última no se encuentra aún aprobada como un biomarcador. De igual manera, el uso de resonancia magnética de mama no está aprobado en mujeres que sólo presentan mamas densas, aunque algunos países están contemplando actualmente esta posibilidad.

En estudios de quimioprevención, el tamoxifeno ha demostrado disminución de la densidad mamaria en desenlaces secundarios. No obstante, faltan ensayos clínicos que investiguen el mejor método de seguimiento y la terapia específica para disminuir la densidad mamaria.

Palabras claves: densidad mamaria, factor de riesgo, mamografía, cáncer de mama.

Abstract

During the last 40 years, mammographic breast density has been studied as a risk factor for breast cancer. Several methods for mammographic assessment have been proposed, but none has been found to be ideal. Although the understanding of the histological, biological and genetic changes has improved recently, more studies are needed in order to describe them more accurately.

Even though the genetic factors play the chief role in the development of breast cancer, there has also been found an association between epigenetics and breast density. The methods for risk assessment include age, carrier status for BRCA mutation and breast density; however, the latter has not yet been approved as a biomarker. Moreover, the use of breast magnetic resonance imaging is not approved in women who present solely with dense breasts, although some countries are currently opening this possibility.

Secondary outcomes from chemoprevention trials show that tamoxifen decreases breast density. However, further clinical trials researching the best follow up and specific therapy for decreasing breast density are needed.

Keywords: Breast Density, risk factor, Mammographic, breast cancer.

¹ Cirujano oncólogo de mama. Universidad de Sucre – Hospital Universitario de Sincelejo, Sincelejo, Colombia.

² Médico interno. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Estudiante Medicina X semestre. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

*Correspondencia: Correo electrónico: edgar.vergara@unisucre.edu.co

INTRODUCCIÓN

Durante la vida la mama femenina experimenta diferentes etapas de desarrollo: temprano, tardío y de involución. Ésta última, en la cual ocurre un proceso continuo de disminución de su densidad, se inicia a los 35 años. De acuerdo a la edad, el porcentaje de densidad mamaria es de 65% a los 20 años, 50% a los 40 años y de 30% a los 75 años. Este efecto es explicado por la caída de los niveles de estrógeno y progesterona que se acentúa en la menopausia produciéndose un estado quiescente del proceso cíclico de proliferación del tejido mamario. El tejido lobular regresa, mientras las porciones más proximales del sistema de conductos permanecen y la mama es reemplazada por tejido graso. En imágenes de mamografía, por lo tanto, la apariencia de la mama se apreciará más radiolúcida (1).

En la mayoría de estudios epidemiológicos se define las mamas densas como al menos el 25% de la mamografía mostrando tejido fibroglandular radiodenso. En la práctica los radiólogos consideran mamas densas al menos 50% o aún el 75% de la mamografía mostrando tejido fibroglandular radiodenso. En análisis de datos del Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) la variable mamas densas fue caracterizada como aquellas mamas que tenían un porcentaje de densidad mamaria del 50% o más (2).

Además de los factores de riesgo tradicionales, las mamas densas en mamografía también se han reportado como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama; con un incremento de 2 a 6 veces el riesgo de desarrollar el cáncer (3). Ya en 1997 Byrne expresaba: "la densidad mamaria es quizás el factor de riesgo más subvalorado y subutilizado en los estudios que están investigando las causas de cáncer de mama" (4).

CLASIFICACIÓN MAMOGRÁFICA DE LA DENSIDAD MAMARIA

Existen varios métodos para calcular y clasificar la densidad mamaria en las imágenes

mamográficas. Los hay cualitativos y cuantitativos (5, 6, 7, 8, 9):

Clasificación de Wolfe:

N1: Predominantemente grasa.

P1: Prominencia ductal de < 25%.

P2: Prominencia ductal de > 25%.

DY: Displasia extensa.

Clasificación de Tabar

(Correlación anatomomamográfica):

Patrón I: A. Contorno liso y ligamentos de Cooper.

B. Unidades ductolobulillares terminales cicatrizadas; apariencia de densidad nodular de 1-2 mm.

C. Forma oval radiolúcida; lóbulos grasos mamarios.

Patrón II: A. Principalmente grasa.

B. Opacidades lineares debido a ligamentos, conductos o vasos.

Patrón III: A. Principalmente grasa.

B. Conductos retroareolares.

Patrón IV: A. Contorno convexo.

B. Unidad ductolobulillar >1-2 mm debido a proliferación de estructuras glandulares.

Patrón V: A. Contorno convexo delgado.

