

# Polimorfismos del receptor de estrógenos alfa y su asociación con la densidad mamaria

## Alpha estrogen receptor polymorphisms and their association with breast density

Sara Vega-García<sup>1</sup>, Renata Saucedo-García<sup>1</sup>, María de Lourdes Basurto-Acevedo<sup>1</sup>, Columba Vargas-Gutiérrez<sup>2</sup>, Rosa Elva Galván-Duarte,<sup>1</sup> Elba Reyes-Maldonado<sup>3</sup>, Uriban Israel Aguilar-Gallegos<sup>4</sup>, Francisco Avelar-Garnica<sup>2</sup> y María Eugenia Galván-Plata<sup>5</sup>

### Resumen

**Introducción:** en el desarrollo de cáncer de mama (CaMa), la exposición estrogénica y el aumento de la densidad mamaria (DM) son dos factores determinantes de riesgo.

**Objetivo:** identificar la asociación entre los polimorfismos Xbal y PvuII del receptor de estrógenos (ER-alfa) con la DM.

**Material y métodos:** estudio transversal que incluyó 225 pacientes de 40-65 años, sin datos evidentes de cáncer, que se realizaron mastografía de rutina en un departamento de radiología para diagnóstico precoz de CaMa. Se clasificaron en dos grupos: con presencia o ausencia de DM aumentada. Se les tomó muestra sanguínea para extraer DNA y determinar los polimorfismos Xbal y PvuII del gen ER-alfa.

**Resultados:** 19.1% tuvo peso normal, 37.7% sobrepeso y el 43.2% obesidad. En relación con la DM, 105 tuvieron mama densa (46.7%) y 120 mama no densa (53.3%). La frecuencia de mujeres con mama densa fue inferior en las mujeres posmenopáusicas. En cuanto al tipo de DM, no hubo diferencia significativa entre las frecuencias en los genotipos de PvuII y Xbal. La regresión logística mostró que solo la edad y el índice de masa corporal (IMC) fueron factores determinantes de la DM.

### Abstract

**Background:** In the development of breast cancer (BC), estrogen exposure and the increase in breast density (BD) are two determinant factors for BC risk.

**Objective:** To identify the relationship between the Xbal and PvuII polymorphisms in the estrogen receptor (ER-alpha) with BD.

**Material and methods:** Cross-sectional study which included 225 women, aged 40-65 years, without evident cancer data, who underwent routine mammography for early BC diagnosis in a radiology department. Two groups were formed: women with increased and with normal BD. Participants were genotyped for the Xbal and PvuII polymorphisms.

**Results:** 19.1% had normal weight, 37.7% overweight, and 43.2% were obese women. In relation to high-risk patterns, 105 women had increased BD and 120 had normal BD (53.3%). The frequency of women with increased BD was also lower in postmenopausal women. Regarding the type of BD, there was no statistically significant difference between frequencies of PvuII and Xbal genotypes. Logistic regression showed that only age and body mass index (BMI) were associated with BD.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas; <sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Radiología e Imagen; <sup>3</sup>Instituto Politécnico Nacional, Campus Zacatenco, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Morfología; <sup>4</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Servicio de Oncología Mamaria; <sup>5</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación, Investigadora Jubilada. Ciudad de México, México

### Correspondencia:

\*María de Lourdes Basurto Acevedo  
E-mail: lbasurtoa@yahoo.com

Fecha de recepción: 25/05/2019

Fecha de aceptado: 11/03/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000111

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 1:S13-20

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusiones:** los genotipos PvuII y XbaI del ER-alfa fueron similares entre las mujeres con mama densa y no densa; en contraste, otros factores se relacionaron con la DM (edad, IMC y estado menopáusico). Por ende, en la práctica clínica se debe enfatizar la relación del IMC con la DM, pues esta representa un factor de riesgo de CaMa.

