

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA



TESIS DOCTORAL

***DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y CÁNCER DE MAMA
EN LA MENOPAUSIA***

AUTORA: MARÍA BORDÉS INFANTES

DIRECTORA: DRA. M^a TERESA CUSIDÓ GIMFERRER

TUTOR: DR. ANTONIO GIL MORENO

BARCELONA, 2015

A mis padres, porque os lo debo todo.
GRACIAS.

A mi hermano, por darme lecciones de vida con su ejemplo diario.

A mi marido, por su apoyo incondicional en todos mis proyectos.

Y a mis hijos, Julia y Álvaro porque sois el motor de mi vida. Gracias y perdón por el tiempo que os he robado.

AGRADECIMIENTOS

A Maite Cusidó por el impulso a estudiar y progresar, por su trabajo y organización. Por su ánimo y dedicación en este proyecto.

A Antonio Gil por su disponibilidad y cercanía, a pesar de que no haber iniciado este proyecto. Gracias por continuar con la gran labor del Profesor Jordi Xercavins.

A Nacho Rodríguez, nuestro estadístico, por estar siempre dispuesto a ayudar, por recordarme conceptos ya olvidados y por la amistad que tenemos. Gracias.

A Rafa Fábregas, por iniciar este proyecto conmigo y despertar mi interés en este campo, por sus enseñanzas, por su confianza y por estar siempre ahí.

A Fransesc Tresserra porque siempre me ha recibido con una sonrisa, por ser tan preciso y meticuloso. Es un placer poder contar contigo.

A Ricard Bernat y todo su equipo por hacer posible la recogida de datos y su ayuda.

A Patricia Montealegre por su confianza y apoyo.

A Juan Miguel por su apoyo diario y su comprensión. Y con él a todo mi equipo del Hospital Universitario Infanta Elena.

Por último y no menos importante a todas las personas que me crucé en el camino durante mi residencia. Desde los jefes, Dr. PN Barri, Dr. S Dexeus, Dr.R Labastida, Dr. J Mallafré hasta todos mis adjuntos, con especial cariño a Carmen Ara, hiciste que me dedicase a la Patología Mamaria. Mis resis, sin vosotros mi paso por aquí no habría sido el mismo. A mis matronas por toda vuestra sapiencia. Mis auxiliares, con especial mención a Ninu, por ser mi “madre” en esta etapa.

SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA	3
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.1.2. ONCOGÉNESIS MAMARIA	5
1.1.3. DISEMINACIÓN Y METÁSTASIS	10
1.1.4. HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	12
1.2. FACTORES DE RIESGO	16
1.2.1. FACTORES DE RIESGO NO HORMONALES	17
1.2.1.1. <i>NO MODIFICABLES</i>	17
1.2.1.2. <i>MODIFICABLES</i>	23
1.2.2. FACTORES DE RIESGO HORMONALES	25
1.2.2.1. <i>NO MODIFICABLES</i>	25
1.2.2.2. <i>MODIFICABLES</i>	26
1.2.3. FACTORES DE RIESGO NO CONCLUYENTES	30
1.3. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS	31
1.3.1. FACTORES CLÁSICOS	32
1.3.2. FACTORES BIOLÓGICOS Y MOLECULARES	41
1.4. PERFIL GENÉTICO	45
1.4.1. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA	45
1.4.2. FIRMAS GENÉTICAS	46
1.5. CÁNCER DE MAMA EN LA MENOPAUSIA	49
1.5.1. MENOPAUSIA	50
1.5.1.1. <i>DEFINICIÓN Y FISIOLOGÍA</i>	50
1.5.1.2. <i>REPERCUSIÓN A NIVEL HORMONAL</i>	51
1.5.1.3. <i>REPERCUSIÓN A NIVEL ÓSEO</i>	53
1.5.1.4. <i>TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)</i>	54
1.5.2. DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)	57

1.5.2.1. DEFINICIÓN Y MÉTODOS DE MEDICIÓN	57
1.5.2.2. FISIOPATOLOGÍA ÓSEA	59
1.5.2.3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA	62
1.5.2.4. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN	65
1.5.2.5. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS	68
1.5.3 CÁNCER DE MAMA EN MENOPAUSIA	75
1.5.3.1. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	75
1.5.3.2. TRATAMIENTO HORMONAL EN POSTMENOPAUSIA	77
1.5.3.3. IMPLICACIONES DE LOS BIFOSFONATOS Y VITAMINA D	82
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	85
3. OBJETIVOS	89
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	91
3.2 OBJETIVOS SEGUNDARIOS	91
4. MATERIAL Y MÉTODOS	93
4.1 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MENOPÁUSICAS CON Z-SCORE ELEVADO	95
4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	95
4.1.2. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	96
4.1.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	100
4.1.3.1 VARIABLE PRINCIPAL	100
4.1.3.2 VARIABLE PREDICTORA	100
4.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES Y FACTORES PRONÓSTICOS EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIDA POR Z-SCORE	101
4.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	101
4.2.2. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	103
4.2.3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	106
4.2.3.1. TAMAÑO TUMORAL	106

4.2.3.2. AFECTACIÓN GANGLIONAR	107
4.2.3.3. METÁSTASIS	108
4.2.3.4. FOCALIDAD	108
4.2.3.5. TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO	108
4.2.3.6. RECEPTORES HORMONALES y HER-2	109
4.2.3.7. Ki 67	110
4.2.3.8. CLASIFICACIÓN MOLECULAR	110
4.2.3.9. TIPO DE CIRUGÍA	111
4.2.3.10. TRATAMIENTO ADYUVANTE	111
4.2.3.11. TRATAMIENTO ÓSEO	112
4.2.4. OBTENCIÓN, SELECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	112
4.2.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD	116
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	117
5. RESULTADOS	119
5.1. RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MENOPÁUSICAS EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIDA POR Z-SCORE	121
5.1.1 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MENOPÁUSICAS CON DMO ELEVADA, Z-SCORE ≥ 2	121
5.1.2 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MENOPÁUSICAS CON DENSIDAD MINERAL ÓSEA BAJA Y NORMAL	124
5.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS TUMORES EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIDA POR Z-SCORE	126
5.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	126
5.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS	128
5.2.2.1. EDAD	128
5.2.2.2. TAMAÑO TUMORAL (pT)	130
5.2.2.3. AFECTACIÓN GANGLIONAR (pN)	132
5.2.2.4 METÁSTASIS	134

5.2.3. CARACTERÍSTICAS TUMORALES	136
5.2.3.1. FOCALIDAD TUMORAL	136
5.2.3.2. TIPO HISTOLÓGICO	137
5.2.3.4. GRADO HISTOLÓGICO	139
5.2.4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS	142
5.2.4.1. RECEPTORES ESTROGÉNICOS	142
5.2.4.2. RECEPTORES DE PROGESTERONA	142
5.2.4.3. HER-2	143
5.2.4.4. Ki 67	145
5.2.5. SUBTIPOS MOLECULARES	147
5.2.6. TRATAMIENTO QUIRÚGICO	151
5.2.7. TRATAMIENTO ADYUVANTE	154
5.2.7.1. RADIOTERAPIA	154
5.2.7.2. QUIMIOTERAPIA	155
5.2.7.3. HORMONOTERAPIA	157
5.2.8. PRONÓSTICO	160
5.2.8.1. RECIDIVAS	160
5.2.8.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL	163
5.2.8.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)	165
5.2.9. TRATAMIENTO ÓSEO	171
6.DISCUSIÓN	179
6.1. RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES MENOPÁUSICAS	182
6.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACION CON CÁNCER DE MAMA MENOPÁUSICO EN FUNCIÓN DE Z-SCORE	189
6.2.1. PREVALENCIA CÁNCER DE MAMA	189
6.2.2. PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS/ DMO ELEVADA	189
6.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS	190
6.3.1. EDAD	190

6.3.2. TAMAÑO TUMORAL	191
6.3.3. AFECTACIÓN GANGLIONAR	193
6.4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS	194
6.4.1. RECEPTORES ESTROGÉNICOS	194
6.4.2. RECEPTORES DE PROGESTERONA	196
6.4.3. ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR (KI 67)	197
6.5. SUBTIPOS MOLECULARES	198
6.6. PRONÓSTICO	199
7. CONCLUSIONES	203
8. BIBLIOGRAFÍA	207
9. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	229

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el tumor con mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años (29%, 15,5% y 40,8%) respectivamente, entre todos los tumores que afectan a la mujer. Así, según la última estadística publicada por el Globocan 2012 (Ferlay J et al., 2012), la incidencia para el cáncer de mama para todas las edades en España en el año 2012 fue de 25.215 casos/año. Lo que supuso 6.075 muertes/año y una prevalencia a 5 años de 104.210 casos (*Ilustración 1*).

La incidencia de cáncer en la mujer en España en 2012, fue algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la de los países más desarrollados. Siendo la tendencia a aumentar, excepto en las dos últimas décadas que vemos que se ha estabilizado (*Ilustración 2*).

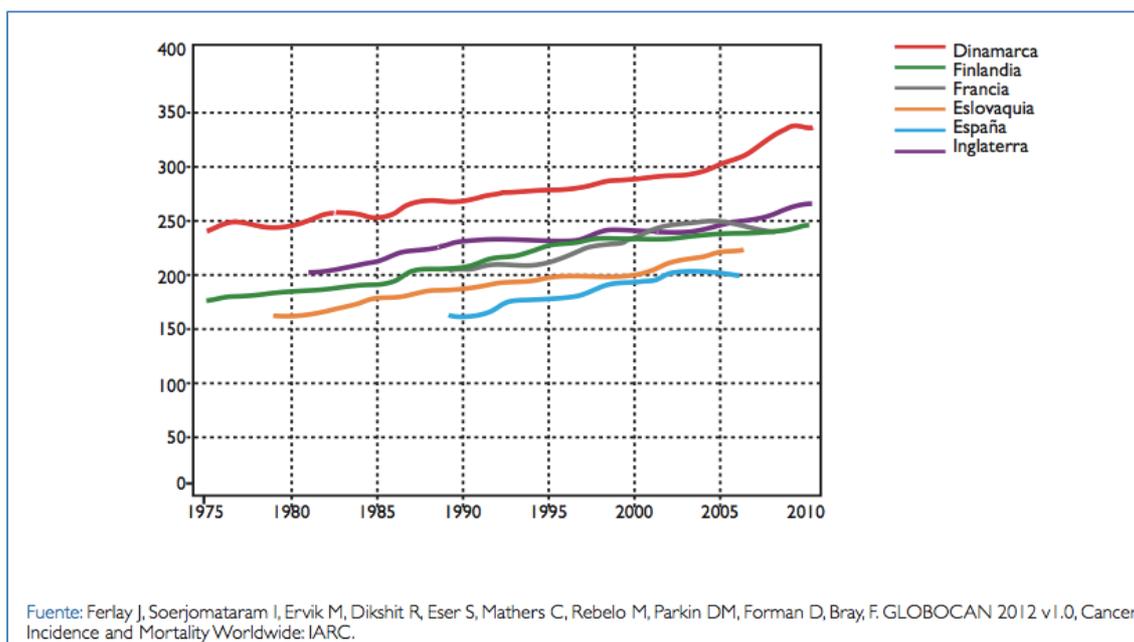


Ilustración 2. Incidencia de cáncer en España, 2012

Según el registro de incidencia del Globocan para cáncer mamario en la mujer, en todas las edades en España, para el año 2015 será de 26.282 casos nuevos (*Ilustración 3*).

En Europa, la incidencia aumentó considerablemente a partir de 1990 debido a los cambios reproductivos, uso de terapia hormonal sustitutiva y la introducción de programas de cribado poblacionales como la mamografía, que permitieron un diagnóstico precoz (Martínez – Alonso et al, 2010).

Posteriormente, a partir de la siguiente década ya se registró una disminución de su incidencia que se ha mantenido estable en el tiempo. Este dato se observó principalmente en pacientes postmenopáusicas, y podría atribuirse a la disminución del uso de terapia hormonal sustitutiva, tras la publicación de los resultados del estudio Women’s Health Initiative, y la implantación completa del screening poblacional. Sin embargo, el cáncer mamario sigue aumentando entre la población más joven (Pollán M et al, 2010).

Spain Breast				
Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		-	25215	-
	ages < 65	-	15625	-
	ages >= 65	-	9590	-
2015		-	26282	-
	ages < 65	-	16092	-
	ages >= 65	-	10190	-
	Demographic change	-	1067	-
	ages < 65	-	467	-
	ages >= 65	-	600	-

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 7.5.2015

Ilustración 3. Incidencia de cáncer de mama en España 2015.

La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4%). Cada año disponemos de mayor información para diagnosticar precozmente y tratar de forma más personalizada el cáncer de mama, lo que ha permitido que la supervivencia global a 5 años del diagnóstico sea del 82,5% en nuestro país (EUROCARE 4), por encima de la media europea y similar a los países con las mejores tasas de supervivencia.

Así, diversos estudios realizados en Europa y Estados Unidos concluyen que fue a partir del año 1990, cuando los países desarrollados comenzaron con la

implantación de programas poblacionales de cribado, lo que permitió un diagnóstico precoz. Esto sumado a las mejoras alcanzadas en el tratamiento en las últimas décadas, han sido las responsables de la reducción observada en la mortalidad por el cáncer de mama (Vidal L et al, 2010).

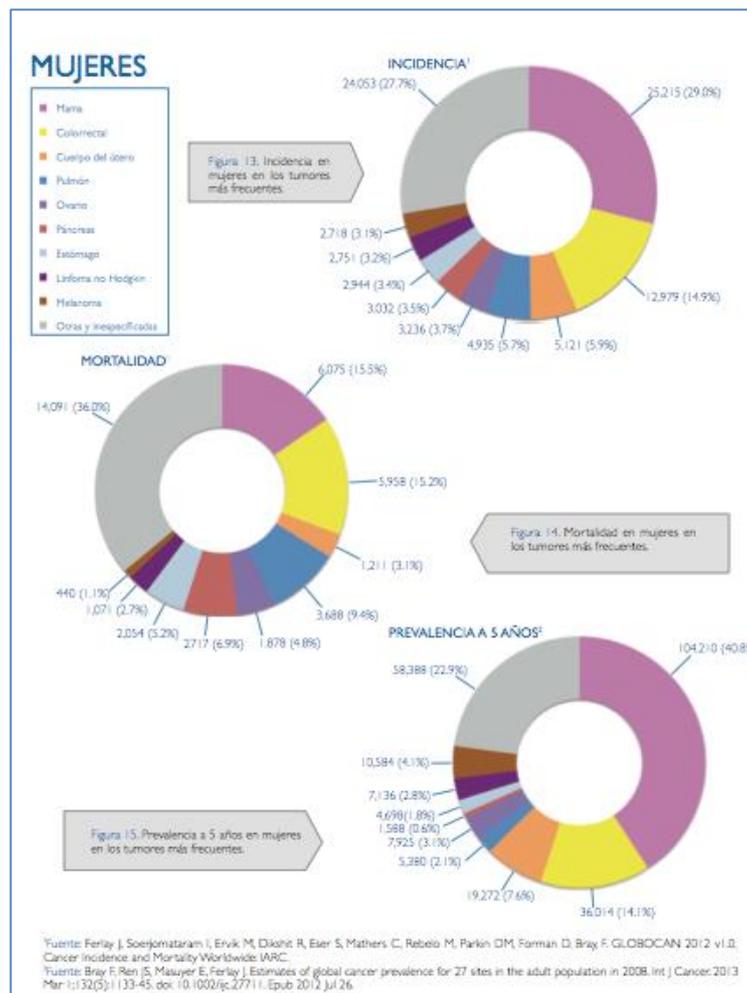


Ilustración 1. Prevalencia y mortalidad del cáncer en la mujer.

1.1.2. ONCOGÉNESIS MAMARIA

Para poder diagnosticar y sobretodo tratar el cáncer de mama, tenemos que entender cómo se desarrolla éste. De esta manera, podremos dirigir las distintas terapias a la diana dónde se origina el proceso tumoral.

La carcinogénesis es la mutación de una célula normal a una célula anormal, que no tiene capacidad de control sobre su replicación. Para que dicha transformación celular sea posible, necesitamos que ocurran dos fenómenos principales: que se produzca un daño o lesión en el ADN de la célula o que dicho ADN esté alterado por mutaciones hereditarias, que no permitan su auto-reparación o se reparen incorrectamente.

Las mutaciones en los genes pueden ser puntuales, por amplificación, delección o traslocación, interfiriendo en su capacidad de regulación de señales o codificando proteínas que emitan señales erróneas a la célula (*Ilustración 4*).

- **Activación de los oncogenes:** factores de crecimiento y sus receptores, c-myc; CDK-1; neu (Her2, Erb-B2).
- **Inactivación de genes supresores:** BRCA, PTEN, p53, APC, NF1, DCC, p16.
- **Alteración en los genes responsables de la estabilidad del genoma:** genes reguladores de la apoptosis (Bcl2, bad, bax, bak) o genes reparadores del ADN.

La combinación o no de estos fenómenos dará lugar a un fenotipo celular, que es el característico de las células cancerígenas:

- Capacidad de diferenciación aberrante
- Proliferación independiente de nutrientes y factores de crecimiento.
- Inmortalidad (escapan de la apoptosis celular)
- Capacidad para invadir tejidos vecinos y metastatizar a través del torrente sanguíneo y/o linfático hasta llegar a órganos a distancia.

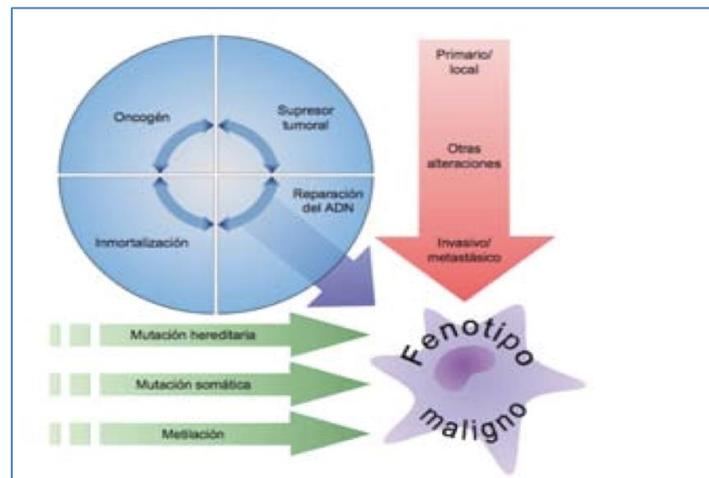


Ilustración 4. Mutaciones en ADN asociados a la carcinogénesis (Riley et al., 2009)

Clásicamente el cáncer ha sido considerado un desorden genético propiciado por las diferentes mutaciones, ya sean somáticas o hereditarias, sufridas por los genes responsables de mantener el ciclo celular. No obstante, hoy en día se sabe que la inestabilidad genómica juega un papel primordial en la oncogénesis mediada por mutaciones somáticas.

Existen numerosos mecanismos de reparación de ADN, así como de eliminación de las células mutadas, lo cual hace que sea poco probable, que el genoma de una célula pueda acumular con facilidad el número necesario de mutaciones, para adquirir un fenotipo cancerígeno como anteriormente hemos señalado.

Un papel muy importante en estos mecanismos de reparación del ciclo celular, lo juega la proteína p53 (“guardián del genoma”). Así resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. El gen p53 es un gen supresor tumoral que desempeña un papel importante en la apoptosis y control del ciclo celular. Un gen p53 defectuoso podría permitir que las células anormales proliferasen, dando como resultado un cáncer. Alrededor de un 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones en p53 (Kumar et al, 2009).

La p53 pertenece a una familia de factores de transcripción, a la cual pertenecen también p63 y p73, colaborando en una compleja red de interacciones que aún no

se conoce en su totalidad. Mientras que p53 es ubicuo (se expresa en todos los tejidos), p63 y p73 presentan especificidad tisular. Todas ellas presentan isoformas, algunas de las cuales funcionan como activadoras, mientras que otras funcionan como supresoras.

Actualmente se sabe, que además existen otros mecanismos no inherentes a las alteraciones en la secuencia primaria del ADN, sino que hay un conjunto de reacciones químicas en la actividad de los genes, que unido al *microambiente tumoral* (Hanahan et al , 2011) hace que no solo se desarrolle el cáncer, sino que éste sea capaz de invadir y metastatizar (*Ilustración 5*).

A ese conjunto de reacciones químicas y demás procesos que influyen en la alteración del genoma, se le conoce con el nombre de *epigenética*. En los últimos años, dos son los mecanismos epigenéticos más señalados en la regulación de la transcripción celular: *la metilación del ADN y las modificaciones químicas de las histonas* (Veeck J et al, 2010). De esta forma, la hipermetilación de un gen supresor, hará que éste no se exprese resultando una mayor activación del ciclo celular.

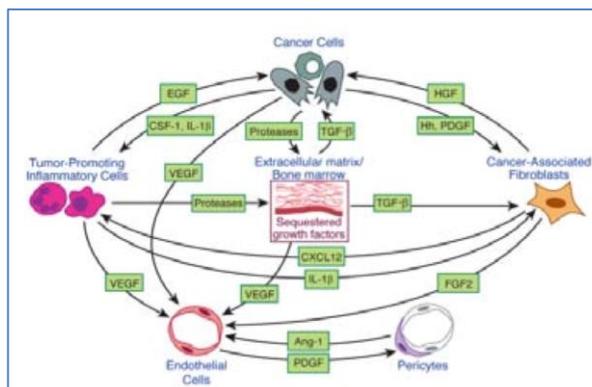


Ilustración 5. Microambiente tumoral (Hanahan D et al., 2011)

Recientemente se ha publicado un trabajo que identificó que la expresión alta de CD105 en el estroma tumoral mamario, específicamente en las células estromales con morfología “fibroblástica”, está asociada con la aparición de metástasis y con

menor supervivencia en los pacientes afectados de cáncer de mama (Chasseing N, 2015).

Aparte de las mutaciones puntuales que se pueden ir acumulando en el genoma humano a lo largo de la vida, existen *genes mutados en la línea germinal*, como el caso del **BRCA 1 y 2**, que predisponen a la persona a padecer un cáncer hereditario, en este caso de mama y/u ovario.

Por tanto, en 2011 se añadieron dos comportamientos más a las seis alteraciones esenciales que presentaba una célula tumoral, ya descritas por Hanahan en 2000:

1. Producción autosuficiente de señales de crecimiento.
2. Insensibilidad a los factores supresores de crecimiento.
3. Evasión de la apoptosis.
4. Capacidad replicativa ilimitada.
5. Inducción a la angiogénesis.
6. Capacidad de invadir tejidos y metastatizar a distancia.
7. Capacidad de reprogramar el metabolismo celular.
8. Capacidad de evitar su propia destrucción por parte del sistema inmunológico (Ilustración 6).

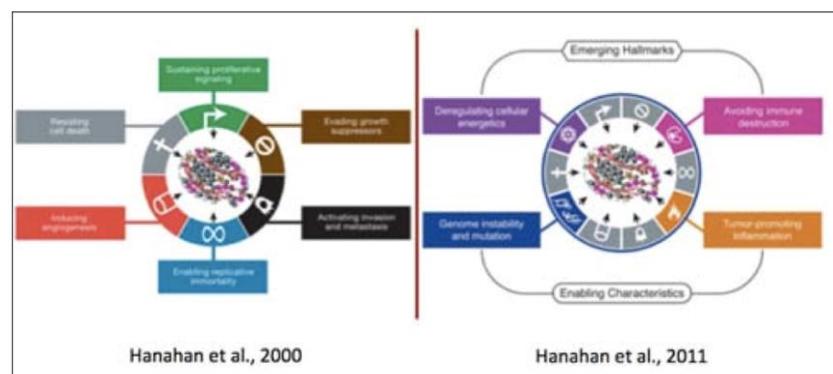


Ilustración 6. Bases de la carcinogénesis (modificado de Hanahan et al.)

Por último, mencionar a las *Stem Cells tumorales*, también implicadas en el proceso de carcinogénesis. Se trata de células con capacidad de auto-renovación constante

y diferenciación, pero que han perdido la capacidad de regulación del crecimiento, convirtiéndose así en proveedoras de nuevas células tumorales en el tejido ya afecto. Parece ser que se mantienen en estado quiescente, lo que explicaría su resistencia a tratamientos antineoplásicos y la recidiva tumoral (Talmadge JE et al, 2010).

1.1.3. DISEMINACIÓN Y METÁSTASIS

La diseminación metastásica es un proceso que conduce a las células del tumor primario tanto a migrar e infiltrar tejidos vecinos, como a formar focos tumorales secundarios a distancia. Esta evolución clínica, que se expresa como consecuencia de la historia natural del cáncer, es debido a la aparición de nuevas potencialidades en las células tumorales, que le confieren a un pequeño número de ellas una capacidad invasiva y metastásica. Esta diseminación es posible por múltiples factores entre los que destacan:

- Pérdida de cohesión intercelular, es el primer paso necesario para que se disemine un cáncer.
- Síntesis de enzimas proteolíticas, que por un efecto de degradación del ambiente celular contribuyen al desprendimiento de las células metastásicas.
- Motilidad celular y migración, de la cual están dotadas por poseer factores que estimulan esta propiedad: factor “scatter”, factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el activador de plasminógeno.
- Neovascularización o angiogénesis, que permita la circulación de dichas células.
- Resistencia a la “anoikis”. Se conoce así al tipo de apoptosis celular que presentan las células normales, epiteliales y endoteliales cuando pierden contacto con las proteínas de la matriz extracelular.
- Implantación de células tumorales en un sitio heterotópico.

Todo ello sumado a la ausencia de reconocimiento inmunitario por el sistema inmunológico, contribuyen a la formación de metástasis.

Un microambiente o “ecosistema permisivo” es necesario para la implantación de células tumorales en los órganos diana, ya que favorece la metástasis al suministrar un estroma determinado, sistemas adhesivos, factores de crecimiento y vascularización. Es importante señalar que la adquisición de la capacidad metastásica es precedida de cambios genéticos que hacen posible la adaptación de las células malignas a un nuevo microambiente (Arvelo F et al, 2001).

Hoy en día, sabemos que el cáncer de mama se trata de una enfermedad sistémica desde su inicio, ya que tumores pequeños y sin afectación axilar pueden producir metástasis a distancia. En esta hipótesis, se basa actualmente el tratamiento quimioterápico neoadyuvante, en subtipos moleculares determinados que presentan una mayor agresividad biológica.

La principal vía de diseminación en el cáncer de mama es la linfática, responsable de la recidiva local. Siendo las localizaciones más frecuentes, los ganglios axilares ipsilaterales, seguidos de los ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y por último los supraclaviculares (*Ilustración 7*).

Existe una relación entre el tamaño tumoral (T) y la presencia de metástasis ganglionares (Schairer C et al, 2004). Menos de un 5% de los tumores microinvasivos presentarán metástasis ganglionares al diagnóstico. Mientras que hasta un 45-50% en los tumores > 3cm, tendrán ganglios axilares afectados.

La vía hematogena sería la responsable de las metástasis a distancia, siendo los órganos diana: el hueso, hígado, pulmón y sistema nervioso central.

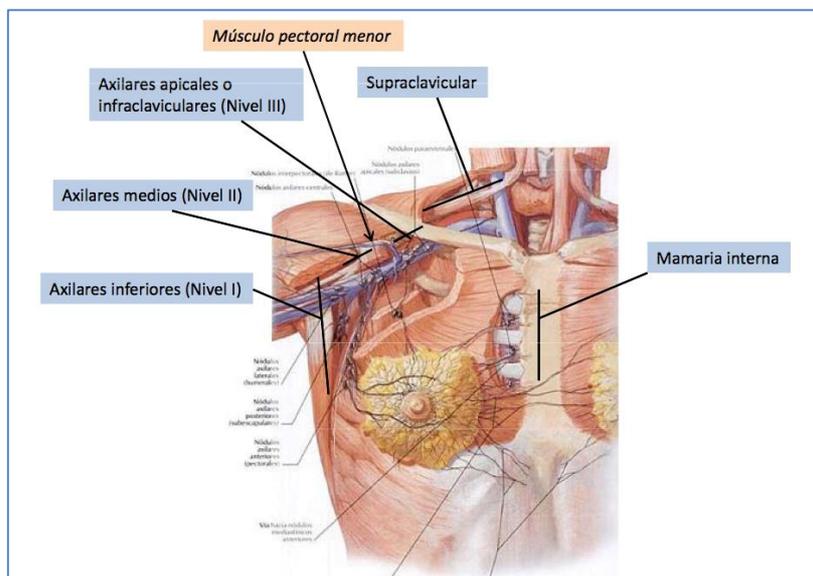


Ilustración 7. Drenaje linfático axilar en cáncer de mama.

1.1.4. HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Los cánceres infiltrante de mama pueden ser epiteliales, mesenquimáticos, mixtos, procesos linfoproliferativos o metástasis de tumores originados en otros órganos (Tavassoli FA et al., 2003; Tresserra F et al., 2008).

A. TUMORES EPITELIALES

Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

Es el tipo histológico más frecuente (70% del total de cánceres de mama). Se caracteriza por una proliferación celular que en mayor o menor proporción forma túbulos rodeados por una sola hilera celular con distintos grados de atipia. Estos túbulos están desprovistos de membrana basal y de la capa de células mioepiteliales que se disponen entre las células epiteliales y la membrana basal en los conductos mamarios normales (*Ilustración 8*).

En la clasificación de la OMS de 2012, el CDI pasa a denominarse *carcinoma infiltrante de tipo no especificado* y se define como un grupo heterogéneo de tumores en los que no se cumplen todos los criterios para incluirlos en una variedad histológica determinada. Se incluyen el *carcinoma pleomórfico*, el

carcinoma con células estromales gigantes de tipo osteoclastico, el carcinoma con características coriocarcinomas, y el carcinoma con hallazgos melanóticos.

Su pronóstico es grado dependiente en el 70% de los casos.

Y en muchas ocasiones se asocia a carcinoma intraductal o “*in situ*” (CDIS).

Órganos diana: pulmón, hígado y cerebro.

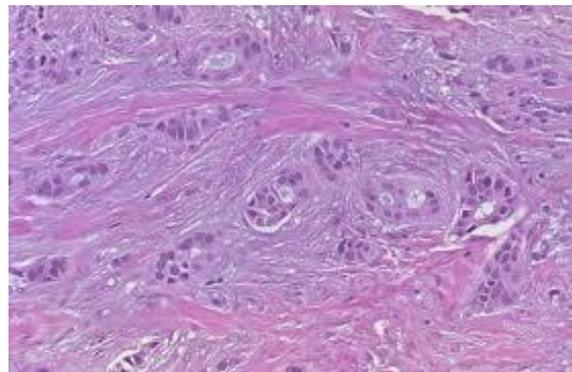


Ilustración 8. Carcinoma ductal infiltrante

Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)

Es el segundo tipo histológico en frecuencia (10%) y en muchas ocasiones se presenta de forma multicéntrica y bilateral. Se caracteriza por una proliferación de células pequeñas, con núcleo redondo y que se disponen en fila india y rodeando de forma concéntrica a conductos mamarios conservados (*Ilustración 9*). No expresa E-cadherina.

Según el patrón arquitectural se clasifica principalmente en sólido, clásico, pleomórfico y alveolar. Siendo los dos primeros de peor pronóstico que el último.

Presenta dificultades en el momento de diagnóstico al tratarse de células aisladas. Clínicamente se suele presentar como una placa palpable y radiológicamente, aparece como una distorsión arquitectural en la mamografía. Frecuentemente aparece asociado a carcinoma lobulillar in situ (CLIS).

Órganos diana: hueso, A. gastrointestinal, útero, ovario, meninges y serosas.

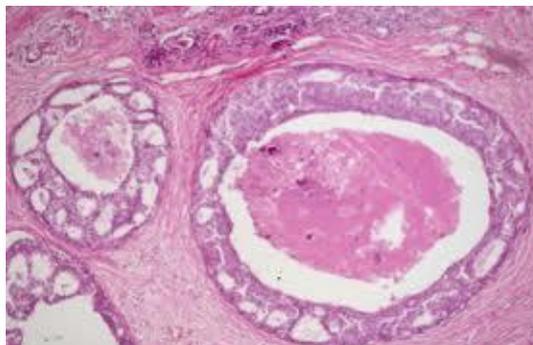


Ilustración 9. Carcinoma lobulillar infiltrante.

Variedades menos frecuentes

Carcinoma tubular infiltrante:

Variedad histológica de excelente pronóstico. Más del 90% de la tumoración forma túbulos, muchos de ellos adoptando forma de lágrima. Muy frecuentemente presentan calcificaciones. Se ha de realizar el diagnóstico diferencial con la lesión ductal esclerosante, para lo cual es de ayuda la inmunohistoquímica que pone de manifiesto la ausencia de células mioepiteliales en el tumor tubular, mediante la actina muscular lisa, la proteína S-100, la p63, la miosina de cadena pesada de músculo liso, la calpotonina y la citoqueratina 5.

Carcinoma papilar infiltrante:

Suponen un 2% del total de los carcinomas infiltrantes. Son tumores bien circunscritos en los que se observa un crecimiento papilar atípico en el interior de un conducto dilatado y la presencia de túbulos y pequeños nidos de células que infiltran la pared del mismo y del estroma circundante.

Suele infiltrar como el ductal infiltrante. A veces es muy difícil el diagnóstico diferencial con la variante in situ.

Carcinoma medular :

Suponen el 1% de los carcinomas infiltrantes. Es una lesión circunscrita constituida por células con crecimiento sólido y alta atipia celular. Su pronóstico es bueno, pero su diagnóstico requiere aplicar unos criterios muy estrictos para diferenciarlo del CDI de alto grado. Estos criterios son: patrón de crecimiento sincitial en más de un 75% del tumor, ausencia de estructuras glandulares, infiltrado linfoplasmocitario moderado o severo distribuido de forma difusa,

pleomorfismo nuclear moderado/severo y márgenes circunscritos. Estos hallazgos histo-morfológicos coinciden con el patrón descrito en el carcinoma *basal like*.

La presencia de CDIS o focos de necrosis debe hacer pensar en un CDI de alto grado.

Representan la mayoría de los cánceres con mutación BRCA-1. Pero sólo el 13% de los cánceres medulares son BRCA 1.

Radiológicamente se presentan bien definidos, no siendo a veces categorías BIRADS sospechosas.

Carcinoma micropapilar infiltrante:

Existen dos variedades: la pura (2% del total de infiltrantes) y la mixta (componente focal en el 5% de todos los carcinomas). Se caracteriza por presentar pequeñas mórulas con luces y borde serrado (polaridad invertida). Muestra una gran tendencia a invadir vasos linfáticos y diseminarse a los ganglios en cuyo caso el número de ganglios afectos es mayor que los afectados en los CDI convencionales. Presenta una gran tendencia a la recidiva.

Otros mucho menos frecuentes: carcinoma cribiforme infiltrante; carcinoma productor de mucina; carcinoma neuroendocrino; carcinoma apocrino; carcinoma rico en lípidos; carcinoma metaplásico; carcinoma secretor; carcinoma adenoide quístico; carcinoma de células claras; carcinoma sebáceo.

B. TUMORES MESENQUIMÁTICOS

Dentro de este grupo se incluyen a los angiosarcomas, liposarcomas, rhabdomyosarcoma, osteosarcomas y leiomyosarcomas.

C. TUMOR PHYLLODES MALIGNO

Es una lesión mixta, con un componente epitelial y otro estromal. Ésta última se puede diferenciar a fibrosarcoma habitualmente, siendo más rara la diferenciación a osteosarcomas, condrosarcoma, liposarcoma o rhabdomyosarcoma. En ocasiones,

puede malignizar el componente epitelial considerándose un carcinoma originado en un tumor Phyllodes.

D. PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS

Se pueden constituir en ganglios linfáticos intramamarios o ser una afectación secundaria de un proceso generalizado. La mayoría se trata de linfomas B, pero puede ser cualquier variante de procesos linfoproliferativos.

E. METÁSTASICOS

Como cualquier órgano, la mama puede presentar metástasis de tumores originados en otra localización. Las más frecuentes son las de los procesos linfoproliferativos, melanoma, pulmón, ovario, riñón y tiroides (Tresserra F et al., 2010).

1.2. FACTORES DE RIESGO

Se define como factor de riesgo toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona a padecer una enfermedad. Hay que diferenciarlos de los factores pronósticos, que son aquellos que predicen el curso de la enfermedad una vez que ya está presente. Sin embargo, hay factores de riesgo (edad, sexo, raza...) que cuando aparece la enfermedad son a su vez factores pronósticos, en nuestro caso un ejemplo claro es la edad de la paciente.

Para determinar el grado de asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad se utilizan diferentes parámetros, siendo los más utilizados:

- Riesgo relativo (RR): posibilidad que tiene una persona o un grupo de población con unas características epidemiológicas de persona, lugar y tiempo definidas, de ser afectado por la enfermedad (Singletary SE et al., 2003).
- Riesgo atribuible: es parte del riesgo individual que puede ser relacionado exclusivamente con el factor estudiado y no con otros.

Aunque son muchos los factores de riesgo conocidos y estudiados para el cáncer de mama, en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos (Lacey et al., 2009).

Los factores de riesgo más importantes, aquéllos que pueden aumentar sustancialmente su incidencia, son factores difícilmente modificables.

1.2.1. FACTORES DE RIESGO NO HORMONALES

1.2.1.1 NO MODIFICABLES

EDAD

Es el factor de riesgo más importante para el cáncer de mama. Su riesgo aumenta progresivamente con la edad, en especial a partir de los 50 años, siendo su pico máximo a los 70 años. La esperanza de vida actual en España para la mujer es de 85,4 años, lo cual supone un problema de salud muy relevante en el momento actual. De hecho, el cáncer de mama en la mujer anciana, se ha convertido en uno de los temas de mayor interés en las últimas reuniones nacionales de Patología Mamaria.

SEXO

El cáncer de mama es 100 veces más frecuente en la mujer que en el varón. Así en EEUU, la incidencia de cáncer de mama en la mujer al año asciende a 200.000, comparado con el varón que es aproximadamente de 2.000 casos anuales (Jemal et al., 2011).

RAZA

Aunque el cáncer de mama afecta a todas las razas, parece que la mayor tasa se encuentra entre mujeres de raza blanca. Así en el último registro de EEUU (SEER), la tasa de cáncer de mama diagnosticada por 100.000 mujeres, fue de 122 y 117 para raza blanca y negra respectivamente. Siendo los cánceres en la raza negra más avanzados loco-regionalmente (45% vs 35%) y con una mayor tasa de mortalidad (32 vs 22 muertes por 100.000 mujeres / año).

Muchas de estas diferencias étnicas en el cáncer de mama se atribuyen a los factores asociados con el estilo de vida (IMC, patrón reproductivo) y al acceso a los programas sanitarios, aunque obviamente los factores genéticos y/o biológicos pueden contribuir.

El cáncer de mama en mujeres menores de 40 años y triple negativo aparece más frecuentemente entre la población afroamericana que entre la raza blanca (Carey LA, et al., 2006).

TALLA

A mayor altura mayor riesgo de cáncer de mama tanto en premenopáusicas como postmenopáusicas (Lahmann PH et al., 2004). El mecanismo subyacente de esta asociación es desconocido, pero quizá refleja la influencia nutricional a la que se está expuesta durante la infancia y pubertad (Rittle R et al., 2013).

FACTORES DE RIESGO GENÉTICO

La carga genética es el factor de riesgo que más puede hacer elevar la probabilidad de padecer un cáncer de mama. En algunos casos el riesgo a padecer cáncer de mama puede ser cercano al 90%, aunque los porcentajes varían mucho según la población estudiada. Los factores hereditarios conocidos sólo explican el 50% de los cánceres de mama con agrupación familiar.

De manera que si el riesgo de cáncer de mama de una mujer de la población general, oscila en torno al 8% a lo largo de la vida, el riesgo aumenta hasta el 13,3% si tiene una hermana o madre afectas de dicho cáncer, y hasta un 21,1% en caso de tener dos familiares de primer grado afectas (King MC, et al., 2003).