B. Opacidad homogénea debido a tejido fibroso.

Patrones II, III y IA = mama no densa. Patrones IB, IC, IV y V = mama densa.

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

Tipo 1. Predominantemente grasa.

Tipo 2. Densidad fibroglandular dispersa.

Tipo 3. Heterogéneamente densa.

Tipo 4. Extremadamente densa.

Clasificación de Boyd: (Cálculo visual del tejido denso ocupando la mama):

Tipo 1. 0% de densidad mamaria.

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

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

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

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

Tipo 6. >75% de densidad mamaria.

Clasificación cuantitativa asistida por computador:

Basados en un software que calcula la densidad a partir de umbrales ubicados entre los límites de la grasa y el tejido fibroglandular (Eg. Cumulus y otros programas similares).

En los Estados Unidos el método más ampliamente usado para reportar la densidad mamaria, hoy en día, es la clasificación de densidad del BI-RADS (ACR). Este sistema no fue desarrollado para predecir el riesgo de cáncer de mama, sino que, en pocas palabras, le permite al radiólogo tener la capacidad para reportar su preocupación con respecto al potencial ocultamiento de un cáncer en el área de mama densa (8,10).

Todos los métodos actuales usados para evaluar la densidad mamaria por mamografía tienen limitaciones. Ninguno toma en cuenta el espesor de la mama, y todos son basados en el área proyectada en la mamografía, dejando de lado el volumen del tejido mamario. Hasta el momento se han publicado tres estudios de casos y controles que han examinado la asociación entre densidad

mamaria y riesgo de cáncer de mama por medición del volumen del tejido mamario. En dos de estos estudios la densidad mamaria medida por volumen fue asociada con riesgo de cáncer de mama, pero esta asociación fue menos fuerte que la encontrada con la medición basada en el área. Actualmente se están perfeccionando los métodos para mejorar su reproducibilidad y exactitud (11, 12, 13, 14, 15,16).

LA DENSIDAD MAMARIA COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

En 1976, Wolfe publicó un artículo que apoyaba una asociación entre la densidad mamaria como un factor de riesgo de cáncer de mama (5). Sin embargo, investigadores en otros estudios no reprodujeron esta asociación (17,18) o la asociación no se mostraba tan fuerte como en el reporte original de Wolfe.

En 1987 Saftlas y Szklo (19) revisaron los estudios que apoyaron los criterios de Wolfe y concluyeron que estos estudios fueron conducidos cuidadosamente y soportaban una asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la densidad mamaria propuesta en la clasificación de Wolfe; pero aún le faltaba consistencia a la aplicación de la clasificación del patrón del parénquima mamario; evidenciado cuando se comparaban los hallazgos, de los investigadores, en los diferentes estudios realizados.

Harvey y Bovbjerg (2004), en una revisión de 12 estudios que evaluaban asociación de densidad mamaria con riesgo de cáncer de mama (usando métodos cuantitativos para la medición de la densidad mamaria), reportaron que los hallazgos de todos estos estudios mostraban una fuerte o moderada asociación positiva de incremento del riesgo de cáncer de mama con altos niveles de densidad mamaria (tabla 1) (20).

Tabla 1. Resumen de estudios que evalúan densidad mamaria por métodos cuantitativos y riesgo de cáncer de mama.