**Palabras clave:** Densidad de la Mama; Receptores Estrogénicos; Obesidad; Menopausia

## Introducción

El cáncer de mamá es el cáncer más común en las mujeres de todo el mundo. En el 2018 se diagnosticaron 2.1 millones de casos nuevos en el mundo, lo cual representó la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres en más de 100 países.<sup>1</sup> En México, cada año se diagnostican entre 18 000 y 20 000 casos nuevos y se registran alrededor de 5600 fallecimientos.<sup>2</sup>

El desarrollo del cáncer de mama se ha asociado a diversos factores, como los genéticos, la densidad mamaria aumentada, la obesidad y el estímulo estrogénico.<sup>3</sup> La densidad mamaria representa la proporción del tejido fibroglandular de la mama y refleja en forma indirecta la actividad proliferativa.<sup>4</sup> Se ha señalado que el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mama densa es de cuatro a seis veces mayor que en mujeres con mama no densa y que la densidad mamaria elevada podría explicar hasta un tercio de los casos de cáncer de mama.<sup>5,6</sup> La densidad mamaria tiene un elevado componente genético del 60% y otros factores como el índice de masa corporal (IMC), la paridad, la edad, el tabaquismo y la actividad física son también sus determinantes.<sup>7,8</sup>

Los estrógenos, por medio de la unión con alta afinidad a su receptor (RE), estimulan el crecimiento y la maduración del tejido mamario.<sup>9</sup> Se han descrito dos tipos de RE, denominados RE-alfa y RE-beta. Ambos receptores pertenecen a la familia de receptores nucleares, los cuales son factores de transcripción que regulan la expresión génica de manera dependiente de su unión al ligando.<sup>10</sup> El RE-alfa se expresa principalmente en mama, ovario, útero, hígado, tejido adiposo y sistema cardiovascular; el REbeta en hueso, endotelio, corazón, pulmón, tracto urogenital, próstata, ovario y cerebro.<sup>11</sup>

El gen del RE-alfa se localiza en el cromosoma 6q25.1 y presenta varios sitios polimórficos de gran interés por su posible asociación con el cáncer de mama, entre los que se encuentran los polimorfismos de un solo nucleótido PvuII y XbaI, localizados en el intrón 1, separados por 45 pares de bases y con fuerte desequilibrio de ligamiento. El polimorfismo PvuII también se conoce

**Conclusion:** PvuII and XbaI ER-alpha genotypes were similar among women with dense and non-dense breasts; differently, other factors were associated with BD (age, BMI and menopausal status). Therefore, emphasis should be placed on clinical practice in the relationship between BMI and BD.

**Keywords:** Breast Density; Receptors, Estrogen; Obesity; Menopause

como c.454-397 TC, IVS1-397 T/C, o rs2234693, donde el alelo T y C son a menudo reportados como el alelo p y P, respectivamente, y el XbaI como c.454-351AG, IVS1-351 A/G o rs9340799, donde el alelo A y G son reportados como el alelo x y X, respectivamente.<sup>12,13,14,15,16</sup> Las variaciones alélicas de estos dos polimorfismos del RE-alfa pueden modificar la expresión del RE o su capacidad de unión a los estrógenos. Por ejemplo, se ha demostrado que la presencia del alelo x aumenta la actividad estrogénica, en comparación con el alelo X.<sup>17</sup> Se ha propuesto además que la respuesta puede variar en los diferentes tejidos estrogénoddependientes.<sup>17</sup>

Los estrógenos pueden estimular la proliferación de las células epiteliales y estromales, lo que se identifica en el mamograma como mayor densidad, la cual se considera un factor de riesgo de cáncer de mama. A su vez, se ha investigado la relación entre los polimorfismos PvuII y XbaI del RE-alfa y la densidad mamaria; sin embargo, los resultados obtenidos en diversos estudios han sido discordantes, entre varios factores, como la etnicidad.<sup>18,19,20,21,22</sup> En México, Murillo, *et al.* realizaron un estudio que no mostró la relación entre las variantes alélicas del RE-alfa y la densidad mamaria.<sup>18</sup> En este trabajo, el tamaño de muestra fue limitado, pues se estudiaron 87 mujeres y no se evaluó el estado menopáusico, que, se conoce, está en relación con la densidad mamaria.