Dicho autor y cols. estimaron que de todos los casos de cáncer de mama, un 70-75% corresponderían a casos esporádicos, un 15-20% a agregaciones familiares inespecíficas y un 5-10% a casos hereditarios. Se sabe que una historia familiar para cáncer de mama no implica siempre, la existencia de una mutación hereditaria de alta predisposición .

Además se sabe que la edad de presentación del cáncer, en el familiar de primer grado afecto, supone más riesgo en tanto que sea más precoz. Así el riesgo de padecer cáncer de mama es tres veces mayor si el diagnóstico fue antes de los 30 años [RR=3, IC 95% (1.8-4.9)], que si se presenta por encima de los 60 años, donde el riesgo disminuye a un 1,5.

Las mutaciones en los genes de alta predisposición al cáncer de mama y que son responsables de ese 5-10% de los cánceres heredofamiliares son (Walsh T et al., 2006) (Tabla 1):

GENES	SÍNDROME	TUMORES ASOCIADOS
BRCA 1 y/o BRCA2	Cáncer de mama y ovario hereditario	Mama, ovario, trompa Falopio, páncreas, próstata.
TP53	Li-Fraumeni	Mama, sarcoma partes blandas, osteosarcoma, leucemia, cerebro, suprarrenal, coroides, pulmón
PTEN	Cowden/ PTEN hamartoma	Mama, endometrio, tiroides, colon, riñón
CDH1	Cáncer hereditario gástrico difuso	Mama, estómago
STK11	Peutz-Jeghers	Mama, gastrointestinal, páncreas, pulmón, endometrio y ovario
GENES DE REPARACION (MSH2,MLH1,MSH6,PMS2)	Lynch	Colon, endometrio, ovario estómago

Tabla 1. Genes de alta predisposición para cáncer de mama.

La prevalencia de las mutaciones en los **genes BRCA-1 y 2** varían considerablemente entre las distintas áreas geográficas y etnias. Se han descrito mutaciones específicas en poblaciones de Islandia, Suecia, Noruega, Países Bajos, Alemania, Francia, España y países de Europa Central y del Este, así como en judíos Ashkenazi (Fackental JD et al., 2007).

La prevalencia de BRCA 1 (1-7%) y 2 (1-3%) son bajas en pacientes no seleccionadas. No así en las pacientes con historia familiar de cáncer de mama y/u ovario, edad precoz al diagnóstico, cáncer de mama en varón o múltiples cánceres diagnosticados en un mismo paciente (bilateral de mama o mama y ovario)(Ford D et al., 1998).

En España se estima que el riesgo de cáncer de mama es del 52% y del 47% para BRCA1 y BRCA2 respectivamente, IC 95%.

PATOLOGÍA MAMARIA PREVIA

Cáncer de mama infiltrante

Las pacientes diagnosticadas de un CDI y tratadas mediante cirugía conservadora, presentan hasta un 10% de riesgo de presentar un nuevo cáncer en la mama ya operada. También comporta un aumento de riesgo en la mama contralateral, aunque no justifica la mastectomía en ausencia de otros factores intercurrentes (Gordhirsch A et al., 2009).

En 2011, un estudio que incluyó a 340.000 mujeres con cáncer infiltrante de mama primario, tuvieron una incidencia de cáncer en la mama contralateral del 4% durante un seguimiento de 7 años y medio (Nichols HB et al., 2011). Este riesgo variaba según la edad y momento del diagnóstico, así como de los receptores hormonales (RH) del primer cáncer:

- Para mujeres con RH positivos en el primer cáncer: la tasa (por 100 mujeres/año) fue ligeramente mayor para mujeres diagnosticadas por debajo de los 30 años, comparadas con aquellas diagnosticadas con mayor edad (0,45 vs 0,25-0,37).
- Para mujeres con RH negativos en el primer cáncer: la tasa fue más alta entre mujeres menores de 30 años de edad al diagnóstico, comparada con aquellas que eran mayores de dicha edad (1,26 vs 0,85 para edades comprendidas entre 35 y 40 años; y 0,45 a 0,64 para las diagnosticadas por encima o igual a 40 años de edad).

Hiperplasia epitelial atípica (HEA) y CDIS

La clasificación de CDIS grado I, puede variar según los criterios que se utilicen. Así, según Page (Page DL et al., 1992), se precisa de la afectación completa de al menos dos conductos afectados por una proliferación citológica y

arquitectónicamente compatibles con CDIS, mientras que la definición de Tavassoli y Norris (Tavassoli FA et al., 1990), requiere de la participación de uno o más conductos con un diámetro mayor a 2mm. Esta circunstancia induce a controversia, porque un conducto afectado en más de 2 mm se consideraría CDIS por los criterios de Tavassoli y Norris, pero una hiperplasia epitelial atípica para Page.

En la clasificación convencional se pone de manifiesto la progresión lineal de las lesiones, de manera que de un epitelio normal se puede originar una hiperplasia intraductal, que evolucionaría a HEA, y ésta a CDIS Grado I, que evolucionaría a Grado II y éste a Grado III. Pero en la práctica clínica, esta progresión ocurre pocas veces.

Gracias a los estudios genético-moleculares, sabemos que el CDIS es un grupo heterogéneo con subtipos, al igual que el carcinoma invasor, con pronósticos diferentes (Clark SE et al., 2011).

Tanto las pacientes con HEA como con CDIS tienen más riesgo de desarrollar un cáncer contralateral (Adepoju LJ et al., 2006).

La presencia de los receptores de estrógeno (RE) varía entre las lesiones premalignas y preinvasoras. Y el riesgo de recurrencia varía en función de éstos (Roka S et al., 2004):

- HEA: siempre RE positivos.
- CDIS bajo grado: 75% son positivos.
- CDIS alto grado: 30 % son positivos.

Peor pronóstico en los CDIS con RE negativos.

No todos los CDIS tienen el mismo riesgo de recurrencia, para poder establecer un riesgo y por tanto un tratamiento individualizado, se utiliza el Índice de Vans Nuys del 2003 (*Tabla 2*).

PUNTOS	1	2	3
MARGEN LIBRE	>9MM	1-9MM	<1MM
HISTOLOGIA	BAJO GRADO SIN NECROSIS	BAJO GRADO CON NECROSIS	ALTO GRADO
EDAD	>60 AÑOS	40-60 AÑOS	<40 AÑOS
TAMAÑO	<16MM	16-40MM	>40MM
4-6	TUMORECTOMÍA		
7-9	TUMORECTOMÍA +RADIOTERAPIA		

Tabla 2. Índice de Vans Nuys

Carcinoma lobulillar in situ

Aumenta el riesgo relativo del orden de 5 a 8. El riesgo es mayor cuando se diagnostica en la premenopausia y es bilateral, siendo mayor en la mama donde se ha diagnosticado (Collins LC, et al., 2007).

Estas pacientes presentan un riesgo de 1%/año de desarrollar un carcinoma invasor. Por tanto, son candidatas a recibir un tratamiento de quimioprevención para disminuir el riesgo (Cohen, 2004), aunque si la paciente no quiere asumir el riesgo puede optar por la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata. Tavassoli clasifica las lesiones intraepiteliales lobulillares:

- LIN 1: hiperplasia lobulillar y CLIS grado I.
- LIN 2: CLIS con o sin necrosis, grado II
- LIN 3: CLIS pleomórfico, grado III. Precisa margen de seguridad, ya que se comporta como un CDIS.

En resumen, vemos que las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR de 1,5 a 2, mientras que las atípicas presentan un RR de 4 a 5. Persistiendo este riesgo 10 años, y siendo mayor cuando se diagnostica en la postmenopausia (Tabla 3).

ESTUDIO	Nº PACIENTES	RR DE CÁNCER MAMA	
		H. TÍPICA	H.ATÍPICA
Hartmann	707	1,88	4,24
Dupont	1925	1,9	5,3
Kabat	615	1,45	5,27
Nurses`Health	282	1,54	4,43

Tabla 3. Diferencias entre lesiones atípicas y típicas para riesgo de cáncer de mama.

DENSIDAD MAMARIA

La densidad mamaria refleja la cantidad relativa de tejido glandular y tejido conectivo frente al tejido adiposo. Es una medida de radiodensidad del tejido fibroglandular (McCormack VA et al., 2006).

Mujeres con tejido mamario denso desde el punto de vista mamográfico ($\geq 75\%$ del tejido mamario), tienen entre 4 a 5 veces más riesgo de presentar cáncer de mama en comparación con mujeres de igual edad y menor densidad mamaria. Sin embargo, la alta densidad mamaria no está relacionada con mayor mortalidad por cáncer de mama (Gierach GL et al., 2012). Tampoco parece estar asociada a tipos histológicos determinados (Yaghjyan L et al., 2011).

Aunque la densidad mamaria es un rasgo inherente a la persona, las hormonas exógenas pueden influir en ella (Irwin ML et al., 2007). Por ejemplo, la terapia hormonal sustitutiva aumenta la densidad mamaria, mientras que el tamoxifeno la disminuye (Mc Tiernan A et al., 2005).

Sin embargo, esta correlación no se ha demostrado con las hormonas endógenas.

1.2.1.2. MODIFICABLES

IRRADIACIÓN MAMARIA

Comporta un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama, cuando ésta no es a dosis diagnóstica (mamografía) sino terapéutica (radioterapia de tumores torácicos) y en edades tempranas. Siendo las edades más vulnerables entre los 10 y 14 años de edad, aunque es muy similar hasta los 45 años. Por encima de este rango de edad, no parece ser un factor de riesgo (Henderson TO et al., 2010).

El ejemplo clásico de irradiación terapéutica es la de la pared torácica tipo *mantle* que se aplicaba en el tratamiento de los linfomas de Hodgkin. Este riesgo es directamente proporcional a la dosis recibida, siendo su período de latencia de 5 años y manteniéndose en el tiempo durante 25 años (Travis LB et al., 2003).

ALCOHOL

El consumo de alcohol se asocia a un aumento leve y progresivo del riesgo de cáncer de mama.

En un meta-análisis de 110 estudios epidemiológicos mostraron una pequeña asociación pero estadísticamente significativa, entre el cáncer de mama en mujeres y el consumo de alcohol, con un RR=1,05; IC 95% (Bagnardi V et al., 2013).

TABACO

La relación entre el tabaquismo y el cáncer de mama es complicada de demostrar por la interacción de éste con el alcohol y la influencia hormonal endógena. Aunque hay diversos estudios al respecto, muchos sugieren un incremento del riesgo en fumadoras (Gaudet MM et al., 2013) y otros no han demostrado dicha relación (Al-Delaimy WK et al., 2004).

La magnitud del incremento de riesgo podría estar en relación a las diferencias entre el tabaco actual y el antiguo. En un estudio retrospectivo (Gaudet MM et al., 2013) donde se revisaron 73.388 mujeres, que incluían 3.721 con cáncer de mama invasivo, la incidencia de cáncer de mama era más alta en fumadoras que en mujeres que nunca habían fumado [HR de 1.24 para un IC del 95% (1.07-1.42)]. El riesgo en exfumadoras también era más alto que en no fumadoras [HR de 1.13 (1.06-1.21)]. Se excluyó como factor de confusión el consumo de alcohol.

Además, un meta-análisis de 14 estudios que incluyó 999.100 mujeres, demostró que fumar antes de la menarquia y antes del primer embarazo estaba asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, lo que sugería que el tabaco podría tener un papel relevante en el inicio del cáncer de mama.

TURNO TRABAJO DE NOCHE

Los trabajos con turnos de noche, están reconocidos por la International Agency for Research on Cancer and the World Health Organization (IARC/WHO) como un probable carcinógeno. Esto se demuestra en los siguientes estudios:

- Un meta-análisis de 2005 estudió la relación entre el turno de trabajo de noche y el riesgo de cáncer de mama, incluyendo 13 estudios sobre azafatas de avión y trabajadores en turnos nocturnos y se vio un riesgo

de cáncer de mama de 1,48 (IC 95% 1,36-1,61), siendo similar en ambos grupos de trabajadoras (Megdal SP et al., 2005).

- Un estudio en 2012 en enfermeras demostró que aquellas que trabajaban en los turnos después de medianoche tenían más riesgo de cáncer de mama [OR =1,8 IC 95% (1,2-2,8)] , siendo este riesgo mayor en las que hacían turnos de 24 h frente a rotatorios [OR=2,6 IC 95% (1,8-3,8)] (Hansen J et al, 2012).

Esta asociación podría estar relacionada con la exposición a luz nocturna, que produce supresión de melatonina por la hipófisis. Y niveles bajos de melatonina están asociados a un mayor riesgo de cáncer de mama (Schernhammer ES et al., 2008).

1.2.2. FACTORES DE RIESGO HORMONALES

Se sabe que los niveles de estrógenos endógenos elevados aumentan el riesgo de cáncer de mama, particularmente el de cánceres con receptores hormonales positivos, tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. Esta relación ha sido ampliamente estudiada y demostrada, sobre todo en menopausia (Farhat GN et al., 2011). De este principio surgió la hormonoterapia con los inhibidores de la aromatasa, para reducir los niveles de estrógenos circulantes.

En un estudio sobre los niveles de estrógenos endógenos en pacientes premenopáusicas, se observó que 634 mujeres desarrollaron cáncer de mama tanto antes como después de la menopausia, sin existir relación entre los niveles de estradiol, estrona ni estradiol libre en *fase folicular* y el cáncer invasivo de mama. Sin embargo, los niveles altos de *estradiol luteínico* sí presentaron una relación positiva con el cáncer de mama hormono-dependiente [OR=1,7 IC 95% (1,0-2,9)]. No así con la estrona en fase lútea, ni el estradiol libre, ni la progesterona (Fortner RT et al., 2013).

1.2.2.1. NO MODIFICABLES

MENARQUIA Y MENOPAUSIA

La menarquia precoz y la menopausia tardía aumentan el riesgo de cáncer de

mama, por el mayor tiempo de influjo estrogénico al que se somete al tejido mamario (Rittle R et al., 2013).

Este autor observó que mujeres con menarquia por encima de los 15 años de edad, eran menos propensas a desarrollar cáncer de mama hormono-dependiente, que las que la presentaban antes de los 13 años, (HR = 0,76; IC 95%). Y mujeres que tenían la menarquia después de los 15 años, también tenían un 16% menos de riesgo de cáncer de mama hormono-independiente.

El aumento de riesgo es leve, por cada año que se retrasa la menopausia aumenta el riesgo relativo en 1,028, y este aumento parece desaparecer con el tiempo.

HISTORIA REPRODUCTIVA

El embarazo a término en edades tempranas, es un factor protector frente al cáncer de mama, disminuyendo el riesgo cuanto mayor es el número de embarazos. Esto se debe a la proliferación y diferenciación del tejido mamario durante la gestación (Cnattingius S et al., 2005).

En las mujeres portadoras de mutación BRCA la gestación no parece tener un efecto protector tan marcado, lo que ha llevado a resultados divergentes en diferentes estudios (Milne RL et al., 2010; Lee E et al., 2008). Las pacientes portadoras de mutación BRCA-2 sufren un aumento de riesgo después del embarazo, especialmente crítico durante los dos años siguientes al parto (Cullinane CA et al., 2005)

Los abortos naturales o provocados no interfieren en el riesgo de cáncer de mama ni en la población general ni en mujeres portadoras de la mutación BRCA (Andrieu N et al., 2006).

El embarazo después de presentar un cáncer de mama no empeora el pronóstico (Córdoba O et al., 2012).

1.2.2.2. MODIFICABLES

LACTANCIA MATERNA

La lactancia materna disminuye en casi todos los estudios el riesgo de cáncer de mama, sumándose al efecto protector del embarazo. Así, cada año de lactancia se disminuye un 4,7% el riesgo de desarrollar cáncer de mama, que se suma a la disminución del 7% que confiere cada embarazo (Breast cancer and breastfeeding, 2002). Este efecto también se observa en portadoras de la mutación BRCA (Petracci E et al., 2011).

SOBREPESO

La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico, por el aumento de la acción de la aromatasa periférica sobre los andrógenos aumentando los estrógenos circulantes, especialmente el estradiol no ligado a proteínas (Ahn J et al., 2007).

En el *Nurse's Health Study*, las mujeres que aumentaron su peso en 10 kg o más desde la menopausia, tuvieron un mayor riesgo de cáncer de mama comparado con las que mantenían su peso [RR=1.18; IC 95% (1.03-1,35)] (Eliassen AH et al., 2006).

El impacto de la ganancia ponderal después de los 40 años de edad fue evaluada en el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study*, que incluyó a 200.000 mujeres (Emaus MJ et al., 2014). Así, las ganancias ponderales de 0,83 a 4,98 kg/año estaban asociadas a un aumento del riesgo leve pero estadísticamente significativo (HR=1,09). La pérdida de peso no tenía el efecto contrario.

La asociación entre un IMC elevado y riesgo de cáncer de mama postmenopáusico podría estar explicada por el aumento de los niveles de estrógenos circulantes y además por la hiperinsulinemia, ya que el IMC elevado está relacionado con altos niveles de insulina (Gunter MJ et al., 2009).

Es interesante reseñar que al contrario de lo que ocurre en las mujeres postmenopáusicas, el aumento de IMC en mujeres premenopáusicas se asocia con un *menor* riesgo de cáncer de mama (Nelson HD et al., 2012), aunque los mecanismos son todavía desconocidos.

ACTIVIDAD FÍSICA

Disminuye el riesgo de cáncer de mama de forma independiente al IMC sobretodo en mujeres postmenopáusicas (Schmidt ME et al., 2009; Lynch BM et al., 2011). Esta disminución sería especialmente notable en pacientes con antecedentes familiares (Peters TM et al., 2009) y portadoras de mutaciones BRCA 1 y/o 2 (Pijpe A et al., 2010), ya que al tener una alta incidencia, las medidas preventivas tienen un mayor impacto.

Lynch y colaboradores en 2011, publicaron un estudio donde se estimaba que el riesgo de cáncer de mama se reducía hasta un 25% en mujeres con actividad física comparado con mujeres sedentarias.

Parece paradójico el hecho de que la actividad física reduzca el cáncer de mama independientemente del IMC, y es que se debe a la influencia hormonal que supone, puesto que el aumento de la actividad física produce una reducción de los niveles de estrógenos en sangre, insulina y IGF -1 (Irwin ML et al., 2009).

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Múltiples estudios (Estudio Collaborative, Hearth and Estrogen/Progestin Replacement Study, Women's Health Initiative study, Million Women Study) han relacionado la THS con un aumento de la incidencia de cáncer de mama. La duración y el tipo de fórmula hormonal, parecen ser factores importantes en el aumento de riesgo de cáncer de mama. Así en usos prolongados se ha demostrado un incremento del riesgo, mientras que a corto plazo con el uso de tratamientos combinados (menos de 3 años en usuarias de estrógenos solos) no hay diferencias significativas en el aumento de dicho riesgo (*Tabla 4*).

Los estudios epidemiológicos han descrito un aumento de riesgo de cáncer de mama en todos los tratamientos hormonales, ya sean éstos con Tibolona, estrógenos solos o estrógenos asociados a gestágenos, siendo esta última combinación la que se asocia a un mayor riesgo (Beral V et al., 2003).

Los estudios prospectivos realizados demostraron la asociación entre cáncer de mama y tratamiento con estrógenos y gestágenos (Rossouw JE et al., 2002), pero no lo demostraron con los estrógenos solos (Anderson GL et al., 2004) o la tibolona

(Cummings SR et al., 2008) posiblemente por la finalización precoz de dichos estudios por el aumento de riesgo cardiovascular.

TIPO THS	DURACION DE USO	
	< 5 años	>5 años
Estrógenos	1,21 (1,07-1,37)	1,34 (1,23-1,40)
Estrógenos + Gestágenos	1,70 (1,56-1,85)	2,21 (2,06-2,37)
Tibolona	1,32 (1,04-1,69)	1,57 (1,30-1,90)
Otros	1,35 (0,98-1,85)	1,54 (1,62-2,04)

Tabla 4. Million Women Study Collaborators, 2003.

ANTICONCEPCION HORMONAL

Los anticonceptivos hormonales suponen un pequeño incremento de riesgo para cáncer de mama (RR=1,24), estando en función del momento de su uso, en cuanto al tejido mamario se refiere, y a la duración del mismo. Así, en usuarias de más de 10 años el riesgo es mayor. Sin embargo, este incremento del riesgo se contrarresta por el papel protector que confiere la edad temprana para concebir al primer hijo y la lactancia materna. Esto se explica porque depende de la diferenciación del tejido mamario, que tiene lugar en estos momentos. De ahí, que el riesgo de los anticonceptivos hormonales, dependa en gran medida del momento de su uso y duración (Tabla 5).

Además señalar que el riesgo que confiere para cáncer de mama disminuye después de unos años del abandono del método (Rosenberg L, et al., 2009).

MAMA	ACO	AIC	P/A	AOPS	AMPD	IMPLANTE LNG	DIU-CU	DIU-LNG
NODULO SIN DX	2	2	2	2	2	2	1	2
BENIGNO	1	1	1	1	1	1	1	1
BRCA	1	1	1	1	1	1	1	1
CÁNCER ACTUAL	4	4	4	4	4	4	1	4
ILE>5 AÑOS	3	3	3	3	3	3	1	3

Tabla 5. Criterios médicos de elegibilidad para anticonceptivos hormonales, 2012. OMS

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Debido a que el tejido óseo posee receptores estrogénicos y es altamente sensible a los estrógenos circulantes, la densidad mineral ósea es considerada un marcador subrogado de la exposición a estrógenos tanto endógenos como exógenos (de ahí la hipótesis inicial que motivó este trabajo).

1.2.3. FACTORES DE RIESGO NO CONCLUYENTES

ANDROGÉENOS

Los datos preclínicos sugieren que los andrógenos, en particular la testosterona, tienen un efecto doble en la carcinogénesis mamaria. Por un lado un efecto proliferativo mediado por los receptores de estrógenos y por otro lado, un efecto antiproliferativo mediado por los receptores de andrógenos (Brettes JP et al., 2008).

Así los niveles altos de testosterona han sido asociados a un incremento del riesgo de cáncer de mama, no siendo significativa dicha asociación (Dorgan JF et al., 2010).

DIETA

La influencia del patrón en la dieta y el cáncer de mama no está claro. En 2010, un meta-análisis de varios estudios que evaluaban el riesgo de cáncer mama y el consumo de una dieta basada principalmente en frutas y verduras, demostró que disminuía el cáncer de mama (OR=0,89) (Brennan SF et al., 2010).

Sin embargo, no hallaron influencia con dietas basadas en carne roja, granos refinados, dulces o dieta grasa.

MEDIO AMBIENTE

La incidencia es más alta en países desarrollados. Es interesante la observación del cambio de riesgo que experimentan las inmigrantes de bajo riesgo, que asientan en países de alto riesgo. La tasa se incrementa y adquieren un riesgo similar al resto de la población de su nuevo país, y ello es debido probablemente, a la influencia de los factores ambientales y al cambio en el estilo de vida (Singletary SE , 2003).

CALCIO Y VITAMINA D

Los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] pueden estar asociados con el riesgo de cáncer de mama, dentro del marco de la mujer postmenopáusica. Una revisión de 9 estudios prospectivos que incluyeron 11.656 mujeres, encontraron que el riesgo de cáncer de mama en postmenopausia disminuía un 12% por cada 5ng/ml aumentados de 25(OH)D hasta un 27% en valores > 35ng/ml. No encontraron diferencias en niveles > 35ng/ml (Bauer SR et al., 2013).

Un ensayo randomizado de 36.282 mujeres postmenopáusicas asignadas a 1000 mg de calcio y 400UI de vitamina D3 o placebo, no encontró relación entre los niveles de 25(OH)D y el cáncer de mama (Chlebowski RT et al., 2008).

Actualmente el VITAL TRIAL, está estudiando el papel de la suplementación con altas dosis de vitamina D (2000UI) con o sin suplementos omega 3, en una variedad de entidades, incluyendo el riesgo de cáncer de mama (<http://www.vitalstudy.org>).

BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son usados en el tratamiento de la osteoporosis y en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasas (IA) con evidencia de pérdida de masa ósea. Si su uso juega un papel protector en el cáncer de mama, es incierto.

Muchos estudios sugieren un papel protector con un 28 a 33% de reducción en el riesgo de cáncer de mama (Monsees GM et al., 2011). Sin embargo, no se sabe si los estudios están observando una relación causal verdadera, o si se trata de un factor confusor, dado su uso en pacientes con menor riesgo de entrada para desarrollar cáncer.

1.3. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Los factores pronósticos nos informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad sin tratamiento. Reflejan la mayor o menor agresividad de la

enfermedad. Los factores predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado. Son factores predictivos de respuesta (Modolell A et al., 2012) (*Ilustración 10*).

Clásicamente se han considerado como factores pronósticos la edad, el tamaño tumoral, el grado y tipo histológico y la afectación ganglionar, siendo este último el de mayor relevancia.

Pero en la última década, el avance científico sobre todo a nivel molecular, ha permitido conocer un gran número de biomarcadores, que dan respuesta a un tratamiento más específico, y dirigido a determinadas dianas terapéuticas. Así la dirección de los grandes estudios actuales va encaminada al estudio de nuevas terapias a nivel molecular “*Era molecular*”.

• Categoría 1.- FP convencionales de utilidad demostrada en clínica. Importancia pronóstica comprobada.	
Dependientes del tumor:	
Ganglios axilares	Invasión vascular y linfática
Tamaño tumoral	Receptores hormonales
Tipo histológico	Oncogén HER2
Grado histológico	Ki 67
Dependientes de la enferma:	
Edad	
• Categoría 2.- FP reconocidos y bien estudiados clínica y biológicamente. Pendientes de validar su utilidad clínica.	
Índice de proliferación celular: Índice mitótico. Captación timidina. Fase S.	
p53	
Angiogénesis	
Activador/Inhibidor del Plasminógeno: uPA, PAI 1	
• Categoría 3.- FP pendientes de validar.	
Células circulantes en sangre periférica.	
Micrometástasis medulares.	
Perfil genético	

Ilustración 10. Categorías de factores pronósticos y predictivos de Modolell R et al.,2012.

1.3.1. FACTORES CLÁSICOS

A. EDAD

Las mujeres menopáusicas mayores tienen mayores concentraciones de receptores hormonales estrogénicos en el tumor y sus cánceres generalmente son bien diferenciados, con índices de proliferación celular bajos y mejor pronóstico. Sin embargo, generalmente se diagnostican en estadios más avanzados dado el diagnóstico tardío en pacientes por encima de los 70 años de edad (fuera del screening poblacional).

Por el contrario, en las mujeres jóvenes de menos de 35 años, los tumores acostumbran a tener factores patológicos adversos (grado histológico alto, invasión vásculo-linfática, componente intraductal extenso asociado...), a ser tumores más grandes, con mayor afectación axilar, con receptores hormonales negativos, índices de proliferación celular altos y elevada expresión de p53. Por todo ello, la edad temprana por debajo de los 35 años, supone un factor pronóstico adverso con mayor posibilidad de recidiva y muerte (Keegan TH et al., 2012).

B. GANGLIOS AXILARES

La afectación o no de los ganglios axilares continúa siendo el principal factor pronóstico clásico para el cáncer de mama. Se considera que aproximadamente el 70% de las pacientes con afectación axilar, recidivan al cabo de 10 años, frente a un 30% en axilas negativas (Hilsenbelk SG et al., 1998).

En el 2002 la American Joint Committee on Cancer (AJCC) incluyó el número de ganglios en la clasificación TNM, siendo de vital importancia la distinción entre no afectación, de 1 a 3 ganglios afectados, de 4 a 9, y 10 ó más.

Clásicamente, el estudio axilar se realizaba mediante estudio histológico realizando linfadenectomía axilar completa (exéresis de los ganglios detectados en los tres niveles descritos por Berg), a todas las pacientes afectas de cáncer de mama. En el momento actual, esta práctica ha sido desbancada por la realización de estudio axilar radiológico (ecografía axilar), y la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en todas aquellas pacientes con cáncer de mama, que radiológicamente no son sospechosas de afectación axilar. El ganglio centinela se instauró por primera vez en 1990 en el contexto del melanoma, y posteriormente se ha ido poniendo en práctica clínica con otros tumores.

En los últimos años, los cambios conceptuales introducidos por ensayos clínicos y estudios observacionales, han producido al menos en el ámbito nacional, una gran disparidad de criterios respecto a la actitud terapéutica frente al diagnóstico de GC metastásico. Ello ha llevado en 2014, a la publicación del consenso sobre la BSGC de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (Bernet L et al., 2014).

Los *criterios de inclusión* para la realización de GC son:

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si precisa) negativa.
- En los casos de carcinoma intraductal con indicación de mastectomía o alto riesgo para micro-infiltración en base a alguno de los siguientes criterios: diámetro $\geq 3\text{cm}$; palpable, alto grado histológico, comedonecrosis.

Los *criterios de exclusión* para la realización de la BSGC son:

- Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante ecografía y citología de las adenopatías sospechosas, con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
- Carcinoma inflamatorio.
- Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
- Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento neoadyuvante.

No constituyen criterios de contraindicación:

- Biopsia escisional previa, siempre que no hayan criterios de exclusión.
- Cirugía mamaria plástica previa.
- Tumores multifocales y multicéntricos.
- Cirugía conservadora con BSGC axilar previa por carcinoma, aunque hay que individualizar cada caso en función de la dosis de irradiación recibida en la axila.
- Gestantes o lactantes, previa retirada de la lactancia 24h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. En estos casos está contraindicada la utilización de cualquier colorante vital.

Consideraciones especiales respecto a la BSGC:

- En axila negativa de inicio, puede realizarse la BSGC tanto previo como después del tratamiento neoadyuvante.
- En pacientes con cN1-N2 de inicio con negativización clínica – ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia, puede realizarse la BSGC después de ésta y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo (evidencia 1-). No

obstante, series recientes aportan resultados controvertidos al respecto por la alta tasa de falsos negativos secundarios a la terapia sistémica primaria.

El estudio intraoperatorio del GC se puede realizar de tres modos, siendo de elección la última que se expone:

- ✓ Estudio citológico por raspado: cuando no están disponibles los siguientes procedimientos, hoy en día muy raro. Precisa del estudio histológico en diferido.
- ✓ Estudio histológico: es aceptable cuando no se dispone del estudio molecular. Consiste en cortes por congelación del GC a distintos niveles, que permitan detectar al menos metástasis de más de 2mm. En caso de duda, se puede completar el estudio con técnicas de inmuno-histoquímica para AE1/AE3, CK7, CK 19 o CAM5.2. Al no permitir el estudio en su totalidad, se ha de completar en diferido, realizando en este caso cortes cada 200 micras del tejido restante.
- ✓ Estudio molecular: es la única técnica actual que permite realizar un estudio intraoperatorio de la totalidad del GC. Se conoce con el nombre de OSNA (One-Step-Nucleic-Acid-Amplification, Sysmex™), por lo que se considera el **método de elección** para el estudio patológico del GC (Cserni Get al., 2012).

Se trata de una técnica cualitativa y cuantitativa altamente específica, basada en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19), con puntos de corte bien definidos para evitar falsos positivos y negativos, y que permite distinguir el tamaño de las metástasis. No requiere extracción ni purificación del ARNm e incluye seis “primers” específicamente diseñados para excluir la amplificación de pseudogenes o sus transcritos. El nivel de expresión del ARNm se correlaciona con el volumen de la metástasis. Así el tiempo requerido es de aproximadamente 30 minutos, en función del número de GC.

Se recomienda estudiar la grasa periganglionar en parafina para estudio histológico diferido (Berner Vegué L et al., 2011).

De acuerdo con el sistema TNM de estadificación de la 7ª edición (Edge SB et al., 2010) y su equivalencia en OSNA (Tsuimoto M et al., 2007), los GC afectos deben ser clasificados de la siguiente manera (Tabla 6):

Macrometástasis (pN1)	≥ 2mm
	≥ 5.000 copias de ARNm
Micrometástasis (pN1mic)	0,2 y 2mm ó >200 células tumorales
	250 y 5.000 copias
Células tumorales aisladas [pN0 (mol+) ó pN0(i+)]	≤ 0,2 mm o < 200 células tumorales
	100 y 250 copias

Tabla 6. Clasificación anatomo-patológica y molecular de los GC..

Al igual que la cirugía mamaria radical ha sido desplazada por la cirugía conservadora a lo largo de los años, estamos viviendo una época de cambio respecto a la cirugía axilar se refiere. Así, en el último consenso nacional, se describieron las indicaciones de linfadenectomía axilar (LA) en función del GC:

- ✓ Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias.
- ✓ Diagnóstico de macrometástasis, salvo en el contexto de pacientes con criterios de “bajo riesgo” del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011 o en el contexto de ensayos clínicos.

En base a los estudios publicados, una carga tumoral total de 10.000-15.000 copias, corresponde a una probabilidad de axila libre de metástasis de un 85% (Peg V et al., 2013; Espinosa-Bravo M et al., 2013; Piñero A et al., 2013).

Se consideran criterios de “bajo riesgo” la confluencia de **todos** los siguientes factores:

- Diagnóstico de células tumorales aisladas o micrometástasis
- Hasta un máximo de 2 GC metastásicos
- Estatus postmenopáusico
- Tamaño tumoral <3cm
- Grado histológico I ó II
- RE y RP positivos
- Her2 negativo

- Ki $67\% \leq 14\%$
- Cirugía conservadora.

El ensayo Z0011 de ACOSOG (Giuliano AE et al, 2011), tras randomizar en dos grupos a las pacientes con GC metastásico, las que se sometieron a LA (420) y las que no (436), concluyó que no existían diferencias significativas en la recaída local ni en la supervivencia con un seguimiento medio de 6,3 años con o sin LA tras GC afecto.

El estudio de Milán (Galimberti V et al., 2012), de 209 pacientes con micrometástasis en GC, presentaron recaída axilar un 1,6% a los 5 años de seguimiento, siendo el tamaño tumoral y el grado histológico los factores pronósticos independientes de recaída local.

El estudio AATRM 048/13/2000 (Solá M et al., 2013), que incluye 247 pacientes (T < 35mm, N0 clínico y M0) randomizadas en LA o control clínico, no muestra diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad ni mortalidad por cáncer de mama.

Todos estos estudios han llevado a que la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ya valore la posibilidad de no realizar LA en pacientes con GC afecto.

Todo ello ha llevado a que las indicaciones de radioterapia axilar en función del estado del GC sean las siguientes:

- Macrometástasis sin linfadenectomía axilar, constituye una indicación de irradiación axilar de niveles I y II con una dosis recomendada de 50 Gy. (Haffty BG et al., 2011).
- Afectación del GC de cadena mamaria y no afectación axilar, es indicación de irradiación de la misma sin completar la linfadenectomía axilar (Bayo E et al., 2013).

C. TAMAÑO TUMORAL

El tumor se mide al menos en dos dimensiones, tomando la mayor medida para el estadiaje. En los cánceres bilaterales, se deben estadíar por separado(Tresserra F et al., 2008).

La relación entre el tamaño y el pronóstico es prácticamente lineal, a mayor tamaño peor pronóstico y viceversa. Está también relacionado con la afectación axilar, así hasta un 15% de los tumores menores de 11mm, presentan ganglios afectados, siendo hasta un 60% la afectación ganglionar cuando el tumor mide > 50mm (Henson et al., 1991).

Es considerado el segundo factor pronóstico clásico en importancia junto con la afectación axilar como se demuestra en la *tabla 7* que sigue:

Tamaño cm	N 0	N 1-3	N >4
> < 0.5	0.8	4.7	41.0
> 0.5 - 0.9	1.7	6.0	45.8
> 1.0 - 1.9	4.2	13.4	32.8
> 2.0 - 2.9	7.7	16.6	36.6
> 3.0 - 3.9	13.8	21.0	43.1
> 4.0 - 4.9	15.4	30.2	47.4
> > 5.0	17.8	27.0	54.5

SEER 22.616 m. Henson et al, Cancer 1991; 68: 2142-49.

Tabla 7. Relación entre el tamaño tumoral y la invasión ganglionar con la mortalidad a los 5 años.

El riesgo de recidiva a los 20 años en tumores < 10mm, en pacientes no tratadas, oscila entre 10 y 12% (Fisher B et al., 2001). En los países desarrollados, con screening poblacional se detectan tumores muy precoces con excelente pronóstico.

En la última edición del *AJCC Cancer Staging Manual*, se establece que el tamaño tumoral que hay que tener en cuenta para la estadificación TNM, es el del componente infiltrante y el microscópico, ya que es el que se correlaciona con el pronóstico (Abner AL et al., 1998).

D. TIPO HISTOLÓGICO

La histología por sí sola no define el pronóstico de la enfermedad sino que va unido al grado histológico.

E. GRADO HISTOLÓGICO

Es conocido que tumores poco diferenciados presentan más riesgo de metástasis y peor supervivencia global, independientemente del tamaño tumoral y el estado ganglionar (Pinder et al., 1998).

No obstante, la combinación del tipo histológico y el grado, proporcionan una mejor estimación del pronóstico que si es valorado independientemente (Tavassoli FA et al., 2003).

Además de constituir un factor pronóstico, el grado histológico es un factor predictivo de respuesta al tratamiento con quimioterapia (Harris JR et al., 2004).

Aunque la determinación del grado histológico es subjetiva para cada patólogo, existen distintas escalas que son de utilidad (*Ilustración 11*).

Escala Scarf-Bloom-Richardson (Bloom HJ et al., 1957)		
-	Formación de tubulos:1-3	
-	Pleomorfismo nuclear y citoplasmático: 1-3	
-	Índice mitótico: 1-3	
•	Grado I (bien diferenciado): 3 y 5	
•	Grado II (moderadamente diferenciado): entre 6 y 7	
•	Grado III(pobremente diferenciado): entre 8 y 9	
Índice Pronóstico Nottingham NPI (D'Eredita G et al., 2001):		
Se calcula teniendo en cuenta la escala anterior modificada por Elston y Ellis, el tamaño tumoral y los ganglios axilares.		
•	NPI: 0,2 x tamaño tumoral(cm)+estadío ganglionar (N0=1,N1-3=2,N>3=3)+grado histológico (GI=1,GII=2,GIII=3).	
Índice NPI	Pronóstico	Supervivencia a 15 años
2,0-2,4	Excelente	87%
2,4-3,4	Bueno	80%
3,4-5,4	Intermedio	42%
>5,4	Malo	13%

Ilustración 11. Escalas anatómo-patológicas para determinar grado histológico.

F. MÁRGENES DE RESECCIÓN

La presencia de células tumorales en contacto directo con la tinta china con la que se tiñe el borde de la pieza quirúrgica, se define como afectación de márgenes .

La afectación de los mismos aumenta el riesgo de recidiva local tras tratamiento conservador.

G. NECROSIS TUMORAL

La necrosis tumoral es un fenómeno que se observa en tumores de alto grado, poco diferenciados y por tanto de mal pronóstico. Es importante señalar su presencia y su extensión en relación con el área tumoral en el informe anatomo-patológico (Tresserra F et al., 2008).

H. INVASION LINFOVASCULAR (ILV)

La ILV está en relación con la afectación de ganglios linfáticos y metástasis a distancia. En el último Consenso de St. Gallen se incluyó como factor pronóstico para la selección de tratamiento adyuvante.

La supervivencia libre de enfermedad a 7 años con IVL y alto grado es de 67% frente al 92% cuando no existe IVL (Leitner SP et al., 1995).

I. COMPONENTE INTRADUCTAL

A pesar de que cuando este componente está presente la frecuencia de márgenes afectos es mayor y por tanto el riesgo de recidiva local, no se considera un factor pronóstico independiente para recidivas locales. Es más, algunos estudios recientes demuestran que si los márgenes de resección son lo suficientemente amplios ($\geq 10\text{mm}$), se asocia a un aumento de la supervivencia global , resultando ser un factor pronóstico favorable (Carabias P et al., 2011).