Estudio y año	Tipo de estudio	Población de Estudio*	N° casos/controles	Tiempo entre medición densidad y confirmación caso	Odd Ratio Wolfe†	Odd Ratio cuantitativo	95% CI	Método cuantitativo	Umbral (%)	Ajustado	
Boyd et al (1982) (21)	Casos y Controles	Women's College Hospital, Toronto, Canada	183/183	Simultáneo	1,9-3,7	2,8-6,0‡	1,4-5,6 2,5-14,1	Visual	<10 vs ≥75	Edad del primer parto, paridad, historia familiar	
Brisson et al (1982) (22)	Casos y Controles	Dos hospitales de Boston (1972-1978)	408/1021	0-12 m	4	3,8-5,4§	1,6-8,7 2,5-11,4	Visual	0 vs ≥60	Paridad, edad del primer parto, historia familiar, edad de la menopausia, uso de hormonas.	
Brisson et al (1984) (23)	Casos y Controles	Tres hospitales de Boston (1978-1982)	362/686	0-12 m	2,7	2,0-4,4§	2,5-7,9	Visual	0 vs ≥60	Peso, estatura	
Wolfe et al (1987) (24)	Casos y Controles	Hutzel Hospital, Detroit, Michigan (1979-1982)	160/160	Simultáneo	12,2	4,3	1,8-10,4	Planimetría manual	<25 vs ≥70	Paridad	
Brisson et al (1989) (25)	Casos y Controles	Ciudad de Quebec (1982-1984)	290/645	Simultáneo	3,7	5,5§	2,3-13,2	Visual	0 vs ≥60	Edad, paridad, educación, peso, estatura	
Saftlas et al (1991) (26)	Casos y Controles anidados en una Cohorte	BCDDP (1973-1975)	260/301	05:00 a.m.	2,6	4,3	2,1-8,8	Planimetría manual	<5 vs ≥65	Edad, peso, paridad	
Boyd et al (1995) (27)	Casos y Controles anidados en una Cohorte	NBSS	354/354	1-5 a	NA	6	2,8-13,0	Visual	0 vs ≥75	Edad, paridad, edad del primer parto, peso, estatura, edad de la menarquia, historia familiar	
					NA	4	2,1-7,7	Computarizado (thresholding)			
Kato et al (1995) (28)	Casos y Controles anidados en una Cohorte	NYU Women's Health Study (1985-1991)	197/521	0-5,5 a	10,5 (premenopáusicas)	3,6	1,7-7,9	Planimetría manual	<48 vs ≥65	IMC, paridad, estado menopáusico	
					0,7 (premenopáusicas)				(premenopáusicas)		
					(posmenopáusicas)	2,1	1,1-3,8		<28 vs ≥44		(posmenopáusicas)
					(posmenopáusicas)				(posmenopáusicas)		
Byrne et al (1995) (29)	Casos y Controles anidados en una Cohorte	BCDDP (1973-1980)	1880/2152	1-16 a	2,7	4,3	3,1-6,1	Planimetría computarizada	0 vs ≥75	Peso, edad del primer parto, historia familiar, educación, uso de alcohol, biopsias previas, años reproductivos	
Lam et al (2000) (30)	Casos y Controles anidados en una Cohorte	VBCSS (1996-1997)	529/2116	6m - 2 a	NA	4,5	1,9-10,6	BIRADS	Completamente graso vs extremadamente denso	Peso	
Van Gils et al (1999) (31)	Casos y Controles anidados en una Cohorte	Nijmegen Breast Cancer Screening Program (1985-1994)	108/400	10:00 a.m.	NA	3,3	1,5-7,2	Computarizado (automatizado)	<5 vs >25	Estado menopáusico, índice de Quetelet	
Maskarinec and Meng (2000) (32)	Casos y Controles	Kaiser Permanente Hawaii (1991-1997)	647/647	85% dentro del primer año (media 6m)	NA	1,8	1,1-3,0	Computarizado (thresholding)	<10 vs ≥50	Edad de la menarquia, estado menopáusico, paridad, edad del primer parto, historia familiar, uso de hormonas, problemas mamarios previos	

* BCDDP = Breast Cancer Detection Demonstration Project, NBSS = Canadian National Breast Cancer Screening Study, NYU = New York University, VBCSS = Vermont Breast Cancer Surveillance System.

† NA = No aplica.

‡ Rango de tres radiólogos lectores.

§ Porcentaje de tejido nodular o ductal ocupando la mama.

Los niveles altos de densidad mamaria son bastante comunes. El 50% de mujeres en el grupo de edades entre 40 – 49 y el 30% de mujeres en el grupo de edades entre 70 – 79 años tienen al menos una densidad mamaria del 50% (1). Si la densidad mamaria es un factor de riesgo moderado y el factor de riesgo es bastante común, el cáncer de mama atribuible al incremento de la densidad mamaria potencialmente aportaría un importante porcentaje en el total de los casos de cáncer de mama. En dos de los estudios, citados anteriormente, el riesgo atribuible a densidad mamaria incrementada fue de 28% - 30% para densidad mayor del 50% y de 40% – 44% para mamas extremadamente densas (22,29). Y este efecto de la densidad mamaria sobre el riesgo de cáncer de mama persiste por lo menos 5-10 años después de la evaluación inicial de tamización (22, 24,29).

Cuando se valoran todos los factores de riesgo, la densidad mamaria reflejaría un riesgo incrementado debido a interacción de varios de estos factores, o podría ser un factor de riesgo independiente. Factores de riesgo como índice de masa corporal, edad actual, estado menopáusico, edad al primer hijo, nuliparidad, historia familiar, uso de hormonas y biopsia mamaria previa, todos podrían influenciar la densidad mamaria; sin embargo, ésta sigue identificándose consistentemente como un factor de riesgo independiente, después de ajustar las variables asociadas con densidad y riesgo de cáncer de mama (29,30). Sólo la edad y el estado portador de mutación de BRCA están asociados con mayor riesgo relativo de cáncer de mama comparado con el porcentaje de densidad mamaria (33).