Puesto que el factor herencia es relevante en la densidad mamaria, el principal objetivo del estudio fue identificar la asociación entre los polimorfismos XbaI y PvuII del RE-alfa y la densidad mamaria. Los objetivos secundarios fueron establecer la relación de la densidad mamaria con otros factores de riesgo, como el estado menopáusico y el IMC.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal comparativo en 225 mujeres aparentemente sanas, que acudieron al Departamento de Radiología e Imagen del Hospital de

Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI a realizarse un estudio de mastografía de tamizaje y aceptaron participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social con registro R-2008-3601-3. Todas las participantes fueron informadas y firmaron la correspondiente carta de consentimiento informado.

Se realizó un examen físico completo. Para la medición del peso y de la talla se les solicitó vestir ropa ligera y no usar zapatos. Se utilizó una báscula y estadiómetro *Bame* con una escala de precisión de 0.5 kg. El IMC se calculó como el peso (kg) dividido entre la altura (m<sup>2</sup>). Se midió la circunferencia de cintura en el punto medio entre el borde superior de la cresta iliaca y el reborde de la última costilla. Se excluyeron del estudio las mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama, las embarazadas o aquellas a las que se les administraba terapia hormonal.

### **Mastografía**

La mastografía se efectuó con el equipo digital *General Electric Senographe 2000D* y se tomaron las proyecciones craneocaudales y oblicuo-mediolaterales de cada mama. Se evaluaron las imágenes con el sistema CAD (diagnóstico asistido por computadora), se recrearon mediante su impresión en un equipo *Drystar 4500 M*, en la película *Dry Medial Film* de 8 x 10 pulgadas y se obtuvieron al menos cuatro filmes por paciente. Un médico especialista en radiología evaluó la densidad mamaria y realizó el diagnóstico mastográfico al clasificar las imágenes en mama densa y mama no densa, con base en los criterios BI-RADS edición 5, que a su vez tienen como base la clasificación de Wolfe.<sup>22</sup> Las categorías A y B se consideraron mama no densa y las categorías C y D, mama densa.

### **Extracción de DNA y genotipificación**

En condiciones de 10 horas de ayuno y en un horario entre las 8:00 y 9:00 AM se obtuvieron muestras de sangre venosa antecubital en un tubo con EDTA y en otro sin anticoagulante. De la muestra del tubo con EDTA se aisló el DNA con el kit *GFX Genomic Blood DNA Purification* (*Amersham Biosciences, NJ, USA*) y se siguieron las indicaciones del fabricante. El DNA obtenido se cuantificó en un espectrofotómetro *NanoDrop ND-1000* y se determinó la integridad del DNA por medio de geles de agarosa al 1.5%, teñidos con bromuro de etidio. Se realizó PCR utilizando la siguiente pareja de iniciadores: 5'-CTGCCACCCATCTG

TATCTTTTCCTATTCTCC-3'y5'-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA-3', con las siguientes condiciones de amplificación: cinco minutos a 94 °C, 35 ciclos de un minuto a 94 °C, un minuto a 62 °C, cuatro minutos a 72 °C y siete minutos a 72 °C. El producto obtenido (1.3 kb) se verificó por electroforesis en geles de agarosa al 1.5% y se sometió a restricción enzimática con las endonucleasas *PvuII* y *XbaI* (*Roche Diagnostic Corporation, Mannheim, Germany*).

Los fragmentos de la digestión enzimática se visualizaron por medio de electroforesis con geles de agarosa al 1.5% teñidos con bromuro de etidio. Los polimorfismos *PvuII* y *XbaI* se genotipificaron como PP, Pp, pp y XX, Xx, xx, respectivamente, las letras mayúsculas representaron la ausencia de restricción y las minúsculas la presencia del sitio de restricción.

### **Determinación de estradiol**

La muestra sin anticoagulante se centrifugó a 3500 rpm durante 15 minutos para la obtención de suero, del cual se hicieron alícuotas que fueron congeladas a -70 °C hasta la medición del 17-beta estradiol, el cual se determinó mediante un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente en el analizador *Immulite 1000* de *Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (Los Angeles, CA, USA)*, empleando estuches comerciales de la misma marca. Los coeficientes de variación intra- e interensayo fueron 8.6 y 6.8%, respectivamente, con sensibilidad analítica de 15 pg/mL.

