

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**Densidad mamaria aumentada como factor de riesgo para cáncer de
mama en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo**

Área de Investigación:
Cáncer y enfermedades no transmisibles
Autor:
M.C.MARIA JULIA ROSA PAJARES ABANTO
Asesor:
Jorge Lozada Caceda
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4404-924X>

TRUJILLO – PERÚ

2021

I.- GENERALIDADES:

1. TITULO:

Densidad mamaria aumentada como factor de riesgo para cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

2. LINEA DE INVESTIGACIÓN:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1 **De acuerdo a la orientación:** Aplicada.

3.2 **De acuerdo a la técnica:** Observacional

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO:

Escuela Profesional de Medicina Humana - Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

AUTOR:

MARIA JULIA ROSA PAJARES ABANTO

ASESOR:

Dr. JORGE LOZADA CACEDA

6. INSTITUCIÓN Y LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO:

Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Belén de Trujillo.

7. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO:

7.1 Fecha Inicio : Enero 2021

7.2 Fecha Término : Junio 2021

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO

El presente estudio se desarrollará para determinar si la densidad mamaria aumentada es factor de riesgo para cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo; considerando los antecedentes obstétricos de la paciente y resultado anatomopatológicos para determinar cada una de las variables respectivamente. Se incluirán a las mujeres que pasen atención médica en el servicio de ginecología del Hospital Belén de Trujillo entre los años 2015 al 2021; se tomara en cuenta una muestra de 196 pacientes. Se realizará un estudio analítico observacional de casos y controles, utilizando la prueba de Chi cuadrado obtendremos la asociación que hay entre estas dos variables cualitativas, hallando el Odds ratio correspondiente que nos determinará el objetivo de nuestro estudio así como el análisis multivariado correspondiente. Se realizara el análisis multivariado por regresión logística.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen múltiples factores que contribuyen a la aparición del cáncer de mama. Aunque la enfermedad se presenta en todo el mundo, su incidencia, mortalidad y tasas de supervivencia varían considerablemente entre las diferentes partes del mundo. Ocupando el segundo lugar de NM en el mundo siendo el más frecuente entre las mujeres¹.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama en todas las mujeres en Estados Unidos es el 12,4% o una de cada ocho mujeres. La tasa de incidencia varía entre las diferentes partes del mundo, variando de 27 x 100.000 en África central y Asia Oriental a 92 x 100.000 en América del Norte. Estimando que la tasa de incidencia llegará a 3,200.000 en el 2050. Con el aumento de la edad de la población, la tasa de incidencia está aumentando en este grupo etáreo. En 2017 , aproximadamente 252,710 casos nuevos de cáncer de mama invasivo y 6,341 casos de cáncer de mama in situ fueron diagnosticados en los Estados Unidos².

Siendo esta enfermedad una de las principales causas de mortalidad en el mundo. En el 2008, se registraron 8 millones de muertes como resultado de enfermedades malignas, y se estima que esta cifra alcanzará los 11 millones en 2030. Además, con 197.000 fallecidas representan el 15,4% de todos los fallecidos, siendo la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados después de la neoplasia maligna de pulmón. El 89% de las muertes por cáncer de mama en los Estados Unidos en 2017 ocurrieron en mujeres de 50 años o más³.

En el Hospital Belen de Trujillo durante el periodo de Enero del 2019 a Diciembre del 2019, se registraron aproximadamente 148 pacientes con esta enfermedad diagnosticadas en este nosocomio, de la cuales se pudo verificar aumento de la densidad mamaria por medio de estudio mamográfico en el 39% de pacientes.