Debemos distinguirlo de la situación de componente intraductal extenso, definido como la presencia de carcinoma intraductal en más de un 25% del área tumoral y en la periferia del mismo.

1.3.2. FACTORES BIOLÓGICOS Y MOLECULARES

A. RECEPTORES HORMONALES

Los receptores hormonales han sido los primeros factores moleculares que se han introducido en la práctica clínica, para predecir pronóstico y respuesta a tratamientos adyuvantes. La presencia de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) se asocia con una menor agresividad tumoral.

En el Consenso de St. Gallen de 2009, se consideró que la hormonoterapia está indicada siempre que exista positividad de los RE, independientemente de los RP. Una expresión superior al 50% de RE se traduce en una alta hormono-sensibilidad. Es útil repetir los RH en las recidivas locales y metástasis, ya que el pronóstico en estos casos empeora cuando el tumor primario era RH positivos y en éstas se han negativizado (Hammond ME et al., 2010).

B. ONCOGEN HER2

Este oncogen se presenta amplificado en torno al 20% de los cánceres de mama, asociándose a peor pronóstico. Es un importante factor predictivo de respuesta a la quimioterapia con antraciclinas combinado con el tratamiento diana de anticuerpos monoclonales anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab) y Lapatinib tanto en adyuvancia como neoadyuvancia.

No hay consenso sobre el mejor método para evaluar el estado del HER2, lo cierto es que las técnicas de inmunohistoquímica (herceptest) no son tan exactas como las técnicas de inmunofluorescencia, por análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH), ya que realizan un análisis semicuantitativo (alta expresión +++/+++), considerándose en este caso positivo (30%), o de moderada expresión (++/+++), en cuyo caso se ha de estudiar la amplificación del oncogen con técnicas de hibridación.

Recientemente se está utilizando, una nueva técnica de hibridación (SISH), que no requiere microscopía de fluorescencia, sino de campo brillante convencional que

permite a los patólogos evaluar las diapositivas en el contexto de la morfología del tejido.

C. ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR Ki 67

La actividad de este antígeno se detecta por el anticuerpo monoclonal MIB-1. Valores elevados del Ki 67, se asocian a mal pronóstico y a tumores de alto grado histológico, receptores hormonales negativos y afectación axilar.

En el Consenso de St. Gallen en 2011, se incluyó la expresión cuantitativa del Ki67 para definir los distintos subtipos biológicos tumorales, considerando Ki 67 <14% y ≥14% de baja y alta actividad proliferativa, respectivamente (Goldhirsch A et al., 2011).

Además confiere un valor predictivo de respuesta al tratamiento hormonal adyuvante, así la eficacia del tratamiento con Letrozol es mayor en los tumores con Ki67 elevado (Viale G et al., 2008).

D. PROTEÍNA p53

Las mutaciones de p53 van asociadas a un peor pronóstico y son comunes en los cánceres de mama tipo basales (Jiang Z et al, 2011).

E. ANGIOGÉNESIS

La neoangiogénesis está regulada por el factor de endotelio vascular (VEGF-A) cuya presencia se asocia a un peor pronóstico. Además, constituye un factor predictivo importante a determinadas terapias, como los fármacos antiangiogénicos (Bevacizumab).

F. FACTOR ACTIVADOR / INHIBIDOR DEL PLASMINÓGENO

Tanto el activador del plasminógeno como el activador tisular del mismo son proteínas con actividad serin-proteasa, capaces de facilitar el crecimiento y la migración celular. Los niveles elevados de ambas se asocian a un peor pronóstico, como lo han demostrado numerosos estudios prospectivos, pero su determinación precisa de la técnica de ELISA, siendo ésta cara y de difícil estandarización.

G. CÉLULAS CIRCULANTES EN SANGRE PERIFÉRICA (CTC)

Mediante técnicas de PCR se pueden detectar células tumorales circulantes y células endoteliales en sangre periférica. Se ha establecido una relación entre las CTC y un pronóstico adverso, ya que la presencia de ≥ 5 células es un factor de peor respuesta a la quimioterapia y menor supervivencia (Cristofanilli M et al., 2005; Pierga JY et al., 2012).

Se puede detectar la expresión de HER2 en las CTC que justifique un tratamiento con trastuzumab en un tumor primario que no lo sobreexpresa (Hayashi N et al., 2012).

H. MICROMETÁSTASIS EN MÉDULA ÓSEA

Mediante tinciones histológicas convencionales se detectan menos del 10% de micrometástasis medulares, porcentaje que se eleva al 25-48% por técnicas de inmunohistoquímica. En un meta-análisis de 9 estudios con 4.703 pacientes, de las que el 30,6% presentaban invasión medular, se observó que las pacientes con micrometástasis medulares tienen tendencia a tener tumores más grandes, grado histológico más alto, invasión axilar más frecuente y receptores estrogénicos negativos (Braun et al., 2005).

I. BCL-2

El protooncogen bcl-2 codifica una proteína que inhibe la apoptosis. Se expresa en el tejido glandular sano, pero es sobreexpresado en el 25-50% de los cánceres de mama. Esta sobreexpresión se asocia a menor tamaño tumoral, RH positivos y bajo grado histológico, lo que conlleva un buen pronóstico.

J. OTROS FACTORES

Todavía se encuentran en estudio y fase de validación otros factores como:

- Índice mitótico
- Captación de timidina
- Fase S
- COX-2
- Topoisomerasa IIa

- Protooncogen MYC

Podemos decir que la investigación actual en el cáncer de mama está encaminada a analizar distintas proteínas expresadas por diferentes genes, en función de sus microambientes y ver los cambios experimentados. Así se sugiere que la Era Genómica está dando paso a la Proteómica (*Ilustración 12*).

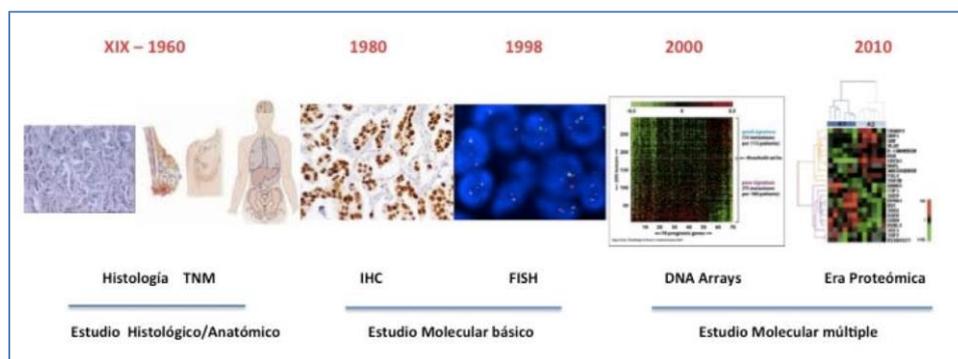


Ilustración 12. Evolución de los marcadores pronósticos y predictivos.

K. PERFIL GENÉTICO.

En el año 2000 Charles Perou y colaboradores, publicaron los resultados del estudio de microarrays de AND complementario, de 65 muestras quirúrgicas de tejido mamario procedentes de 36 cánceres ductales infiltrantes, 2 lobulillares, 1 carcinoma intraductal, 14 fibroadenomas y 3 muestras de mama normal, observando que los tumores se podían clasificar en subtipos, atendiendo a sus patrones de expresión genética. Así, se subdividieron en dos grandes grupos principales: los que expresaban RH y los que no. Identificándose 5 subtipos: Luminal A; Luminal B, Basal Like, HER2 + y Normal like (Perou CM et al, 2000).

Posteriormente, se observó que cada uno de estos subtipos tenía una evolución clínica diferente, desde el Luminal A con un buen pronóstico hasta el “basal like” más agresivo y con elevadas tasas de recurrencia (Sorlie T et al., 2003; Hu Z et al., 2006).

1.4. PERFIL GENÉTICO

1.4.1. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

La clasificación molecular descrita por Perou en 2000, ha ido sufriendo diferentes modificaciones a lo largo de estos años (*Ilustración 13*).

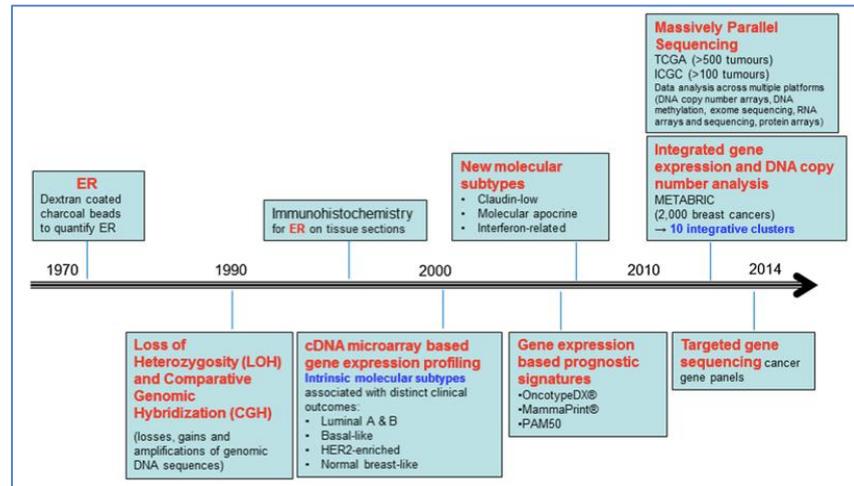


Ilustración 13. Evolución de la clasificación molecular.

Modolell y cols. en 2012, establecieron una clasificación molecular en 5 subgrupos (*Ilustración 14*).

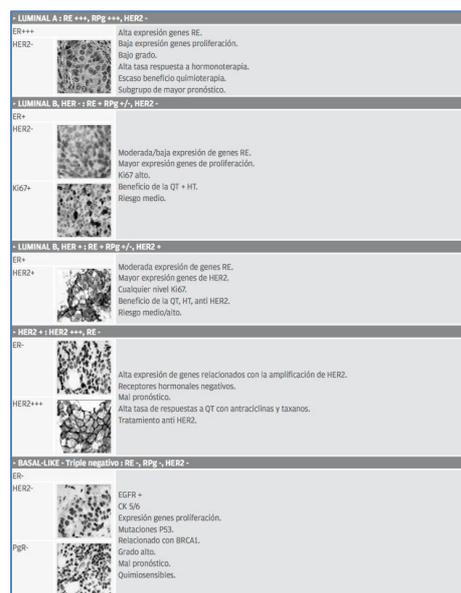


Ilustración 14. Clasificación molecular Modolell et al., 2012

Más tarde en 2014 Ades y cols. (Ades F et al., 2014) junto con otros padres de la genómica en el cáncer de mama, clasifican a los cánceres de mama en 4 subtipos moleculares (*Ilustración 15*):

Intrinsic subtypes by gene expression profiling	Histological types	Histological grade	ER status by IHC	HER2 status by IHC/ ISH	Ki67 by IHC	Key molecular features [62]	Predominant integrated cluster association [65]
Luminal A	IC-NST, classic lobular, tubular, cribriform, mucinous, neuroendocrine	1-2	ER+	HER2-	Low	<i>PIK3CA</i> mutations, <i>MAP3K1</i> mutations, <i>ESR1</i> high expression, <i>XBPI</i> high expression, <i>GATA3</i> mutations, <i>FOXA1</i> mutations, quiet genomes; gain of 1q, 8q, loss of 8p, 16q	Int cluster 2, Int cluster 3, Int cluster 4, Int cluster 7, Int cluster 8
Luminal B	IC-NST, micropapillary	2-3	ER+/-	HER2 +/-	High	<i>TP53</i> mutations, <i>PIK3CA</i> mutations, <i>Cyclin D1</i> amplification, <i>MDM2</i> amplification, <i>ATM</i> loss, enhanced genomic instability, focal amplifications (e.g. 8p12, 11q13)	Int cluster 1, Int cluster 2, Int cluster 6, Int cluster 9
HER2	IC-NST, apocrine, pleomorphic lobular	2-3	ER+/-	HER2+	High	<i>HER2</i> amplification, <i>TP53</i> mutations, <i>PIK3CA</i> mutations, <i>FGFR4</i> high expression, <i>EGFR</i> high expression, APOBEC mutations, <i>Cyclin D1</i> amplification, high genomic instability	Int cluster 5
Basal-like	IC-NST, medullary, metaplastic, adenoid cystic, secretory	3	ER-	HER2-	High	<i>TP53</i> mutations, <i>RB1</i> loss, <i>BRCAl</i> loss, high expression of DNA repair proteins, <i>FOXMI</i> activation, high genomic instability, focal amplifications (e.g., 8q24)	Int cluster 4, Int cluster 10

Ilustración 15. Clasificación molecular, 2014.

No obstante, existen discrepancias entre los subtipos de cáncer de mama determinados mediante microarrays de ADNc e inmunohistoquímica (Parker et al., 2009) (Darina V et al., 2014).

1.4.2. FIRMAS GENÉTICAS

Clásicamente se identificaban a las pacientes con cáncer de mama que se beneficiarían de un tratamiento quimioterápico adyuvante, en función de la edad, tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos, grado y tipo histológico y de los RH. Pero estos criterios no eran precisos, y pacientes que no se beneficiaban de quimioterapia la recibían y pacientes que no la recibían la precisaban.

Gracias al estudio biológico y molecular del cáncer de mama, y a la genómica, hoy se sabe qué pacientes en función de su expresión genética, se van a beneficiar o no de la quimioterapia. Para ello se utilizan diferentes firmas genómicas capaces de predecir la respuesta a dichos tratamientos. La concordancia entre inmunohistoquímica y las firmas genéticas es muy buena, sobretudo en el grupo

Luminal A.

Las indicaciones para solicitar una firma genética son (Hayes DF et al., 2008):

- Receptores hormonales positivos
- Tamaño tumoral < 5cm (T1-T3)
- ≤ 3 ganglios afectos (N0-N1)
- Independientemente de ser pre/postmenopáusicas.

Mammaprint®

Identifica 70 genes que permite clasificar a las pacientes en dos categorías, de alto o bajo riesgo. Tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 73%. Así, en el estudio multicéntrico MINDACT, cuando mammaprint daba un resultado de bajo riesgo en tumores con criterios pronósticos tradicionales de alto riesgo clínico, no se administró tratamiento adyuvante con quimioterapia, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 92% (Rutgers E et al., 2010). Este estudio se cerró en 2011, pendiente de resultados analíticos.

Tiene sonda predictiva para valorar la respuesta a quimioterapia. Además supuso un cambio en el tratamiento de estas pacientes entre un 22 - 33 %.

El estudio de Van de Vijver (MammaPrint®) demuestra que cuando la firma genética es de mal pronóstico, se asocia a un mayor riesgo de metástasis a distancia. La probabilidad de permanecer libre de metástasis a distancia a 10 años fue del 85,2% en el grupo de mal pronóstico. La supervivencia global (SG) a 10 años fue del 94,5% en el grupo de buen pronóstico y 54,6% en el de mal pronóstico.

Oncotype DX®

Identifica 21 genes que permite clasificar a las pacientes en tres categorías de bajo, intermedio y alto riesgo de recidiva según el “recurrence score” (RS), que se trata de un algoritmo cuantitativo entre 0-100: RS<18; RS 18-30; RS≥30.

En pacientes con RS elevado, el uso de la quimioterapia mostraba un impacto

estadísticamente significativo tanto en el control local como en la SLE y como en la SG. Si embargo, este beneficio era muy bajo o nulo en el grupo de bajo riesgo.

Tiene valor pronóstico y predictivo del uso de Tamoxifeno y quimioterapia.

En un meta-análisis encabezado por Honsberger J et al. en 2010, se observó un cambio en el tratamiento de estas pacientes del 37%: 33% de las pacientes que recibirían hormonoterapia y quimioterapia, pasaron a recibir hormonoterapia y del 4% que recibirían solo hormonoterapia pasaron a recibir quimioterapia y hormonoterapia.

Prosigna PAM50®

Identifica 50 genes que permite clasificar a las pacientes en tres categorías en función de la puntuación ROR y las divide en los distintos subtipos moleculares (Luminal A, Luminal B, Basal like, HER2 y Normal like). Las pacientes luminal A con pN negativos no son candidatas a recibir quimioterapia.

Es la única firma que tiene en cuenta el índice de proliferación celular.

A diferencia de las anteriores se puede realizar en laboratorios locales.

Es la que tiene mayor capacidad predictiva de supervivencia a largo plazo (Sestak 2014).

Se realiza tanto en tumores con RE positivos como negativos .

El estudio TRANSATAC que compara las dos últimas, da como resultado la superioridad del PAM50.

Aunque estas tres plataformas son las más utilizadas, existen otras que se muestran en la siguiente tabla con sus características más señaladas (*Tabla 8*):

► Test Genéticos comercializados	MammaPrint®	Oncotype DX®	PAM 50®	Avaria H/I test®	MapQuant Dx®
► Laboratorio	Agendia	Genomic Health	Arup Laboratories	Biotheranostics	Ipsogen
► Tipo de ensayo	70 genes	21 genes	50 genes	Ratio de 2 genes HOXB13/IL17R	Grado Genético
► Tejido	Fresco o congelado	Fijado formol, con parafina	Fijado formol, con parafina	Fijado formol, con parafina	Fresco o congelado
► Técnica	DNA microarrays	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	DNA Microarrays
► Indicación	Ayudar en el pronóstico, pacientes < 61 años, estadio I-II, ganglios negativos, tamaño < 5 cm.	Predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con RE positivos, ganglios negativos, tratados con tamoxifeno, para identificar pacientes de bajo riesgo de recurrencia que pueden no necesitar quimioterapia adyuvante.	Clasifica a las pacientes N+ y N- en bajo y alto riesgo de recidiva. La ventaja es que discrimina a las paciente de alto riesgo en Luminal B, Her2 y basal-like las cuales el enfoque sistémico y respuesta es diferente.	Clasificar los pacientes RE positivo en bajo y alto riesgo de recurrencia. Predecir buena y mala respuesta a la hormonoterapia.	En tumores invasivos, RE+, grado II, reclasificarlos en grado I y en grado III.
► Evidencia	III	II	II	III	III
► FDA	Si	No	No	No	No
► Disponible	Europa y USA	Europa y USA	USA	USA	Europa

Tabla 8. Diferentes firmas genéticas.

1.5. CÁNCER DE MAMA EN LA MENOPAUSIA

Las mujeres que han superado un cáncer de mama, constituyen el mayor grupo de mujeres sobrevivientes a un cáncer, dado que su prevalencia es la mayor en la población femenina y tiene una alta supervivencia. Las consecuencias derivadas de la enfermedad y de su tratamiento pueden afectar en gran medida su calidad de vida, y concretamente a los aspectos relacionados con la sintomatología menopáusica y la esfera sexual de estas mujeres.

El dilema clínico de balancear el riesgo de recurrencia del cáncer de mama con el alivio de los síntomas y la mejora de la calidad de vida, constituye un verdadero reto para los profesionales de la salud y las pacientes.

Existen tres categorías de supervivientes de cáncer de mama:

- Mujeres jóvenes premenopáusicas que han entrado en la menopausia debido a la quimioterapia.
- Mujeres peri- y postmenopáusicas usando THS que la interrumpen tras su diagnóstico.
- Mujeres a las que el tratamiento hormonal (tamoxifeno o inhibidores de la

aromatasa) induce los síntomas vasomotores.

Estas pacientes conforman un subgrupo de población que sufre especialmente la sintomatología propia de la menopausia, y específicamente la clínica vasomotora, que suele ser más frecuente, más intensa y más duradera que la que se observa en mujeres sanas con menopausia natural.

1.5.1 MENOPAUSIA

La perimenopausia o transición a la menopausia es un periodo impreciso en la vida de la mujer, comprendido entre el momento en que aparecen las primeras alteraciones en el ciclo menstrual y el año siguiente al cese definitivo de la menstruación (**menopausia**). A los 51,4 años de media aparece la menopausia natural en España, pero el periodo de transición a la misma, es más difícil de establecer, ya que se presenta entre los 47 y 48 años, con una duración variable, entre 2 y 5 años.

El trastorno del ciclo es por tanto, la característica primordial de esta etapa. Se debe a la disfunción ovárica, donde la producción de hormonas no sigue la pauta cíclica propia de la edad fértil, y expone al endometrio a estímulos discordantes de estrógenos y progesterona. A esta alteración menstrual se suma, también como consecuencia del mismo desorden hormonal, la presencia de sofocos y otros síntomas propios de esta etapa que se conoce como climaterio.

1.5.1.1. DEFINICIÓN Y FISIOLÓGÍA

Clásicamente se ha definido la perimenopausia como un periodo variable entre los 2 y 5 años que incluye todas las manifestaciones endocrinas, biológicas y clínicas que ocurren en torno a la última menstruación.

Recientemente, el *Stages of Reproductive Aging Workshop* ha propuesto el esquema terminológico que se presenta en la siguiente imagen (*Ilustración 16*), y define la *transición menopáusica*, como el periodo entre el final de los ciclos regulares es decir, desde que se manifiestan las primeras alteraciones del ciclo

como consecuencia de la disfunción ovárica, y el año siguiente a la menopausia natural.

Stages	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology	Reproductive			Menopausal/Transition		Perimenopause	Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
Duration of stage	Variable			Variable		Ⓐ 1 yr	Ⓑ 4 yr	Until demise
Menstrual cycles	Variable to regular	Regular		Variable cycle length (>7 days different from normal)	>2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (>60 days)	Amenorrhea 12 mo	None	
Endocrine	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

- * síntomas vasomotores
- Ciclos ovulatorios se intercalan con anovulatorios: concepción inesperada.

Ilustración 16. Terminología de la menopausia.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística en enero 2011 (<http://www.ine.es>) en España había una población de > 4 millones de mujeres en este periodo, lo que supone un 21% del total de la población femenina de nuestro país.

1.5.1.2. REPERCUSIÓN A NIVEL HORMONAL

El ciclo menstrual y los patrones hormonales comienzan a cambiar años antes de instaurarse la menopausia. Así, la perimenopausia se acompaña de un proceso complejo que resulta del cese de la actividad ovárica. Desde el punto de vista endocrino, la variabilidad inter/intra individual es la norma, por lo que las determinaciones hormonales en este periodo no resultan de gran ayuda para el diagnóstico.

Aunque se han descrito diversos cambios neuroendocrinos en la transición menopáusica, el eje central de este periodo es la supresión paulatina de la actividad ovárica, tanto en la cantidad de folículos como en la calidad de los ovocitos. Bajo el prisma reproductivo, la perimenopausia es una etapa de baja fertilidad por la anovulación mantenida y la mala calidad ovocitaria. No obstante, pueden producirse ovulaciones espontáneas ocasionales.

- En la fase temprana de la transición menopáusica, empiezan a manifestarse irregularidades menstruales, aunque con anterioridad se pueden detectar descensos plásmaticos de inhibina B o de la hormona anti-mülleriana y aumento de la FSH. De todos modos, su valor es muy poco específico y sólo se usa su determinación para evaluar la reserva folicular. Mientras tanto los niveles de estradiol se mantienen normales o incluso elevados (por el aumento de la actividad de la aromatasas) y los de progesterona disminuidos.
- En la fase tardía de la transición menopáusica, aumenta la irregularidad menstrual y la fluctuación sérica de FSH, inhibina B y estradiol, por lo que, una única determinación de estas hormonas podría confundir ofreciendo valores normales premenopáusicos. Por eso la determinación de hormona anti-mülleriana es más específica de este periodo.
- Una vez instaurada la menopausia, con el agotamiento de los folículos ováricos, se deja de producir estradiol, aunque se siguen sintetizando andrógenos por el estímulo constante de la LH.

Debido a todo lo expuesto anteriormente, el diagnóstico de la menopausia se debe hacer clínicamente y de forma retrospectiva después de un año de amenorrea. No existe un único marcador biológico independiente de la perimenopausia para diagnosticar la menopausia. Se sabe que los niveles de FSH, estrógenos y progesterona fluctúan , mientras que los de LH permanecen en un rango normal. El aumento de la FSH estimula la foliculogénesis, a un ritmo acelerado, hasta producirse su agotamiento. Este aumento de foliculogénesis, produce un aumento de estrógenos, lo que contribuye a los síntomas propios del climaterio: sangrado irregular, hinchazón y sensibilidad mamaria. Es importante tener en cuenta que un nivel elevado de FSH, implica un grado de insuficiencia ovárica, pero no es predictivo de infertilidad definitiva.

Así pues, la edad de la mujer, el patrón de sangrado menstrual pueden ser factores más útiles en el diagnóstico que la propia determinación hormonal, para acercarse al diagnóstico de menopausia.

1.5.1.3. REPERCUSIÓN A NIVEL ÓSEO

La evidencia existente sugiere que el principal factor responsable de la pérdida de masa ósea tras la menopausia, es el aumento de la reabsorción ósea.

Además se conoce hoy día, la existencia de sustancias o factores locales que pueden ser estimulados por los estrógenos e inhibir la acción de los osteoclastos. Tras la menopausia, las mujeres producen una cantidad mayor de interleucina 6 y los precursores de los osteoclastos responden más a ella debido al déficit de estrógenos (Abrahamsen et al 1997).

También se ha demostrado que el déficit estrogénico disminuye el nivel de osteoprotegerina, proteína del sistema RANK/RANKL, que a su vez actúa inhibiendo la formación de osteoclastos.

Todos estos hallazgos explican que el déficit estrogénico inducido por la menopausia, conlleva a la pérdida de masa ósea.

En las mujeres, hay una aceleración de la tasa de pérdida de masa ósea (en particular de hueso trabecular) alrededor del momento de la menopausia, cuya duración es poco precisa, pero que puede ser de 5 a 10 años. Después de este periodo, el índice de pérdida de masa ósea disminuye equiparándose al índice propio del envejecimiento.

El ciclo de remodelado óseo comienza con la fase de reabsorción durante la cual, los osteoclastos son reclutados en el lugar de remodelado y excavan la superficie ósea durante unas 2-4 semanas. Posteriormente, éstos son sustituidos por las células formadoras de hueso (osteoblastos) que tardan unos 2-4 meses en reponer el hueso destruido.

Cuando la reabsorción ósea es mayor que la formación de hueso, se produce la osteoporosis. De ahí la importancia de determinar los factores que regulan la fase de remodelado: la diferenciación de los osteoblastos y el número y actividad de los osteoclastos.

Los estrógenos regulan negativamente la formación y la función de los osteoclastos

reduciendo su actividad y provocando la apoptosis de los mismos. De ahí el concepto de *osteoporosis postmenopáusica*, acuñado en 1940 por Albright.

La relación entre menopausia y osteoporosis se ha establecido firmemente en los últimos años, ya que en el mundo occidental no ha cambiado la edad de presentación de la menopausia, pero sí ha aumentado la esperanza de vida, hecho que condiciona que la mujer pase más de la tercera parte de su vida en status menopáusico y por tanto con mayor riesgo de osteoporosis.

Además, se ha comprobado que la administración de estrógenos previene la pérdida de masa ósea y la aparición de fracturas (Lindsay et al., 2002).

De todo esto se deduce, que la mujer que presente una menopausia tardía (> 52 años de edad) tendrá un importante factor protector para esta enfermedad, mientras que en el extremo contrario, la mujer que tenga una menopausia precoz (alrededor de los 40 años), tendrá un riesgo aumentado de osteoporosis, especialmente si se trata de una menopausia quirúrgica (Chittacharoen et al., 1999; Parazzini et al., 1996).

1.5.1.4. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Durante los últimos 45 años, los estrógenos solos o combinados con progestágenos, han sido el tratamiento de elección para la mejoría los síntomas climatéricos, así como para la prevención de la pérdida de masa ósea (Palacios S et al., 2003).

Los resultados de los dos grandes estudios de la THS, el estudio Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) (Writing group, 2002) y el estudio Women`s Health Initiative (WHI)(Hsia J et al., 2002), han cambiado la percepción del binomio beneficio/riesgo de la terapia hormonal sustitutiva.

Este hecho ha provocado que diferentes sociedades científicas (North American Menopause Society, 2004; Executive Committee of the International Menopause Society, 2004) se hayan posicionado en la actualidad sobre el uso de la THS, sugiriendo su indicación en mujeres menopáusicas jóvenes (< 60 años), con

síntomas climatéricos, aunque no exista consenso en cuanto a su uso como prevención primaria en la osteoporosis posmenopáusica.

De manera que se han modificado las pautas, y la tendencia es el uso de la mínima dosis posible durante el menor tiempo recomendable, unido ello a la individualización del uso del progestágeno.

Menor dosis efectiva

Debido a que existe una clara relación entre la dosis de estrógenos y efectos secundarios (Crandal C et al., 2003), la tendencia es a analizar la eficacia, tolerabilidad y efectos secundarios de baja y ultrabajas dosis de estrógenos (Maclennan AH et al., 2004).

En el estudio Women's Health Osteoporosis Progestin Estrogen (HOPE) (Utian WH et al., 2001), se demostró que las bajas dosis de estrógenos tenían una efectividad similar a las dosis estándar para los sofocos y atrofia vaginal.

Elección del progestágeno

Diferentes progestágenos pueden actuar de distintas maneras y ejercer diferentes efectos dependiendo de los receptores a los que se unan, puesto que tendrán efectos biológicos diferentes. Por lo que la selección del progestágeno, debe de individualizarse, pensando en los efectos característicos de cada uno (Palacios S et al., 2006).

En el estudio WHI se estudió la combinación de estrógenos conjugados con el acetato de medroxiprogesterona. Tras 13 años de seguimiento, se observó que la terapia combinada se asociaba a un mayor riesgo de enfermedades del corazón y de cáncer de mama que el estrógeno sólo, siendo el promedio de edad de las mujeres estudiadas de 63 años (lo que implica una población con más riesgo *persé*).

Sin embargo, en el estudio aleatorizado a doble ciego MANTIENE (Kronos Early estrógeno Prevention Study) con un seguimiento de 4 años, publicó que cuando se

combinan con progesterona oral mensual cíclica los estrógenos conjugados orales (0,45mg al día) o estrógenos transdérmicos (50mcg al día) reduce los síntomas de la menopausia y los marcadores de aterosclerosis no fueron significativamente diferentes entre la THS y el grupo placebo (Harman SM et al., 2014).

En los últimos años han surgido grandes discrepancias entre los resultados de la THS y la prevención cardiovascular, procedentes de estudios observacionales frente a estudios de distribución aleatoria a doble ciego. Dichas discrepancias se han estudiado posteriormente, y se concluye que son debidas principalmente al tiempo de inicio tras la menopausia y la edad de la paciente cuando inició la THS (Tabla 9).

	observacionales	WHI
Edad de inicio THS	52	63
Tiempo desde menopausia	1,5 años	12 años
Síntomas vasomotores	+	-
Tipo THS	Diversos	CEE+MPA
Duración de THS	Larga	corta

Tabla 9. Diferencias entre los estudios observacionales y aleatorios.

Teniendo en cuenta una revisión de la literatura respecto a los riesgos y beneficios en el momento actual de la THS, podemos resumir que:

- Para las mujeres menopáusicas (<60 años de edad) con síntomas vasomotores moderados/severos, sin antecedentes de cáncer de mama ni enfermedad cardiovascular, se recomienda con una evidencia Grado 2B, el uso de THS combinada o de estrógenos solos (en las mujeres histerectomizadas). Siendo recomendable la menor dosis efectiva y no más de 5 años.
- Para los síntomas locales secundarios a la atrofia vaginal, se aconsejan estrógenos locales, como el promestrieno con el mismo grado de evidencia.
- No está recomendada como prevención de osteoporosis ni enfermedad cardiovascular.
- Análisis posteriores al estudio WHI, sugieren que el riesgo de enfermedad coronaria parece depender del momento de la exposición, sin exceso de

riesgo observado para las mujeres posmenopáusicas jóvenes.

- El uso a corto plazo en mujeres menopáusicas jóvenes de THS combinada, no parece aumentar significativamente el riesgo de cáncer de mama, a pesar de que puede hacer más dificultosa la detección por mamografía, puesto que aumenta la densidad mamaria.
- La THS sistémica no está recomendada en las supervivientes a un cáncer de mama.

1.5.2 DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)

1.5.2.1. DEFINICIÓN Y MÉTODOS DE MEDICIÓN

La capacidad de evaluar la fuerza del esqueleto mediante el uso de técnicas radiográficas como por ejemplo, la absorciometría dual de rayos X (DXA), dio lugar a que la OMS definiera la osteoporosis en términos de DMO en 1994.

- Normal: la DMO es +1 ó -1DE de la media de los adultos jóvenes.
- Osteopenia (masa ósea baja): DMO entre -1 y -2,5 DE por debajo de la media de adultos jóvenes.
- Osteoporosis: DMO es -2,5DE o más, de la media de adultos jóvenes.
- Osteoporosis severa (establecida): DMO mayor de -2,5DE y una fractura o más por osteoporosis.

Se sabe desde hace mucho tiempo que la DMO es un factor de riesgo de fracturas dependiente de la edad de la mujer (De Laet CE et al., 1997). En los estudios realizados en Suecia, se demuestra que el riesgo de fractura en los siguientes años para un valor de DMO determinado depende críticamente de la edad (Kanis JA et al, 2005; Johnell O et al., 2005). Siendo el aumento de la edad siete veces más importante que el descenso densitométrico.

Por tanto, la osteoporosis densitométrica es un factor de riesgo de fracturas y no una enfermedad.

La osteoporosis comenzó a definirse como enfermedad a principios de 1990,

coincidiendo con el desarrollo de nuevas tecnologías de medida de la DMO, denominada densitometría ósea. Los valores de la DMO siguen una distribución continua, que dibuja una campana de Gauss donde la media de los valores densitométricos de las personas que presentan fractura, solo es 0,5-1 desviaciones estándar (DE) inferior a la media de las que no la presentan. Los resultados de la densitometría se suelen expresar DE según dos escalas: T-Score o Z-Score.

Mientras que el T-Score compara la DMO individual con la de una mujer caucásica promedio de 20-30 años (máximo pico de la masa ósea), el Z-Score mide la diferencia en DE respecto a su propia edad y sexo.

Hay que recordar que la clasificación de la osteoporosis densitométrica de la OMS de 1994, fue **arbitraria**; definida en un momento en el que se pensaba que la DMO era el elemento fundamental que definía el riesgo de fractura. Se intentó establecer un umbral densitométrico absoluto *independiente de la edad* de la mujer, el T-Score, basado en la creencia de que por debajo de un determinado umbral de DMO aumentaba el riesgo de fractura. De forma que se decidió acordar un valor de DMO (T-Score de -2,5DE), respecto al cual se consideraban enfermas las mujeres cuya cifra se encontrase por debajo, y no enfermas si se encontraba por encima. Hecho que supuso sobretratar a mujeres sanas.

A *posteriori* quedó demostrado que la DXA no se podía utilizar como herramienta de cribado, pues presentaba limitaciones importantes:

- Solo se puede atribuir menos de un tercio la predicción del riesgo de fractura al valor obtenido en la DXA.
- El aumento de la edad es siete veces más importante que el descenso densitométrico para la predicción del riesgo de fractura.
- El valor predictivo de la DXA depende críticamente de la edad de la mujer.
- La mayor parte de fracturas se producen en mujeres sin osteoporosis (Van der Klift M et al., 2004).

Los estudios que relacionan la densitometría con el riesgo de fractura, como el meta-análisis de Marshall, establecen el aumento de fractura por cada desviación

estándar por debajo de la media respecto a la edad, es decir **el Z-Score**. De hecho el estudio FRAX, los cálculos originales están también hechos en base a la DE respecto a la edad, aunque posteriormente se introduzca en el cuestionario informático la T-Score.

Teniendo en cuenta que la pérdida de masa ósea es un proceso natural asociado a la edad, que los casos de fractura de cadera se producen en mujeres de edad avanzada y que la relación de la DMO y la fractura depende de la edad, parece más lógico utilizar como referencia el valor Z-Score que el valor T-Score, en aquellos casos en los se precise realizar una densitometría.

Se recomienda hacer densitometría solo en aquellas mujeres en las que el resultado (valor de Z-Score en cuello femoral) ayude a la toma de decisión sobre iniciar o no tratamiento farmacológico. Es decir, en aquellas mujeres que, en función de la edad y la puntuación de riesgo, el resultado de la densitometría pueda incrementar el riesgo de fractura de cadera por encima del 10%.

1.5.2.2. FISIOPATOLOGÍA ÓSEA

OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS

A lo largo del siglo XX, la osteoporosis fue considerada una enfermedad producida por un descenso de la masa ósea. Los huesos se fracturaban porque su masa ósea estaba reducida. En 1941, *Albright* definió la osteoporosis como “demasiado poco hueso”.

Más tarde en 1993, la *Consensus Development Conference*, celebrada en Hong Kong, definió la osteoporosis como una “enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del hueso”, con el consecuente aumento de la fragilidad y la susceptibilidad a las fracturas.

En 2001, en la conferencia de consenso del panel de expertos en prevención de osteoporosis, del *National Institute of Health de Estados Unidos*, se definió esta enfermedad como “trastorno del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea, que predispone un mayor riesgo de fracturas. La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la densidad ósea y la calidad del

hueso". (Ilustración 17).

Sin embargo, la OMS define la osteoporosis como "la pérdida de al menos 2,5 DE por debajo de la media en relación con la población joven, o T-Score".

De modo que se ha introducido un nuevo concepto para definir esta enfermedad:

- **Calidad del hueso:** es la interacción entre los diferentes componentes del hueso para conseguir que éste sea flexible y resistente, a fin de resistir el impacto de un traumatismo sin que llegue a producirse fractura (Riggs LB et al., 2002) (Tabla 10).



Ilustración 17. Cambio en el paradigma de la osteoporosis. Consenso Conference

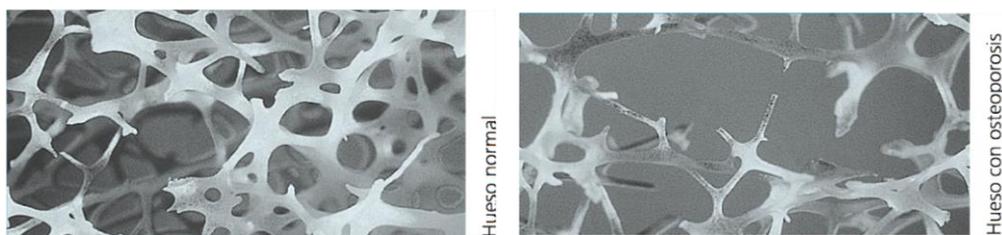
Entre los componentes de la calidad ósea, se encuentran los siguientes:

- **Arquitectura**
 - Microarquitectura (conectividad trabecular y forma)
 - Macroarquitectura (geometría ósea)
- **Recambio óseo**
 - Resorción
 - Formación
- **Propiedades del material**
 - Propiedades del colágeno
 - Mineralización (grado y heterogeneidad)
 - Microdaño (microfacturas)

Tabla 10. Adaptado Chesnut et al, 2001.

- **Microarquitectura:** el hueso trabecular está formado por un enrejado de trabéculas verticales y horizontales, fundamental para soportar el peso. En una

mujer con osteoporosis el proceso acelerado de recambio óseo, debido al aumento de resorción por los osteoclastos, provoca un descenso en el grosor trabecular, siendo más pronunciado en las trabéculas horizontales con perforación y pérdida de la conectividad trabecular, lo que hace que se reduzca la resistencia ósea. Cuando el proceso progresa, finalmente también se produce un descenso de las trabéculas verticales, aumentando la susceptibilidad de fractura.



- **Macroarquitectura:** la geometría ósea desempeña un papel fundamental en la resistencia del hueso. Cada hueso está diseñado para funciones diferentes, como soportar y repartir cargas (ejemplo: el fémur), o transmitir fuerzas en direcciones diferentes.

Las mujeres asiáticas tiene una DMO más baja que la raza caucasiana, pero no sufren más fracturas, parece ser que debido a que tienen una menor longitud del eje de la cadera (Looker AC et al., 1995).