### **Análisis estadístico**

Los datos se indicaron con media  $\pm$  DE. Se determinó el equilibrio de HardyWeinberg, el D de Lewontin y el coeficiente del desequilibrio de ligamiento entre las dos variantes evaluadas con el programa *Haploview*. Para determinar si la proporción de polimorfismos *PvuII* y *XbaI* era diferente entre las mujeres con mama densa y no densa se utilizó la prueba chi cuadrada. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar los determinantes de la densidad mamaria. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico *SPSS*, versión 20.0. Se estableció una significación estadística de  $p < 0.05$ .

### **Resultados**

Las principales características de las participantes se muestran en el cuadro I. El rango de edad de las participantes fue de 40 a 65 años. El 19.1% tenía peso

**Cuadro I.** Características generales de la población en estudio

Variable	Media ± DE	
Edad (en años)	49.3 ± 5.8	
Talla (en cm)	1.5 ± 0.04	
Peso (en kg)	69.2 ± 11.9	
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	29.1 ± 4.8	
Perímetro de cintura (en cm)	87.9 ± 10.4	
Menarca (en años)	12.4 ± 1.4	
Número de embarazos a término	2.0 ± 1.4	
Edad en la primera gestación (en años)	23.2 ± 5.9	
	<b>n</b>	<b>%</b>
Lactancia		
No	57	24.5
Sí	176	75.5
Tabaquismo		
No	160	71.11
Previo	21	9.33
Actual	44	19.56

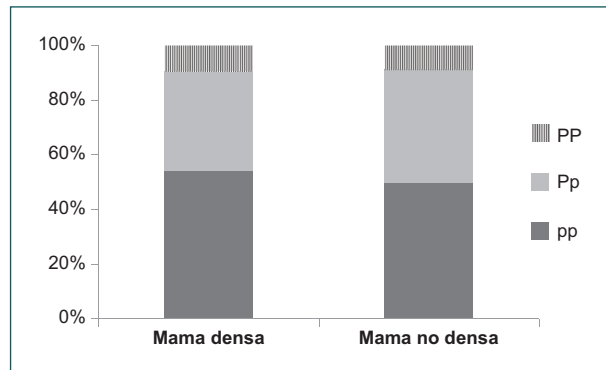
DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

normal, el 37.7% sobrepeso y el 43.2% obesidad. En relación con la densidad mamaria, 105 mujeres presentaron mama densa (46.7%) y 120 mama no densa (53.3%).

Las participantes fueron clasificadas en relación con el estado menopáusico y no se encontró diferencia en la adiposidad total evaluada por el IMC; en contraste, la grasa abdominal determinada por el perímetro de la cintura fue superior en las mujeres en posmenopausia. Las mujeres posmenopáusicas exhibieron concentraciones séricas de estradiol inferiores y menor frecuencia de mama densa en comparación con las mujeres en premenopausia (Cuadro II).

En el grupo de mujeres premenopáusicas, se observó que las participantes con mama densa presentaron incremento del IMC sin diferencia significativa con respecto a las mujeres con mama no densa (29.1 ± 5.2 frente a 27.7 ± 4.1, NS); en contraste, se presentó un incremento del estradiol (105.5 ± 60.9 frente a 68.9 ± 31.8, *p* = 0.04). En el grupo de mujeres posmenopáusicas no se presentaron diferencias significativas en estas variables.

El análisis genotípico del polimorfismo Pvull en todas las participantes mostró que el 53.3% de las participantes eran homocigotas pp, el 37.4% heterocigotas y



**Figura 1.** Participantes con mama densa y no densa en relación con los genotipos de los polimorfismos Pvull (PP, Pp, o pp).

el 9.3% homocigotas PP. Del polimorfismo XbaI, el 60.0% de las participantes eran homocigotas xx, el 32.5% heterocigotas y el 7.5% homocigotas XX. Las variantes se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg y presentaron un elevado desequilibrio de ligamiento (*D'* 1.0 y *r*<sup>2</sup> 0.804).