Problema:

¿Es la densidad mamaria aumentada factor de riesgo para cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo durante 2015 – 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En un estudio en Korea en el 2020, Young E y colaboradores; investigaron la relación entre la densidad mamaria y sus cambios a lo largo del tiempo en tumor maligno de mama en premenopáusicas y posmenopáusicas, a través de un estudio de cohorte que incluyó a 74 249 mujeres coreanas de mediana edad (≥ 35 años) que no tenían cáncer de mama al inicio del estudio y que se sometieron a mamografías de detección repetidas. Los cocientes de riesgo (HR) ajustados multivariadamente para el cáncer de mama que comparan las categorías "heterogéneamente denso" y "extremadamente denso" con la categoría no densa fueron 1,96 (IC 95 %, 1,40 a 2,75) y 2,86 (IC del 95% , 2.04-4.01), respectivamente. Con respecto a los cambios en las mamas densas a lo largo del tiempo, los CRI ajustados por múltiples variables para el cáncer de mama que comparan la

mama densa persistente con ninguno fueron 2,37 (IC del 95%, 1,34 a 4,21) en las mujeres premenopáusicas y 3,61 (IC del 95%, 1,78 a 7,30) en las posmenopáusicas mujer. Kerlikowske K. Combining quantitative and qualitative breast density measures to assess breast cancer risk. Breast Cancer Research 2017; 19:97⁴.

Kerlikowske K, et al (Reino Unido, 2017); examinaron la contribución independiente de la mama densa volumen y densidad mamaria BI-RADS para predecir el tumor maligno de mama invasivo, en un estudio de 1720 pacientes con tumor maligno invasivo y 3686 sujetos control; encontrando que en comparación con mujeres con densidades fibroglandulares dispersas BI-RADS y mama densa del segundo cuartil volumen, las mujeres con mamas BI-RADS extremadamente densas y volumen mamario denso del tercer o cuarto cuartil (75% de mujeres con senos extremadamente densos) tenían un alto riesgo de cáncer de mama (OR 2,87, IC del 95%: 1,84 a 4,47 y OR 2,56, IC del 95% 1,87-3,52, respectivamente), mientras que las que tenían mamas extremadamente densas y mamas densas en el primer o segundo cuartil el volumen no tuvo un riesgo significativamente mayor de tumor maligno de mama (OR 1,53, IC: 95% 0,75–3,09 y OR 1,50, IC: 95% 0,82–2. 73, respectivamente)⁵.

Wanders J, et al (Norteamérica, 2018); evaluaron el valor adicional de las puntuaciones del patrón de textura además de las medidas de densidad mamográfica volumétrica respecto al riesgo de tumor maligno de mama, en un estudio de 51,400 mujeres (50-75 años de edad). La mediana de edad de las mujeres en el momento de la primera mamografía digital disponible era de 56 años (IQR 51-63). Las puntuaciones del patrón de textura se asociaron positivamente con el riesgo de tumor maligno de mama (índice de riesgo (HR) 3,16 (IC del 95%: 2,16-4,62) (valor de p para la tendencia <0,001), para el cuartil (Q) 4 en comparación con el Q1). El volumen denso y el porcentaje de volumen denso mostraron asociaciones positivas con el riesgo de tumor maligno de mama (HR 1,85 (IC del 95%: 1,32-2,59) (valor de p para la tendencia <0,001) y HR 2,17 (IC del 95%: 1,51-3,12) (valor de p para la tendencia <0,001)⁶.

Duffy S, et al (Reino Unido, 2018); evaluaron la asociación de la densidad mamaria con la presencia de cáncer midiendo la densidad mamográfica visualmente como un porcentaje y con dos métodos volumétricos automatizados, Quantra™ y VolparaDensity™; se incluyó 6020 casos de evaluación de detección de mama (de los cuales 1158 tenían cáncer de mama) y 1040 con antecedentes familiares de cáncer de mama (de las cuales dos tenían cáncer de mama). Todas las medidas de densidad mostraron una asociación positiva con la presencia de cáncer y todas disminuyeron con la edad. El efecto más fuerte se observó con la densidad absoluta de Volpara, con un aumento significativo del riesgo del 3% (IC del 95%: 1-5%) por cada 10 cm³ de tejido denso. El efecto de la densidad volumétrica de Volpara sobre el riesgo fue más fuerte para los tumores grandes y de grado 3⁷.