- **Remodelado óseo:** como hemos señalado anteriormente, el hueso es un tejido en remodelación permanente. Esta transformación incesante mediada por los osteoclastos y osteoblastos, está desequilibrada en la osteoporosis postmenopáusica, a favor de la resorción ósea.

Mediante el análisis de regresión logística se ha comprobado que, en el descenso del riesgo de fractura, solo una pequeña parte es atribuible a incrementos de la DMO (Cummings SR et al., 2002). Es aquí donde interviene el concepto de calidad ósea, que explicaría el por qué con terapias tipo raloxifeno,

alendronato y risedronato, son capaces de reducir el riesgo de fractura sin modificar la DMO, sino actuando a nivel del remodelado óseo.

- **Propiedades del material:** si la mineralización es baja, el hueso es demasiado flexible para permitir la movilidad y la carga. Si por el contrario, el hueso está excesivamente mineralizado, éste pierde flexibilidad.

Existen numerosos factores de riesgo para la osteoporosis en postmenopausia, que quedan reflejados en la siguiente tabla (*Tabla 11*):

DMO-INDEPENDIENTE	DMO-DEPENDIENTE
Edad	Hipogonadismo no tratado.
Fractura por fragilidad previa	Síndromes Malabsortivos.
Historia materna de fractura de cadera	Disfunción Tiroidea.
Terapia Oral glucocorticoide	Enfermedad renal crónica.
Fumar en la actualidad	Hepatopatía crónica.
Consumo de Alcohol ≥ 3 unidades/día	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Artritis Reumatoide	Inmovilidad.
IMC ≤ 19 kg/m ²	Fármacos (inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tiazolidenedionas).
Caídas	

Tabla 11. Factores de riesgo para osteoporosis.

Existen factores de riesgo dependientes de la DMO que son exclusivos de la mujer, como la menopausia precoz (ya sea natural o quirúrgica) o cualquier estatus hipoestrogénico.

1.5.2.3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

En base a la selección de los factores de riesgo con mayor valor predictivo, se han diseñado diversos instrumentos o escalas cuyo objetivo es doble: predecir la baja DMO y el riesgo de fractura.

En 2008, la OMS desarrolló una herramienta llamada **FRAX®**, que expresa el riesgo de presentar una fractura severa (columna, muñeca, húmero proximal y cadera) o fractura de cadera sola, con o sin el agregado de la medición de la DMO del cuello de fémur, a 10 años.

Existen diferentes modelos en función del país, ya que la etnia es un factor muy importante a tener en cuenta para medir el riesgo de fractura. En la actualidad, existen modelos de FRAX® para los países que figuran en la siguiente tabla, según categorías de riesgo. Si no hubiera un modelo para un país en particular, se deberá elegir un sustituto, teniendo en cuenta que sea lo más representativo del país incluido en el listado (Tabla 12).

Modelos FRAX® según país	
■ Riesgo muy elevado	Austria, Bélgica, Suecia, Suiza
■ Riesgo elevado	Argentina, China (Hong Kong), Finlandia, Alemania, Italia, China (Taiwán), Reino Unido, Estados Unidos (caucásicos)
■ Riesgo moderado	Francia, Japón, España, Nueva Zelanda, Estados Unidos (hispanos), Estados Unidos (asiáticos)
■ Riesgo bajo	China, Líbano, Turquía, Estados Unidos (negros)

Tabla 12. Países incluidos en los modelos de FRAX®

Para la validación de la adaptación en España de este modelo, se han realizado estudios con el objeto de analizar la capacidad predictiva y discriminativa de la herramienta en cohortes de mujeres españolas, principalmente tres: FRIDEX (Azagra R et al., 2012) y CETIR (Tebé Cordoní D et al., 2013) (ambos realizados en mujeres derivadas para la realización de una DXA) y ECOSAP (González -Macías J et al., 2012) (estudio prospectivo realizado en atención primaria). En todos se observó que el modelo FRAX® adaptado en España, infraestimaba la probabilidad de fractura de cadera, pero que los datos debían ser interpretados con precaución ya que el número de fracturas de cadera era muy reducido.

No obstante, en determinadas comunidades autónomas como Madrid, se ha decidido mantener dicha herramienta por las ventajas que supone:

1. Se definen los umbrales de riesgo que permiten estratificar a las mujeres candidatas o no a intervención farmacológica y aquellas en las que la

- densitometría ayuda en la toma de decisiones.
2. Se tienen en cuenta los factores de riesgo clínicos que mejor predicen la probabilidad de presentar una fractura de cadera en prevención primaria.
 3. Permite calcular el riesgo de fractura en función del tramo de edad.
 4. El valor densitométrico utilizado en la valoración del riesgo es el de Z-Score que predice mejor el riesgo individual que el T-Score.

Los factores de riesgo que valora el FRAX®, requieren una respuesta afirmativa o negativa, ya que si no se contesta lo asumirá como negativa. Los factores de riesgo que utiliza son la edad, sexo, peso, talla, fractura previa, padres con fractura de cadera, fumador activo, glucocorticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo de alcohol 3 ó más veces al día, DMO.

En 2013, ha aparecido la última actualización de otra herramienta conocida como **puntuación QFrature™** (www.qfracture.org), con una historia clínica más pertinente que el FRAX® y que no incluye la DMO (*Ilustración 18*).



Ilustración 18. Modelo Qfracture™

Aunque existen otras, como SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation), ORAI (Oetoporosis Risk Assesment Instrument), Fracture Index, .

1.5.2.4. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Dado que la densidad mineral ósea en los adultos está determinada por el *pico* de masa ósea y la tasa de pérdida ósea, la prevención de la osteoporosis está dirigida a maximizar ese *pico* de masa ósea y reducir al mínimo la tasa de pérdida ósea, con el objetivo final de mantener la fortaleza del hueso y prevenir así las fracturas.

La vida saludable, determinada por la alimentación, ejercicio regular y la ausencia de tóxicos, tabaco y/o el consumo moderado de alcohol, tiene unas características propias según la etapa de la vida, pre-concepcional, infancia, adolescencia y vida adulta. En la mujer menopáusica adquieren unas características especiales, condicionados por un status hormonal propio de este momento.

ESTILO DE VIDA Y HÁBITOS

Ejercicio y prevención de caídas

El ejercicio físico puede proteger indirectamente frente al riesgo de fractura al mejorar la movilidad y la función muscular reduciendo así el riesgo de caída.

Se recomiendan los ejercicios de resistencia y de soporte de peso adecuados para la edad de la mujer y de su capacidad funcional. Es muy aconsejable, caminar 30 minutos al día.

Se recomiendan los ejercicios para mejorar la estabilidad corporal y así compensar la debilidad o las anomalías posturales a las personas que han tenido fracturas vertebrales.

Estilo de vida

- **Tabaco:** el tabaquismo está asociado con disminución de la DMO y mayor riesgo de fractura, dado que disminuye la actividad osteoblástica del hueso y dificulta la absorción intestinal del calcio.

- **Alcohol:** el exceso de alcohol (más de 3 bebidas diarias) deprime la actividad osteoblástica y se asocia con alteraciones del metabolismo mineral óseo del calcio,

fósforo y magnesio, además de alterar el metabolismo de la vitamina D, por el daño producido en el hígado que es donde se sintetiza.

Hábitos alimenticios

La justificación de suplementos de calcio y vitamina D en la prevención y tratamiento de la osteoporosis tiene diferentes matices, si bien se sustenta en que una dieta baja en calcio y/o deficiencia de vitamina D, puede contribuir a la pérdida de masa ósea.

Así hay que distinguir entre el ámbito de prevención y del complemento al tratamiento de la osteoporosis.

1. Prevención de fracturas

Calcio y vitamina D combinados:

La mayoría de los meta-análisis (Tang BMP et al., 2007; Avenell A et al., 2009; Chung M et al., 2011; Bischoff-Ferrari HA et al., 2012) que han estudiado la eficacia del calcio y/o vitamina D administrados en monoterapia o asociados entre sí muestran una eficiencia modesta del tratamiento combinado, entre un 8-13% dependiendo del estudio, en la reducción del riesgo de fractura.

En general, la eficacia fue mayor en mujeres de avanzada edad, institucionalizadas o con alto riesgo de fractura al inicio del estudio.

Calcio en monoterapia:

En el año 2007, se publicó la revisión más amplia (Tang BMP et al., 2007) con el objetivo de estudiar el efecto de los suplementos de calcio, solo o asociado a vitamina D en la prevención de fracturas. En ella se incluyeron 29 ECA, 17 de los cuales aportaban datos de fracturas (en 9 se estudió la eficacia de calcio sin vitamina D). El tratamiento con calcio en monoterapia se asoció a una reducción no significativa del 10% del riesgo de fractura de todos los tipos (RR=0,90 IC 95%: 0,8-1).

Siguiendo esta línea, Bischoff-Ferrari publicó un meta-análisis que incluían 8 estudios prospectivos y 5 EA, concluyendo que existía una tendencia al aumento de fracturas de cadera por disminución de la absorción de fósforo(Bischoff-Ferrari et al, 2012).

Vitamina D en monoterapia:

En términos generales, los estudios más recientes concluyen que la vitamina D sin asociar a calcio no reduce el riesgo de fractura.

2. Prevención de caídas

Existe controversia en cuanto a los estudios realizados respecto a la prevención de caídas en pacientes no institucionalizadas, y la suplementación de calcio y/o vitamina D. En 2011, se publicaron los resultados de un meta-análisis en el que se concluye que la administración de calcio y vitamina D reduce la incidencia de caídas (OR=0,86 IC 95% : 0,77-0,96), y que la administración de la vitamina D sin calcio, no redujo significativamente dicho riesgo. No obstante, la calidad de la evidencia fue baja-moderada por la heterogeneidad de los estudios analizados.

Por lo tanto, con los datos disponibles y ante la falta de evidencia, no estaría indicada la suplementación de calcio y vitamina D en la mujer sana por el simple hecho de llegar a la menopausia.

3. Suplementación al tratamiento

En pacientes en tratamiento con fármacos para el manejo de la osteoporosis se debe utilizar la suplementación con calcio y vitamina D, ya que todos los datos de eficacia procedentes de los ensayos clínicos aleatorizados, se refieren al fármaco asociado a calcio y vitamina D.

1.5.2.5. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Hay evidencia consistente de ECA que todas las terapias disponibles actualmente reducen el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. También hay resultados de que algunas intervenciones previenen las fracturas no vertebrales y/o de cadera y pueden reducir la tasa de mortalidad en individuos de alto riesgo de fractura.

Por tanto, para la selección del tratamiento hay que considerar el balance riesgo-beneficio teniendo en cuenta las circunstancias clínicas de cada paciente.

A continuación se exponen los principales fármacos comercializados en España para la osteoporosis (Menoguía de la Osteoporosis, ficha técnica Enero 2012).

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS ^c
Estrógenos	Dosis: 1-2 comp Vía: oral Frec: diaria	Prevención de OP en mujeres posmenopáusicas y riesgo ↑ fracturas, que no toleran o están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de OP.	Alergia a los estrógenos/excipientes. Antecedentes personales o sospecha cáncer de mama. Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Hiperplasia de endometrio no tratada. Tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes. Alteración trombofílica conocida. Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente. Embarazo y lactancia. Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática con pruebas de función hepática alteradas. Porfiria.	Frecuentes: vómitos, dolor abdominal, anorexia, depresión, hemorragias vaginales, secreciones mamarias, ginecomastia, mastalgia, amenorrea, dismenorrea, hepatitis colestásica, ictericia, hiperplasia endometrial, mareos, alopecia, cefalea, ↑ de peso. Poco frecuentes: Cambios en la libido y humor, edema, alteración del flujo menstrual, vértigo, tromboembolismo venoso, migrañas, cáncer de mama, vaginitis. Raros: pancreatitis, accidente cerebrovascular/ictus, cáncer de ovario, reacciones alérgicas, intolerancia a la glucosa, exacerbación del asma, hirsutismo.

El tratamiento estrogénico proporciona un efecto protector frente a las fracturas, pero el balance riesgo-beneficio es desfavorable (aumento de eventos tromboembólicos, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y cáncer de mama) por lo que no tienen indicación en osteoporosis.

Tibolona	Dosis: 2,5 mg Vía: oral Frec: diaria Administrar a la misma hora del día; Administrar preferiblemente a la misma hora del día. En caso de olvido de una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como se recuerde a menos que hayan pasado más de 12 horas de la hora habitual. En este último caso, debe omitirse la dosis olvidada y tomar la dosis siguiente a la hora habitual.	Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (más de 1 año), como sofocos, sudoración y alteraciones de la libido o del estado de ánimo.	Hipersensibilidad. Embarazo y lactancia. Cáncer de mama, antecedentes o sospecha de los mismos. Tumores estrógeno-dependientes malignos (cáncer de endometrio). Sangrado vaginal sin diagnosticar. Trombosis venosa profunda activa o trastornos tromboembólicos; hiperplasia de endometrio no tratada; alteración trombofílica conocida. Enf. tromboembólica arterial (angina, infarto de miocardio, ACV o ataque isquémico transitorio). Enf. hepática aguda o antecedentes de enf. hepática. Porfiria.	Frecuentes: Dolor abdominal bajo; crecimiento anormal del pelo; flujo vaginal, engrosamiento de la pared endometrial, hemorragia posmenopáusica, dolor mamario a la palpación, prurito genital, candidiasis vaginal, hemorragia vaginal, dolor pélvico, displasia de cérvix, secreción genital, vulvovaginitis; aumento de peso, frotis cervical anormal. Poco frecuentes: Acné, tensión mamaria, infección por hongos, micosis vaginal, dolor de pezón.
-----------------	--	---	---	---

Es un esteroide sintético cuyos metabolitos poseen propiedades estrogénicas, androgénicas y gestagénicas, que mejoran la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fractura vertebral. Un ensayo aleatorizado para evaluar su efecto demostró reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero se suspendió antes de tiempo debido a un mayor riesgo de ictus.

Raloxifeno	Dosis: 60 mg Vía: oral Frec: diaria Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas.	Tratamiento y prevención de la OP en mujeres posmenopáusicas.	Alergia al raloxifeno/excipientes. Mujeres que pudieran quedar embarazadas, embarazo o lactancia. Antecedente/episodio actual tromboembólico venoso (TVP, embolia pulmonar, trombosis venosa de retina). Insuficiencia hepática, incluyendo colestasis. Insuficiencia renal grave. Sangrado uterino inexplicado. Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio o en tratamiento para el cáncer de mama.	Muy frecuentes: vasodilatación (sofocos), síndrome seudogripal. Frecuentes: calambres en piernas, edema periférico. Poco frecuentes: episodios tromboembólicos venosos (TVP, embolia pulmonar, trombosis venosa de retina, trombosis venosa superficial). Raros: trombocitopenia, náuseas, vómito, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, erupción, trombosis arterial, ↑ presión sanguínea, dolor mamario.
-------------------	--	---	---	--

El estudio que se llevó a cabo para analizar la eficacia del raloxifeno en la osteoporosis fue el ECA MORE (Ettinger B et al., 1999), con un re-análisis *post hoc* (Kanis JA et al., 2003) en el que se concluyó que existía reducción de fractura vertebral pero interpretado con cautela. No supuso eficacia para las fracturas no vertebrales.

INTRODUCCIÓN

Bazedoxifeno	Dosis: 20 mg Vía: oral Frec: diaria Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas.	OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura.	Alergia al bazedoxifeno/excipientes. Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos (TVP, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana). Mujeres potencialmente fértiles. Sangrado uterino inexplicado. Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio.	Muy frecuentes: sofocos, espasmos musculares. Frecuentes: hipersensibilidad, somnolencia, sequedad de boca, urticaria, edema periférico, ↑ triglicéridos, GOT, GPT. Poco frecuentes: TVP, embolismo pulmonar.
---------------------	--	---	---	---

En el ECA publicado en 2008 (Silverman SL et al., 2008) se demostró reducción de fracturas vertebral para la dosis autorizada(20mg). No se encontraron diferencias con placebo para la reducción de fracturas no vertebrales.

Alendronato	Dosis: 70 mg/2800 UI de vit. D y 70 mg/5600 UI vit. D. Vía: oral Frec: sem Al menos 30 minutos antes de la 1ª comida, bebida o medicamento del día, solo con agua del grifo.	OP posmenopáusica.	Alergia al alendronato/excipientes. Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia). Imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 30 min). Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia.	Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, cefalea, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica, disfagia, dolor musculoesquelético. Poco frecuentes: gastritis, esofagitis, erosiones esofágicas, melena. Raros: hipocalcemia sintomática, uveítis, estenosis esofágica, PUH, ON mandíbula.
--------------------	---	--------------------	--	---

El FIT (Fracture Intervention Trial), es el principal ECA realizado con alendronato para evaluar su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales clínicas. Concluyó que reducen la fractura vertebral en mujeres con fracturas previas, no siendo significativo para las mujeres sin fractura previa.

En un meta-análisis de 2008 (Wells GA et al., 2008) no se encontraron resultados estadísticamente significativos en la reducción de fracturas no vertebrales en prevención primaria, pero sí en prevención secundaria.

Risedronato	Dosis/frecuencia: 5 mg/día 35 mg/sem 75 mg 2 días seguidos/mes Vía: oral Al menos 30 min antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, solo con agua del grifo.	OP posmenopáusica, para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Prevención de la OP en mujeres y riesgo ↑ de osteoporosis. Mantener/↑ la masa ósea en mujeres posmenopáusicas y prednisona o equivalente > 3 mes y ≥ 7,5 mg/día. OP en hombres y riesgo ↑ fracturas.	Alergia al risedronato/excipientes. Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia. Especial atención si: anomalías esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia), problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes, imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 30 min).	Frecuentes: cefalea, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, dolor musculoesquelético. Poco frecuentes: iritis, gastritis, esofagitis, disfagia, duodenitis, úlcera esofágica. Raros: glositis, estenosis esofágica, pruebas de función hepática anormales.
--------------------	--	---	---	---

En un meta-análisis realizado por con la colaboración de la Cochrane (Wells GA et al., 2008), no se encontraron reducciones estadísticamente significativas en la prevención primaria de fracturas vertebrales y no vertebrales, mientras que sí lo fueron para la prevención secundaria de las mismas.

Ibandronato	Dosis: 150 mg Vía: oral Frec: mensual Después del ayuno nocturno (mínimo 6 h.) y 1 h antes del desayuno o 1ª bebida (distinta del agua) del día u otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio).	OP posmenopáusica y riesgo ↑ de fractura.	Alergia al ibandronato/excipientes. Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia). Imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 60 min). Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia. Especial atención si: anomalías esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia), problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes.	Frecuentes: cefalea, erupción cutánea, esofagitis, gastritis, RGE, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, enfermedad seudogripal. Poco frecuentes: esofagitis con ulceraciones o estenosis y disfagia, vómitos, flatulencia, fatiga. Raros: duodenitis, urticaria, angioedema.
--------------------	---	---	--	--

Se dispone de dos meta-análisis cuyo objetivo fue analizar la eficacia en prevención de fracturas no vertebrales, aunque ambos presentan importantes deficiencias metodológicas (Cranney A et al., 2009; Harris ST et al., 2008).

En el ECA BONE (Chesnut III CH et al., 2004) se demostró la reducción significativa de fractura vertebral en mujeres con fracturas previas. No existen estudios respecto a la prevención primaria al igual que tampoco existen para la reducción de fractura de cadera.

Ranelato de estroncio	Dosis: 2 g Vía: oral Frec: diaria Entre las comidas preferiblemente al acostarse, mínimo 2 h. después de cenar.	OP posmenopáusicas para ↓ riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.	Alergia al ranelato/excipientes. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. Especial atención si: riesgo ↑ de tromboembolia venosa.	Frecuentes: cefalea, trastornos de la consciencia, de pérdida de memoria, diarrea, dermatitis, tromboembolia venosa, ↑ creatinina sanguínea. Poco frecuentes: convulsiones. Frecuencia no conocida: artromialgias, fiebre, edema periférico, ↑ transaminasas, dolor abdominal, vómitos, hiperreactividad bronquial.
------------------------------	--	--	--	---

El estudio TROPOS (Reginster JY et al., 2005) fue el único estudio diseñado para evaluar el efecto de un fármaco antifractura en la reducción de fracturas no vertebrales, observándose una reducción de las mismas con el uso de ranelato de estroncio. También se demostró reducción de fractura de cadera no significativa.

INTRODUCCIÓN

Denosumab	Dosis: 60 mg Vía: subcutáneo Frec: 6 meses	OP en mujeres posmenopáusicas con riesgo ↑ de fracturas. Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y riesgo ↑ de fracturas.	Alergia al denosumab/excipientes. Hipocalcemia. Embarazo y lactancia.	Frecuentes: dolor en extremidades, infección del tracto urinario y respiratorias, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea. Poco frecuentes: diverticulitis, celulitis, otitis, eccema. Raros: hipocalcemia.
------------------	--	--	---	---

Se ha evaluado la reducción de fracturas en el ensayo clínico FREEDOM (Cummings SR et al., 2009). Ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales. También incluyó como variables secundarias la reducción de fractura no vertebral y de cadera, observándose una reducción de las mismas frente al grupo placebo.

Teriparatida	Dosis: 20 µg Vía: sc Frec: diaria	OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura. OP por uso de corticoides en mujeres y hombres con ↑ del riesgo de fractura.	Alergia a la teriparatida/excipientes. Embarazo y lactancia. Hipercalcemia preexistente. Insuficiencia renal grave. Enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, Paget) distintas de la OP primaria o inducida por corticoides. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Tumores óseos o metástasis óseas.	Muy frecuentes: dolor en extremidades. Frecuentes: palpitaciones, anemia, mareo, calambres musculares, ciática, vértigo, disnea, RGE ↑ sudoración, fatiga, hipercolesterolemia, hipotensión, dolor torácico, reacción en el lugar de la inyección, cefalea, depresión. Poco frecuentes: taquicardia, ↑ peso, soplo cardíaco, ↑ fosfatasa alcalina, enfisema, hemorroides, mialgias, artralgias, hipercalcemia > 2,76 mmol/l, hiperuricemia. Raros: reacción alérgica.
---------------------	---	---	--	--

El único estudio que se ha realizado para evaluar su eficacia (Neer RM et al., 2001) concluye que existe reducción de fractura no vertebral, pero el estudio fue interrumpido a los 19 meses de seguimiento, debido a la aparición de mayor riesgo de osteosarcomas en animales.

Hormona paratiroidea	Dosis: 100 g Vía: sc Frec: diaria	OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura.	Alergia a la hormona paratiroidea / excipientes. Embarazo y lactancia. Hipercalcemia preexistente y otras alteraciones del metabolismo fósforo-calcio. Enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, Paget) distintas de la OP primaria. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Insuficiencia renal o hepática grave.	Muy frecuentes: hipercalcemia, hipercalcúria, náuseas. Frecuentes: cefalea, mareos, palpitations, eritema en la zona de inyección, astenia, fatiga, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor en extremidades, calambres. Poco frecuentes: ↑ fosfatasa alcalina, disgeusia, parosmia, dolor abdominal, hiperuricemia, anorexia.
----------------------	---	---	---	--

El estudio TOP (Greenspan SL et al., 2007) se interrumpió a los 18 meses por la aparición de osteosarcomas en ratas, completándose hasta 24 meses de tratamiento con el estudio OLES (Roux C et al., 2007). La interpretación de sus resultados es compleja por la interrupción prematura y abandono de pacientes de ambas ramas.

Ácido zolendrónico	Dosis: 5 mg Vía: iv Frec: anual	OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura. OP por uso de corticoides en mujeres posmenopáusicas y hombres con ↑ del riesgo de fractura.	Alergia al principio activo, a cualquier bisfosfonato o a alguno de los excipientes. Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia.	Frecuentes: hipocalcemia, cefalea, mareos, hiperemia ocular, fibrilación auricular, vómitos, diarrea, artroalgias. Poco frecuentes: infecciones, somnolencia, insomnio, letargia, parestesia, anemia, temblores, síncope, vértigo, disgeusia, conjuntivitis, gastritis, esofagitis, dispepsia, RGE, dolor abdominal, estreñimiento. Raros: uveítis, epiescleritis, iritis. Frecuencia no conocida: ON mandíbula.
--------------------	---------------------------------------	---	--	---

Se estudió en el ECA HORIZON Pivotal Fracture Trial (Black DM et al., 2007), concluyendo una reducción significativa de fractura vertebral secundaria, así como de fractura de cadera.

INTRODUCCIÓN

Calcitonina	Dosis: 100-200 UI Vía: nasal Frec: diaria	OP posmenopáusica establecida para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales.	Alergia a la calcitonina/excipientes. Hipocalcemia. Embarazo y lactancia.	Muy frecuentes: rinitis, molestia nasal. Frecuentes: vértigos, cefalea, disgeusia, rinitis ulcerativa, epistaxis, sinusitis, faringitis, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, rubor, fatiga. Poco frecuentes: alteración de la visión, tos, HTA. Raros: desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la calcitonina, rash generalizado.
-------------	---	--	---	--

Como consecuencia del análisis de los resultados de nuevos ensayos clínicos, en concreto de los datos de seguridad, en 2012 la Agencia Europea de Medicamentos (www.aemps.gob.es), ha realizado una revisión del balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen calcitonina, y ha demostrado que existe un ligero incremento del riesgo de tumores en pacientes que recibieron durante un tiempo prolongado calcitonina, sin que se haya asociado a un determinado tumor.

Por otro lado, en el estudio PROOF (Chesnut CH et al., 2000), único ECA de calcitonina con un nivel de calidad adecuado, demostró reducción de las fracturas vertebrales pero siendo los resultados cuestionables, al haber un 59% de abandono de las pacientes por reacciones adversas con el tratamiento. Por eso, y por los casos de tumores notificados, la Agencia Europea de Medicamentos, en abril 2013 lo retiró del mercado.

Etidronato ^b	Dosis: 400 mg Vía: oral Frec: 2 sem/3 meses Estómago vacío, al menos 2 h. antes o después de la ingesta de comida o medicamentos.	OP posmenopáusica vertebral sin terapia hormonal sustitutiva.	Alergia al etidronato/excipientes. Insuficiencia renal grave. Osteomalacia. Embarazo y lactancia.	Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, calambres musculares en piernas. Raros: reacciones de hipersensibilidad, pancitopenia, leucopenia, agranulocitosis.
-------------------------	--	---	--	---

Fue el primer fármaco que demostró reducción de nuevas fracturas vertebrales en un ECA a doble ciego. Los dos ensayos fundamentales se realizaron en los años 80 y presentan limitaciones metodológicas y de tamaño muestral, por lo que no se pueden comparar con los resultados de ECA realizados posteriormente con otros fármacos.

En un metaanálisis de la Cochrane (Wells GA et al., 2008) no se encontraron reducciones estadísticamente significativas en fracturas no vertebrales.

1.5.3 CÁNCER DE MAMA EN MENOPAUSIA

1.5.3.1. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

El estradiol (E2) es fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. La interacción o interrelación del E2 con su receptor (R-E2) en el cáncer hormono-dependiente es el paso fundamental. La presencia de receptores para E2 funcionales decide el tratamiento con antiestrógenos en estas pacientes.

El R-E2 pertenece a una superfamilia de diversos ligandos, por ejemplo el de progesterona, andrógenos, glucocorticoides, mineralcorticoides, 1-25 di(OH) vitamina D, ácido retinoico y otros (Green S et al., 1986). El gen del R-E2 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 en la posición q24-q27, y codifica una proteína de 65-66kDA con alta afinidad por el E2(Gosden JR et al., 1986).

Alteraciones en la expresión del gen del R-E2 como mutaciones o deleciones, inducen la transformación del mismo en un receptor no funcional. En estas condiciones las células no responden a la hormona y el tumor, que era hormono-dependiente, se transforma en un tumor no hormono-dependiente. Esto explicaría el 35-40 % de fracasos con hormonoterapia.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de estradiol (E2), Estrona (E1), Sulfato de estradiol (E2-S) y sulfato de estrona (E1-S) en mujeres pre y postmenopáusicas con tumores malignos de mama. Como puede observarse, no existen diferencias significativas en la concentración de E1 ni de E2-S. Pero hay una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de E2 y E1-S, ambos elevados en las postmenopáusicas (Pasqualini JR et al., 1996)(Tabla 13).

Esto podría explicarse porque la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs) se transforma en la hormona dehidroepiandrosterona libre (DHEA) por la acción de la sulfatasa. Seguidamente la 3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa (3 β HSD) transforma la DHEA en adrostendiona (AND). La AND se aromatiza a E1, la cual se encuentra en equilibrio con el E2 por acción de la 17 β HSD. Ambas, E1 y E2, se transforman por acción de la sulfatotransferasa en E1-S y E2-S respectivamente. La E1-S se une a una proteína de unión dentro del tejido mamario; mientras que el

E2-S es hidrolizado por la sulfatasa a E2. Por esta razón, el estradiol se encuentra significativamente aumentado.

En síntesis, el tejido tumoral mamario concentra E1 y E2, este último en mayor magnitud en las postmenopáusicas. También concentra E2-S y E1-S, pero éste solo en las postmenopáusicas.

Las concentraciones mencionadas se deben a la alta actividad en la menopausia de aromatasa, sulfatasa, sulfatotransferasa y de proteínas que unen estos sulfatos de estrógenos.

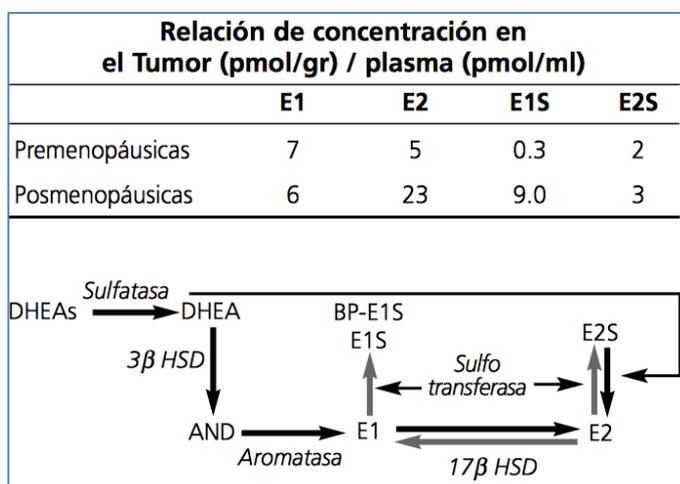


Tabla 13. Diferentes concentraciones de estrógenos en pre/postmenopausia.

Esto explica que los tumores más frecuentes en la menopausia sean hormono-dependientes y de mejor pronóstico al caracterizarse por:

- Alta diferenciación
- Menor porcentaje de aneuploidías
- Menor índice mitótico
- Mayor intervalo libre de enfermedad
- Mayor supervivencia
- Metástasis óseas.

1.5.3.2. TRATAMIENTO HORMONAL EN POSTMENOPAUSIA

Durante décadas el tamoxifeno (modulador selectivo de la respuesta a estrógenos, SERM) con mecanismo de acción competitivo, a dosis de 20 mg/ día por 5 años, ha sido considerado *el gold estándar* de la terapia hormonal adyuvante. El metaanálisis de Oxford (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group, 2005) confiere una reducción del 37% y 22% en las tasas anuales de recurrencia y muerte respectivamente, en la población postmenopáusica independientemente de la afectación ganglionar.

En la última década se han publicado numerosos estudios que han demostrado el beneficio de la implementación de los inhibidores de la aromatasas (IA) de última generación como: letrozol 2,5mg/día; anastrozol 1mg/día; exesmetano 25mg/día en el tratamiento hormonal en pacientes postmenopáusicas. Éstos actúan inhibiendo la conversión de andrógenos a estrógenos, lo que supone una disminución $\geq 90\%$ de los estrógenos circulantes.

Así, se ha evaluado la acción de éstos últimos respecto al tamoxifeno, ya sea sustituyéndolo de entrada (monoterapia de inicio), sustituyéndolo tras 2-3 años de tratamiento previo con tamoxifeno (switching o secuencial) o incorporándolos tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno (terapia de continuación) (Tabla 14).

Monoterapia de inicio

El estudio ATAC (Arimidex or Tamoxifen Alone or in Combination)(Cuzick J et al., 2010) fue el primero en llevarse a cabo y publicar resultados. A 10 años, y considerando solo la población de RE+, el tratamiento con anastrozol se asoció a un beneficio significativo en SLE, recurrencia contralateral y recurrencia a distancia, sin impacto en la supervivencia global.

En el estudio BIG 1-98 (Regan MM et al., 2011), con 8.1 años de seguimiento, se observaron beneficios en la SLE, en la recurrencia a distancia y en la supervivencia global en el brazo con letrozol frente a tamoxifeno.

El último estudio ha sido TEAM (Tamoxifen Exemestano Adjuvant Multinational)

(Van de Velde CJ et al., 2011), que compara finalmente, los brazos de tamoxifeno frente a exemestano, observando beneficios significativos en supervivencia libre de recidiva a distancia y en recurrencia contralateral. Respecto a la SLE no existieron diferencias estadísticamente significativas en el análisis por intención de tratar, pero sí en el análisis por tratamiento realmente recibido.

No ha sido hasta el ensayo clínico MA-27 (Aliaga N et al., 2010) que se comparó la eficacia del anastrozol frente a exemestano (inicialmente asociaron también el uso de inhibidores de la COX-2, el celecoxib, pero lo interrumpieron a los 2 años del estudio por los eventos adversos a nivel cardiovascular). Para ello, se randomizó a 7.576 pacientes a recibir exemestano o anastrozol por 5 años, sin encontrar diferencias significativas entre ambos (Paul E et al., 2013).

El estudio FACE (Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation), que comparó letrozol frente a anastrozol por 5 años (Jonat W et al., 2007) y otras publicaciones posteriores demostraron la superioridad en SG para el letrozol sólo y para el Anastrozol seguido de letrozol frente al anastrozol sólo (Aphinives P et al., 2015).

Switching y secuencialidad (IA tras 2-3 años de tamoxifeno)

Tanto el estudio con exemestano, el Intergroup Exemestane Study: IES (Bliss JM et al., 2011) como los estudios que utilizaron anastrozol como el Armidex-Novaldex: ARNO 95 Study (Bliss JM et al., 2011), el Austrian Breast and colorectal Cancer Study Group: ABCSG 8 (Dubsky PC et al., 2012) y el Italian Tamoxifen Arimidex: ITA (Boccardo F et al., 2006) comunicaron los beneficios en SLE para los brazos que recibieron IA tras 2-3 años de tamoxifeno. Incluso en la última actualización del IES se demostró un aumento de la supervivencia global para todas las pacientes RE + (HR=0,86, p<0,001). Un análisis conjunto de los tres estudios con anastrozol reveló un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global (p=0,04), que se confirmó posteriormente en un segundo meta-análisis, que también incluía exemestano (Dowsett M et al., 2010), y que además añadió que existía una reducción mayor de la recurrencia durante los 3 años de tratamiento con IA.

El único estudio que randomizó desde la cirugía (para evitar los sesgos anteriores, pues se trataban de pacientes que habían superado los 2 primeros años de mayor riesgo de recidiva) fue el ABCSG 8, que concluyó con un beneficio en la SLE no significativo.

El estudio BIG 1-98 comparó la monoterapia con letrozol frente a la secuencia de tamoxifeno y letrozol (tamoxifeno x 2 años seguido de letrozol x 3 años y letrozol x 2 años seguido de tamoxifeno x 3 años). El tratamiento en monoterapia con letrozol x 5 años tuvo una mejor SLE y de recaídas frente a tamoxifeno seguido de letrozol, siendo similar comparado con la otra secuencia.

IA de continuación tras 5 años de tamoxifeno

Aproximadamente un 50% de las recaídas en paciente tratadas con tamoxifeno se producen a partir de los 5 años. En este hecho se basó el estudio MA -17, que randomizó a las pacientes en dos brazos, letrozol versus placebo tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno y que tras varios análisis variando el seguimiento, se demuestra que hay un beneficio en la SLE, SG y en la supervivencia libre de metástasis a distancia.

Dos estudios más pequeños, uno con exemestano (NSABP B 33)(Mamounas EP et al., 2008) y otro con anastrozol (ABCSG 6)(Jakesz R et al., 2007), corroboran el beneficio en recurrencia con esta secuencia.

Estrategia Estudio	Esquema	N	Seg (años)	Supervivencia libre de recidiva		Supervivencia libre de recidiva a distancia		Supervivencia global
				Reducción relativa de riesgo (%)	Reducción absoluta de riesgo (%)	Reducción relativa de riesgo (%)	Reducción absoluta de riesgo (%)	
Inicio								
ATAC ^{4,9}	A vs T	6241	10	14 (p=0.003)	2.7 (5a) 4.3 (10a)	15 ¹⁰ (p=0.02)	1.3 (5a) 2.6 (10a)	5 (p=0.4)
BIG 1-98 ⁵	L vs T (solo brazos monoterapia)	4922	8.7	IPCW :18 ITT:14	2.9	IPCW: 21 ITT: 14		IPCW: 21 ITT:13
Metaanálisis ⁷ ATAC / BIG1-98	A/L vs T	9856	5.8	23 (p<0.0001)	2.9 (5a) 3.9 (8a)	18 (p=0.002)	NR	6 (p=0.3)
TEAM ⁸	T vs E (análisis a los 2.75 años, antes del switch)	9766	2.7	ITT (SLE): 11 (p=0.12) PP: 17 (p=0.02) ITT (SLR): 15% (p=0.02)	NR	ITT:19 (p<0.03)	NR	NR
MA.27 ¹⁰	E vs A	7576	4.1	NR	1% (p=0.85)	NR	NR	NR
Switch o secuencial (tras 2-3 años de tamoxifeno)								
IES ¹²	T → E vs T	4599 ³	7.6	19 (p<0.001)	3.1 (5a) 4.5 (8a)	16 (p=0.01)	NR	14 (p=0.04)
ARNO 95 ^{13,c}	T → A vs T	979	2.5	34 (p=0.049)	4.2	NR	NR	47 (p=0.045)
ABCSG81 ⁴ (secuencial)	T → A vs T (ITT análisis)	3714	4.8	20 (p=0.064)	NR	22 (p=0.046)	NR	13 (p=0.33)
TEAM ⁹	E vs T → E	9766	5.1	ITT (SLE): 3% (p=0.6) PP: 7% (p=0.22) ITT (SLR): 15% (p=0.02)	1 (5a)	ITE:7 (p=0.3)	NR	0 (p>0.99)
ABCSG 8 / ARNO ¹⁵	T → A vs T	3224	2.3	40 (p=0.0009)	3.1	39	2	NR (p=0.16)
ITA ¹⁶	T → A vs T	448	5.3	44 (p=0.01)	5.8	NR	NR	44 (p=0.1)
Metaanálisis ARNO / ITA ABCSG8 ¹⁷	T → A vs T	4006	2.5	41 (p= 0.0001)	3	39 (p=0.002)	2	29 (0.04)
Metaanálisis ⁷ ARNO / ITA / ABCSG 8 / IES	T → A/E vs T	9015	3.9 ^d	29 (p<0.00001)	3.1 (3a) 3.6 (6a)	24 (p=0.0007)	NR	21 (p=0.004)
GROCTA4B + ITA ¹⁸	T → AG vs T T → A vs T	828	6.5	NR	NR	NR	NR	49 (p=0.007)
BIG1 98 +FEMTA ^{20,e}	L vs T → L	3094	5.9	HR 1.05 (0.84-1.34) (a favor L)	1.8 (2.3N+ .1.4N-)	HR 1.22(0.88-1.69) (a favor L)	NR	HR 1.13 (0.83-1.53) (a favor L)
	L vs L → T	3086		HR 0.96 (0.76-1.21) (a favor L → T)	0%	HR 1.05 (0.75-1.47) (a favor L)		HR 0.90 (0.65-1.24) (a favor L → T)
Continuación (tras ≥ 5 años de tamoxifeno)								
MA 17 ¹⁹	T → L x5 a vs T → Placebo	5170	5.3	ITT: 32 (p<0.001) Ajustado por cross-over ^h : 48 (p<0.001)	4.6 ^f	ITT: 19 (p=0.09) Ajustado ^h : 49 (p<0.001)	2.9 ^f	ITT: 1 (p=0.83) Ajustado ^h : 39 (p<0.001)
NSABP 33 ^{20,h}	T → E x5a vs T → Placebo	1562	2.5	SLE:32 (p=0.07) SLR: 56 (p=0.004)	2 2	31 (p=0.13)	NR	NS
ABCSG 6a ²¹	T(± AG) → A x3a vs T(± AG) → ∅	856	5.2	SLR: 38 (p=0.031)	4.7 (SLR10a)	47 (p=0.034)	3.4 (5a)	NS (p=0.89)

T: tamoxifeno, A: anastrozol, L: Letrozol, E: exemestane, AG: aminoglutetimida; NS: no estadísticamente significativo; NR: no reportado; IPCW: "inverse probability of censoring weighting" análisis, tiene en cuenta la población asignada al brazo de tamoxifeno que fue cruzada selectivamente a letrozol durante el estudio (N=619); ITT: análisis por intención de tratamiento; PP: por protocolo, resultados en función del tratamiento realmente administrado; HR: razón de riesgo; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SLR: Supervivencia libre de recurrencia.