En cuanto a los grupos por densidad mamaria, no se encontró diferencia significativa entre los genotipos de Pvull y XbaI (Fig. 1). En el grupo con mama densa la frecuencia alélica PP fue 9.4%, Pp 36.5% y pp 54.1%, y en el grupo con mama no densa PP 9.0%, Pp 41.0% y pp 50.0% (*p* = 0.765). La frecuencia alélica XX en el grupo de mama densa fue 8.3%, Xx 31.0% y xx 60.7%; en el grupo con mama no densa, la frecuencia de XX fue 7.0%, Xx 34.0% y xx 59.0% (*p* = 0.490) (Fig. 2).

Para evaluar el efecto de los diferentes factores como edad, peso, IMC, número de embarazos, lactancia, estado reproductivo, niveles estrogénicos y tabaquismo sobre la densidad mamaria se realizó un análisis de regresión logística y se encontró que la edad y el IMC fueron factores determinantes de la densidad mamaria (Cuadro III).

## Discusión

En el presente estudio no se encontró relación entre los polimorfismos Pvull y XbaI del ER-alfa y la densidad mamaria en mujeres mexicanas.

Los estrógenos se relacionan con el desarrollo de cáncer de mama por incrementar la proliferación celular en el tejido mamario; esta asociación se ha observado tanto en mujeres premenopáusicas, como en las mujeres posmenopáusicas.<sup>9</sup> La acción de los estrógenos se ejerce por la unión con sus receptores y en el

**Cuadro II.** Comparación de características antropométricas y estradiol entre mujeres pre y posmenopáusicas

	Premenopausia (n = 113)		Posmenopausia (n = 112)		p
	Media ± DE		Media ± DE		
Edad (en años)	44.5 ± 3.0		53.5 ± 5.2		0.001
IMC	28.3 ± 4.5		29.9 ± 9.8		0.09
Perímetro de cintura (en cm)	84.6 ± 10.6		89.5 ± 9.9		0.003
Estradiol (en pg/mL)	96.1 ± 51.5		29.3 ± 19.4		0.02
	n	%	n	%	
Densidad mamaria					
Mama densa	58	51.3	47	42.0	0.04
Mama no densa	55	48.7	65	58.0	

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

**Cuadro III.** Análisis de regresión logística con densidad mamaria como variable dependiente

Variable	Beta	p
Edad	-0.168	0.036
IMC	-0.555	0.007
Peso	0.149	0.109
Edad en la primera gestación	-0.111	0.103
Número de gestaciones	-0.283	0.754
Lactancia	-0.796	0.845
Menarquia	0.266	0.304
Estado menopáusico	0.263	0.063
Estradiol	0.003	0.530
Tabaquismo	-1.177	0.087

IMC: índice de masa corporal.

caso del tejido mamario es el RE-alfa. En 1991 se describió por primera vez que el *locus* del gen de este receptor se asociaba al cáncer de mama y posteriormente se reportó que algunos polimorfismos del gen pueden modificar la acción estrogénica y tener un efecto sobre el riesgo de cáncer de mama.<sup>23</sup>

Los polimorfismos PvuII y XbaI se han estudiado en asociación con el riesgo de cáncer de mama.<sup>12,13,14,15,16</sup> En mujeres asiáticas, un estudio encontró un riesgo de 1.4 (intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 1.1-1.8) para el desarrollo de cáncer de mama en participantes con el genotipo pp del polimorfismo PvuII comparadas con el genotipo PP.<sup>16</sup> Este polimorfismo se ha asociado

también con el tiempo de supervivencia de cáncer de mama, grado de diferenciación y edad de aparición del cáncer.<sup>24,25,26</sup> En relación con el polimorfismo XbaI, en estudios en mujeres de Corea y de Noruega se encontró un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con el alelo x.<sup>12,13,14,15</sup> En contraste, otros estudios no han mostrado estas asociaciones. En un metaanálisis de 11 estudios, que incluyó a 10 300 mujeres con cáncer de mama y 16 620 controles, la variante P del polimorfismo PvuII disminuyó el riesgo de cáncer con una significación estadística límite, mientras que el polimorfismo XbaI no se asoció al riesgo de cáncer.<sup>14</sup> También existe controversia del efecto de dichos polimorfismos sobre la expresión del gen de RE-alfa, ya que en algunos estudios el alelo P del polimorfismo PvuII incrementó la transcripción del gen, en tanto que en otros son los alelos p y x los que se asociaron al incremento de la transcripción.<sup>27,28,29</sup>