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:

Tomando en cuenta que el cáncer de mama es una neoplasia ginecológica con creciente prevalencia en nuestro medio, siendo responsable de una carga importante de morbilidad y mortalidad, resulta necesario caracterizar los factores asociados a su aparición. Siendo la densidad mamaria una característica morfológica que puede evaluarse de manera rutinaria y sistematizada por medio de la revisión de los informe de mamografía registrados en el expediente clínico de la paciente; habiéndose identificado estudios de la asociación entre ambas variables, pero no estando claro aún la naturaleza de la asociación entre estas patologías; creemos que nuestro estudio será de utilidad en la práctica clínica diaria; a fin de dilucidar la tendencia a través de la que interactúan las variables en estudio; al no existir estudios similares es que nos planteamos la siguiente investigación

5. OBJETIVOS:

General:

Determinar si la densidad mamaria aumentada es factor de riesgo del cáncer de mama en mujeres atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

Específicos:

Determinar la frecuencia de densidad mamaria aumentada en mujeres con cáncer de mama

Determinar la frecuencia de densidad mamaria aumentada en mujeres sin cáncer de mama

Comparar la frecuencia de densidad mamaria aumentada entre mujeres con o sin cáncer de mama

Comparar las variables intervinientes entre mujeres con o sin cáncer de mama

6. MARCO TEÓRICO:

El cáncer de mama es una enfermedad de interés mundial que afecta mujeres a escala mundial y una pequeña parte de la población masculina. Estadísticas del proyecto Globocan / IARC (Internacional Agencia de Investigación sobre el Cáncer) de 2018 destacan que el cáncer de mama se clasificó como el segundo tipo de cáncer más común en todo el mundo (2089 millones), solo detrás del cáncer de pulmón (2094 millones), y es elegible como la quinta causa principal de muerte, considerando tanto géneros, subiendo al primer lugar de la mayoría de los tipos de incidentes y al de mortalidad cuando solo se cuentan las mujeres⁸. Es sabido por la comunidad científica que ciertos aspectos afectan directa o indirectamente la progresión del cáncer de mama, son los denominados factores de riesgo⁹.

Se mencionan varios factores que incrementa la incidencia de cáncer de mama en diferentes referencias, incluida la edad (la incidencia aumenta con la edad), factores genéticos, antecedentes: familiares de tumor maligno

de mama, de enfermedad mamaria benigna; pubertad precoz antes de la edad. 12 años, menopausia tardía después de los 55 años, antecedentes de radioterapia torácica y primer parto después de los 30 años, obesidad, consumo de alcohol y consumo de alimentos ricos en grasas¹⁰.

Dado que los factores anteriores se pueden dividir en dos grupos de factores modificables y no modificables, es importante identificar los factores de riesgo, en particular los modificables. La identificación de factores cambiantes brinda la posibilidad de interferir y reducir la incidencia de la enfermedad, mientras que la identificación de factores inmutables brinda la posibilidad de encontrar los grupos vulnerables y las medidas de prevención primaria y secundaria como el cribado¹¹.

La mamografía es la modalidad de despistaje para la detección temprana del cáncer de mama y se ha demostrado que reduce significativamente la mortalidad por cáncer de mama. La densidad mamaria incrementada disminuye la capacidad de los radiólogos para detectar el carcinoma de mama al enmascarar u ocultar lesiones sutiles, disminuyendo la eficacia de la mamografía. Mientras que la ecografía siempre ha sido la modalidad complementaria para la obtención de imágenes de la mama densa, la resonancia magnética y la tomosíntesis, también se puede utilizar¹².

La densidad mamográfica se ha estudiado como riesgo independiente para el tumor maligno de mama, teniendo las mujeres con senos de alta densidad cuatro a seis veces más posibilidad de presentar cáncer de mama en relación con las de senos de baja densidad. Se han desarrollado diferentes sistemas de clasificación para categorizar la densidad mamaria; el primero lo constituyeron los patrones parenquimatosos de Wolfe: patrón N (mama grasa), P1 (densidades lineales en menos de un cuarto) y P2 (densidades lineales en más de un cuarto) y DY (“displasia” extensa de tejido fibroglandular)¹³.