^a desestimado brazo de combinación, resultados aplicables a población RE+; ^b Tiempo a la recurrencia a distancia; ^c pacientes RE+ o desconocidos, excluidos 125 pacientes RE-; ^dexcluidos pacientes RE-; ^e Después del cambio (secuencialidad); ^f expresado en HR e intervalos de confianza del 99%; ^g 60% de pacientes asignados a placebo fueron cruzados a letrozol tras conocerse resultados del primer análisis interno; ^h Estimado a 4 a; ⁱ terminado prematuramente tras comunicarse los resultados de estudio MA.17; ^j Estimado a 4 a.

Tabla 14. Resumen de los tratamientos hormonales en postmenopausia.

Acontecimientos adversos del tratamiento hormonal

El tratamiento con tamoxifeno está asociado a:

- Aumento de sofocos
- Tromboembolismo

- Eventos cerebrovasculares
- Sangrado vaginal
- Cáncer endometrial

Mientras que los IA se asocian:

- Transtornos osteomusculares (artralgias, mialgias, pérdida de densidad mineral ósea)
- Hipercolesterolemia (descrita en los estudios frente a tamoxifeno, no confirmada frente a placebo)
- Eventos cerebrovasculares

Se recomienda por tanto, con el uso de los IA el suplemento de calcio y vitamina D a todas las mujeres con riesgo de osteoporosis y densitometría basal. Con un seguimiento posterior anual. Si los valores densitométricos muestran un T-Score < -2,5, se recomienda añadir tratamiento anti-osteoporótico.

Conclusiones de la terapia hormonal en cáncer postmenopáusico.

Los IA deben ser utilizados, salvo contraindicación, en el tratamiento coadyuvante de toda paciente postmenopáusica con RH positivos, ya sea desde el inicio por 5 años, como en switching tras 2-3 años de tamoxifeno hasta un total de 5 años.

El tratamiento inicial con IA es particularmente necesario en pacientes consideradas de alto riesgo (tumores con alto índice de proliferación, alto grado histológico o afectación ganglionar).

En caso de mala tolerancia a IA de inicio (40% de artralgias a nivel asistencial) y, en base a los resultados del BIG 1-98, puede considerarse el cambio a tamoxifeno, sobre todo a partir de los 2 años.

Las opciones terapéuticas con IA en postmenopausia son:

Tamoxifeno 20mg/día x 2 años seguido de anastrozol 1mg/día x 3 años	ARNO 95
Tamoxifeno 20 mg/día x 2-3 años seguido de exemestano 25mg/día durante 2-3 años	IES
Tamoxifeno 20mg/día x 2 años seguido de letrozol 2,5mg/día x 3 años	BIG 1-98
Letrozol 2,5 mg/día x 2 años seguido de tamoxifeno 20 mg/día x 3 años	BIG 1-98
Anastrozol 1mg/día x 5 años	ATAC
Letrozol 2,5mg/día x 5 años	BIG 1-98
Exemestano 25 mg/día x 5 años	TEAM
Tamoxifeno 20 mg/día x 5 años, seguido de letrozol 2,5mg/día de 3-5 años	MA-17
Tamoxifeno 20 mg/día x 5 años seguido de 3-5años de exemestano	B -33
Tamoxifeno 20 mg/día x 5 años seguido de anastrozol 1mg/día x 3 años	ABSCG 6

El ensayo clínico ATLAS demostró, con un seguimiento de 14 años, que el tratamiento con tamoxifeno durante 10 años, mejoró la tasa de recaída y supervivencia global por cáncer de mama, siendo estos resultados estadísticamente significativos. De ahí que recientemente se haya modificado nuevamente la duración de la hormonoterapia, ampliando el tratamiento a 10 años.

1.5.3.3. IMPLICACIONES DE LOS BIFOSFONATOS Y VITAMINA D

Las mujeres con cáncer de mama no están exentas de osteoporosis o fracturas osteoporóticas, sobretudo en mujeres postmenopáusicas (Cheung AM et al., 2013).

La osteoporosis inducida por medicamentos es común y tiene un impacto significativo en el pronóstico de pacientes que sufren enfermedades debilitantes crónicas. Si bien los glucocorticoides son los fármacos que causan las fracturas osteoporóticas más frecuentes, se observan también con otros fármacos entre los que destacan, los inhibidores de la aromatasa en mujeres con cáncer de mama, el tratamiento antiandrogénico en varones con cáncer de próstata, el tratamiento con tiroxina a altas dosis en mujeres postmenopáusicas entre otros (Mazziotti G et al., 2010).

Si tenemos en cuenta que el cáncer de mama es más prevalente en torno a la menopausia, que el tipo más frecuente es el hormono-dependiente, y que el tratamiento hormonal recomendado para este grupo de pacientes, son los

inhibidores de la aromatasa, no podemos obviar los efectos adversos más frecuentes producidos por dichos fármacos, como son las artralgias y la pérdida de masa ósea, con el consecuente aumento de riesgo de fracturas.

Once ensayos clínicos aleatorizados fueron estudiados en un artículo publicado en 2012. La mayoría de los ensayos incluyó a mujeres con una edad media de 60 años, excluyendo las mayores de 75 años. Las tasas de fractura variaron de 0,9% a 11%, multiplicando x 1,5 el riesgo, con los IA en comparación con placebo o tamoxifeno (Becker T et al., 2012).

Así, haciendo una revisión de la literatura al respecto, se vio que son numerosos los ensayos clínicos aleatorizados en mujeres menopáusicas con tratamiento con IA, que indican que los bifosfonatos previenen el recambio óseo y posterior pérdida de masa ósea secundaria a dicho tratamiento (Reid DM et al., 2009), convirtiéndose en la principal terapia preventiva, junto con un estilo de vida saludable y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

Además los bifosfonatos no solo preservan la pérdida ósea inducida por los IA, sino que también pueden mejorar la supervivencia libre de enfermedad y global en estas pacientes (Cheung AM et al., 2013).

En 2014, se ha publicado en la revista Lancet, un artículo en el que se demuestra que el risedronato contrarresta el efecto de la pérdida de masa ósea inducida por el anastrozol en mujeres con osteopenia y osteoporosis, por lo que concluye que el binomio de ambos podría ser ofrecido para proporcionar un mejor perfil riesgo-beneficio (Sestak I et al., 2014)

Sin embargo, existen varios estudios en los que se demuestra que la prevalencia de deficiencia de vitamina D no reconocida, en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadio precoz y tratadas con IA, es alta. Además la ingesta de vitamina D y calcio fue significativamente menor en las mujeres con cáncer de mama (Bener A et al., 2012).

Resultados que apoyan la necesidad de una evaluación rutinaria de niveles de 25

(OH) D, y cuando sea necesario, su suplementación en estas pacientes (Nogues X et al., 2010).

La reducción de los niveles de vitamina D pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de fracturas y dolores musculoesqueléticos en pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa (Napoli N et al., 2010). La prevalencia del déficit de vitamina D en mujeres con cáncer de mama es alta, incluso antes de iniciar el tratamiento hormonal, lo que potencia los efectos secundarios a nivel óseo de los IA (Bouvard B et al., 2012).

Todo lo anterior ha motivado que se hayan estudiado diferentes tratamientos para la prevención de fracturas en estas pacientes, viéndose que terapias antirresortivas (como ácido zolendrónico y denosumab) han demostrado eficacia en la prevención de la pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer mama, estando aprobadas para la prevención de eventos relacionados con las metástasis óseas en estas pacientes (Candelaria-Quintana D et al., 2012).

Recientemente, se ha publicado un artículo que concluye que el aceite de pescado puede reducir la resorción ósea inducida por los IA, por el alto contenido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Sin embargo, es un estudio a corto plazo y con tamaño muestral reducido, por lo que se necesitan más estudios a largo plazo para evaluar la preservación de la densidad mineral ósea y explorar vías mecanísticas en esta población de alto riesgo de pérdida de masa ósea (Hutchins-Wiese HL et al., 2014).

A pesar de la evidencia científica publicada, se observa que todavía la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes menopáusicas que han superado un cáncer de mama es alta (Poloni PF et al., 2015).

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El hecho que motivó inicialmente este estudio en 2008, fue la mera observación clínica en las pacientes de nuestro Centro. Observamos que las mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea elevada para su edad, medida por densitometría ósea, presentaban una mayor incidencia de cáncer de mama.

Es conocida la relación entre el cáncer de mama y un estatus hormonal elevado, es decir, un incremento en la tasa de estrógenos circulantes. La existencia de una densidad mineral ósea (DMO) superior a la media en pacientes menopáusicas, es un signo indirecto de un incremento del nivel estrogénico en el organismo y quizás, fuera ésta la explicación del hallazgo observacional.

Ya en la suficiencia científica que precede a este trabajo se demostró que, en pacientes con edad mayor o igual a 50 años, con un Z-score ≥ 2 en columna lumbar medida en L2-L4, controladas posteriormente de forma anual en nuestro Centro, presentaron una mayor incidencia de cáncer mamario, con diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, en el momento actual, se baraja la posibilidad de que un déficit de vitamina D, esté relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Así, nos preguntamos si sería posible extrapolar estos datos, al hecho de que en pacientes osteoporóticas, en las que se presupone un déficit de dicha vitamina, exista un mayor riesgo de presentar cáncer de mama, independientemente del ámbito hormonal.

De tal manera que estaríamos ante dos grupos de riesgo para cáncer de mama en postmenopausia, el que se le atribuiría a un exceso estrogénico para la edad, y el otro que pudiera explicarse por otros factores, como el déficit de vitamina D.

Teniendo en cuenta lo anterior, parece razonable que se traten de tumores con características anatómo-patológicas diferentes y por tanto, con factores pronósticos distintos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar que la asociación entre densidad mineral ósea elevada para la edad, medida por Z-SCORE en densitometría ósea a nivel de L2-L4, en pacientes postmenopáusicas y un mayor riesgo de cáncer de mama, observada en la suficiencia investigadora en 2008, se perpetúa en el tiempo.

Para ello, se ha aumentado el tamaño de la muestra inicial y realizado un seguimiento de las pacientes mayor a 10 años (desde 2000 a 2014), para aumentar así la consistencia del estudio.

3.2 OBJETIVOS SEGUNDARIOS

1. Comprobar si el riesgo de desarrollar cáncer de mama en estas pacientes ajustado para la edad, aumenta con el transcurso de los años.
2. Comparar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en función de la densidad mineral ósea en postmenopausia ajustado por la edad, comparando los distintos grupos de población estudiada:
 - Densidad mineral ósea elevada
 - Densidad mineral ósea normal
 - Densidad mineral ósea baja (osteoporosis)
3. Analizar las características clínicas y anatómo-patológicas de los cánceres de mama detectados en esta cohorte de pacientes.
4. Comparar las características pronósticas de los cánceres aparecidos en función del grupo de riesgo, según su densidad mineral ósea.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MENOPÁUSICAS CON Z-SCORE ELEVADO

4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Nuestro trabajo se ha dividido en dos apartados principales, por un lado analizar el riesgo de cáncer de mama en pacientes postmenopáusicas en función de su densidad mineral ósea, medida por densitometría ósea mediante el Z-Score. Según la hipótesis del trabajo, una densidad mineral ósea elevada, supondría un mayor riesgo de cáncer de mama.

Y por otro lado, la segunda parte del trabajo se ha basado en el análisis de las características de los cánceres de mama aparecidos en esta cohorte de pacientes. La intención es comparar la incidencia y las características tumorales en postmenopausia, en función de la densidad mineral ósea ajustada por la edad.

Se trató de un Estudio Longitudinal Retrospectivo Observacional de una cohorte de 12.573 mujeres menopáusicas ≥ 50 años de edad, que realizaron una densitometría ósea (DOC) en el Institut Universitari Dexeus, en el período comprendido entre Enero de 2000 y Diciembre de 2014, con un seguimiento posterior mediante revisión ginecológica anual en nuestro Centro. La media de seguimiento fue de 5,3 años (5,2 - 5,4).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres menopáusicas con edad superior o igual a 50 años.
- Tener una densitometría ósea basal realizada en nuestro Centro.
- Haber realizado las revisiones ginecológicas anuales posteriores en el Institut Universitari Dexeus.
- Haber sido diagnosticadas del cáncer de mama en la Unidad de Patología Mamaria del Centro.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres premenopáusicas.
- Aquellas mujeres que no hubieran realizado sus controles en el Centro, tras realizar la densitometría ósea.

- Mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama.

De las 12.573 pacientes iniciales, se incluyeron finalmente 11.820 en el estudio, ya que de las 753 pacientes restantes no se pudo obtener todos los datos, al no haber realizado los controles posteriores a la densitometría ósea en nuestro Centro. A todas las pacientes se las siguió en consulta de Ginecología mediante revisiones anuales, con un seguimiento mediano de 4,65 años, y se analizó cuántas de estas pacientes con Z-Score ≥ 2 , desarrollaron un cáncer de mama (*Tabla 15*).

Percentiles					
25,0%		50,0%		75,0%	
Estimación	Error estándar	Estimación	Error estándar	Estimación	Error estándar
2920,000	26,329	1698,000	16,765	826,000	12,588

Tabla 15. Seguimiento de las pacientes en días.

Posteriormente, se realizó el mismo análisis anterior para determinar la incidencia de cáncer de mama en los grupos de población con densitometría normal y baja para su edad.

4.1.2. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

El protocolo de seguimiento de las 12.573 pacientes incluidas en el estudio, se basó en una revisión ginecológica anual que constaba de:

- Citología cervical.
- Colposcopia.
- Tacto vaginal.
- Exploración mamaria.
- Ecografía ginecológica.

- Mamografía anual a partir de los 40 años.
- Ecografía mamaria si precisaba.

Si en la exploración mamaria y/o en la mamografía se detectaba algún signo de sospecha patológico, se remitía el caso al Comité de Ginecología Oncológica y Mastología (CGOM) que se reunía semanalmente. Dicho comité era multidisciplinar, conformándolo no solo ginecólogos especialistas en patología mamaria o ginecología oncológica sino también radiólogos, anatómo-patólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas y cuando fue preciso los cirujanos plásticos, para estudiar e individualizar cada caso en común.

En nuestro Centro a partir de los 50 años de edad se realizó una densitometría ósea de control a todas las mujeres y en función de resultados se repitió cada 2-3 años (*Ilustración 19*).



Ilustración 19. Densitómetro General Electric Lunar Prodigy.

Existen varias técnicas para medir la densidad mineral ósea (DMO) (*Tabla 16*). En nuestro Centro se utiliza la Densitometría Dual por Rayos X (*Ilustración 20*), que valora el cuello de fémur y la columna vertebral en distintos niveles mediante rayos X. La medición de la DMO se expresa en desviaciones estándar (DE), respecto a la población de referencia. Por cada disminución de 1DE en la densitometría, se produce una reducción del 12% de la densidad mineral ósea.

Técnicas de densitometría ósea		
Ionizantes	Rayos gamma	Densitometría fotónica simple Densitometría fotónica dual
Ionizantes	Rayos X	Densitometría dual por rayos X Densitometría periférica por rayos X Tomografía axial computarizada
No ionizantes		Valoración por ultrasonidos

Tabla 16. Técnicas de densitometría ósea.

Se utilizan dos escalas de medición (*Ilustración 21*):

- **T-Score:** toma como referencia el promedio máximo de la densidad mineral ósea que alcanza la población joven (alrededor de los 30 años).
- **Z-Score:** toma como referencia el promedio de densidad mineral ósea ajustado por edad.

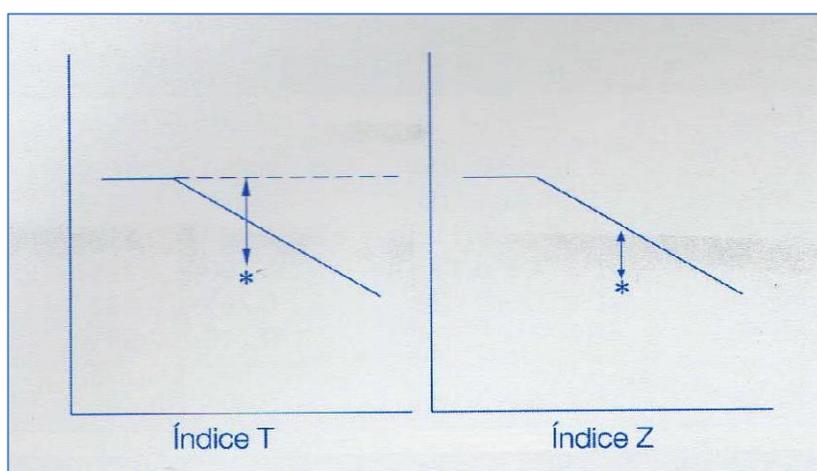


Ilustración 21. Índices de medición en densitometría ósea.

Para que la valoración de la densitometría ósea fuera correcta, se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- Falso aumento secundario a artrosis vertebral.
- Composición de las partes blandas.
- Calcificaciones vasculares.
- Medios de contraste.
- Aplastamientos vertebrales.
- Escoliosis manifiesta y otras deformaciones vertebrales.
- Artefactos metálicos.

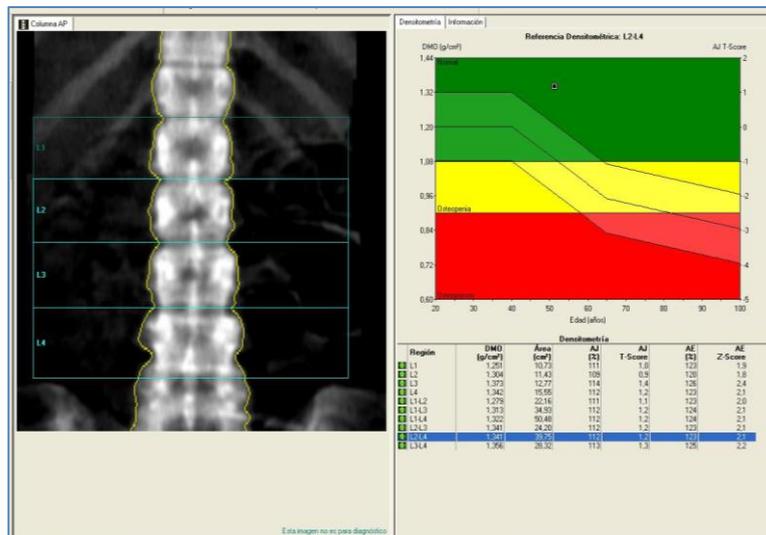


Ilustración 20. Informe densitométrico de una paciente del estudio.

En nuestro estudio se trabajó con la Z-Score, porque es el valor que ajusta la densidad mineral ósea de cada paciente, a la media para su edad. Como la hipótesis inicial, se basó en un aumento de nivel estrogénico circulante para su edad en mujeres postmenopáusicas, y esto sería precisamente lo que le conferiría el aumento de riesgo para cáncer de mama, no se valoró la T-Score, ya que ésta compara la densidad mineral ósea de cada paciente con el pico máximo, que se estima en torno a los 30 años, no pudiendo entonces correlacionar el estatus hormonal medido en hueso, en función de la edad.

4.1.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

4.1.3.1 VARIABLE PRINCIPAL

Fue el cáncer de mama confirmado por estudio anatómo-patológico, independientemente de la forma de diagnóstico. Ya fuera por :

- Biopsia por punción (BPP).
- Biopsia quirúrgica.

La BPP consistió en la obtención del tejido de la lesión de forma ambulatoria, mediante aguja gruesa (BAG: 14G, 12G) o asistida por vacío (BAV: 9G, 12G). La biopsia pudo estar guiada por ecografía o estereotaxia. Para realizar dicha prueba invasiva se requirió pruebas de coagulación, anestesia local y consentimiento debidamente informado.

La biopsia quirúrgica se realizó bajo sedación en quirófano. Si la lesión era palpable no precisó marcaje previo, de lo contrario se utilizó un arpón guiado por ecografía o mamografía en función de la lesión, para marcar la misma y facilitar así su exéresis quirúrgica.

4.1.3.2 VARIABLE PREDICTORA

Fue la densitometría ósea basal, tomándose como valor el Z-Score ≥ 2 , para los niveles vertebrales L2-L4. Se tomó este promedio, por ser el más representativo de la columna vertebral. Y se utilizó el índice de Z-Score, porque se consideró que era el que se podía ajustar mejor al nivel estrogénico de cada mujer ajustado a su edad.

4.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES Y FACTORES PRONÓSTICOS EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIDA POR Z-SCORE

4.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Por otro lado, se analizaron las características tumorales y factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama en menopausia en función de su densidad mineral ósea, para compararlas entre sí y determinar si existían diferencias entre los distintos grupos.

Se incluyeron en esta parte del estudio, aquellas pacientes que fueron valoradas por el Comité de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria del Institut Universitari Dexeus (CGOM) con diagnóstico de cáncer de mama postmenopáusicas, que tuvieron una densitometría ósea realizada en nuestro Centro, al menos dos años antes del diagnóstico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama postmenopáusicas.
- Tener una densitometría ósea realizada en nuestro Centro, al menos 2 años antes del diagnóstico.
- Haber realizado el tratamiento y seguimiento posterior del cáncer de mama según los protocolos del CGOM.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres premenopáusicas.
- No tener un estudio densitométrico basal previo al diagnóstico del cáncer.
- Haber realizado el tratamiento y seguimiento del tumor fuera del Centro.

Desde Enero del 2000 a Diciembre de 2014 se diagnosticaron en la Unidad de Patología Mamaria 264 cánceres de mama en mujeres postmenopáusicas que cumplían los criterios de inclusión. De las cuales, se incluyeron finalmente 223 casos, ya que 41 pacientes no realizaron su tratamiento y/o seguimiento en nuestro Centro.

A todas las pacientes se les realizó una biopsia para obtener un diagnóstico histológico del cáncer y se les informó de las diferentes posibilidades terapéuticas indicadas en cada caso, sin excluir tratamientos neoadyuvantes en el estudio. Así mismo, todas las pacientes firmaron los consentimientos informados pertinentes.

Con el objeto de comparar las características de estos tumores en función de la densidad mineral ósea, se establecieron tres supuestos de trabajo:

1. Se compararon los tumores con DMO elevada, con un $Z\text{-Score} \geq 2$, con aquellos que no presentaban este aumento significativo de densidad mineral ósea, para evaluar si existían diferencias entre estos tumores.
2. Se compararon las dos situaciones extremas entre sí, los cánceres de pacientes con $Z\text{-Score} \geq 2$ con los tumores en pacientes con una osteoporosis severa $Z\text{-Score} \leq -2$, para establecer si había diferencias no sólo en las características tumorales, sino en el pronóstico y tratamientos recibidos.
3. Y por último se establecieron 5 categorías de pacientes en función de su DMO, correlacionándose con las distintas situaciones clínicas que se nos presentaron en la práctica diaria. De tal manera, que se establecieron los siguientes puntos de corte a nivel de $Z\text{-Score}$:
 - Osteoporosis severa: $Z\text{-Score} \leq -2$ DE.
 - Osteoporosis leve/osteopenia: valores de $Z\text{-Score}$ entre $-1,9$ y -1 DE
 - Rango de normalidad: valores de $Z\text{-Score}$ entre $-0,9$ y $+0,9$ DE.
 - Densidad mineral ósea levemente elevada: valores de $Z\text{-Score}$ entre $+1$ y $+1,9$ DE
 - DMO muy elevada para la edad: $Z\text{-Score} \geq 2$ DE.

Estos rangos no fueron arbitrarios, sino que se establecieron así debido al hecho, de que está considerada como DMO normal aquella desviación entre $0,5$ y 1 DE por debajo o encima de la media en valores absolutos ($Z\text{-Score}=0$). Por cada 1 DE que se alejaba de estos valores, la significación de la DMO a nivel de fracturas, era diferente y por ello también el tratamiento óseo recibido.

4.2.2. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Se trató de un Estudio Observacional Retrospectivo Analítico en el que se incluyeron 223 pacientes con cáncer de mama postmenopáusico que cumplían los criterios de inclusión, en el periodo comprendido entre Enero de 2000 y Diciembre de 2014, con un seguimiento protocolizado por el CGOM.

La evaluación preoperatoria (características clínicas de las pacientes y el diagnóstico por imagen), los resultados anatomo-patológicos, tipo de cirugía, tipo de quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante), tratamiento adyuvante (radioterápico, hormonoterapia), tipo de hormonoterapia, tratamiento óseo y el seguimiento de las pacientes se recogieron en una base de datos.

El protocolo de control mamario en el Institut Universitari Dexeus fue el siguiente:

- Primera mamografía de control a los 40 años de edad, y controles mamográficos anuales posteriores (y ecografía mamaria, si precisaba).
- Pacientes < 40 años sin factores de riesgo ni patología clínica, controles clínicos anuales en su revisión ginecológica.
- Ante el diagnóstico de un nódulo palpable o por imagen, se realizó punción con aguja fina (PAAF) para estudio citológico.
- Ante discordancia radiológica/citológica o de sospecha se realizó una biopsia por punción (BPP), ya sea con aguja gruesa (BAG) o por aspiración de vacío (BAV), para estudio histológico.
- En pacientes con factores/antecedentes de riesgo, controles según protocolo de la Unidad de Riesgo Oncológico.

A todas las pacientes del estudio se les realizó una mamografía y ecografía mamaria que informó del número, tamaño y localización de la lesión/es. Con anterioridad al 2007 el diagnóstico se realizó con PAAF y confirmación anatomo-patológica mediante biopsia quirúrgica, posteriormente a este año, el diagnóstico ya se realizó con BAG/BAV obteniendo un estudio histológico desde el inicio. Una vez confirmada la malignidad se completó el estudio mamario mediante

resonancia magnética, ecografía axilar, y ante cualquier hallazgo no previsto previamente se realizó la biopsia pertinente.

En nuestro Centro se realizó estudio de extensión a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, consistiendo éste en: una radiografía de tórax, gammagrafía ósea y ecografía hepática. A partir del 2009 se introdujo el PET-TAC como técnica de imagen para realizar el estudio de extensión, a aquellas pacientes con cánceres localmente avanzados (N+).

- ❖ En los casos de neoadyuvancia, se realizó una reevaluación radiológica del tamaño tumoral al finalizar la misma y decidir así el tratamiento quirúrgico en función de la respuesta radiológica obtenida. La cirugía tras neoadyuvancia se realizó al mes de finalizar el último ciclo de quimioterapia. El tipo de cirugía vino establecido por el CGOM, cumpliendo los siguientes criterios de exclusión para cirugía conservadora, que supuso la norma:
 - Tumores multicéntricos
 - Tumores con respuesta radiológica difusa
 - Resultados estéticos inaceptables
 - Imposibilidad de realizar adyuvancia con radioterapia (ya fuere por problemas individuales de la paciente, como por haber recibido radioterapia previa en la mama o tórax)
 - Carcinoma de Paget con tumor infiltrante asociado alejado del complejo areola-pezones.

- ❖ En los casos que no se realizó neoadyuvancia, la cirugía fue conservadora salvo que:
 - Relación tamaño tumoral/mamario inadecuada para un buen resultado estético
 - En tumores con T>3cm
 - En tumores multicéntricos
 - Imposibilidad de adyuvancia con radioterapia
 - Carcinoma inflamatorio

- Carcinoma de Paget con tumor infiltrante asociado alejado del complejo areola-pezones.

La hormonoterapia recibida en las pacientes con cánceres hormono-dependientes fue con tamoxifeno (5 ó 10 años); inhibidores de la aromatasa (5 años); combinación secuencial de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa (2 y 3 años vs 3 y 2 años, respectivamente).

En pacientes con HER-2 positivo, a partir de 2006, se les añadió en neo/adyuvancia el trastuzumab, con una duración máxima de un año.

El seguimiento de las pacientes con cáncer de mama se realizó según el protocolo de CGOM (Tabla 17):

MESES	3	6	9	12	18	24	36**
EXPLORACIÓN CLÍNICA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ANALÍTICA Y MARCADORES TUMORALES		✓		✓	✓	✓	✓
MAMOGRAFÍA				✓		✓	✓
ECOGRAFÍA MAMARIA				✓		✓	✓
RMN*				✓			
ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL ***				✓			

Tabla 17. Protocolo de seguimiento en cáncer de mama en CGOM.

* En casos de alto riesgo

** A partir del 3 año, controles anuales.

*** En caso de hormonoterapia, anualmente.

El seguimiento por parte de oncología médica, incluyó visitas trimestrales durante los dos primeros años, para pasar a ser semestrales hasta cumplir los 5 años del diagnóstico y posteriormente anuales. Las pruebas de imagen que fueron alternando, eran : densitometría ósea anual, ecocardiograma en pacientes de riesgo, gammagrafía ósea, ecografía hepática/TAC abdominal , TAC torácico o PET-TAC en los últimos años.

4.2.3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Se revisaron los diversos datos demográficos y clínicos, incluyendo los factores pronósticos y predictivos conocidos, como la edad, tamaño tumoral, afectación ganglionar axilar, focalidad del tumor (unifocal, multifocal, multicéntrico), tipo y grado histológico, receptores hormonales (RE y RP), el oncogen HER-2, el índice de proliferación Ki 67, subtipo molecular, el tipo de cirugía, tipo de tratamiento adyuvante (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia), si habían recibido quimioterapia neoadyuvante, tratamiento óseo y el valor de la Z-Score, así como el estado clínico de la paciente en la última visita realizada.

4.2.3.1. TAMAÑO TUMORAL

La estadificación tumoral se realizó siguiendo la clasificación TNM del 2010 (Edge SB et al., 2010) en la pieza definitiva de anatomía patológica (pT):

- pT0: respuesta completa tras neoadyuvancia.
- pT1: 1 a 20 mm
- pT2: 20 a 50 mm
- pT3: > 50 mm
- pT4: cualquier tamaño con afectación de pared, piel o carcinoma inflamatorio
- pTis: carcinoma in situ.

4.2.3.2. AFECTACIÓN GANGLIONAR

En el año 2002 se validó en nuestro Centro la técnica de biopsia de ganglio centinela para el estudio de la axila radiológicamente negativa. Para el estudio axilar quirúrgico en pacientes que fueron candidatas a una quimioterapia neoadyuvante, se introdujo en 2008. En estos casos, anteriormente se realizó siempre linfadenectomía axilar.

La técnica del GC se basó en la inyección peritumoral o intratumoral (en caso de tumorectomía guiada por ROLL) del radioisótopo de tecnecio 99 + coloide, para la detección posterior en quirófano del GC mediante la gammasonda (acompañados por medicina nuclear), y su posterior estudio mediante inmunohistoquímica (indicándose tipo de afectación):

- Células tumorales aisladas (<0,2 mm)
- Micrometástasis (>0,2 mm y <2 mm)
- Macrometástasis (>2 mm)
- Invasión extracapsular

En caso de migración del isótopo a la cadena ganglionar de la mamaria interna, se realizó también exéresis del ganglio/s.

En los casos de linfadenectomía axilar, se indicó el número total de ganglios extraídos y el número de ganglios afectados. Se realizó exéresis de los tres niveles de Berg, y cuando fueron palpables los infraclaviculares también se resecaron.

De modo que la afectación axilar se contempló de la siguiente forma:

- pN0: no afectación ganglionar
- pN0 (i+): células aisladas
- pN1(mi): micrometástasis
- pN1: macrometástasis
- pNx: desconocido

4.2.3.3. METÁSTASIS

Se diferenció entre pacientes no metastásicas, metastásicas y Mx (desconocido).

4.2.3.4. FOCALIDAD

Debido a que la implicación quirúrgica fue diferente en función de la focalidad del tumor se distinguió entre:

- tumores unifocales
- tumores multifocales (lesiones localizadas en un mismo cuadrante mamario)
- tumores multicéntricos (lesiones que ocupan o se localizan en diferentes cuadrantes de la mama)

Si la relación entre el tamaño de la mama y lesión lo permitía desde el punto de vista estético, se realizó cirugía conservadora en todos los casos menos en los tumores multicéntricos que tuvieron indicación de mastectomía, independientemente del tipo de quimioterapia recibida.

4.2.3.5. TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO

La clasificación del tipo histológico del cáncer de mama se llevó a cabo siguiendo la clasificación de la OMS 2003 (Tavassoli FA et al., 2003).

Se identificaron los tipos histológicos siguientes: carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar in situ, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma papilar infiltrante, carcinoma tubular infiltrante y la variantes carcinoma ductal infiltrante con componente in situ asociada y carcinoma lobulillar infiltrante asociado a ductal infiltrante.

En relación al grado histológico, se clasificó según la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis (Elston CW et al., 1987):

- Grado I o bajo grado: 3-5 puntos.

- Grado II o grado intermedio: 6-7 puntos.
- Grado III o alto grado: 8-9 puntos.

4.2.3.6. RECEPTORES HORMONALES y HER-2

La cuantificación de los receptores hormonales se efectuó siguiendo las instrucciones del Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Oncológica Clínica.

La determinación tanto de RE como de RP se efectuó con un sistema automatizado Bond Max (Leyca Biosystems). El anticuerpo fue RTU, se incubó durante 15 minutos tras una recuperación antigénica de 20 minutos.

La positividad de los receptores hormonales se estableció con más del 10% de células teñidas.

Para la determinación de HER-2 se utilizó un Kit comercial (Oracle) con control positivo suministrado por el fabricante y control negativo mediante un sistema de tinción automatizado de Bond Max (Leyva Biosystems).

La interpretación de los resultados se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica, basadas en las recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos y de la Sociedad Americana de Oncología Clínica:

- NEGATIVO (0): Ausencia de tinción de membrana o tinción en menos de un 10% de células.
- NEGATIVO (1+): Tinción de membrana débil e incompleta en más del 10% de células.
- INDETERMINADO (2+): Tinción completa de membrana, débil o moderada, en más del 10% de células o tinción completa e intensa en 10 – 30% de las células.
- POSITIVO (3+): Tinción de membrana completa e intensa en más del 30% de las células.

Los casos HER-2 ++/indeterminados se procesaron para determinación mediante FISH, interpretándose:

- NEGATIVO: copias del gen inferior a 4 o *HER2/CEP17* inferior a 1.8.
- EQUIVOCO: copias del gen entre 4 y 6 o *HER2/CEP17* entre 1.8 y 2.2.
- POSITIVO: copias del gen superior a 6 o *HER2/CEP17* superior a 2.2.

4.2.3.7. Ki 67

El anticuerpo utilizado fue: Ki67 clon MM1 Bisionbiosystems bond. La determinación se efectuó con un sistema automatizado Bond Max (Leyca Biosystems). El anticuerpo fue RTU, se incubó durante 15 minutos tras una recuperación antigénica de 20 minutos.

La interpretación se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones Breast Cancer Working Group (Dowsett M et al., 2011).

Así, para nuestro estudio se agruparon los tumores en dos rangos según el índice de proliferación :

- Alto índice de proliferación: $Ki\ 67 \geq 14\ %$.
- Bajo índice de proliferación : $Ki\ 67 < 14\ %$.

En nuestro Centro se introdujo este parámetro en 2007, de ahí que en los resultados se vieran comparaciones de los datos tomando en cuenta este valor y obviando al mismo.

4.2.3.8. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Para la clasificación de los diferentes subtipos moleculares se utilizó la última correlación inmuno-histoquímica publicada por Ades F en 2014:

- Luminal A : RH positivos con $Ki\ 67 < 14\ %$
- Luminal B : RH positivos con $Ki\ 67 \geq 14\ %$

-
- HER-2 positivo: tumores con HER-2 positivo, independientemente de los RH.
 - Basal like o triple negativo: RH negativos y HER-2 negativo.

4.2.3.9. TIPO DE CIRUGÍA

Se subdividió a las pacientes según el tipo de cirugía que habían recibido:

- Tumorectomía simple
- Tumorectomía con BSGC
- Tumorectomía con linfadenectomía axilar
- Tumorectomía con BSGC axilar y mamaria interna
- Mastectomía simple
- Mastectomía radical
- Mastectomía con BSGC
- Mastectomía con BSGC axilar y mamaria interna

4.2.3.10. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Se revisó el tratamiento adyuvante realizado, distinguiendo entre:

- Haber recibido o no radioterapia. Todas las mujeres con cirugía conservadora se sometieron a radioterapia, con intención de disminuir el riesgo de recidiva local. De no poder recibirla, las pacientes se sometieron a cirugía radical.
- Haber recibido o no quimioterapia. Para lo cual las pacientes que no eran inicialmente candidatas a recibirla, se les realizó la firma genética pertinente para calcular riesgo y beneficio del tratamiento quimioterápico (mammaprint®; oncotype®).
- En tumores hormono-dependientes se realizó tratamiento sistémico con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa, según el criterio del oncólogo médico:

- Tamoxifeno 5 años

- Tamoxifeno 10 años
 - Tamoxifeno 2 años y switching a IA 3 años
 - Tamoxifeno 3 años y switching a IA 2 años
 - IA 5 años.
 - IA 10 años.
- Las pacientes con HER-2 positivas, se sometieron a tratamiento con anticuerpo monoclonal (Trastuzumab) durante un año, tras la cirugía o en neoadyuvancia. Este dato finalmente no se pudo recoger, por la falta de información en la mayor parte de las historias clínicas.

4.2.3.11. TRATAMIENTO ÓSEO

Dado que se trataba de mujeres menopáusicas, se revisó también el tratamiento óseo realizado en caso de que la paciente tuviera osteoporosis primaria o secundaria a IA.

- Calcio y vitamina D
- Bifosfonatos
- Bifosfonatos con calcio y vitamina D
- Otros

4.2.4. OBTENCIÓN, SELECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Las muestras se recibieron o bien fijadas en formol al 10% tamponado (biopsias por punción) o en fresco.

En el caso de recibirse en fresco para estudio preoperatorio se procedió a pintar el espécimen con tinta china para el estudio de los márgenes. En los casos en que se requirió, se efectuó comprobación radiológica de la presencia de microcalcificaciones mediante radiografía de la pieza quirúrgica.

Una vez fijado el espécimen se seccionó a intervalos de 0.5–1 cm identificándose el área tumoral, que se midió macroscópicamente mediante una regla milimetrada.

Se obtuvieron cortes representativos del tumor (tres bloques tisulares para un tumor de 2 cm y un bloque por cada centímetro adicional), de los márgenes del espécimen y de parénquima mamario no tumoral.

Estas muestras se colocaron en unos casetes de plástico y se incluyeron en parafina siguiendo un protocolo estándar mediante un sistema automatizado.