En relación con la asociación entre los polimorfismos PvuII y XbaI y la densidad mamaria, que se considera un predictor independiente de cáncer de mama, los datos muestran más controversia. Crandall *et al.*, en un estudio realizado en 451 mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas, sin evidencia de cáncer de mama, encontraron asociación entre el polimorfismo PvuII y la densidad mamaria en mujeres blancas; el genotipo PP presentó mayor densidad mamaria que el genotipo Pp/pp, y en las mujeres chinas, japonesas y africanas no encontraron esta asociación.<sup>19</sup> Asimismo, no se encontró asociación del polimorfismo XbaI con la densidad mamaria en ningún grupo étnico.<sup>19</sup> En otro estudio realizado en población de Holanda, se encontró mayor densidad mamaria en mujeres con el genotipo Pp y pp

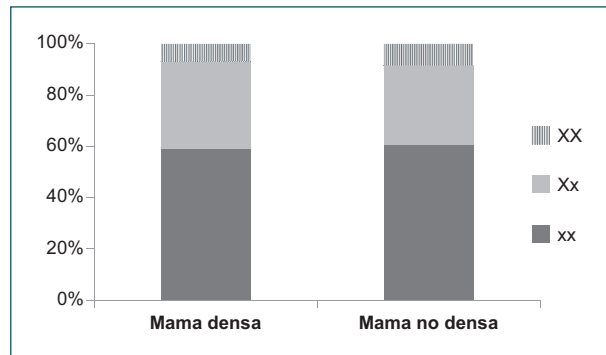
en comparación con el genotipo PP, así como en mujeres con el genotipo Xx y xx, en comparación con XX.<sup>21</sup> En contraste, en un estudio que incluyó 1413 mujeres posmenopáusicas del Reino Unido de  $65.2 \pm 5.7$  años, no se encontró asociación del polimorfismo Pvull con la densidad mamaria.<sup>18</sup>

Las frecuencias genotípicas de Pvull y Xbal en el presente estudio son similares a las observadas en otro estudio nacional de Murillo *et al.*, realizado en solo 87 participantes, y en el que no se encontró relación de los polimorfismos del RE-alfa con la densidad mamaria.<sup>18</sup> No obstante, en ese estudio se consideró la necesidad de realizar estudios con un tamaño de muestra mayor.

En el presente estudio se observó también que en las mujeres posmenopáusicas fue menor la frecuencia de mama densa. Existe una relación entre los niveles de estrógenos y la densidad mamaria, por lo que durante la menopausia la disminución en la producción de estrógenos se asocia con una menor densidad mamaria.<sup>30</sup> Sin embargo, la asociación entre la densidad mamaria y la concentración de estrógenos también es controversial y en varios estudios no se ha demostrado.

Por otra parte, se conoce que diversos factores como la edad, el peso, el estado menopáusico y la paridad son determinantes de la densidad mamaria.<sup>7,8</sup> En el presente estudio se encontró que la edad y el IMC se asociaban con la densidad mamaria. La relación entre IMC y densidad mamaria es compleja. La disminución de estrógenos en la menopausia puede conducir a una menor proporción del tejido fibroglandular. En la mujer posmenopáusica con mayor cantidad de tejido adiposo, en contraste, se presenta un incremento de la aromatización de estrógenos y, en consecuencia, una mayor exposición de estrógenos al tejido mamario.<sup>20,30</sup> Sin embargo, la densidad mamaria en mujeres pre- y posmenopáusicas también muestra una asociación inversa con el peso corporal, debido a una menor proporción del área de tejido denso observable en la mastografía.<sup>18,22</sup> Así, la gran variabilidad de las concentraciones de estrógenos y de los cambios en la cantidad y la distribución del tejido adiposo podrían explicar las diferencias en la densidad mamaria durante la etapa posmenopáusica.