El ACR BI-RADS Atlas 2013 (5ª versión) describe la densidad de la siguiente manera: (a) los senos son casi completamente grasos; (b) hay zonas dispersas de densidad fibroglandular; (c) los senos son heterogéneamente densos, pudiendo ocultar pequeñas masas y (d) los

senos son extremadamente densos, reduciendo la sensibilidad de la mamografía. La inclusión de información sobre la densidad mamaria en los informes mamográficos mejora la comprensión del médico sobre la mama de cada paciente. riesgo de cáncer y la sensibilidad de la mamografía para ese paciente¹⁴.

Se ha informado que la densidad mamaria aumenta después del tratamiento hormonal con estrógenos y progestágenos. Como reflejo típico de la vida reproductiva, la densidad mamográfica de las mamas varía entre los diferentes grupos de edad y, por lo general, disminuye con la edad. Las mujeres premenopáusicas más jóvenes muestran una mayor densidad mamaria que aquellas que han pasado por los cambios menopáusicos de la involución mamaria¹⁵. La densidad mamográfica de las mamas subyace a muchas diferencias internacionales en la prevalencia del cáncer de mama y se sabe que varía entre los diferentes grupos étnicos y regiones geográficas. El conocimiento relacionado con la densidad mamográfica de las mamas permite diseñar programas de detección eficiente¹⁶.

7. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

La densidad mamaria aumentada no es factor de riesgo para cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

Hipótesis alterna:

La densidad mamaria aumentada es factor de riesgo para cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

8. MATERIAL Y MÉTODO

- a. **Diseño del estudio:**
- b. Investigación analítica, observacional, retrospectivo de casos y controles.