CESTA	CONTENIDO	PROGRAMA 01		PROGRAMA 02	
		RUTINA		CORTO	
		TIEMPO	AGITACION	TIEMPO	AGITACION
01	FORMOL 10%	00:30	2	0:00	2
02	OTIX-SHAPER	00:30	2	0:05	2
03	OTIX-PLUS	02:30	2	1:00	2
04	OTIX-PLUS	02:30	2	1:00	2
05	OTIX-PLUS	02:00	2	1:00	2
06	OTIX-PLUS	01:30	2	0:30	2
07	VACIA	00:00	0	0:00	0
08	VACIA	00:00	0	0:00	0
09	VACIA	00:00	0	0:00	0
10	PARAFINA	00:00	0	0:00	0
11	PARAFINA	00:45	2	0:30	2
12	PARAFINA	00:45	2	0:30	2
TIEMPO		11:00		4:30	

Una vez incluido en parafina se efectuó un bloque de cada muestra y se cortó a un grosor de 7 micras mediante un microtomo. Los cortes se colocaron en portaobjetos y se desparafinaron mediante técnica estándar.

PASO	REACTIVO	TIEMPO
1	Microclearing ^R	6 min.
2	Microclearing ^R	3 min.
3	Alcohol Absoluto	6 min.
4	Alcohol 50%	3 min.
5	Agua	2 min.

Una vez desparafinados se tiñeron mediante hematoxilina-eosina convencional según técnica de rutina.

PASO	ESTACIÓN	Nº REACTIVO	REACTIVO	TIEMPO
1	1	9	Microclearing ^R	6 min.
2	2	9	Microclearing ^R	3 min.
3	3	10	Alcohol absoluto	6 min.
4	4	10	Alcohol absoluto/ H ₂ O	3 min.
5	9	15	H ₂ O	2 min.
6	8	1	Hematoxilina	10 min.
7	9	15	H ₂ O	2 min.
8	10	18	Alcohol Clohídrico	2 seg.
9	9	15	H ₂ O	2 min.
10	7	21	H ₂ O Amoniacal	30 seg.
11	9	15	H ₂ O	2 min.
12	11	4	Eosina	15 seg.
13	12	10	Alcohol absoluto	6 min.
14	13	10	Alcohol absoluto	3 min.
15	14	9	Microclearing ^R	6 min.
16	15	9	Microclearing ^R	3 min.

Preparación soluciones HEMATOXILINA – EOSINA (Bancroft JD et al., 1982)**- Hematoxilina:**

- Solución A: 10 gr. de Hematoxilina, 100 ml. de alcohol absoluto al 95%.
- Solución B: 80 gr. de sulfato de aluminio potásico, 2 gr. de óxido rojo de mercurio, 800 ml de agua destilada.

Se añadió a la solución B, 40 ml de la solución A. Se puso a calentar y cuando empezó a hervir, se retiró y dejó enfriar.

Se rotuló la solución preparada y la fecha de elaboración.

- Alcohol clorhídrico:

- 15 ml. de ácido clorhídrico.
- 985 ml. de alcohol absoluto.

- Agua amoniacal:

- 50 ml. de amoníaco.
- 700 ml. de agua.

- Eosina:

- Solución A: 100 ml. de agua destilada, 1 gr. de eosina G.
- Solución B: 100 ml. de agua destilada, 1 gr. de fucsina ácida.

Se añadió 90 ml. de la solución A, 9 ml. de la solución B, 702 ml. de alcohol absoluto y 3.6 ml. de ácido acético glacial.

- **Alcohol al 50%:** 350 ml de alcohol absoluto y 350 ml de agua.

Una vez teñidas se deshidrataron con el siguiente protocolo:

PASO	REACTIVO	TIEMPO
1	Alcohol Absoluto	6 min.
2	Alcohol Absoluto	3 min.
3	Microclearing ^R	6 min.
4	Microclearing ^R	3 min.

Y finalmente se montaron con DPX y un cubreobjetos para ser observadas con el microscopio convencional.

Las muestras tumorales en las que se requirió determinación de receptores hormonales, ki67 o HER2 se montaron en portaobjetos adherentes, se desparafinaron y se tiñeron para cada anticuerpo, mediante un sistema automatizado Bond Max de Leyca Biosystems. Posteriormente, se deshidrataron y montaron con cubreobjetos utilizando DPX.

4.2.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD

Para analizar la supervivencia de estas pacientes, durante el seguimiento oncológico se estudiaron las recidivas locales, metástasis a distancia y aparición de segundas neoplasias.

La fecha de origen para determinar la supervivencia se definió como la fecha del diagnóstico histológico del cáncer de mama. Se consideró SG el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Y la SLE se estableció como el tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de recidiva local, metástasis a distancia o muerte por cualquier causa, en función de lo que ocurriera antes. Se estudió la SLE a 30 y 60 meses, en función de los valores de Z-Score.

Las pacientes que permanecieron vivas sin haber presentado progresión de la enfermedad o aquellas pacientes perdidas durante el seguimiento fueron censuradas a su última visita en consulta.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de riesgo de cáncer de mama en función de los valores iniciales de DMO, se utilizó la metodología de Kaplan-Meier para estimar el tiempo hasta la aparición de suceso. Los casos fueron censurados al tiempo de la última revisión ginecológica.

La comparación entre los niveles de Z-Score se realizó mediante Log Rank test. También se utilizó un modelo de Cox univariante para estimar el Hazard Ratio (HR) de aparición de cáncer de mama en función de los niveles del Z-Score como variable continua.

Para el análisis de las características tumorales se utilizaron pruebas no paramétricas para la comparación de medias, tales como Kruskal-Wallis o la prueba de Mann-Whitney. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba Chi-Cuadrado de Pearson.

La supervivencia libre de enfermedad, se calculó desde el diagnóstico del tumor hasta la progresión clínica de la enfermedad o el fallecimiento por cualquier causa. La supervivencia global, se calculó desde el diagnóstico hasta el fallecimiento por cualquier causa. Los casos fueron censurados al tiempo de la última visita ginecológica en el Centro.

Ambas supervivencias fueron estimadas mediante el método de Kaplan Meier y comparadas mediante Log Rank-test.

Se aplicó un modelo de regresión de Cox multivariable para analizar la SLE en función del Z-Score ajustado por la edad de la paciente, la afectación ganglionar y por el subtipo molecular.

Todos los tests fueron bilaterales con un nivel de significación de $\alpha < 0,05$.

Todos los análisis fueron realizados con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22.0.

5. RESULTADOS

5.1. RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MENOPÁUSICAS EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIDA POR Z-SCORE

5.1.1 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MENOPÁUSICAS CON DMO ELEVADA, Z-SCORE ≥ 2

Desde Enero del año 2000 a Diciembre del año 2014, se hizo un seguimiento de todas las mujeres postmenopáusicas con edad ≥ 50 años a las que se les había realizado una densitometría ósea basal y revisiones ginecológicas anuales posteriores en nuestro Centro, y se observó que de las 12.573 mujeres que cumplían estos criterios, 1.177 (9,4%) presentaron unos valores para Z-Score ≥ 2 DE a nivel de L2-L4 en su densitometría ósea, mientras que 11.396 (90,6%) tuvieron valores para el Z-Score < 2 DE.

De las pacientes con una densidad mineral ósea elevada ajustada por edad (Z-Score ≥ 2 DE), 36 (3,1%) desarrollaron un cáncer de mama posteriormente, mientras que del grupo con Z-Score < 2 DE, sólo 227 (2%) presentaron una neoplasia mamaria maligna, siendo estos valores estadísticamente significativos ($p=0,015$) (Tabla18).

<i>p=0,015</i>	CÁNCER DE MAMA POSTERIOR		TOTAL
	SÍ	NO	
Z-SCORE<2	227 (2%)	11169 (98%)	11396
Z-SCORE ≥ 2	36 (3,1%)	1141 (96,9%)	1177
TOTAL	263 (2,1%)	12310 (97,9%)	12573

Tabla 18. Prevalencia de cáncer de mama en pacientes con Z-Score ≥ 2 .

La estimación de este riesgo medida por Odds ratio para mujeres con Z-score ≥ 2 DE fue de **1,552** con un intervalo de confianza del 95% (1,086 - 2,218). Es decir, que para valores de densitometría ósea elevados ajustado por edad, en mujeres postmenopáusicas se multiplicó por 1,552 el riesgo de desarrollar posteriormente un cáncer de mama.

Cuando se estableció el punto de corte para Z-Score en 1,5DE los resultados que se obtuvieron para el mismo análisis de prevalencia no fueron estadísticamente significativos, ya que para valores Z-Score $\geq 1,5$ DE , fueron 54 (2,6%) mujeres las que posteriormente presentaron un cáncer de mama frente a 194 (2,0%) del grupo control, con una $p=0,066$.

Así, se hizo un Análisis de Supervivencia, para tener en cuenta el tiempo de seguimiento y ver si el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en las pacientes con DMO elevada era mayor que en las del grupo control. Obteniendo diferencias estadísticamente significativas tanto para valores Z-Score $\geq 1,5$ DE ($p=0,046$) como para valores Z-Score ≥ 2 DE ($p=0,011$).

Es decir, que a medida que pasaron los años desde la primera densitometría realizada en postmenopausia, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama fue mayor en el grupo de pacientes con DMO elevada que en la que no, siendo las diferencias estadísticamente más significativas cuanto mayor fue el valor de la Z-Score (*Ilustración 22*).

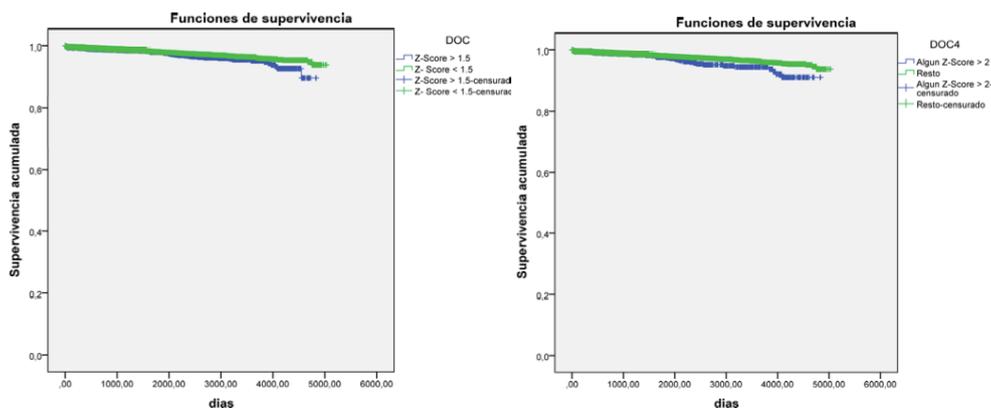


Ilustración 22. Probabilidad de desarrollar un cáncer de mama en función del Z-Score y el tiempo.

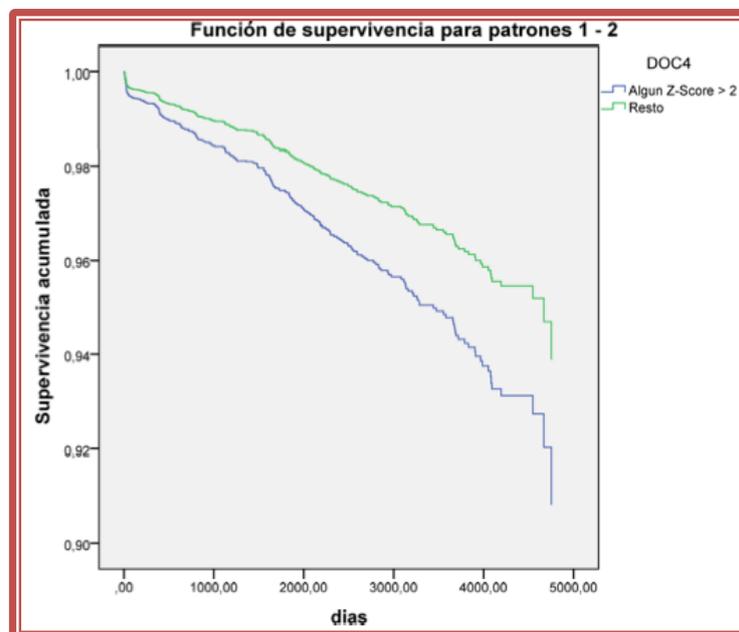
También se realizó un análisis multivariante (Regresión de COX) para comparar la incidencia de cáncer de mama en el grupo de pacientes que presentaba una Z-Score ≥ 2 , frente al grupo control, *ajustado por la edad*, y se observó que existía un riesgo mayor (HR=1,529) que en el grupo control, siendo esta diferencia

estadísticamente significativa ($p=0,018$) para un intervalo de confianza del 95% (1,074 – 2,175).

Así, a los 10 años de seguimiento el 5% de mujeres postmenopáusicas con Z-Score ≥ 2 en su densimetría ósea basal, desarrollaron un cáncer de mama independientemente de su edad.

Se realizó la regresión de COX ajustada para la edad, al ser éste el principal factor de riesgo conocido para cáncer de mama, como así también lo demostró, la “hazard ratio” de 1,023 para ésta. Es decir, por cada año que cumplía la mujer multiplicaba por 1,023 su riesgo de desarrollar un cáncer de mama, con una significación estadística de $p=0,014$, para un intervalo de confianza del 95% (1,005 – 1,042) (Ilustración 23).

Este análisis no encontró diferencias estadísticamente significativas para el punto de corte Z-Score $\geq 1,5$ ($p=0,062$) para un intervalo de confianza del 95% (0,986 – 1,805).



$p=0,014$

Ilustración 23. Probabilidad de cáncer de mama independiente de la edad

Se analizaron también los datos de la densitometría ósea como variable continua y no dicotómica (sin establecer puntos de corte para el Z-Score), mediante un Análisis de Supervivencia ajustado para la edad, y lo que se observó fue que por cada unidad que aumentaba la Z-Score, aumentaba el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en 1, 099, con significación estadística **$p=0,042$** .

Y lo mismo ocurrió al analizar la densidad mineral (gr/cm²) ósea ajustada por edad, siendo en este caso, mayor el riesgo observado (hazard ratio de 2,385) con una significación estadística de **$p=0,018$** . Así, se comprobó que a mayor densidad mineral ósea ajustada para la edad, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas se multiplicaba por 2,385.

5.1.2 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MENOPÁUSICAS CON DENSIDAD MINERAL ÓSEA BAJA Y NORMAL

Para determinar si existía riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes con densidad mineral ósea baja o normal ajustado por la edad, se realizó un análisis de supervivencia. De manera que se estudió la supervivencia a cáncer de mama en los grupos de pacientes con Z-Score ≤ -2 (osteoporosis severa) ; Z-Score entre -1,9 y 1,9 (valores de DMO intermedios); y en pacientes con Z-Score ≥ 2 (DMO elevada) a lo largo del tiempo (*Ilustración 24*).

$p=0,015$

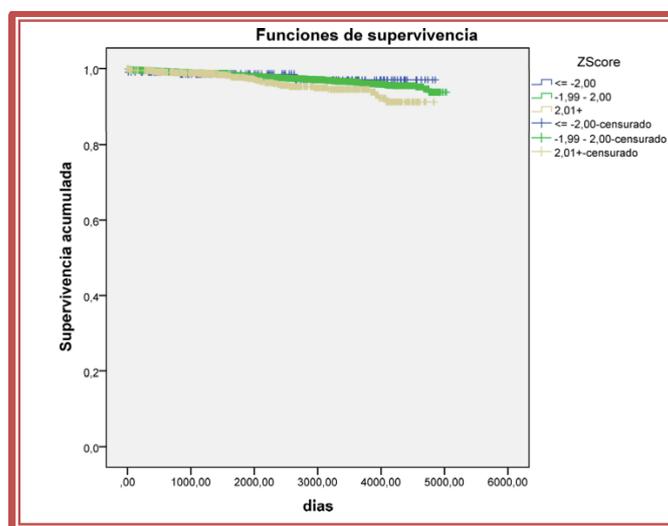


Ilustración 24. Probabilidad de cáncer de mama en Z-Score<2.

Para traducir a datos tangibles la curva de supervivencia, se establecieron cinco momentos determinados de seguimiento (*Tabla 19*), extrapoliándose así, la probabilidad acumulada de desarrollar cáncer de mama en función de la Z-Score con el transcurso del tiempo ($p=0,015$).

TIEMPO / Z-SCORE	3 AÑOS	5 AÑOS	8 AÑOS	10 AÑOS	12 AÑOS
$Z \leq -2$	98,5	98,5	97,1	97,1	97,1
$Z [-1,9 - 1,9]$	98,9	98,2	97,2	96,5	95,5
$Z \geq 2$	98,9	97,8	95,3	94,6	91,1

Tabla 19. Probabilidad de cáncer de mama en Z-Score <2 .

Como se puede observar en la tabla anterior, el riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 12 años para el grupo de pacientes con DMO muy baja es de 2,9% frente al 4,5 % de desarrollarlo en el grupo de DMO intermedia, ambos muy inferior al del grupo estudio, que resultó de un 8,9 %.

No obstante, se puede decir que a la vista de los resultados la tendencia de desarrollar cáncer de mama en el grupo de pacientes que presentaron una osteoporosis severa frente a las que tuvieron una DMO intermedia fue similar, y que a medida que aumentó el tiempo de seguimiento en estas pacientes, la diferencia entre ambas se incrementó, siendo levemente mayor en el grupo de Z-Score entre -1,9 y +1,9 que en el grupo de Z-Score ≤ -2 .

Además se compararon ambos grupos con la cohorte de DMO elevada, y se observó que ya a los 5 años de seguimiento, existía una clara diferencia en relación al riesgo de desarrollar cáncer de mama, que fue aumentando considerablemente hasta el final del seguimiento.

5.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS TUMORES EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIDA POR Z-SCORE

5.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Desde Enero del año 2000 hasta Diciembre del año 2014, se registraron 264 cánceres de mama en mujeres menopáusicas con una densitometría ósea, realizada al menos en los dos años previos al diagnóstico, en el Institut Universitari Dexeus. Del total de casos, se perdieron en el seguimiento o tras el diagnóstico a 41 pacientes (15,5%), siendo el tamaño muestral efectivo de 223 casos.

El seguimiento promedio mediano de estas pacientes fue de 38,8 meses (*Tabla 20*). Y el valor medio de Z-Score en la población estudiada fue de 0,4 DE.

Percentiles

Zscore2	25,0%		50,0%		75,0%	
	Estimación	Error estándar	Estimación	Error estándar	Estimación	Error estándar
<=2	40,533	15,127	38,267	12,267	16,000	.
-1.9 -- -1	86,600	17,844	35,667	11,834	20,867	7,314
-0.9999 -- 0.9999	72,300	8,789	40,300	7,121	17,600	2,356
1 -- 1.999	62,800	3,879	43,167	9,503	13,067	6,569
>=2	60,833	11,667	36,567	4,116	21,067	6,191
Global	69,067	4,067	38.800	4.199	17,600	2,470

Tabla 20. Promedio de seguimiento.

La distribución de las pacientes en función de su DMO fue la siguiente (*Ilustración 25*):

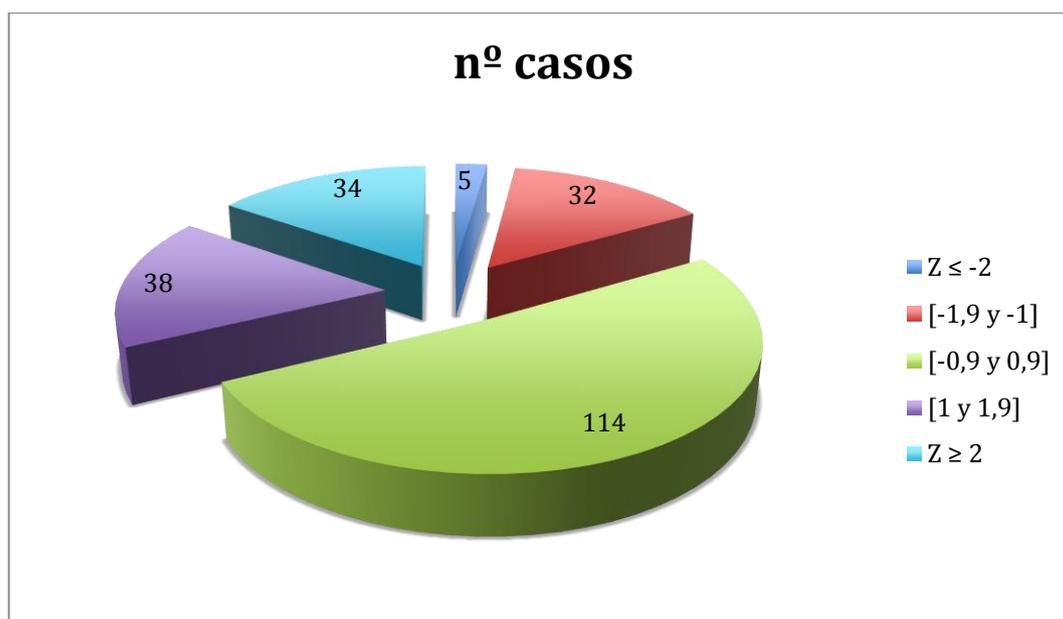


Ilustración 25. Cánceres de mama en función de Z-Score.

El tiempo transcurrido desde la realización de la densitometría ósea y el diagnóstico del cáncer de mama, varió entre los distintos grupos de pacientes en función de su valor de Z-Score, de la siguiente forma:

- En pacientes con Z-Score ≤ -2 fueron 372,2 días.
- En pacientes con Z-Score $[-1,9 \text{ y } -1]$ fueron 329,56 días.
- En pacientes con Z-Score $[-0,9 \text{ y } 0,9]$ fueron 328,97 días.
- En pacientes con Z-Score $[1 \text{ y } 1,9]$ fueron 229,53 días.
- Y en pacientes con Z-Score ≥ 2 fueron 286,41 días.

Siendo el promedio de 306,59 días transcurridos desde la DOC basal y la aparición de la neoplasia mamaria. No obstante, como se puede observar en la siguiente figura, existe una tendencia a disminuir el tiempo transcurrido conforme aumenta el valor de la Z-Score, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,9$) (Ilustración 26).

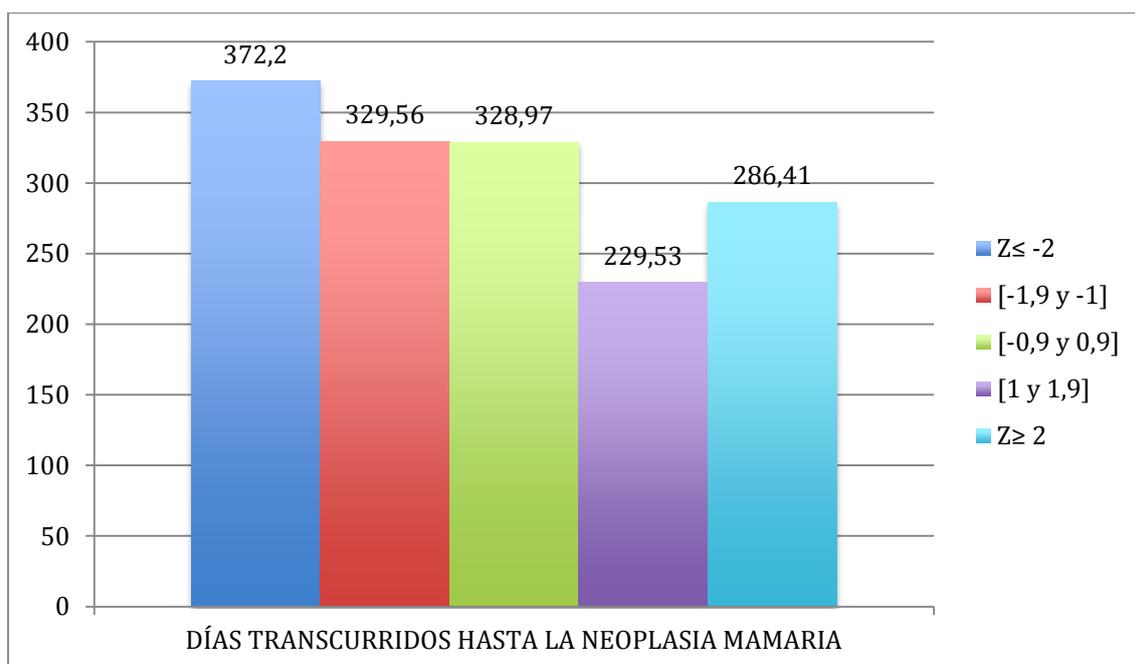


Ilustración 26. Días transcurridos hasta el cáncer de mama.

5.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

5.2.2.1. EDAD

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥2.

La edad media de aparición del cáncer de mama en el grupo de densidad mineral ósea elevada (Z-Score ≥2) fue significativamente mayor que en el grupo control (Z-Score <2), siendo de 63,62 años frente a 60,43 años respectivamente, con un $p=0,03$ (Ilustración 27).

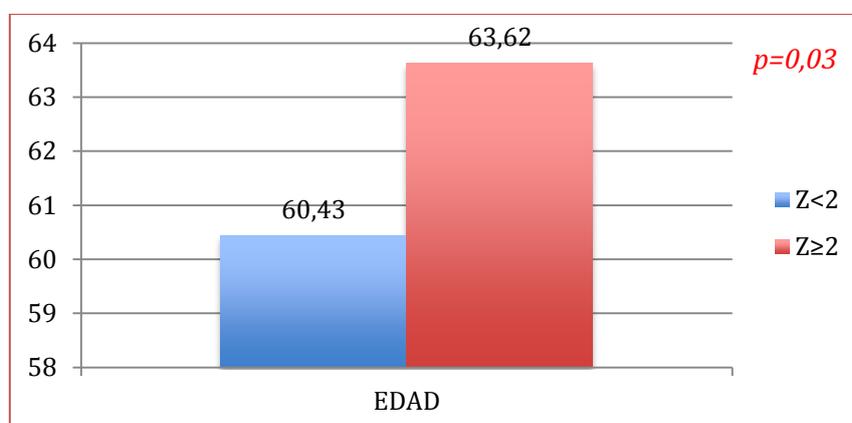


Ilustración 27. Edad media de aparición del cáncer de mama (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2 .

Lo mismo ocurrió en este grupo, siendo más marcadas las diferencias entre los distintos subgrupos en función del Z-Score. Así, para las pacientes con osteoporosis severa la edad media de aparición del cáncer de mama fue mucho más temprana que en el resto, siendo 7 años menos que en el grupo de DMO intermedia y 10 años menos que en el grupo con DMO elevada, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,006$) (Ilustración 28).

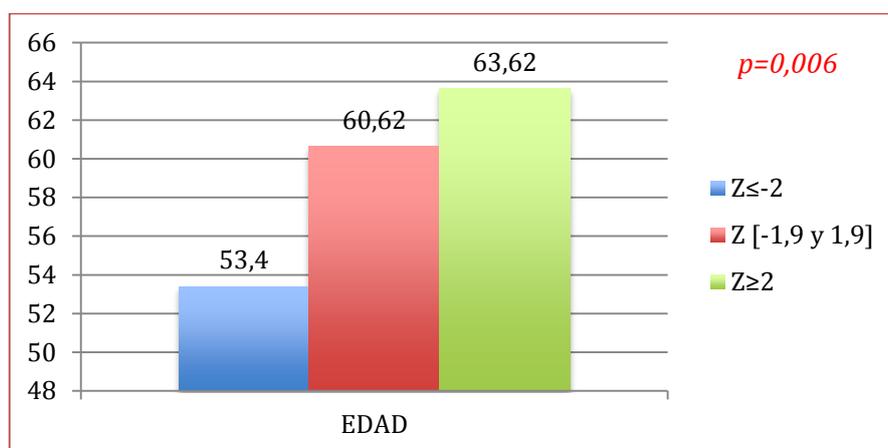


Ilustración 28. Edad media aparición cáncer mama(II).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $-1]$; $[-0,9$ y $+0,9]$; $[1$ y $1,9]$; ≥ 2

En este grupo las diferencias estadísticamente significativas fueron mayores, siendo la tendencia la misma, a mayor valor de Z-Score mayor edad de la paciente en el momento del diagnóstico del cáncer de mama ($p=0,007$). Así, se comprobó que los cánceres en pacientes con DMO elevada se desarrollaron en pacientes con edades más avanzadas que en las pacientes que presentaron una DMO normal o baja (Ilustración 29).

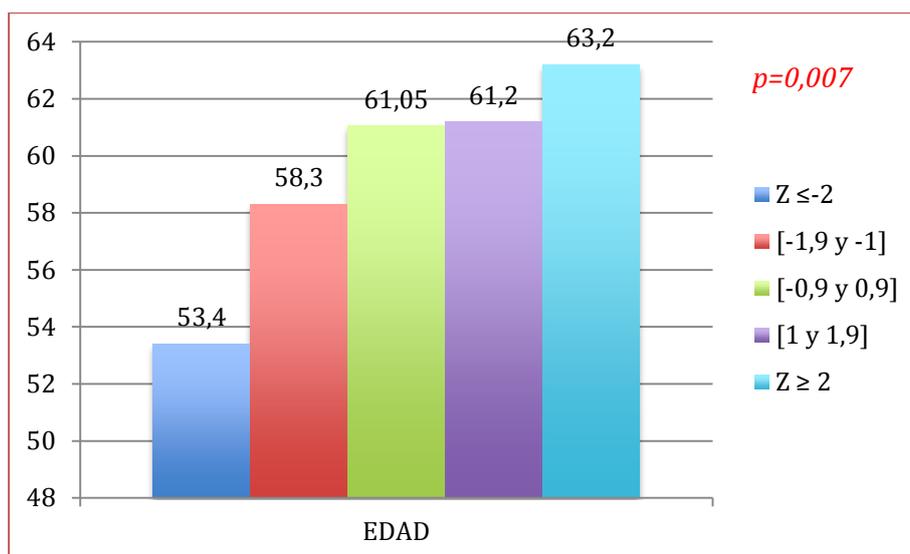


Ilustración 29. Edad media de aparición del cáncer de mama.

Es decir, la edad media de presentación del cáncer de mama en estas pacientes, fue aumentando conforme aumentó el valor de la densitometría, siendo este resultado estadísticamente significativo, en los tres supuestos estudiados.

5.2.2.2. TAMAÑO TUMORAL (pT)

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥ 2.

El 65,5% (146 casos) del total de los cánceres estudiados, presentaron un tamaño tumoral < 20mm (T1), representando el 73,5% (25 casos) en la cohorte de pacientes con densidad mineral elevada y un 64% (121 casos) en el grupo control. Se observó que en este segundo grupo, el porcentaje de tumores T2, duplicó al del grupo de estudio (5,8% vs 2,9%).

Así, comparativamente los tumores en el grupo de Z-Score ≥ 2 se diagnosticaron más precozmente que en el grupo control, pero sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,64) (*Ilustración 30*).

Cuando se estudió el tamaño tumoral en las pacientes que habían realizado quimioterapia neoadyuvante (11 pacientes, 4,9% del total de la población estudiada), se observó que el 27% de éstas (3 pacientes) habían conseguido

una respuesta patológica completa (pT0), perteneciendo todas ellas al grupo de Z-Score <2 , ya que en el grupo de pacientes con DMO elevada, no hubo ningún tratamiento con neoadyuvancia.

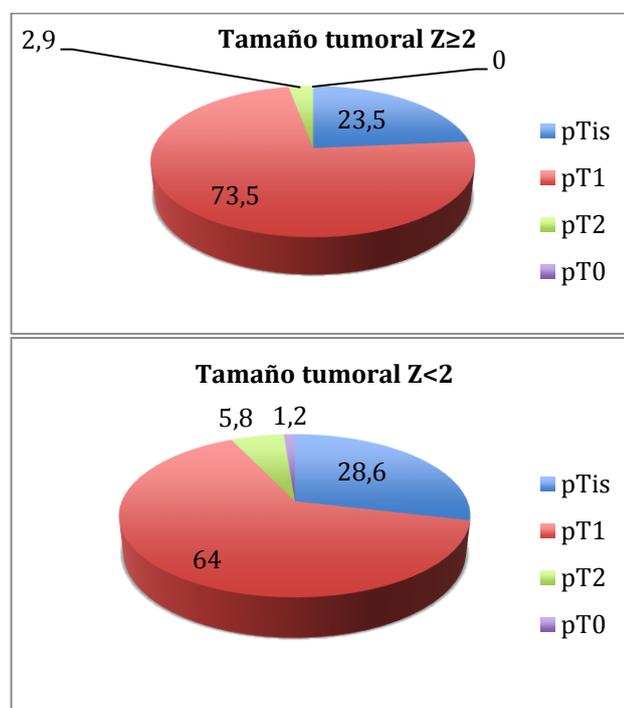


Ilustración 30. Tamaño tumoral (I)

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2 .

Cuando se compararon los grupos de DMO extremos con el intermedio, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,8$), pero sí llamó la atención que en la cohorte de pacientes con osteoporosis extrema, el porcentaje de Tis fue casi el doble que en los otros dos grupos, representando el 40% (2 casos) dentro de su grupo y siendo el resto T1.

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $-1]$; $[-0,9$ y $+0,9]$; $[1$ y $1,9]$; ≥ 2

En este apartado las diferencias entre los grupos no estudiados anteriormente, los que tuvieron una DMO intermedia, no presentaron diferencias en cuanto al tamaño tumoral, con la salvedad de que fueron en estas pacientes donde se desarrollaron

la mayoría de los cánceres de mayor tamaño T2, duplicando en porcentaje al grupo estudio (*Tabla 21*).

Tabla cruzada

			Zscore2					Total
			<=2	-1.9 -- -1	-0.9999 -- 0.9999	1 -- 1.999	>=2	
T	Tis	Recuento	2	9	32	11	8	62
		% dentro de Zscore2	40,0%	28,1%	28,1%	28,9%	23,5%	27,8%
	T1	Recuento	3	21	73	24	25	146
		% dentro de Zscore2	60,0%	65,6%	64,0%	63,2%	73,5%	65,5%
	T2	Recuento	0	2	7	2	1	12
		% dentro de Zscore2	0,0%	6,3%	6,1%	5,3%	2,9%	5,4%
	T0	Recuento	0	0	2	1	0	3
		% dentro de Zscore2	0,0%	0,0%	1,8%	2,6%	0,0%	1,3%
Total		Recuento	5	32	114	38	34	223
		% dentro de Zscore2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 21. Tamaño tumoral (II)

Así pues, se observó que si bien el tamaño tumoral predominante fue el pT1 en todos los grupos de pacientes estudiados, lo fue más llamativo en el grupo de Z-Score elevado a expensas de presentar menor tasa de tumores pT2 que el resto, sin diferencias estadísticamente significativas.

5.2.2.3. AFECTACIÓN GANGLIONAR (pN)

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥2.

En relación a la afectación ganglionar axilar en estos tumores, se pudo observar que el 67,5%,(150 casos) no presentaron ganglios afectados. Si además se contabilizaban como negativos, como ocurre en la práctica habitual en el momento actual, la presencia de células tumorales aisladas, la tasa de no afectación axilar global ascendía a un 72,2% (161 casos), siendo de un 74,6% (141casos) en el grupo con Z-Score<2.

Cuando se analizó el grupo de pacientes con Z-Score ≥2, se observó que el 58,8% (20 casos) tampoco presentaron afectación axilar. Sin embargo, en estas pacientes, la presencia de micrometástasis fue el triple que en el grupo control [8,8% (3 casos) frente a 2,6% (5 casos) respectivamente] y el de macrometástasis el doble

[20,6% (7 casos) frente a 8,5% (16 casos) respectivamente], siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,046$) (Ilustración 31).

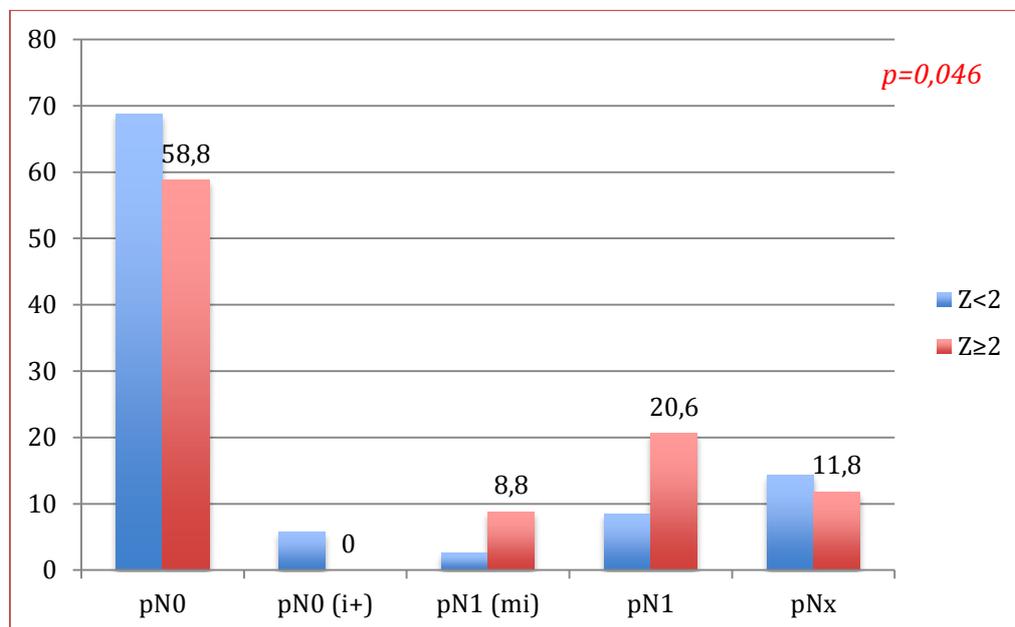


Ilustración 31. Afectación ganglionar(I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2 .

Sin embargo, estas diferencias estadísticamente significativas observadas en el apartado anterior, se perdieron en el momento que se comparó la afectación ganglionar entre los grupos de DMO extrema ($p=0,1$).

No obstante, existieron diferencias clínicas entre ambos grupos, principalmente en la categoría de “*células tumorales aisladas*” que representaron el 20%(1 caso) en el grupo de osteoporosis extrema, frente a la ausencia de éstas en el grupo de DMO elevada.

Lo contrario ocurrió con las micrometástasis, mientras que en el primer grupo no se desarrollaron, en el grupo de Z-Score ≥ 2 supusieron un 8,8% de total (3 casos).

Las macrometástasis en ambos grupos de Z-Score ≤ -2 y ≥ 2 , duplicaron en porcentaje al grupo de DMO intermedia [20% (1 caso); 20,6% (7 casos), 8,2% (15 casos) respectivamente].

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥ 2

Lo mismo ocurría en este supuesto, ya que no aparecieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,2$), aunque sí desde el punto de vista clínico, puesto que se observó una tendencia a tener menor afectación ganglionar en los tres grupos de DMO intermedia, que en los grupos extremos (tabla 22).

Tabla cruzada

			Zscore2				Zscore2	Total
			≤ -2	-1.9 -- -1	-0.9999 -- 0.9999	1 -- 1.999	≥ 2	
N	N0	Recuento	2	20	80	28	20	150
		% dentro de Zscore2	40,0%	62,5%	70,2%	73,7%	58,8%	67,3%
	Cel. aisladas	Recuento	1	4	5	1	0	11
		% dentro de Zscore2	20,0%	12,5%	4,4%	2,6%	0,0%	4,9%
	Micrometastasis	Recuento	0	1	3	1	3	8
		% dentro de Zscore2	0,0%	3,1%	2,6%	2,6%	8,8%	3,6%
	Macrometastasis	Recuento	1	3	8	4	7	23
		% dentro de Zscore2	20,0%	9,4%	7,0%	10,5%	20,6%	10,3%
	Mx	Recuento	1	4	18	4	4	31
		% dentro de Zscore2	20,0%	12,5%	15,8%	10,5%	11,8%	13,9%
Total		Recuento	5	32	114	38	34	223
		% dentro de Zscore2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 22. Afectación ganglionar (II).

De manera, que se observó que la afectación ganglionar axilar en pacientes con DMO muy elevada, fue el triple que en el resto de las pacientes. Siendo éste resultado estadísticamente significativo, cuando se establecía el punto de corte para el Z-Score en +2DE.