El IMC y la densidad mamaria están relacionados entre sí de una forma compleja y a la vez son factores de riesgo probablemente independientes para cáncer de mama.<sup>21</sup> En el presente estudio se observó que 80.9% de las mujeres presentaban sobrepeso u obesidad, lo cual confirma, por una parte, la elevada



**Figura 2.** Distribución de los polimorfismos del gen Xbal (XX, Xx, xx) en participantes con mama densa y no densa.

frecuencia de obesidad en nuestro país y, por otra, sugiere que la población mexicana se encuentra ante un mayor riesgo de cáncer de mama.

No existe un estándar de medición de la densidad mamográfica.<sup>22</sup> Para el presente estudio se utilizaron en la definición de mama densa los criterios de Wolfe y BI-RADS. Existen varias clasificaciones de densidad mamaria, las cuales son subjetivas y se derivan de la clasificación de Wolfe.<sup>22</sup> La densidad mamaria con base en los criterios BI-RADS, edición 5, considera como mama densa las categorías C y D que incluyen la presencia de mamas heterogéneamente densas y mamas extremadamente densas. En las clasificaciones previas, se consideraba que estas categorías incluían densidad de más del 50%. En la última versión del BI-RADS se desaconseja la utilización de porcentajes y se considera más relevante identificar la posibilidad de que una lesión pueda estar oculta por el tejido denso.<sup>22</sup> Por otra parte, un estudio mamográfico es más confiable y reproducible cuando la interpretación se realiza por el mismo radiólogo, tal como sucedió para el presente estudio.

Una limitación de este estudio es la determinación cualitativa de la densidad mamaria; sin embargo, ese método ha sido utilizado en estudios previos y ha mostrado, tanto en la práctica clínica como en diferentes estudios, su asociación con el riesgo de cáncer de mama.<sup>31</sup> Otra limitación del estudio fue su diseño transversal, lo que impide demostrar una relación causal entre el IMC y la densidad mamaria; no obstante, esta asociación ha sido demostrada en otros estudios.<sup>31</sup> Por lo anterior, la adiposidad y sus índices pueden ser de más relevancia en la determinación del riesgo de cáncer de mama.

## Conclusión

En la población de este estudio, los genotipos PvuII y XbaI del ER-alfa no se asociaron con la densidad mamaria; en cambio, otros factores como la edad y el IMC mostraron relación. Por lo anterior, en la práctica clínica se debe ponderar la asociación entre el IMC y la densidad mamaria, porque esta es un factor asociado al cáncer de mama.

## Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes..