De acuerdo a los datos de tres programas de tamización canadiense, el riesgo de cáncer de mama atribuible al porcentaje de densidad mamaria del 50% ó más, fue de 16% para todos los cánceres de mama; 12% para cáncer detectado con la tamización, 40% para cáncer detectado dentro de los doce meses siguientes a una tamización negativa, y 16% para cáncer detectado más de doce

meses después de un examen de tamización (34). Similares estimativos de riesgo atribuible están siendo calculados para porcentaje de densidad mamaria en el Breast Cancer Detection and Demonstration Project (29). Estos estimativos de riesgo atribuible son más altos que para cualquier otro factor de riesgo de cáncer de mama, incluido el estado portador de mutación de BRCA, el cual está calculado de ser responsable para un 5% o menos de todos los cánceres de mama.

CAMBIOS GENÉTICOS, BIOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS DE LAS MAMAS DENSAS

Sala y col (35) reportaron una asociación positiva de tumores de grado histológico alto y densidad mamográfica alta evaluado con los criterios de Wolfe. Roubidoux y col (36) reportaron una alta incidencia de carcinoma de mama invasivo -que eran receptores estrogénicos negativos, grado histológico alto, y de gran tamaño- en mujeres con tejido mamario denso, que clínica y mamográficamente no tenían hallazgos 17 meses antes del diagnóstico. Los autores postularon que la asociación entre tamaño del tumor grande y tejido denso en la mamografía podría deberse a un crecimiento rápido en el tejido glandular mamario, o a la mayor dificultad en la detección debido al tejido denso.

Egan y Mosteller (37) propusieron la hipótesis del enmascaramiento para explicar la aparente relación de densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama, debido a que se presenta mayor dificultad para detectarlo en tejido mamario denso. En cánceres de mama prevalentes, probablemente podrían estar más ocultos en la primera evaluación de tamización entre mujeres con tejido mamario denso. En evaluaciones de relación entre densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama de mamografías obtenidas en el primer y segundo año después de la tamización inicial, artificialmente podría sugerirse que la densidad es un factor de riesgo para cáncer de mama. Sin embargo, si la densidad mamaria no fuera un factor de riesgo para cáncer de mama en algún momento después

de la tamización inicial, la incidencia de cáncer en mujeres con mamas densas y mamas grasas sería similar. Además, los hallazgos en estudios en los cuales el diagnóstico de cáncer fue evaluado al mismo tiempo que el examen de tamización inicial mostraron muy pocos cánceres en mujeres con mamas densas, que en aquellas con mamas reemplazadas con tejido graso. Mandelson (38) afirma que, quizás como una consecuencia directa de la reducción en la exactitud de la tamización, la densidad mamaria está asociada con riesgo incrementado de cáncer de mama del inter-valor, con un impacto adverso sobre el pronóstico del cáncer de mama. Saslow (39) afirma, la incidencia anual de cáncer de mama asociado con diferentes grados de densidad mamaria sería mejor estimado combinando los cánceres incidentes detectados por la tamización y los encontrados por otros métodos, en los 12 meses siguientes a la realización de la tamización.

Al estudiarse las características histológicas del tejido mamario denso, algunos estudios (40,41) han llegado a la conclusión que ésta probablemente esté causada por incremento tanto del tejido epitelial como del tejido estromal. Interacciones entre estroma y epitelio son conocidas que influyen en el desarrollo y los cambios que tienen lugar en la mama durante el embarazo, lactancia, involución y también en la carcinogénesis (42, 43, 44, 45). Estos cambios llevarían al desarrollo de precursores histológicos de cáncer de mama también como a la incidencia incrementada de hiperplasia con atipias y carcinoma in situ.

Los cambios en la densidad mamográfica que ocurren con el incremento de la edad, paridad y menopausia, como también la involución del tejido lobulillar en la mama, están estrechamente relacionados con los fenómenos expresados en el concepto teórico de Pike, "envejecimiento de los tejidos de la mama". Al analizar la densidad mamográfica extensa, para una edad dada, y la demora en la involución de la mama, ambos están asociados con riesgo incrementado de

cáncer de mama y son consistentes con la hipótesis del modelo de Pike; que plantea, la exposición acumulada del tejido mamario a hormonas y factores de crecimiento, llevan a estimular la división celular así también como a acumular daño genético en las células mamarias; y este sería el mayor determinante para la incidencia del cáncer de mama (46).