5.2.2.4 METÁSTASIS

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE < 2 Y ≥ 2 .

Del pool de cánceres registrados, un 12,1% (27 casos) no presentaron estudio de extensión (Mx). Del resto, el 87% (194 casos) no presentaron metástasis a distancia ni en el momento del diagnóstico ni en su seguimiento oncológico. Tan sólo se registraron dos metástasis en el grupo control y ninguna en el grupo de estudio, no existiendo diferencias significativas entre ambas ($p=0,47$)(Ilustración 32).

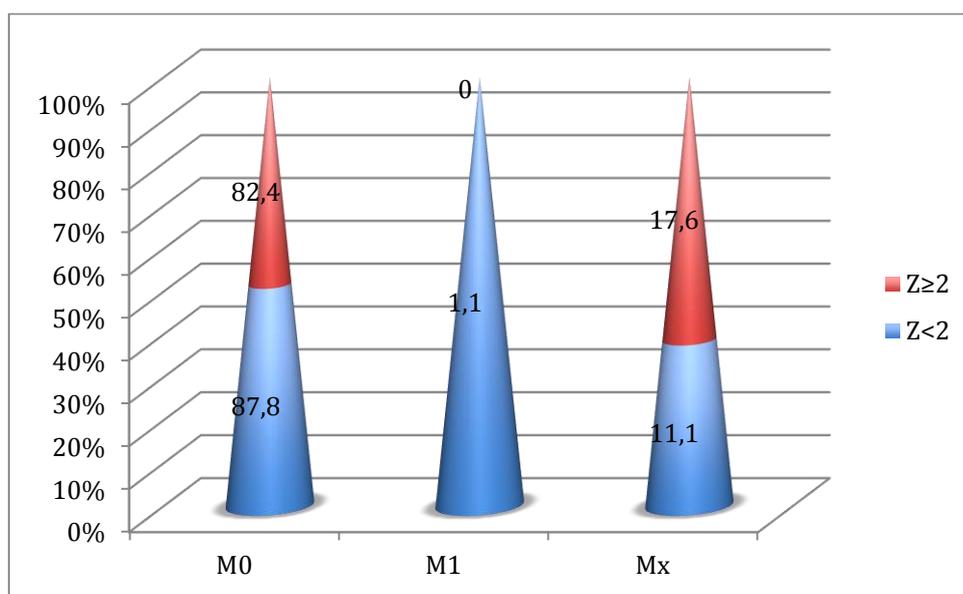


Ilustración 32. Tasa de metástasis

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2 .

No hubieron diferencias entre los grupos de pacientes con osteoporosis extrema vs DMO elevada ($p=0,7$).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $-1]$; $[-0,9$ y $+0,9]$; $[1$ y $1,9]$; ≥ 2

En este apartado ocurrió lo mismo a nivel de significación estadística ($p=0,8$). Lo único a señalar, es que las pacientes con metástasis a distancia pertenecieron a los subgrupos que tuvieron una Z-Score entre $[-0,9$ y $0,9]$ y $[1$ y $1,9]$, siendo porcentualmente mayor este último ($0,9\%$ vs $2,6\%$ respectivamente).

Por tanto, en relación a las metástasis a distancia, se puede decir que solo representaron un 0,9% (2 casos) del total de la población estudiada, dándose los casos en la población con DMO normal y levemente elevada, sin significación estadística.

5.2.3. CARACTERÍSTICAS TUMORALES

5.2.3.1. FOCALIDAD TUMORAL

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥ 2.

En relación a la focalidad del tumor, se encontró que casi el 85 % (189 casos) del total de los cánceres en estas pacientes se trataron de tumores unifocales, siendo proporcionalmente más frecuente esta tipología en el grupo de densidad mineral ósea no elevada [86,2%(163 casos) frente al 76,5% (26casos)] que en el grupo Z-Score ≥2.

Cuando se analizó el grupo de tumores multifocales, se observó una clara predominancia en el grupo Z-Score ≥2 con un 20,6% (7casos) vs 11,1%(21 casos) en el grupo control, sin existir diferencias estadísticamente significativas (p=0,3).

El grupo de tumores multicéntricos fue prácticamente igual en Z-Score ≥2 que en la cohorte control [2,9% (1 caso) vs 2,6% (5 casos)] (*Ilustración 33*).

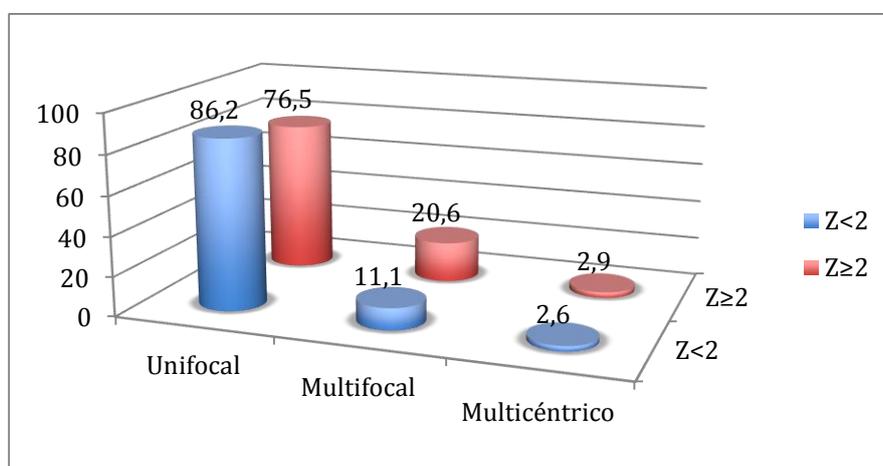


Ilustración 33. Focalidad tumoral (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9 \text{ y } 1,9]$; ≥ 2 .

Cuando se compararon los grupos de DMO extrema, se observó que en el grupo de pacientes con osteoporosis severa, todos los tumores fueron unifocales.

Mientras que en el grupo intermedio la predominancia fue también de unifocalidad, existió la mitad de tumores multifocales que en el grupo estudio [11,4%(21 casos) frente a 20,6%(7 casos)] y prácticamente la misma tasa de multicéntricos, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,5$).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9 \text{ y } -1]$; $[-0,9 \text{ y } +0,9]$; $[1 \text{ y } 1,9]$; ≥ 2 .

Cuando se desglosó y comparó el grupo de DMO intermedia, se observó que la tendencia fue a disminuir los tumores unifocales, aumentar los tumores multifocales y mantenerse constantes los multicéntricos conforme aumentó el valor de Z-Score, con un p valor no significativo ($p=0,5$)(Ilustración 34).

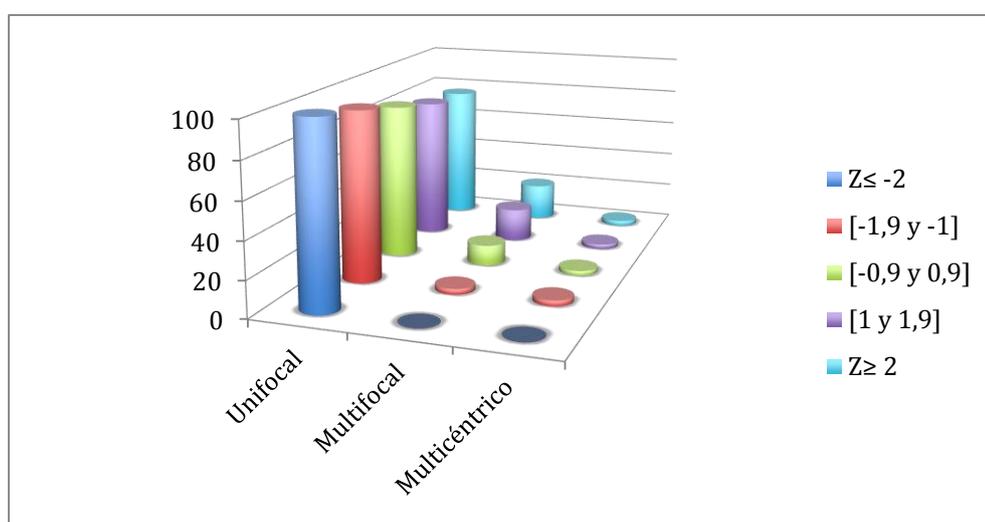


Ilustración 34. Focalidad tumoral (II).

Por lo tanto, se vió que se trataron en su mayoría de tumores unifocales, pero que conforme aumentó la Z-Score, aumentó la multifocalidad.

5.2.3.2. TIPO HISTOLÓGICO

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE < 2 Y ≥ 2 .

Una vez clasificados todos los cánceres registrados en función del tipo histológico, se obtuvo que la histología más frecuente en ambos grupos y por tanto a nivel global, fue el carcinoma ductal infiltrante con componente in situ asociado, siendo porcentualmente mayor en el grupo estudio (44,1%, 15 casos).

El segundo tipo histológico más frecuente fue el CDIS siendo el promedio en ambos grupos similar [28%(53 casos) y 23,5% (8 casos), respectivamente].

El tipo histológico CDI, supuso un 20,6% (7casos) en el grupo estudio frente a 11,6% (22 casos) en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,82$).

Los subtipos papilar, CLI+CDI , tubular y CLIS, sólo se presentaron en el grupo de $Z\text{-Score}<2$. Mientras que el tipo histológico CLI se distribuyó de forma similar en ambos grupos de pacientes [11,6% (22 casos) vs 11,8%(4 casos)] (*Ilustración 35*).

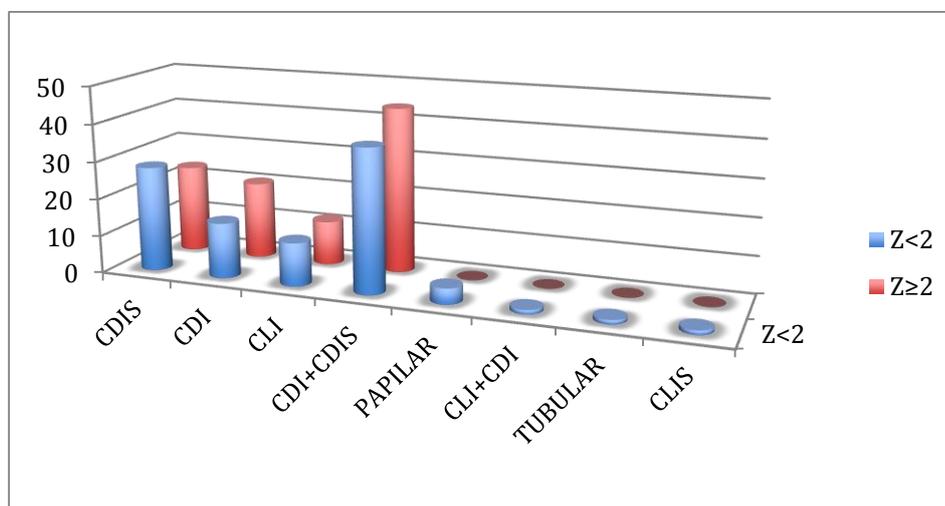


Ilustración 35. Histología tumoral.

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y 1,9]; ≥ 2 .

Al comparar los tipos histológicos entre las pacientes con osteoporosis severa frente a las que tuvieron DMO elevada, se observaron diferencias clínicas pero no estadísticamente significativas ($p=0,9$). Así en el primer grupo, las histologías más

frecuentes fueron el CDIS (40%, 2 casos) (duplicando porcentualmente al grupo con DMO elevada), y CDI+CDIS (40% 2 casos), el resto fue CDI (20% 1 caso).

El grupo de DMO intermedia, se comportó de forma similar al grupo de Z-Score ≥ 2 .

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥ 2

Cuando se comparó la histología de los tumores en los 5 subgrupos de población en función de la DMO, tampoco se obtuvieron diferencias significativas, pero sí se observaron comportamientos dispares entre ellos. De modo que, aunque la histología más frecuente en todos los grupos fue la asociación de CDI+CDIS, en el grupo intermedio la histología de CLI fue relativamente mayor que en los grupos extremos, a expensas de disminuir la de CDI.

Otro hecho recalable fue que los tumores papilares infiltrantes, se presentaron en su mayoría (75% 6 casos) en el subgrupo de DMO normal (Z [-0,9 y 0,9]).

De modo, que la histología más frecuente en estas pacientes fue la asociación de CDI+CDIS, seguida del CDIS. Siendo la tipología de CLI más frecuente entre las pacientes con DMO intermedias que en los grupos de Z-Score ≤ -2 y ≥ 2 DE.

Los tipos histológicos más infrecuentes se presentaron en las pacientes con DMO normal.

5.2.3.4. GRADO HISTOLÓGICO

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE < 2 Y ≥ 2 .

Aproximadamente el 60% (132 casos) del total de los cánceres, se trataron de tumores bien diferenciados, con un porcentaje similar en el grupo control (60,8%, 115 casos), y un 50%(17 casos) en el grupo de Z-Score ≥ 2 . Esta diferencia se debió a que en este grupo la tasa de tumores de grado intermedio y alto grado fue proporcionalmente mayor [GII 38,2% (13 casos) vs 29,1% (55 casos) y para GIII 11,8% (4 casos) vs 10,1% (19 casos) respectivamente], no encontrándose diferencias significativas ($p=0,48$) (Ilustración 36).

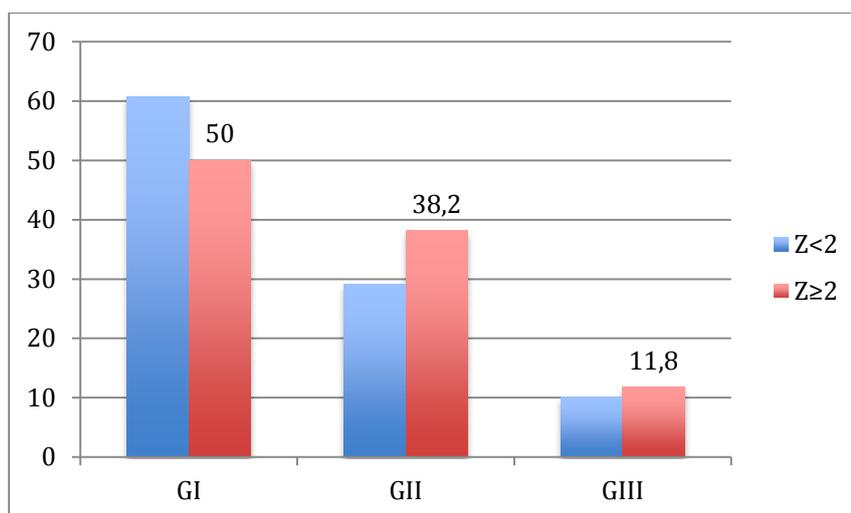


Ilustración 36. Grado tumoral (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2 .

Cuando se compararon los tumores de las pacientes con osteoporosis severa con los de DMO elevada, se encontraron diferencias clínicas importantes pese a que no alcanzaron la significación estadística. Así se observó que el 100% de los tumores en el primer grupo, fueron bien diferenciados (GI) frente al 50% del grupo estudio ($p=0,3$).

El grupo de DMO intermedia tuvo una distribución parecida al grupo de Z-Score ≥ 2 en los tumores con alto grado [GIII : 10,3% (19 casos) vs 11,8% (4 casos) respectivamente], siendo en aquel grupo más frecuentes los tumores de GI [59,8% (110 casos) vs 50% (17casos)] y menos frecuentes los GII [29,9%(55 casos) vs 38,2%(13 casos)], respectivamente (Ilustración 37)

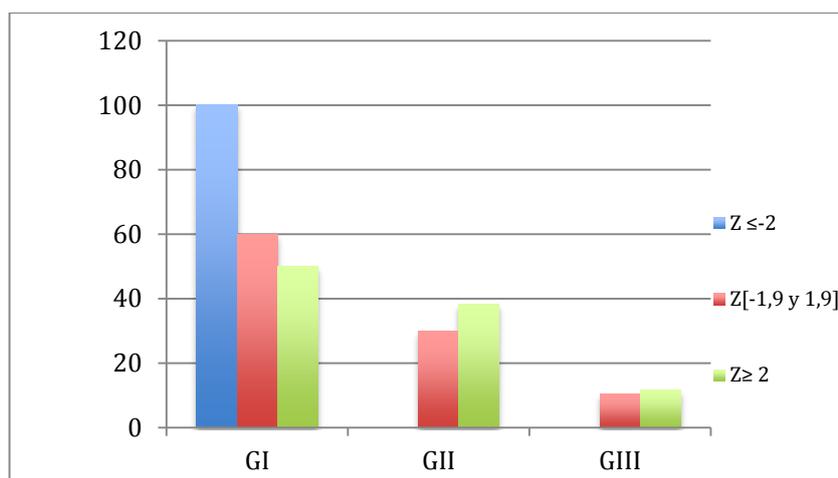


Ilustración 37. Grado tumoral (II).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤-2; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥2

Al analizar el grado histológico en los cánceres de los distintos grupos de DMO, se observó que en el subgrupo de Z-Score comprendido entre [-1,9 y -1] el porcentaje de tumores de intermedio/alto grado (GII y GIII) fue mayor que en el resto de los grupos, sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,1).

No obstante, el GI siguió predominando en todos las cohortes de pacientes (Ilustración 38).

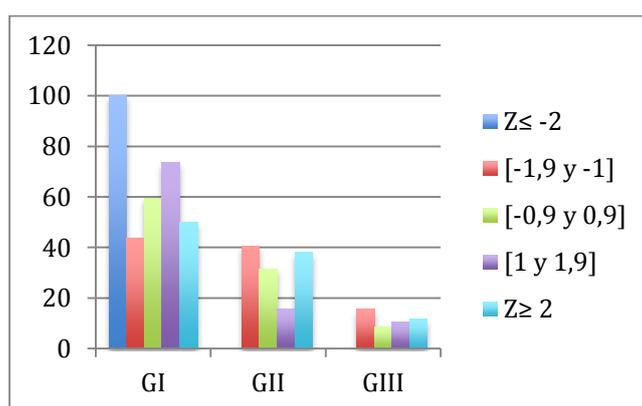


Ilustración 38. Grado tumoral (III).

Así se vio que los tumores de estas pacientes fueron predominantemente GI, siendo el grado histológico intermedio y alto, más frecuente en las pacientes con Z-

Score comprendido entre $[-1,9 \text{ y } -1]$ y ≥ 2 , sin diferencias estadísticamente significativas.

5.2.4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

5.2.4.1. RECEPTORES ESTROGÉNICOS

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥ 2 (Ilustración 39)

El 85% (186 casos) de estos tumores fueron RE +, siendo esta positividad mayor en el grupo de Z-Score ≥ 2 (91,2%, 31 casos) que en el grupo control (83,8%, 155 casos) sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,26$).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9 \text{ y } 1,9]$; ≥ 2 (Ilustración 40).

Cuando se compararon los tumores en las pacientes con DMO extremas, se observó que en las pacientes con osteoporosis severa, el 100% de los cánceres fueron RE+, frente a un 83,3% (150 casos) en el grupo de DMO intermedia ($p=0,3$).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9 \text{ y } -1]$; $[-0,9 \text{ y } +0,9]$; $[1 \text{ y } 1,9]$; ≥ 2 (Ilustración 41)

Cuando se desglosó el grupo de DMO intermedia la distribución de los RE+ fue similar entre sí, siendo levemente menor en el grupo de Z-Score comprendido entre $[1 \text{ y } 1,9]$, y a su vez menor que ambos grupos extremos ($p=0,6$).

Por tanto, se vio que la mayoría de estos tumores fueron RE positivos, siendo esta característica proporcionalmente más frecuente en las pacientes con DMO muy elevada.

5.2.4.2. RECEPTORES DE PROGESTERONA

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥ 2

En relación a los RP, la positividad fue más baja, ya que no alcanzó el 70% (148 casos) en el global de la población estudiada, siendo la distribución similar entre

ambos grupos [67%(124 casos) en Z-Score <2 vs 70,6%(24 casos) para Z-Score ≥ 2 , respectivamente].

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y 1,9]; ≥ 2

Los RP en los tumores con DMO baja, presentaron porcentualmente menos positividad que en el resto de grupos [60% (3 casos); 67,2%(121 casos) y 70,6%(24 casos) respectivamente], sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,8).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥ 2

En este supuesto, se vio como la positividad de los RP experimentó un giro entre el segundo y tercer subgrupo, ya que para los tumores de DMO bajas la positividad de estos receptores, fue del 60%, y a partir del grupo de Z-Score [-0,9 y 0,9] aumentó prácticamente al 70% alcanzando al grupo de DMO elevada (p=0,8).

Es decir, que la positividad de estos tumores para los RP fue menor que la de los RE, pero tuvo la misma tendencia a aumentar con el valor de la Z-Score.

5.2.4.3. HER-2

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥ 2

Del total de cánceres estudiados, el 85,5 % (190 casos) tuvieron registrado el oncogen HER-2. Cuando se evaluó su positividad, se observó que sólo el 18,9%(36 casos) fueron positivos, siendo casi el 80% de los tumores negativos para HER-2. La distribución fue similar entre ambos grupos [79,1%(125 casos) vs 81,3% (26 casos) respectivamente].

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y 1,9]; ≥ 2

No existieron diferencias estadísticamente significativas ni clínicas entre los distintos grupos.

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥ 2

Sin embargo, cuando se subdividió el grupo de DMO intermedia, sí se observaron diferencias clínicas entre los tumores de Z-Score $[-1,9$ y $-1]$ y $[-0,9$ y $0,9]$, puesto que en el primero la positividad para HER-2 fue la más elevada de todos los grupos (34,6%, 9 casos), mientras que en el segundo fue la más baja del total de pacientes (13,7%, 13 casos), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,3$).

Así se vio que para el oncogen HER-2, la distribución fue más heterogénea entre los distintos grupos sin existir tendencias en función de la DMO, con la peculiaridad de que fue más frecuente en el grupo de pacientes con Z-Score entre $[-1,9$ y $-1]$, sin significación estadística.

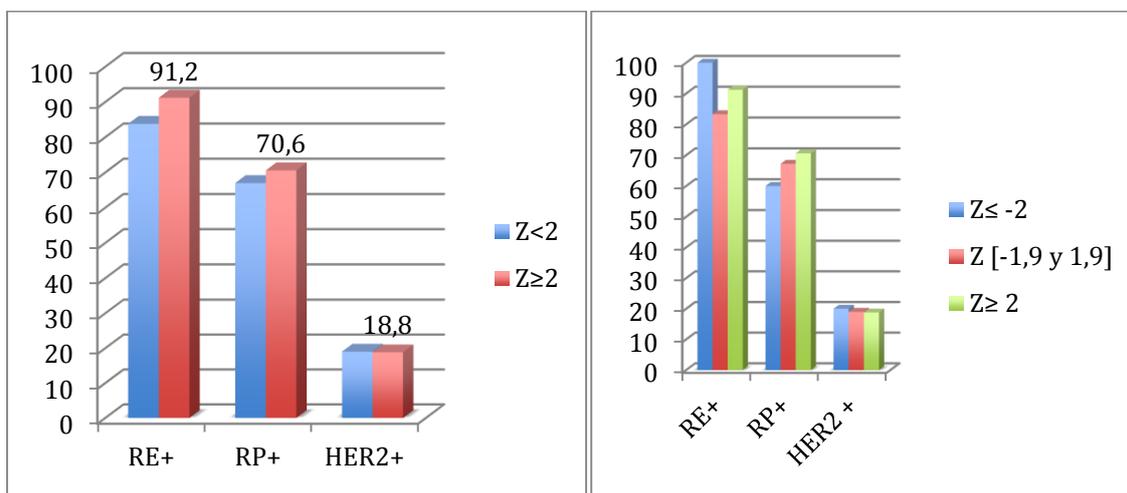


Ilustración 39. RH y HER2 (I).

Ilustración 40. RH y HER2 (II).

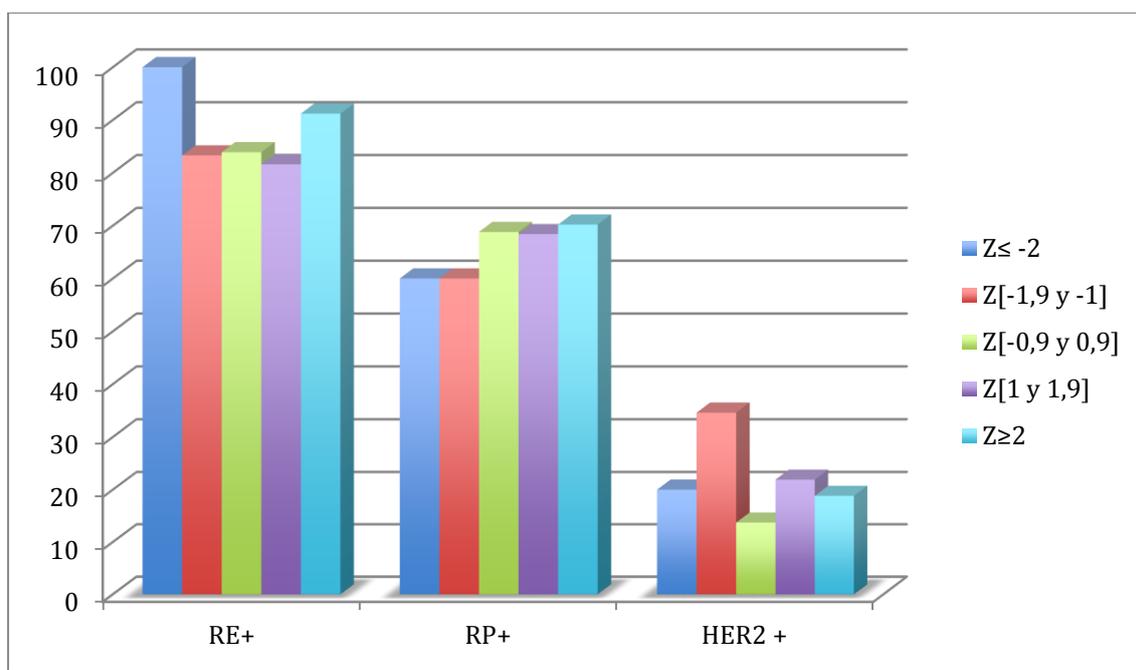


Ilustración 41. RH y HER2 (III).

5.2.4.4. Ki 67

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥2

El índice de proliferación celular medido por Ki 67, se recogió en nuestro Centro a partir del año 2007, la mitad del tiempo estudiado en el estudio, de ahí que solo esté estudiado en el 55,1% del total de casos registrados (123 pacientes). No obstante, se extrapolaron los datos, observándose que el 68,4% (13 casos) de los cánceres con DMO elevada, tuvieron un índice de proliferación bajo (Ki 67 <14%) frente al grupo control que supuso el 52% (54 casos). De ahí, que la tasa de tumores con alto índice de proliferación, fuera mayor en el grupo con Z-Score <2 (41,3%, 43 casos frente a 26,3%, 5 casos), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,4$) (Ilustración 42).

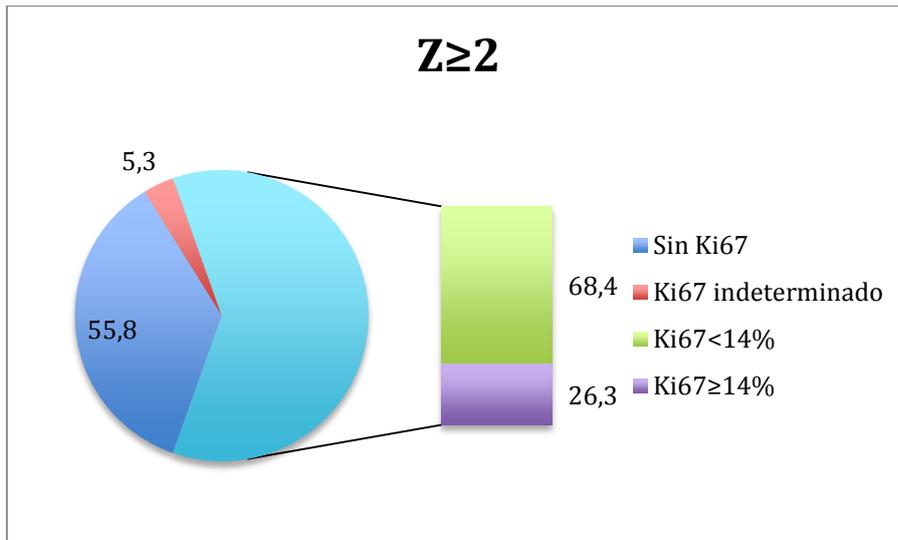


Ilustración 42. Ki 67 en pacientes con DMO elevada.

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y 1,9]; ≥ 2

Al analizar el índice de proliferación celular de los tumores en los grupos de DMO extrema, se vio que el 100% de los cánceres (2 casos), en pacientes con osteoporosis severa, presentaron un Ki 67 bajo, mientras que en el grupo de DMO intermedia, fue justo la mitad de ellos (51%, 52 casos).

Además, se observó que el porcentaje de cánceres con Ki 67 elevado, fue prácticamente el doble en el grupo de DMO intermedia frente al de Z-Score ≥ 2 [42,2% (43 casos) frente al 26,3% (5casos)], sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,4) (Ilustración 43).

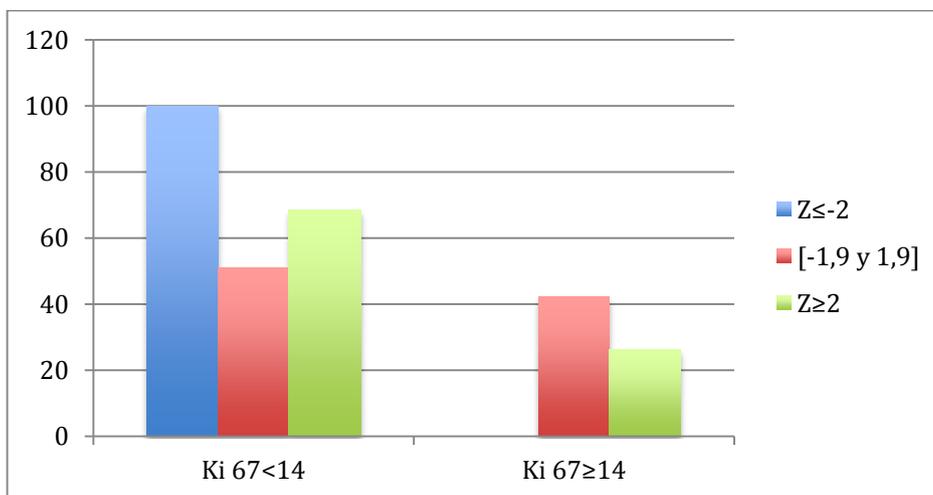


Ilustración 43. Ki 67 en función de Z-Score (I).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ 2 ; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥ 2

Cuando se subdividió el grupo de DMO intermedia, se observaron claras diferencias en relación con el índice de proliferación celular Ki67. Así, se encontró que los tumores del grupo de Z-Score comprendido entre [-1,9 y -1], presentaron hasta una 64,3% (9 casos) de índice Ki67 elevado, que fue disminuyendo paulatinamente conforme aumentó el valor de Z-Score, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,3$) (Tabla 23).

			Zscore2				Zscore2
			≤ 2	-1.9 -- -1	-0.9999 -- 0.9999	1 -- 1.999	≥ 2
Ki 67	<14%	Recuento	2	5	31	16	13
		% dentro de Zscore2	100,0%	35,7%	50,0%	61,5%	68,4%
	$\geq 14\%$	Recuento	0	9	25	9	5
		% dentro de Zscore2	0,0%	64,3%	40,3%	34,6%	26,3%
	Indeterminado	Recuento	0	0	6	1	1
		% dentro de Zscore2	0,0%	0,0%	9,7%	3,8%	5,3%
Total	Recuento	2	14	62	26	19	
	% dentro de Zscore2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 23. Ki 67 en función de Z-Score (II).

De modo que se observó que el índice de proliferación celular Ki67, disminuyó conforme aumentaba la DMO, siendo los niveles más altos en el grupo de Z-Score [1,9 y -1], que prácticamente duplicó al resto.

5.2.5. SUBTIPOS MOLECULARES

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE < 2 Y ≥ 2

Todos los cánceres con Ki67 registrados (123 casos; 55,1% del total) fueron clasificados desde el punto de vista molecular en 4 subtipos, según la última clasificación del 2014, y se observó que no hubo ningún caso de triple negativo/ "basal like" en el grupo estudio, frente a un 10,4%(11 casos) en el grupo Z-Score < 2 .

Sin embargo, se obtuvieron más casos del subtipo HER-2+ en la cohorte de pacientes con DMO elevada frente al grupo control [35,3%(6casos) frente a 28,3%(30 casos), respectivamente].

En ambos grupos predominaron los subtipos Luminales, siendo comparativamente mayor el Luminal A entre las pacientes con DMO elevada con un 41,2%(7 casos), frente a un 35,8%(38 casos) en el grupo control. La distribución de Luminal B fue similar en ambas cohortes en torno al 24%.

No encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,5$) entre ambos grupos (*Ilustración 44*).

Para tener una muestra más representativa del global de la población desde el punto de vista molecular, se obvió el índice de proliferación celular y se subdividió a todos los cánceres en tres categorías moleculares: Luminales (sin distinguir entre A y B), HER-2+ y Triples negativos o “*basal like*”. De esta manera el tamaño muestral analizado pasó de 123 a 212 casos.

Observándose entonces, que el 81,8%(27 casos) de los tumores en pacientes con Z-Score ≥ 2 , fueron Luminales, un 18,2%(6 casos) fueron HER-2+, y ningún caso fue triple negativo (*Ilustración 45*).

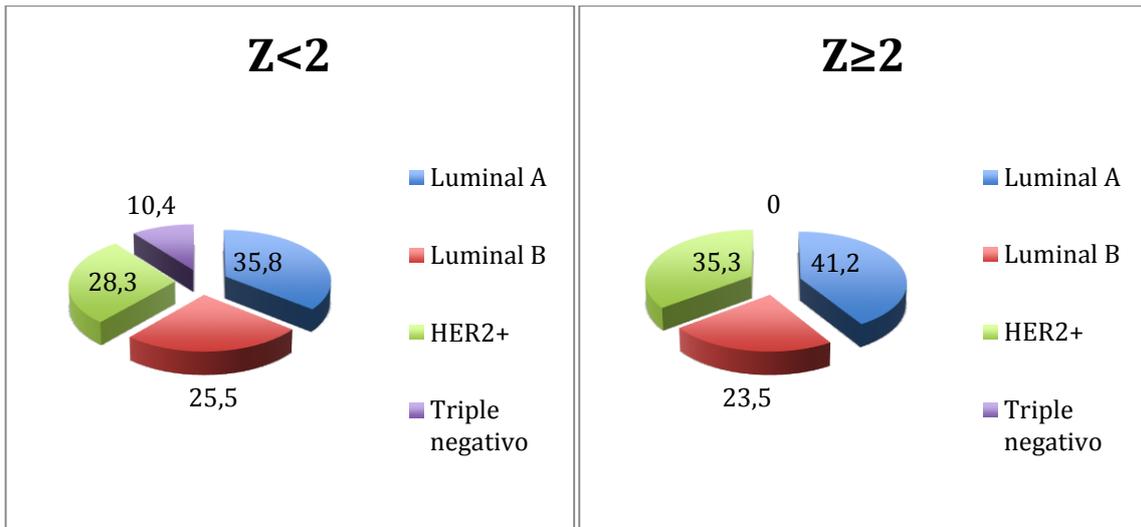


Ilustración 44. Tipos moleculares con Ki 67 (I).

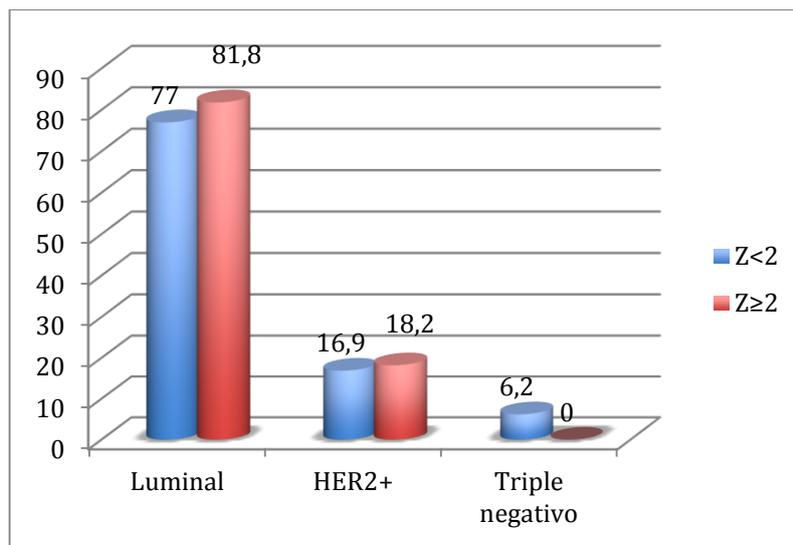


Ilustración 45. Tipos moleculares sin Ki 67 (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y 1,9]; ≥ 2

Cuando se clasificaron los tumores de las pacientes con osteoporosis severa, el 50%(1 caso) fueron Luminales A y el otro 50%(1 caso) HER2+. Pero si se desestimaba el Ki 67, para aumentar el tamaño de la muestra, se encontró que el 80%(4 casos) fueron Luminales frente al 20%(1 caso) que fue subtipo HER2+, sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,6) (Tabla 24).

Tipo Molecular con Ki67	Luminal A	Recuento	1	37	7
		% dentro de Zscore1	50,0%	35,6%	41,2%
	Luminal B	Recuento	0	27	4
		% dentro de Zscore1	0,0%	26,0%	23,5%
	HER 2 +	Recuento	1	29	6
		% dentro de Zscore1	50,0%	27,9%	35,3%
	Triple Negativos	Recuento	0	11	0
		% dentro de Zscore1	0,0%	10,6%	0,0%
Total		Recuento	2	104	17
		% dentro de Zscore1	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 24. Tipos moleculares con Ki 67(II).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥ 2

Una vez que se desglosó el grupo de DMO intermedio, sí se obtuvieron diferencias clínicas aunque no significativas ($p=0,4$). De manera que existió una tendencia a aumentar la tasa de Luminales A conforme aumentó la Z-Score, siendo éstos más frecuentes que los Luminales B en todos los grupos.

En cuanto a los subtipos HER2+, los grupos de Z-Score intermedia presentaron tasas más bajas que ambos grupos extremos.

Y en relación a los tumores triples negativos, se vio que duplicaron la tasa en los grupos de DMO normal y levemente elevada frente a la del grupo con Z-Score[-1,9 y -1].

Cuando no se tuvo en cuenta el índice de proliferación celular Ki 67, destacó el grupo de Z-Score [-1,9 y -1] que fue el que presentó menos tumores hormono-dependientes y más subtipo HER-2+. El subtipo de mal pronóstico, Triple negativo, siguió predominando en los mismos grupos que anteriormente hemos citado ($p=0,3$) (Ilustración 46).