Gr Y1 E1

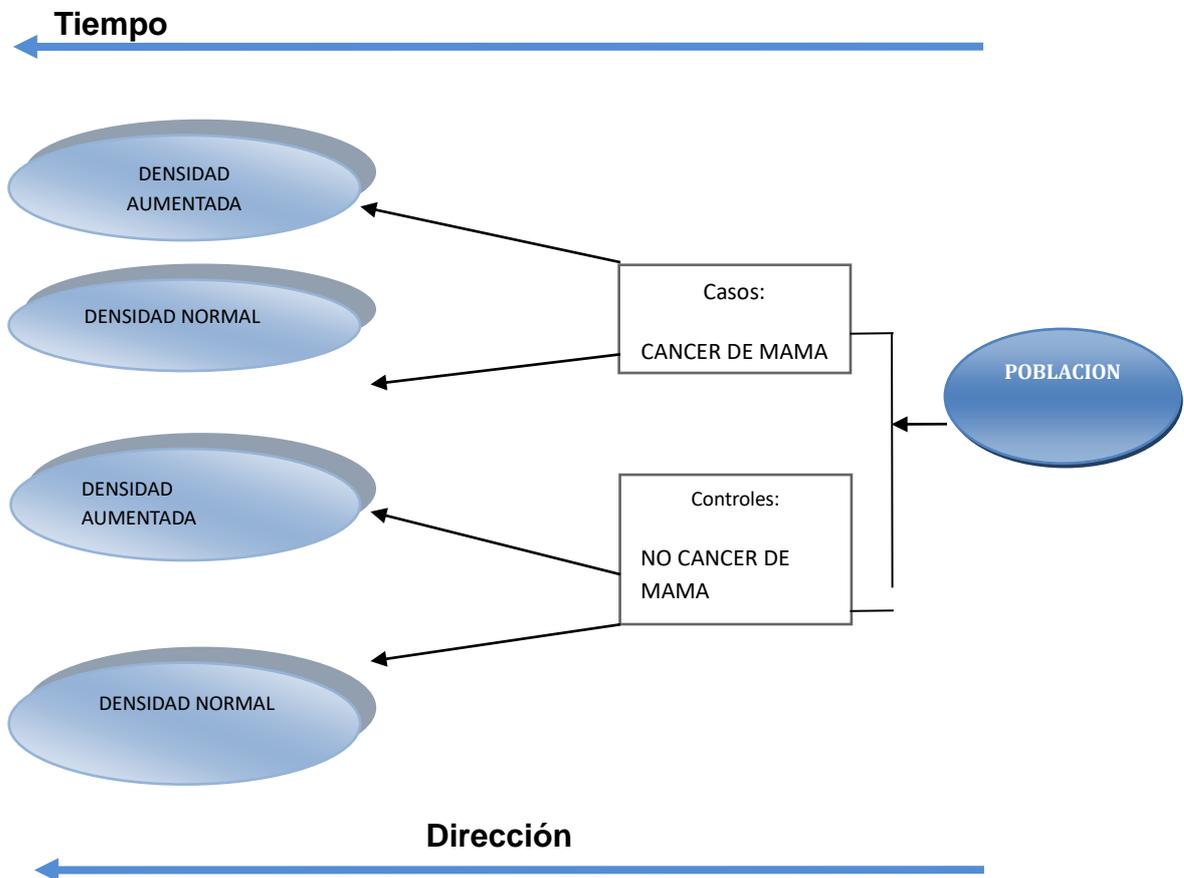
P

Gr Y2 E1

Leyenda:

- P : Población
- Y1 : Con cáncer de mama
- Y2 : Sin cáncer de mama
- E1 : Densidad mamaria aumentada

Esquema del estudio:



c. **La Población, la muestra y el muestreo**

La Población:

Población Universo: Pacientes mujeres con atención en el Hospital Belén de la ciudad de Trujillo, específicamente por el servicio de Ginecología en el periodo de 2015 – 2021..

Población de estudio: Va a estar conformada por las pacientes mujeres con atención en el servicio de ginecología del Hospital Belén de Trujillo, en el periodo de 2015 - 2021, estas pacientes cumplirán con los criterios de selección:

Criterios de Inclusión (Casos):

Pacientes mujeres que han sido diagnosticadas con cáncer de mama

Mayores de 30 años

Historias clínicas que presenten datos de necesidad y podamos definir las variables de estudio.

Criterios de Inclusión (Controles):

Pacientes mujeres que no han sido diagnosticadas con cáncer de mama

Mayores de 30 años

Historias clínicas que presente datos de necesidad y podamos definir las variables de estudio.

Criterios de Exclusión:

Pacientes mujeres que tiene como antecedente tener familiar de 1^{er} grado de consanguinidad que haya sido diagnosticado de cáncer de mama.

Pacientes nuliparas

Pacientes con cáncer de endometrio, cáncer de ovario,
cáncer de cérvix

Pacientes con menarquia temprana

Muestra y muestreo:

Unidad de Análisis: Cada paciente mujer que pase atención por el Hospital Belén de la ciudad de Trujillo, específicamente en el servicio de Ginecología en el periodo de 2015 – 2021.

Unidad de muestreo: se considerará como unidad de muestreo a cada historia clínica de paciente mujer que pase atención en el servicio de Ginecología del Hospital Belén de Trujillo, en el periodo de 2015 - 2021, y que ha cumplan con una serie de criterios de selección.

Tamaño muestral:

Formula¹⁸

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - PR) (r + 1)}{d^2 r}$$

En la ecuación se reemplaza con datos de leyenda:

$$PR = \frac{pr_2 + r pr_1}{1 + r} = \text{El promedio ponderado de } pr_1 \text{ y } pr_2$$

pr_1 = Proporción de los casos que han presentado el factor

pr_2 = Proporción de los controles que han presentado el factor

r = Razón de numero de los controles por cada caso

n = Número de casos

d = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 27 \% = 0.27$ según referencia bibliográfica¹⁷

$P_2 = 16\% = 0.16$ según referencia bibliográfica¹⁷

$R = 1$

$n = 98$ pacientes

(CASOS): Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama = 98

(CONTROLES): Mujeres sin diagnóstico de cáncer de mama = 98

Método para muestreo: Aplicaremos un muestreo de tipo aleatorio simple.

d. Definición Operacional de las Variables:

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Medición
Dependiente				
Cáncer de mama	Tumor maligno que se origina en las células del seno, estas células cancerosas pueden multiplicarse descontroladamente.	Tomaremos como referencia los hallazgos anatomopatológicos registrados en el reporte correspondiente tras la evaluación por el medico patólogo.	Informe anatomopatológico	Cualitativa
Independiente				
Densidad mamaria	Cantidad de tejido fibroglandular que puede proyectar la densidad en la mamografía, se obtiene por medio del informe y valoración	Escala de 4 grados 1) mayormente grasa (10%); 2) zonas de densidad fibroglandular dispersas (40%); 3) densas heterogénea (40%), y 4)	Informe de mamografía	Cualitativa

	mamográfica por radiólogo especializado.	extremadamente densas (10%). ⁵		
Intervinientes o confusoras				
Uso de ACO	Exposición a anticonceptivos orales	Consumo de anticonceptivos hormonales por vía oral	Indicacion medica	Cualitativa
Obesidad	Trastorno metabólico nutricional	Índice de masa corporal mayor a 30	IMC>30	Cualitativa
Multiparidad	Condición de paridad	Paciente con antecedente de mas de 2 partos	>de 2 partos	Cualitativa
Terapia de reemplazo hormonal	Terapia hormonal	Recibe tratamiento por más de 5 años con estrógenos y progestágenos	Indicacion medica	Cualitativa

Densidad mamaria aumentada: Cantidad de tejido fibroglandular que puede proyectar la densidad en la mamografía, se obtiene por medio del informe y valoración mamográfica por radiólogo especializado. Se basa en una escala de 4 grados.⁵

Cáncer de mama: Se medirá de forma cualitativa y se definirá si presenta resultado anatomopatológico compatible con neoplasia maligna de glándulas mamarias. se incluirá su estadio para relacionarlo con la variable independiente, se utilizará la clasificación TNM según la UICC (Union for International Cancer Company). Todos estos datos se obtendrán de la historia clínica⁶.

e. Procedimientos y técnicas:

Ingresarán al estudio las pacientes mujeres atendidas en el Hospital Belen de Trujillo de la ciudad de Trujillo, específicamente por el servicio de Ginecología en el periodo de 2015 - 2021. Las pacientes de la investigación deberán presentar los criterios de selección.

1. Solicitaremos la autorización que corresponda para la ejecución del proyecto.
2. Se tomarán las historia de las mujeres que presenten los criterios de selección y definición de variables; pertenesciendo a los casos o controles y ejecutaremos un muestreo simple aleatorio.
3. Paso seguido recolectaremos todo dato que nos sirva para definir a nuestras variables correspondientes, particularmente el grado de densidad mamaria registrado en el informe de la mamografía; dichos datos se incorporarán una ficha, la cual adjuntamos como Anexo 1.
4. Posteriormente seguiremos aplicando la misma técnica para recolectar datos hasta poder llegar a los tamaños muestrales de los grupos de casos y de controles que hemos descrito anteriormente. Se analizará la información por medio del programa Epidat 3.2.

f. Plan de Análisis de datos:

Estadística descriptiva:

Obtendremos datos como la distribución de frecuencia en ambos grupos de estudio ya que está conformada por variable cualitativa. Del mismo modo obtendremos medidas de dispersión y tendencia central en los casos en que nuestra variable tenga una escala de medición cuantitativa. Se presentaran los resultados en gráficos y tablas.

Estadística analítica:

En la parte analítica del análisis usaremos la prueba chi-cuadrado para identificar asociación, la cual será significativa si hay una probabilidad de

error menor del 5%. Se ejecutará regresión logística considerando también las variables intervinientes.

Estadígrafo de estudio:

Al ser nuestra investigación retrospectiva de casos y controles, obtendremos el valor OR (Odds Ratio) para densidad mamaria aumentada como asociación al cáncer de mama. El intervalo de confianza correspondiente se calculará al 95%.

g. Aspectos Éticos:

Nuestra investigación tendrá la autorización del comité de Investigación de donde se va a desarrollar (Hospital Belén de Trujillo). Del mismo modo se contará con la aprobación de la Universidad Privada Antenor Orrego. Al ser una investigación retrospectiva de casos y controles se tomará información de historias clínicas teniendo como base y norma la declaración de Helsinki II¹⁹ y la ley general de salud²⁰.