A pesar de estas luces, en el conocimiento de las causas de estos cambios, no está aún claro todos los mecanismos moleculares implicados en la mitogénesis y mutagénesis de las células mamarias; pero puede ser debida, en parte, al aumento del factor de crecimiento parecido a la insulina-1 (47). Otros autores creen que la densidad mamaria puede reflejar pasada exposición a estrógenos (48). Titus-Ernstoff y col evaluó en un estudio, la relación de factores de riesgo conocidos con la densidad mamaria y concluyó que la densidad es reducida en mujeres jóvenes que reciben hormonoterapia con estrógenos; pero que en mujeres de 50 años o mayores que reciben esta hormonoterapia la densidad se aumenta (49). También niveles de prolactina sérica elevada están siendo asociados con densidad mamaria alta en mujeres postmenopáusicas en modelos de dosis-respuesta (50).

Los mecanismos biológicos por el cual la densidad mamaria puede incrementar el riesgo de cáncer de mama apenas están empezando a comprenderse. Butcher (51), en una publicación en el 2009 plantea otro eslabón de esta cadena de cambios. Los hallazgos revelan que la densidad mamaria alta está asociada con incremento en los depósitos de colágeno. Hasta hace poco se tenía el concepto que el colágeno era una proteína estructural relativamente inerte que no contribuía sustancialmente en la iniciación y progresión del cáncer. Sin embargo, estos estudios recientes, proveen evidencia que las fibras de colágeno pueden actuar como una autopista de conducción por donde transitan células dentro de la glándula mamaria.

Otros estudios sugieren que la genética juega un papel más preponderante en el fenotipo de tejido mamario denso. En estudios con gemelos la herencia cuenta para un 63% de la variación en la densidad de la mama. Análisis de segregación sugieren que un gen autosómico mayor influencia la densidad mamaria, probablemente con transmisión mendeliana de un gen dominante, el cual podría estar ubicado en el cromosoma 6 (52, 53, 54). Llama la atención que en mujeres con mutación conocida de los genes BRCA1 o BRCA2, a pesar que tienen mamas densas, esta densidad es menor que la encontrada en mujeres de bajo riesgo que desarrollan cáncer de mama (55).

MODELOS DE CÁLCULO DE RIESGO Y SEGUIMIENTO EN MUJERES CON DENSIDAD MAMARIA ALTA

Para la disminución de la frecuencia del cáncer del intervalo y aumentar las tasas de detección del cáncer de mama en mujeres con densidad mamaria incrementada, se plantea la posibilidad de realizar tamización más a menudo, con intervalos de menos de 2 años, adicionando a la mamografía imágenes de resonancia magnética o ultrasonido de la mama. Un enfoque de tamización de mamografía iniciando a los 40 años, y basando la frecuencia en densidad mamaria (clasificación BI-RADS) y otros factores de riesgo, fue recientemente aplicado y ha mostrado ser costo-efectivo (56).

La densidad mamaria está más fuertemente asociada con riesgo de cáncer de mama que las otras variables incluidas en el modelo de Gail, por eso en un ensayo clínico donde se realizó la incorporación de la densidad mamaria, como prueba en un método manual, incrementó la exactitud predictiva del modelo de Gail pasando la concordancia estadística de 0.607 a 0.642 (57). Tice y col (58) desarrollaron un modelo predictivo para cáncer de mama utilizando la clasificación BI-RADS. Este modelo tiene una concordancia estadística de 0.66. La tabla 2, muestra los resultados de varios estudios que por diferentes

métodos (área bajo la curva, ABC) valoran la exactitud predictiva del porcentaje de densidad mamaria para cáncer de mama (57, 59, 60). Estos métodos se están mejorando, ya que tienen un nivel moderado de predicción del riesgo.

Tabla 2. Predicción del riesgo individual para cáncer de mama.

Modelo	ABC (Cechini)	ABC (Chen)	ABC (Tice)	ABC (Barlow)
Gail	0.63	0.596	0.67	0.605
Gail + densidad	0.64	0.643	0.68	0.624
Densidad	0.55		0.67	0.5
Medición de la densidad	BI-RADS	Planimetría	BI-RADS	BI-RADS

Las guías de resonancia magnética para mama, de la Sociedad Americana de cáncer, no tienen incluido entre las indicaciones del estudio a las mujeres con sólo alta densidad mamaria, para ser tamizadas con resonancia de mama (39,61). Pero en algunos estados de Norte América las leyes aprobadas podrían forzar a la realización de esta prueba. Ya es un hecho, los legisladores de Connecticut, Texas, Virginia y más recientemente, California y Nueva York han aprobado leyes notificando a los médicos de su deber de informar a la población femenina si ellas tienen tejido mamario denso; soportando su apreciación en imágenes de mamografía (61,62,63). Estas leyes especifican que la mujer debe saber que el tejido denso de la mama puede ocultar tumores en una mamografía, incrementándose el riesgo de cáncer de mama, y por lo tanto requerir evaluación adicional de tamización, tal como la resonancia magnética de mama. La ley conmina a las compañías aseguradoras para que cubran los costos adicionales que esta atención genere. Desde el punto de vista médico la otra alternativa es fomentar la inclusión en ensayos clínicos a las mujeres con alta densidad mamográfica, para generar evidencia que soporte el más adecuado seguimiento con imágenes.