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Referencias

1. Bray G, 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.
2. Instituto Nacional de Cancerología. Registro de supervivientes de cáncer. México: INCan; 25 de agosto de 2016 [consultado el 5 de enero de 2017]. Disponible en <https://www.gob.mx/insalud/articulos/registro-de-supervivientes-de-cancer>
3. Tice J, Cummings S, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow W, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: Development and validation of a new predictive model. *Ann Int Med.* 2008;148(5):337.
4. Wolfe J. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *American J Roentgenol.* 1976;126(6):1130-7.
5. McCormack V. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevention.* 2006;15(6):1159-69.
6. Boyd N, Guo H, Martin L, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(3):227-36.
7. Martin L, Boyd N. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Research.* 2008;10(S1).
8. Grove J, Goodman M, Gilbert F, Mi M. Factors associated with mammographic pattern. *British J Radiol.* 1985;58(685):21-5.
9. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N England J Med.* 2001;344(4):276-85.
10. Enmark E, Gustafsson J. Oestrogen receptors – an overview. *J Int Med.* 1999;246(2):133-8.
11. Cahua-Pablo JÁ, Flores-Alfaro E, Cruz M. Receptor de estrógenos alfa en obesidad y diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(4):521-30.
12. Anderson T, Heimdal K, Skrede M, Tveit K, Berg K, Barresen A. Oestrogen receptor (ESR) polymorphisms and breast cancer susceptibility. *Hum Gen.* 1994;94(6):665-70.
13. Onland-Moret N, van Gils C, Roest M, Grobbee D, Peeters P. The estrogen receptor  $\alpha$  gene and breast cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control.* 2005;16(10):1195-202.
14. Li N, Dong J, Hu Z, Shen H, Dai M. Potentially functional polymorphisms in ESR1 and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;121(1):177-84.
15. Shin A, Kang D, Nishio H, Jin Lee M, Kyung Park S, Kim S, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;80(1):127-31.
16. Cai Q, Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Cheng JR, et al. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and risk of breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(9):853-9.
17. Schuit S, Oei H, Witterman J, Geurts C, van Meurs J, Nijhuis R, et al. Estrogen Receptor  $\alpha$  gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2004;291:2969-77.
18. Murillo-Ortiz B, PérezLuque EL, Malacara JM. Densidad mamaria y su asociación con el polimorfismo del gen del receptor de estrógenos alfa (ER $\alpha$ ) PvuII y XbaI. *Ginecol Obstet Mex.* 2005;73:229-33.
19. Warren R. Associations among mammographic density, circulating sex hormones, and polymorphisms in sex hormone metabolism genes in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.* 2006;15(8):1502-8.
20. Crandall C, Sehl M, Crawford S, Gold E, Habel L, Butler L, et al. Sex steroid metabolism polymorphisms and mammographic density in pre- and early perimenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2009;11(4)R51.
21. Van Duijnhoven F. Polymorphisms in the estrogen receptor gene and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(11):2655-60.
22. Carreira M, Estrada M. Mama densa, ¿qué debemos saber? Implicaciones en el cribado. *Radiología.* 2016;58(6):421-6.

23. Zuppan P, Hall JM, Lee MK, Ponglikitmongkol M, King MC. Possible linkage of the estrogen receptor gene to breast cancer in a family with late-onset disease. *Am J Hum Genet.* 1991;48(6):1065-8.
24. Gonzalez-Mancha R, Galan JJ, Crespo C, Iglesias-Perez L, Gonzalez-Perez A, Moron FJ, et al. Analysis of the ERalpha germline Pvull marker in breast cancer risk. *Med Sci Monit.* 2008;14:CR136-43.
25. Parl F, Cavener D, Dupont W. Genomic DNA analysis of the estrogen receptor gene in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1989;14(1):57-64.
26. Hill SM, Fuqua SA, Chamness GC, Greene GL, McGuire WL. Estrogen receptor expression in human breast cancer associated with an estrogen receptor gene restriction fragment length polymorphism. *Cancer Res.* 1989;49:145-8.
27. Herrington D, Howard T, Brosnihan K, McDonnell D, Li X, Hawkins G, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-Reactive Protein. *Circulation.* 2002;105(16):1879-82.
28. Schuit S. Estrogen receptor  $\alpha$  gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2004;291(24):2969.
29. Maruyama H, Toji H, Harrington C, Sasaki K, Izumi Y, Ohnuma T, et al. Lack of an association of estrogen receptor  $\alpha$  gene polymorphisms and transcriptional activity with Alzheimer disease. *Arch Neurology.* 2000;57(2):236.
30. Greendale G, Palla S, Ursin G, Laughlin G, Crandall C, Pike M, et al. The association of endogenous sex steroids and sex steroid binding proteins with mammographic density: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Am J Epidemiol.* 2005;162(9):826-34.
31. Gram I, Bremnes Y, Ursin G, Maskarinec G, Bjurstam N, Lund E. Percentage density, Wolfe's and Tabár's mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5) R854-61.

---

**Cómo citar este artículo:**

Vega-García S, Saucedo-García R, Basurto-Acevedo ML, Vargas-Gutiérrez C, Galván-Duarte RE, Reyes-Maldonado E *et al.* Polimorfismos del receptor de estrógenos alfa y su asociación con la densidad mamaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 1:S13-20.