9. CRONOGRAMA DEL PROYECTO:

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo					
			ENE - JUN 2021					
			1m	2m	3m	4m	5m	6m
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR	X	X				
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR			X	X		
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR ASESOR					X	X
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO						X
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR						X
DURACIÓN DEL PROYECTO			1	2	3	4	5	6
PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES								

10. PRESUPUESTO:

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
1.4.4.002	Papel bond a4	1000	0.01	100
1.4.4.002	Lapices	5	2	10
1.4.4.002	Resaltadores	3	10	30
1.4.4.002	Correctores	3	7	21
1.4.4.002	CD	10	3	30
1.4.4.002	Archivadores	10	3	30
1.4.4.002	Perforador	1	4	4
1.4.4.002	Sujetadores	1 caja	5	5
Servicios				
1.5.6.030	Internet	100	2	200
1.5.3.003	Pasajes	200	1	200
1.5.6.014	Encuadernados	10	12	120
1.5.6.004	Copias	300	0.1	30
1.5.6.023	Asesoría estadística	2	250	500
			TOTAL	1230

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Zendehdel M, Niakan B, Keshtkar A, Rafiei E, Salamat F. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. *Iran J Med Sci.* 2018;43(1):1–8.
- 2.-Desantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):439–448.
- 3.-Williams LJ, Fletcher E, Douglas A, et al. Retrospective cohort study of breast cancer incidence, health service use and outcomes in Europe: a study of feasibility. *Eur J Public Health.* 2018;28(2):327–332.
- 4.-Young E. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2020; 126 (21):13-17.
- 5.-Kerlikowske K. Combining quantitative and qualitative breast density measures to assess breast cancer risk. *Breast Cancer Research* 2017; 19:97.
- 6.-Wanders J. The combined effect of mammographic texture and density on breast cancer risk: a cohort study. *Breast Cancer Res.* 2018 May 2;20(1):36.
- 7.-Duffy S. Mammographic density and breast cancer risk in breast screening assessment cases and women with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018; 88: 48–56.
- 8.-Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- 9.-Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells,

signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* [Internet]. 2018;5(2):77-106

10.-Rahmati S. An evaluation of the risk factors of breast cancer in women in Ilam Province: a case–control study based on hospital. *Breast Cancer Manag.* 2020; 9(4): BMT49

11.-Jafarina B, Bahadorzai M, Delpisheh A, Sayehmiri K, Tavakoli M. Risk factors of breast cancer in Dezful City of Iran: a case–control study. *Tehran Univ. Med. J.* 74(2), 135–139 (2016).

12.-Rankatsing V, Van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EA, et al. The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2017; 141: 671–7.

13.-Posso M, Louro J, Sanchez M, et al. Mammographic breast density: How it affects performance indicators in screening programmes? *Eur J Radiol* 2019; 110:81–7.

14.-Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, et al. Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis for breast cancer screening: the Reggio Emilia tomosynthesis randomized trial. *Radiology* 2018;288: 375–85.

15.-Singh T, Khandelwal N, Singla V, et al. Breast density in screening mammography in Indian population-Is it different from western population? *Breast J* 2018; 24: 365–8.19.

16.-Salem C, Atallah D, Safi J, et al. Breast density and breast cancer incidence in the Lebanese population: results from a retrospective multicenter study. *Biomed Res Int* 2017;2017: 7594953.

17.-Attam A, Kaur N, Saha S, Bhargava S K. Mammographic density as a risk factor for breast cancer in a low risk population. *Indian J Cancer* 2008;45:50-3.

18.-Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2006.

19.-WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 28 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

20.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Peru :20 de julio de 1997.

12. ANEXOS

ANEXO Nº 01

Densidad mamaria aumentada como factor de riesgo para cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... Nº.....

DATOS GENERALES:

- Número de Historia Clínica: _____
- Edad: _____
- Procedencia: _____

VARIABLE DEPENDIENTE:

Cáncer de mama: Sí () No () fechas de resultado:

Estadio de cáncer:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Densidad mamaria: _____

Densidad mamaria aumentada: Si () No ()

VARIABLES INTERVINIENTES:

- Uso de ACO: SI () NO ()
- Multipara SI () NO ()
- Terapia de reemplazo hormonal SI () NO ()
- Obesidad SI () NO ()