Las guías de práctica clínica, del año 2013 (64), del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia clasifica a las mujeres con densidad mamográfica >75% en riesgo medio para cáncer de mama (RR 5) y recomienda realizar tamización imagenológica anual des-

de los 30 años con mamografía y sustituir la resonancia magnética que se recomienda en mujeres de riesgo alto por ecografía mamaria anual.

DENSIDAD MAMARIA COMO BIOMARCADOR DE CÁNCER DE MAMA

Para ser usado como un biomarcador de cáncer de mama, el factor de riesgo porcentaje de densidad mamaria debe reunir los criterios propuestos por Prentice (65) y ratificados por Schatzkin y Gail (66); que son:

1. El marcador sería asociado con riesgo de cáncer de mama.
2. El marcador sería modificado por la intervención.
3. El cambio en el marcador mediaría el efecto de la intervención.

No existe suficiente evidencia para presentar y justificar el uso del porcentaje de densidad mamaria como un marcador de cáncer de mama.

ALTERNATIVAS PARA DISMINUIR LA DENSIDAD MAMARIA

En un estudio de casos y controles anidado dentro del First International Breast Cancer Intervention Study (IBIS I), un ensayo de prevención aleatorizado de tamoxifeno versus placebo, Cuzick y col (67) reportó que comparando todas las mujeres de los grupos placebo y de tamoxifeno; en el grupo de mujeres que recibieron tamoxifeno, aquellas que experimentaron una reducción del 10% o más de la densidad mamaria tuvieron una disminución del riesgo de cáncer de mama del 63%. Mientras que las mujeres que tuvieron reducción de menos del 10% de la densidad mamaria no disminuyeron el riesgo de cáncer de mama y se encontró que se comportaron como el grupo de mujeres que recibió placebo. Los autores concluyen que los cambios en densidad mamaria después de 12 a 18 meses de iniciado el tratamiento con tamoxifeno es un excelente predictor de respuesta en este escenario clínico preventivo

para el cáncer de mama en mujeres con porcentaje de densidad mamaria alta.

En el ensayo clínico MAP-3 (68) de Quimioprevención para cáncer de mama, incluyo mujeres con riesgo alto para cáncer de mama por puntuación Gail o con lesiones mamarias de alto riesgo; comparó exemestano, un inhibidor de la aromatasa, con un grupo de mujeres que recibió placebo. Los resultados finales han confirmado plenamente la hipótesis estadística obteniéndose una reducción de 65% en la incidencia de cáncer de mama infiltrante en comparación con la rama placebo. No hay informes de disminución de la densidad mamaria.

PUNTOS CLAVE

Boyd (69) enfatiza los siguientes puntos claves en la relación de densidad mamográfica y riesgo de cáncer de mama:

- ✓ Variaciones en el porcentaje de densidad mamográfica (PDM) reflejan variaciones en la cantidad de colágeno y el número de células epiteliales y no epiteliales en la mama.
- ✓ Un PDM extenso, comparado con poco o nada de PDM, está asociado con un incremento marcado en el riesgo de carcinoma invasivo de mama, pero es sólo un predictor modesto de riesgo individual.
- ✓ El PDM está influenciado por la edad, peso, menopausia y tamoxifeno (todos inversamente); y positivamente por talla, paridad, historia familiar de cáncer de mama y terapia hormonal combinada (estrógeno-progesterona).
- ✓ Un PDM extenso es común en la población y contaría para una proporción sustancial de cáncer de mama.
- ✓ Aunque el PDM puede ser cambiado, por ejemplo, por terapia hormonal combinada y tamoxifeno, los cuales incrementan y disminuyen respectivamente el PDM y el riesgo de cáncer de mama, el PDM no reúne aún los criterios requeridos para ser considerado un marcador de cáncer de mama.

- ✓ Aplicaciones potenciales del PDM incluye esquemas y frecuencia de tamización con mamografía, predicción del riesgo individual, investigaciones en prevención del cáncer de mama y toma de decisiones clínicas.

A manera de conclusión en esta mini revisión de la densidad mamaria como factor de riesgo para el cáncer de mama, se puede recomendar a los médicos que a partir de los cuarenta años cuando inicien tamización con mamografía, si encuentran porcentaje de densidad mamaria >75% mínimo deben seguir un seguimiento con imágenes de mamografía digital más ecografía mamaria cada año.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stomper P, DSouza D, DiNitto P. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25–79 years old. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:1261 – 1265.
2. Pisano ED, Hendrik RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008; 246(2):376 – 383.
3. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(6):1159 – 1169.
4. Byrne C. Studying mammographic density: implications for understanding breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:531 – 533.
5. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126:1130 – 1139.
6. Tabar L, Tot T, Dean PB. Introduction The normal breast: comparative subgross anatomy and mammography. In: Tabar L, Tot T, Dean PB. *Breast Cancer. The Art and Science of Early Detection with Mammography*. 1st Edition. New York: Thieme, 2005;3 – 38.
7. Boyd N, Martin L, Yaffe M, Minkin S. Mammographic density. *Breast Cancer Research* 2009, 11(suppl3):1 - 5.
8. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS_ Atlas) (2003). American College of Radiology, Reston, VA
9. Neira P. Densidad mamaria y riesgo de cáncer mamario. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24(1):122 - 130.
10. Hollenbeck S, Keely P, Seewaldt V. *Mammographic Density: Intersection of Science, the Law, and Clinical Practice*. Ed Book ASCO 2013; e63 – e69.
11. Aitken Z, McCormack VA, Highnam RP, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O et al. Screen-film mammographic density and breast cancer risk: a comparison of the volumetric standard mammogram form and the interactive threshold measurement methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, 19(2):418 - 428.
12. Boyd N, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O, Maudsley G, Peressotti C et al. Mammographic density and breast cancer risk: evaluation of a novel method of measuring breast tissue volumes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18:1754 - 1762.
13. Shepherd JA, Kerlikowske K, Ma L, Duewer F, Fan B, Wang J ET AL. Volume of dense breast tissue and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, 20:1473 - 1482.
14. Heine JJ, Cao K, Rollison DE. Calibrated measures for breast density estimation. *Acad Radiol* 2011, 18(5):547 - 555.
15. Heine JJ, Cao K, Rollison DE, Tiffenberg G, Thomas JA. A quantitative description of the percentage of breast density measurement using full-field digital mammography. *Acad Radiol* 2011, 18(5):556 - 564.
16. Boyd N, Martin L, Yaffe M, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Research* 2011, 13(6):223.

17. Threatt B, Norbeck JM, Ullman NS, et al. Association between mammographic parenchymal pattern classification and incidence of breast cancer. *Cancer* 1980; 45(10):2550 – 2556.
18. Witt I, Hansen H, Brunner S. The risk of developing breast cancer in relation to mammography findings. *Eur J Radiol* 1984; 4(1):65 – 67.
19. Saftlas AF, Szklo M. Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1987; 9(1):146 – 174.
20. Harvey J, Bovbjerg V. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship breast cancer risk. *Radiol Rev* 2004; 230(1):29 – 41.
21. 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(2): 185 – 193.
22. Brisson J, Merletti F, Sadowsky NL, Twaddle JA, Morrison AS, Cole P. Mammographic features of the breast and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1982; 115(3):428 – 437.
23. Brisson J, Morrison AS, Kopans DB, Sadowsky NL, Kalisher L, Twaddle JA et al. Height and weight, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1984; 119(3):371 – 381.
24. 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(6):1087 – 1092.
25. Brisson J, Verreault R, Morrison AS, Tennina S, Meyer F. Diet, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989; 130(1):14 – 24.
26. Saftlas AF, Hoover RN, Brinton LA, Szklo M, Olson D, Salane M et al. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer* 1991; 67(11):2833 – 2838.
27. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(9):670 – 675.
28. Kato I, Beinart C, Bleich A, Su S, Kim M, Toniolo PG. A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6(5):431 – 438.
29. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(27):1622 – 1629.
30. Lam PB, Vacek PM, Geller BM, Muss HB. The association of increased weight, body mass index, and tissue density with risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer* 2000; 89(2):369 – 375.
31. Van CH, Hendriks JH, Holland R, Karssemeijer N, Otten JD, Straatman H et al. Changes in mammographic breast density and concomitant changes in breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8(6):509 – 515.
32. Maskarinec G, Meng L. A case-control study of mammographic densities in Hawaii. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63(2):153 – 161.
33. Ursin G, Lillie EO, Lee E, Cockburn M, Schork NJ, Cozen W et al. The relative importance of genetics and environment on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):102 - 112.
34. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:227 - 236.
35. Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Luben R, Day N. Mammographic parenchymal patterns and breast cancer natural history: a case-control study. *Acta Oncol* 2001; 40(4):461 – 465.
36. Roubidoux MA, Bailey JE, Wray LA, Helvie MA. Invasive cancers detected after negative breast cancer screening results: relationship of mammographic density to

- tumor prognostic factors. *Radiology* 2004; 230(1):42 – 48.
37. Egan RL, Mosteller RC. Breast cancer mammography patterns. *Cancer* 1977; 40(5):2087 – 2090.
 38. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(13):1081 – 1087.
 39. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2):75 - 89.
 40. Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Lee Han H. Relationship between mammographic and histologic risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(15):1170 – 1179.
 41. Lee MM, Petrakis NL, Wrensch MR, King EB, Miike R, Sickles E. Association of abnormal nipple aspirate cytology and mammographic breast pattern and density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(1):33 – 36.
 42. Nelson CM, Bissell MJ. Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: tissue architecture regulates development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006, 22:287 - 309.
 43. Kass L, Erler JT, Dembo M, Weaver VM. Mammary epithelial cell: Influence of extracellular matrix composition and organization during development and tumorigenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39(11):1987 - 1994.
 44. Butcher DT, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2009, 9(2):108 - 122.
 45. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004, 432(7015):332 - 337.
 46. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG: 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983, 303(5920):767 - 770.
 47. Guo YP, Martin LJ, Hanna W, Banerjee D, Miller N, Fishell E et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(3):243 – 248.
 48. White J. Breast density and cancer risk: what is the relationship?. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(6):443.
 49. 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(10):1281 – 1290.
 50. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, Jong R, Fishell E, Yaffe M et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer* 2002; 87(8):876 – 882.
 51. Butcher DT, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(2):108 - 122.
 52. Vachon CM, King RA, Atwood LD, Kuni CC, Sellers TA. Preliminary sibpair linkage analysis of percent mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(20):1778 – 1779.
 53. Pankow JS, Vachon CM, Kuni CC, King RA, Arnett DK, Grabrick DM et al. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(8):549 – 556.
 54. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English D, McCredie M et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:886 – 894.
 55. Huo Z, Giger ML, Olopade OI, Wolverton DE, Weber BL, Metz CE et al. Computerized analysis of digitized mammograms of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Radiology* 2002; 225(2):519 – 526.

56. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011, 155(1):10 - 20.
57. Chen J, Pee D, Ayyagari R, Graubard B, Schairer C, Byrne C et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98(17):1215 - 1226.
58. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical risk factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med* 2008, 148(5):337 - 347.
59. Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, Cronin WM, Wickerham DL, Bandos H et al. Baseline mammographic breast density and the risk of invasive breast cancer in postmenopausal women participating in the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5(11):1321 - 1329.
60. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17):1204 - 1214.
61. Hollenbeck S, Keely P, and Seewaldt V. Mammographic Density: Intersection of Science, the Law, and Clinical Practice. *Ed Book 2013 ASCO 2013*; e63 – e69.
62. Grady, D. New Laws Add a Divisive Component to Breast Screening [online]. *The New York Times*; 2012 [cited 2013 jun 28]. Available from: <http://www.nytimes.com/2012/10/25/health/laws-tell-mammogram-clinics-to-address-breast-density.html?pagewanted=all>
63. Reynolds H. Breast Density Notification Laws and the Patient's Right to Know. *HHPR* [online] 2012 [cited 2013 jun 26]. Available from: http://hhpronline.org/wp-content/uploads/2013/04/HH_Reynolds_2012.pdf
64. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado Fedesalud. *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Versión completa, Colombia 2013.*
65. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8(4):431 - 440.
66. Schatzkin A, Gail M. The promise and peril of surrogate end points in cancer research. *Nat Rev Cancer* [online] 2002; 2:19-27. Available from: <http://www.nature.com/nrc/journal/v2/n1/full/nrc702.html>
67. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Duffy SW, Cawthorn S, Howell A et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103(9):744 - 752.
68. Maunsell E, Richardson H, Ingle JN, Ales-Martinez JE et al. Menopause-specific and health-related qualities of life among post-menopausal women taking exemestane for prevention of breast cancer: Results from the NCIC CTG MAP.3 placebo-controlled randomized controlled trial. *Cancer Res* 2011;71(24 Suppl 3):S6 - 1.
69. Boyd NF. Mammographic density and risk of breast cancer. *Ed Book ASCO 2013*;e57 - e62.