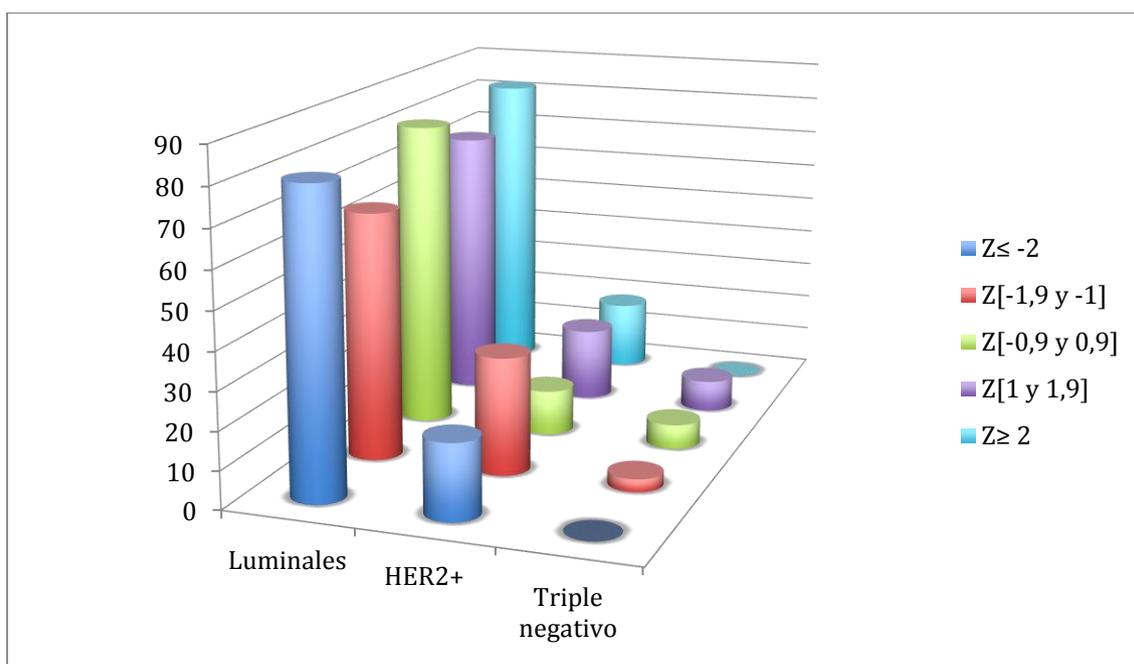


Ilustración 46. Tipos moleculares sin Ki 67 (II).

Por lo tanto, se observó que la mayoría de estos tumores fueron Luminales, siendo su frecuencia mayor conforme aumentó la Z-Score.

El subtipo HER2+ presentó una distribución heterogénea, siendo más frecuente en el grupo de DMO levemente disminuida.

Y los tumores “*basal like*” no alcanzaron ni siquiera el 9% del total de cánceres, siendo más representativos en el grupo de Z-Score levemente aumentada.

5.2.6. TRATAMIENTO QUIRÚGICO

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥2

Cuando se analizó el tipo de tratamiento quirúrgico, se vio que el 59,5%(132 casos) de la cirugía realizada fue conservadora tanto a nivel mamario como axilar. Sin embargo, en este apartado sí se observaron diferencias no estadísticamente significativas ($p=0,2$) en cuanto a la segunda intervención más frecuente, ya que en el grupo de Z-Score ≥ 2 , fue la tumorectomía con linfadenectomía axilar mientras que en el grupo control fue la tumorectomía simple sin cirugía axilar asociada.

En lo que se refiere a la cirugía radical tanto mamaria como axilar en el mismo acto (mastectomía radical modificada), fue más frecuente en el grupo de DMO elevada duplicando los porcentajes del grupo control [14,7% (5casos) frente a 6,9%(13casos), respectivamente].

Señalar que no hubo ningún caso de afectación de la cadena ganglionar mamaria interna en las pacientes con Z- Score ≥ 2 , frente a un 2,6%(5casos) que sí se presentó en la cohorte de pacientes con DMO normal o baja (*Ilustración 47*).

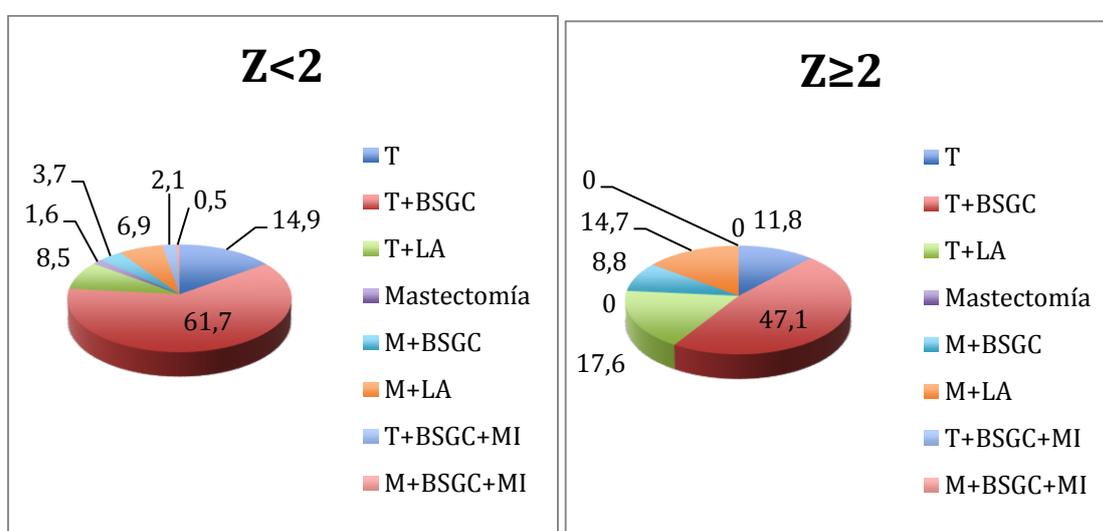


Ilustración 47. Tipo de cirugía (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y 1,9]; ≥ 2

Al analizar el tipo de cirugía realizada en las pacientes con DMO muy baja, se observaron dos claras diferencias frente al grupo de DMO opuesto:

1. La tumorectomía simple fue porcentualmente el doble.
2. La tumorectomía con linfadenectomía axilar representó también más del doble.

No habiendo cirugía radical mamaria en este grupo de pacientes con osteoporosis severa ($p=0,3$).

Los casos de cirugía sobre cadena ganglionar mamaria interna, se registraron dentro de las pacientes con DMO intermedia (Tabla 25).

			Zscore1		
			≤ -2,0	-1,9 - 2,0	2,1+
CIRUGÍA	Tumorectomía	Frecuento	1	27	4
		% dentro de Zscore1	20,0%	14,8%	11,8%
	T+BSGC	Frecuento	2	114	16
		% dentro de Zscore1	40,0%	62,3%	47,1%
	T+LA	Frecuento	2	14	6
		% dentro de Zscore1	40,0%	7,7%	17,6%
	MASTECTOMIA	Frecuento	0	3	0
		% dentro de Zscore1	0,0%	1,6%	0,0%
	MAS+BSGC	Frecuento	0	7	3
		% dentro de Zscore1	0,0%	3,8%	8,8%
	MAS+LA	Frecuento	0	13	5
		% dentro de Zscore1	0,0%	7,1%	14,7%
	T+BSGC+MAMARIA INTERNA	Frecuento	0	4	0
		% dentro de Zscore1	0,0%	2,2%	0,0%
	MAS+BSGC+MI	Frecuento	0	1	0
		% dentro de Zscore1	0,0%	0,5%	0,0%
Total		Frecuento	5	183	34
		% dentro de Zscore1	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 25. Tipo de cirugía (II).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤-2; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥2

Cuando se estudió por separado el grupo de pacientes con DMO intermedia, se encontró que la cirugía conservadora de mama asociada a BSGC axilar fue mayor que en las pacientes con DMO extremas, sin embargo, ocurrió lo contrario en el caso de tumorectomía con linfadenectomía axilar, que fue más frecuente en pacientes con Z-Scores ≤ -2 y ≥ 2 .

El segundo grupo con mayor porcentaje de mastectomía radical detrás del de las pacientes con DMO elevada, fue el grupo de DMO normal con un 8,8%(10 casos), duplicando prácticamente a los otros dos grupos de DMO intermedia.

Hubieron casos de cirugía sobre cadena ganglionar de mamaria interna en los tres grupos de DMO intermedia.

Todas estas diferencias clínicas observadas no alcanzaron la significación estadística ($p=0,5$) (Ilustración 48).

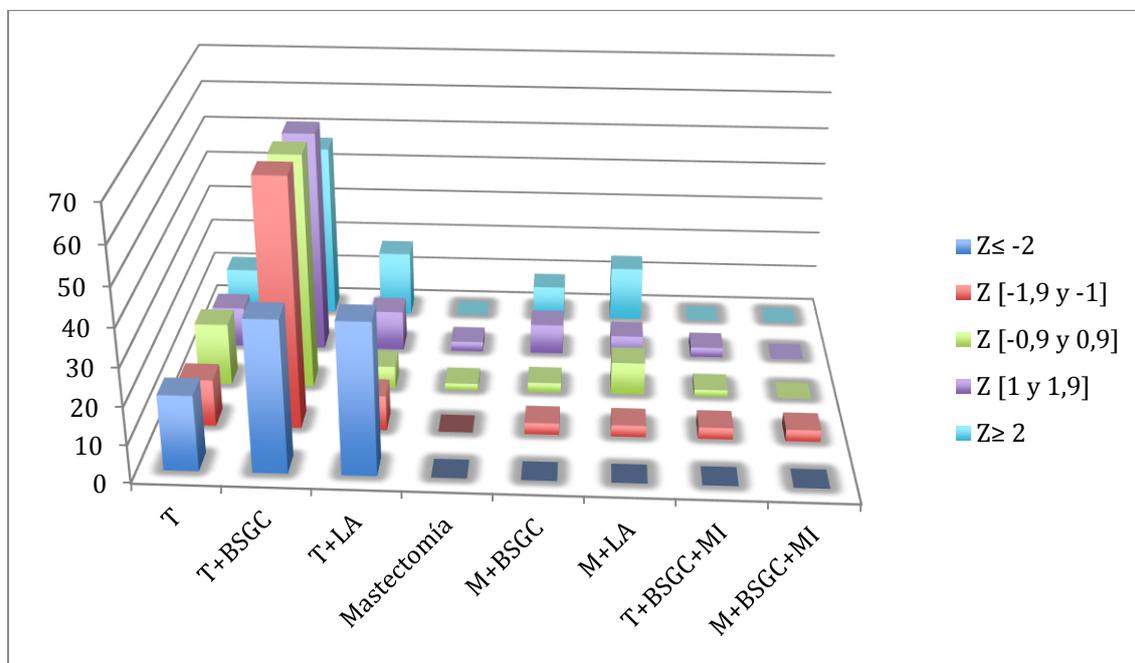


Ilustración 48. Tipo de cirugía (III).

De modo que la cirugía que predominó en la mayoría de estos tumores fue la tumorectomía con BSGC. Siendo la cirugía radical más frecuente en las pacientes con DMO normal y elevada.

5.2.7. TRATAMIENTO ADYUVANTE

5.2.7.1. RADIOTERAPIA

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥2

Era de esperar que si predominó la cirugía conservadora, tanto mamaria como axilar, la mayoría de pacientes estuvieran tratadas con radioterapia adyuvante. Así, el 86,5% (193 casos) de los cánceres recibió tratamiento radioterápico, siendo la distribución similar para ambos grupos [87,3% (165 casos) vs 82,3% (28 casos), respectivamente].

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y 1,9]; ≥ 2

La distribución entre ambos grupos extremos fue prácticamente la misma, en torno al 20 % no recibieron RT y el resto sí. En el grupo de DMO intermedia, la tasa de RT fue mayor, puesto que alcanzó hasta un 87,4%(160 casos) frente a un 80%(84 casos), en el grupo de Z-Score ≤ -2 y un 81,8%(27 casos) en el grupo de Z-Score ≥ 2 (p=0,8).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥ 2

En este supuesto hay que señalar que en el grupo de Z-Score [-1,9 y -1] el tratamiento con radioterapia fue del 93,8%(30 casos) seguido del grupo de pacientes con DMO normal con un 87,6%(99 casos). En el resto de los subgrupos, la irradiación terapéutica rondó el 80% del total de cada uno de ellos.

No hubieron diferencias estadísticamente significativas (p=0,4).

De manera que más del 85% del total de los cánceres del estudio, realizaron adyuvancia con radioterapia, siendo ligeramente más frecuente entre las pacientes con DMO levemente disminuida y normal, sin diferencias estadísticamente significativas.

5.2.7.2. QUIMIOTERAPIA**A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE < 2 Y ≥ 2**

A efectos de haber recibido quimioterapia, no existieron diferencias entre ambos grupos a pesar de las diferencias en las características tumorales observadas. Globalmente, el 65,3% (143 casos) de la población estudiada no recibieron ningún tipo de quimioterapia.

De los 76 casos que sí la recibieron (34,7%), 11 pacientes del grupo de Z-Score ≥ 2 fueron tratadas con quimioterapia adyuvante (no registrándose ningún caso en dicha cohorte de quimioterapia neoadyuvante), y el resto se distribuyeron en el grupo control de la siguiente manera: 54 casos de adyuvancia y 11 de tratamiento neoadyuvante. No existiendo tampoco diferencias significativas (p=0,3) (Ilustración 49).

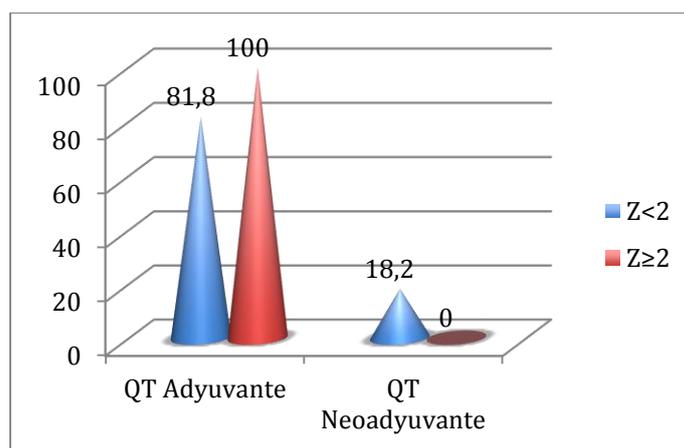


Ilustración 49. Tipo de quimioterapia realizada (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2

Cuando se compararon los tumores de las pacientes con DMO extrema e intermedia, se observaron diferencias clínicas, pero no estadísticamente significativas. De modo, que porcentualmente las pacientes con osteoporosis severa recibieron menos quimioterapia que las pacientes de los otros dos grupos [20% (1 caso) vs 35,2%(64casos) y 34,4%(11 casos)respectivamente](p=0,7)].

Además, al analizar el tipo de quimioterapia, al igual que ocurrió con el grupo de Z-Score ≥ 2 , el grupo de pacientes con Z-Score ≤ -2 solo recibieron tratamiento adyuvante, frente al 18,4%(12 casos) de neoadyuvancia recibida en las pacientes de DMO intermedia (p=0,5).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $-1]$; $[-0,9$ y $+0,9]$; $[1$ y $1,9]$; ≥ 2

Pero cuando se desglosó el grupo de pacientes con DMO intermedia, se observó que la mayor tasa de tratamiento con quimioterapia la recibieron las pacientes con Z-Score comprendido entre $[-1,9$ y $-1]$ alcanzando el 45,2%(14 casos), sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,7).

En relación al tipo de quimioterapia recibida, destacar que el grupo de pacientes con Z-Score $[1$ y $1,9]$, fue el que se distinguió del resto, ya que la mayoría de las pacientes recibieron en torno al 85% de quimioterapia adyuvante, frente al 69,2%(9 casos) en este grupo.

La quimioterapia neoadyuvante fue más frecuente en dicho grupo de pacientes con un 30,8% (4 casos), frente al resto en el que no se superó el 16,2%, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,2$) (Tabla 26).

Tipo QT	Z ≤ -2	[-1,9 y -1]	[-0,9 y 0,9]	[1 y 1,9]	Z ≥ 2
Adyuvante	100%	86,7%	83,8%	69,2%	100%
Neoadyuvante	0	13,4%	16,2%	30,8%	0

Tabla 26. Tipo de quimioterapia (II).

Por lo tanto, se trataron de cánceres que requirieron adyuvancia con quimioterapia solo en un tercio de los casos (34,7%, 76 casos), siendo el grupo más afectado el de DMO levemente disminuida. Sin embargo, de los tumores que precisaron quimioterapia neoadyuvante (15,6%, 12 casos), el grupo más afectado fue el de DMO levemente aumentada.

5.2.7.3. HORMONOTERAPIA

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥2

Cuando se analizó el tratamiento hormonal en estas pacientes, se vio que el 83,2% (183 casos) del total de pacientes recibió hormonoterapia, frente al 16,8% (37 pacientes) que no la recibieron. El tipo de tratamiento más utilizado globalmente, fueron los inhibidores de la aromatasa durante 5 años (30,9%, 68 casos), coincidiendo con el grupo de Z-Score ≥2 (35,3%, 12 casos).

En la cohorte de control, la estrategia más utilizada fue el tamoxifeno durante 5 años (31,7%, 59 casos). Esta terapia constituyó, junto con el switching de tamoxifeno x 2 años + IA x 3 años, la segunda terapia más frecuente en las pacientes con DMO elevada (9,1% en ambas pautas).

Solo se registraron dos casos con terapias hormonales durante 10 años, una con tamoxifeno y otra con IA, ambas en el grupo control ($p=0,09$) (Ilustración 50).

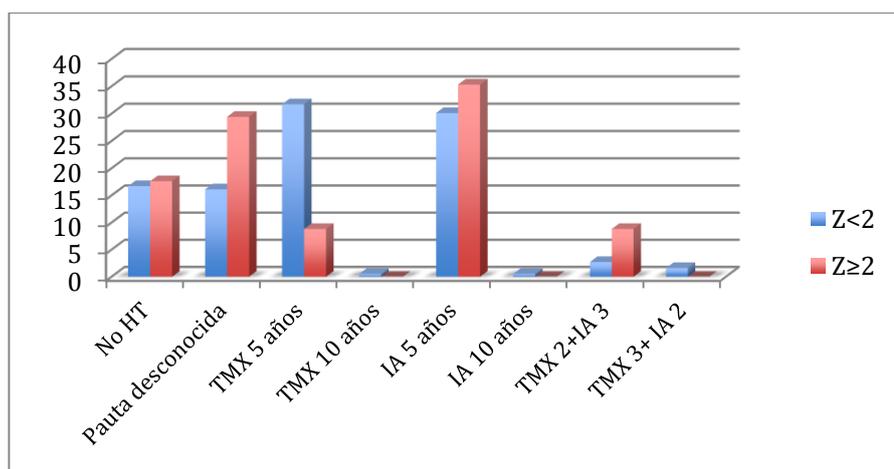


Ilustración 50. Tratamiento hormonal (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <-2 ; [-1,9 y 1,9]; > 2

Al comparar el tratamiento hormonal recibido entre las pacientes con osteoporosis severa y las que presentaron DMO elevada, sí se observaron diferencias significativas ($p=0,01$). En el primer grupo de pacientes el tratamiento más usado fue el Tamoxifeno durante 5 años (60%,3 casos), seguido de la combinación secuencial de Tamoxifeno durante 3 años + Inhibidores de la Aromatasa durante 2 años (20%, 1 caso), el otro caso no se especificó el tipo de hormonoterapia.

Mientras que en las pacientes con Z-Score ≥ 2 , el grueso de tratamiento hormonal se realizó con inhibidores de la Aromatasa por 5 años.

En el grupo de DMO intermedia más del 60% se repartió por igual entre Tamoxifeno durante 5 años e IA durante 5 años (Ilustración 51).

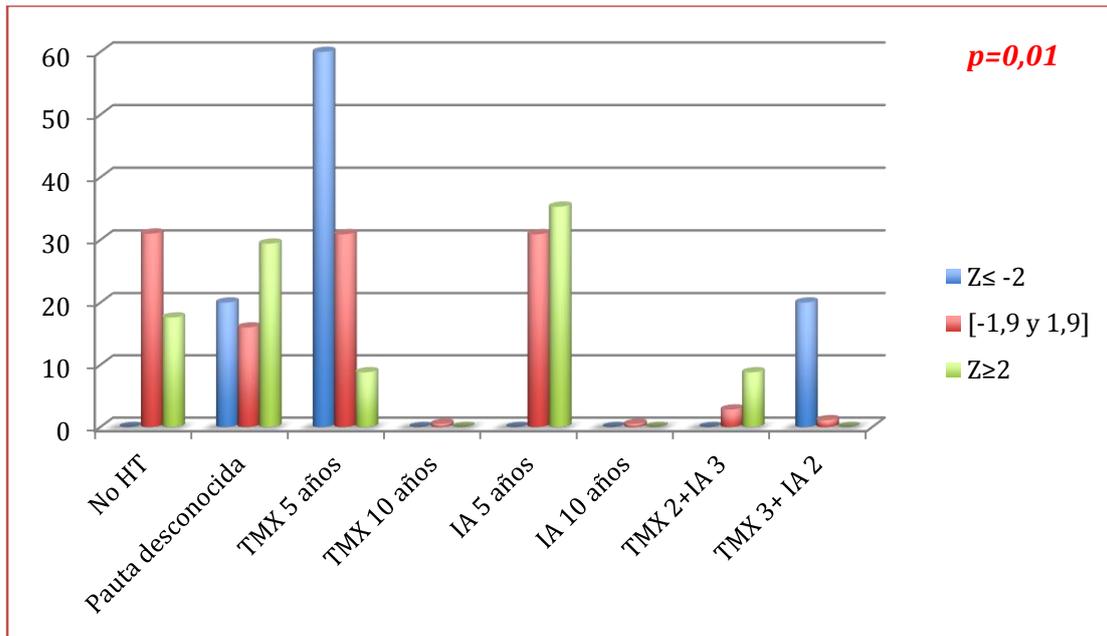


Ilustración 51. Tratamiento hormonal (II).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤-2; [-1,9 y -1]; [-0,9 y +0,9]; [1 y 1,9]; ≥2

Al desglosar el grupo de DMO intermedia, y compararlo con los grupos de pacientes con DMO extrema, las diferencias estadísticamente significativas se hicieron aún más patentes ($p=0,003$).

Dentro del grupo de pacientes con DMO intermedia, se observó que las pacientes con Z-Score comprendida entre [-1,9 y -1] recibieron un tratamiento diferente con respecto a los otros dos subgrupos Z-Score [-0,9 y 0,9] y [1 y 1,9], que se asemejaron más al perfil global, como se ilustra en el siguiente gráfico (Ilustración 52).

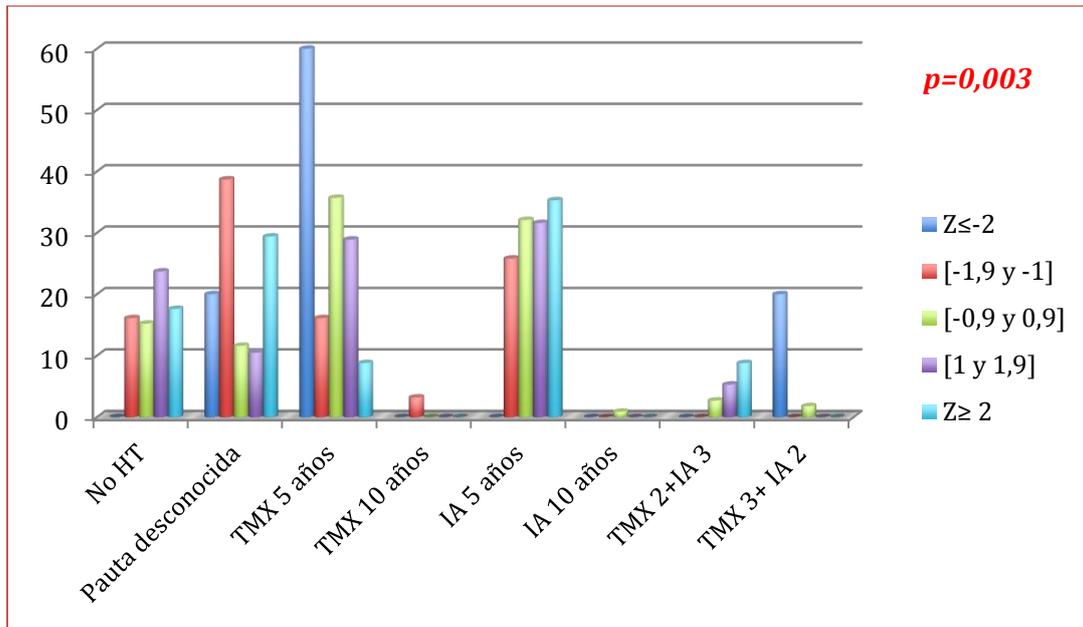


Ilustración 52. Tratamiento hormonal (III).

Así se vio que la mayoría de estos tumores al ser hormono-dependientes, recibieron tratamiento hormonal, siendo diferente en los distintos grupos de pacientes en función de su DMO. De manera, que las pacientes con Z-Score elevado, recibieron generalmente IA por 5 años, frente a las que presentaron una DMO baja, que recibieron Tamoxifeno por 5 años, con diferencias estadísticamente significativas.

5.2.8. PRONÓSTICO

5.2.8.1. RECIDIVAS

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥2

Para analizar las recidivas de la enfermedad, se realizó un Análisis de Supervivencia diferenciando ambos grupos. De modo que se puede ver en la curva, que a medida que aumentó el tiempo de seguimiento las diferencias clínicas entre los grupos fue más evidente, sobre todo a partir de los 40 meses, donde el grupo con Z-Score <2 experimentó mayor tasa de recidivas locales y por tanto, una caída en la supervivencia acumulada respecto del otro grupo con DMO elevada. No

obstante, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,3$) (Ilustración 53).

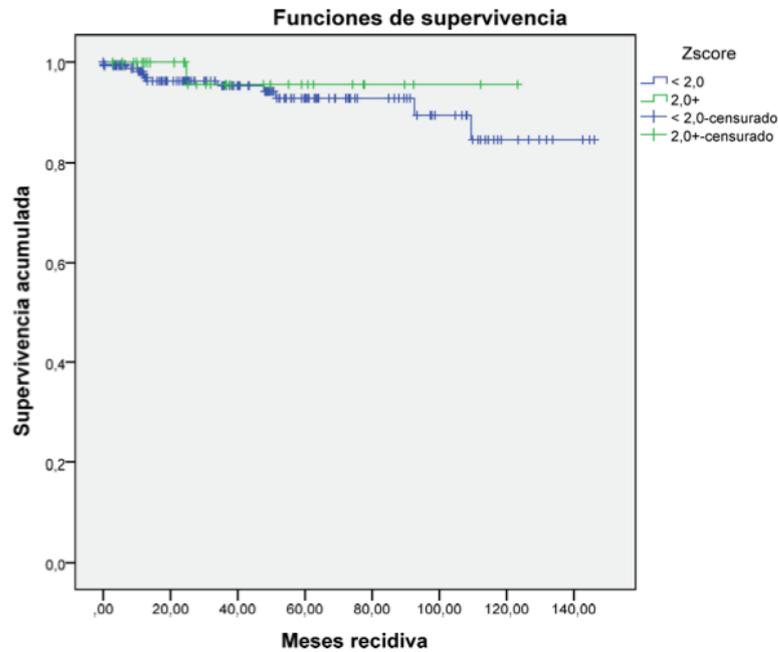


Ilustración 53. Recidivas locales (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2

Cuando se compararon los grupos de pacientes con osteoporosis severa frente a las pacientes con DMO elevada, se observó que el primer grupo no recaía más pero sí antes en el tiempo. Mientras que las pacientes del grupo con DMO intermedia, claramente experimentaron más recidivas que en los grupos con DMO extrema, sin significación estadística ($p=0,2$) (Ilustración 54).

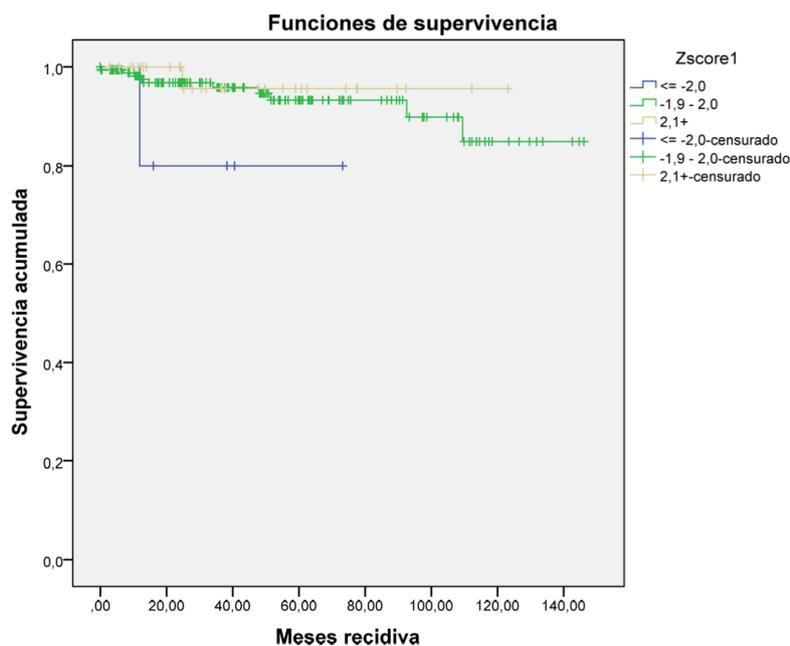


Ilustración 54. Recidivas locales (II).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y -1]; $[-0,9$ y $+0,9$]; $[1$ y $1,9$]; ≥ 2

Al analizar todos los grupos de pacientes en función de su Z-Score, se encontraron diferencias en la supervivencia para recidivas locales por cáncer mama, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,02$).

Tal y como se puede observar en la curva siguiente, las pacientes que presentaron recidivas más precozmente fueron aquellas cuya DMO fue baja ($Z \leq -2$; $[-1,9$ y -1]). Sin embargo, los cánceres de las pacientes con DMO elevadas, sobre todo las de Z-Score $[1$ y $1,9]$, tuvieron una mayor supervivencia acumulada, ya que no presentaron ninguna recidiva en este grupo (Ilustración 55).

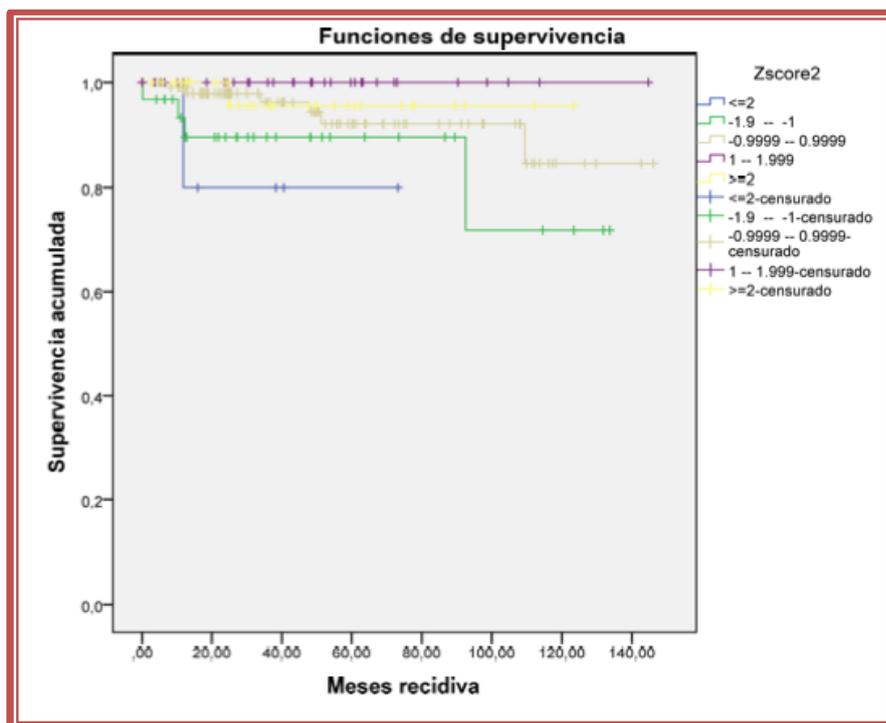
$p=0,02$ 

Ilustración 55. Recidivas locales (III).

Claramente se observó que las pacientes presentaron más y más precozmente en el tiempo recidivas locales, conforme disminuía su Z-Score, con diferencias estadísticamente significativas.

5.2.8.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE <2 Y ≥ 2

Del total de 223 casos con cáncer de mama entre ambas cohortes de pacientes, solo se registraron dos pacientes con metástasis a distancia y éxitus finalmente, ambas en el grupo con Z-Score <2.

Pese a la tendencia a recidivar más en el grupo con Z-Score<2, como se muestra en la primera curva, la supervivencia global es similar ($p=0,5$) (Ilustración 56).

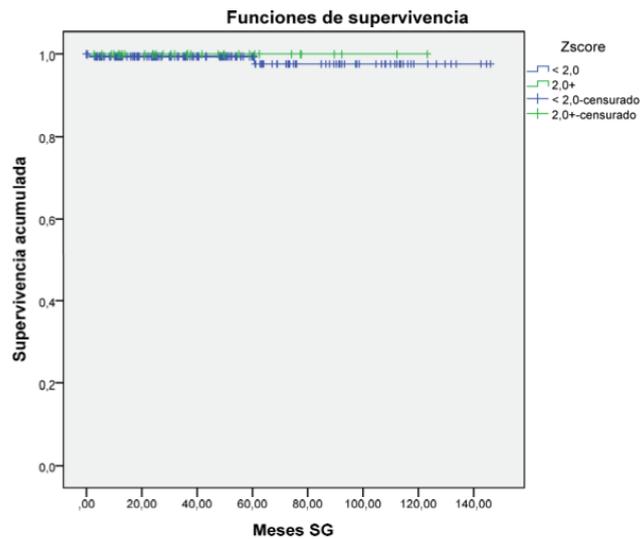


Ilustración 56. Supervivencia global(I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; [-1,9 y 1,9]; ≥ 2

Al comparar los grupos de DMO extrema, la curva de supervivencia global, prácticamente fue superponible a la anterior, pues no hubieron diferencias entre ambos grupos ($p=0,6$) (Ilustración 57).

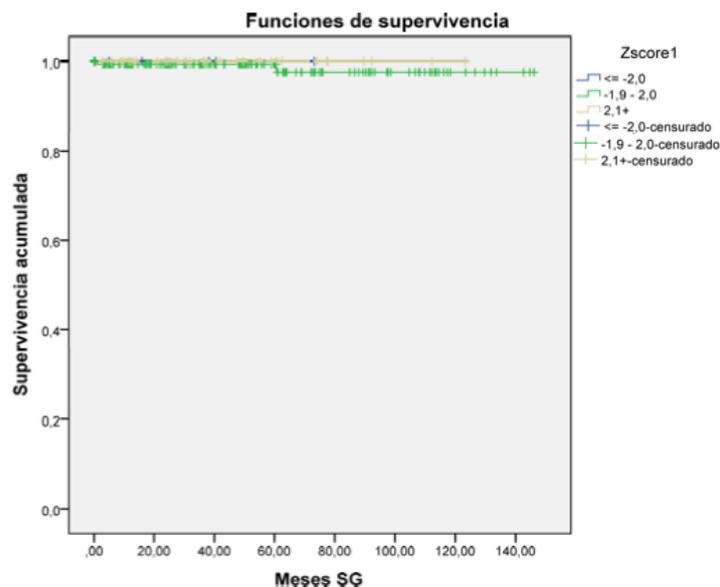


Ilustración 57. Supervivencia global (II).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9 \text{ y } -1]$; $[-0,9 \text{ y } +0,9]$; $[1 \text{ y } 1,9]$; ≥ 2

Y lo mismo sucedió cuando se analizó la SG desglosando los grupos en función de la Z-Score, no se encontraron diferencias ni clínicas ni estadísticamente significativas ($p=0,2$). De los dos casos de éxitus que se tuvieron, uno se presentó en el grupo Z-Score $[-1,9 \text{ y } -1]$ y el otro en el Z-Score $[-0,9 \text{ y } 0,9]$ (Ilustración 58).

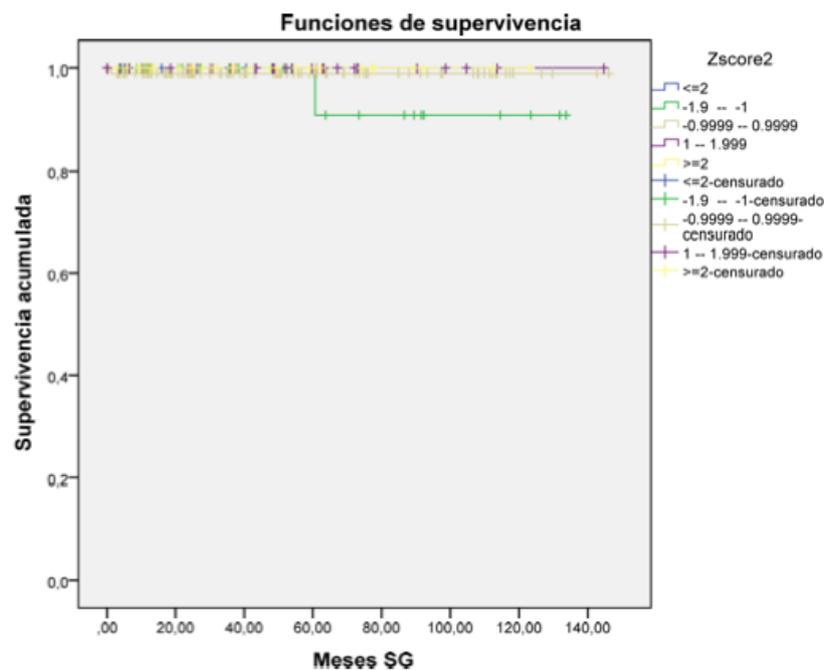


Ilustración 58. Supervivencia global (III).

Es decir, no se encontraron diferencias en cuanto a SG en función de la DMO.

5.2.8.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)

Para analizar la supervivencia libre de enfermedad, se hizo inicialmente un Análisis Univariado en función del valor del Z- Score dicotomizado, como en el resto del estudio.

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE < 2 Y ≥ 2

Cuando se analizó la supervivencia libre de enfermedad, se observó que en el grupo Z-Score<2 se desarrollaron 13 eventos frente a 1 que se produjo en el grupo con DMO elevada.

En esta curva de supervivencia se pudo ver de nuevo una tendencia, como en la curva de recidivas locales, aunque no estadísticamente significativa ($p=0,4$), a presentar una peor SLE en el grupo de Z-Score <2 (*Ilustración 59*).

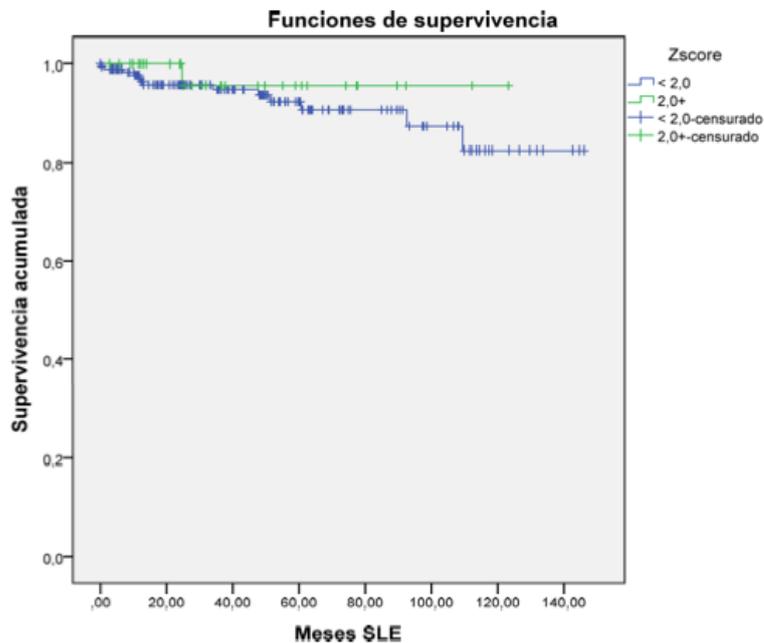


Ilustración 59. SLE (I).

De manera que cuando se analizó la SLE a los 30 meses fue prácticamente la misma para ambos grupos (95,8 % en $Z < 2$ frente a 95,7% en $Z \geq 2$). Sin embargo, a los 60 meses de seguimiento, la SLE en el grupo de DMO elevada permaneció igual, mientras que en el grupo con Z-Score <2 disminuyó a 92,4%.

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2 .

Cuando se subdividió a la población en tres grupos, diferenciando entre las pacientes con osteoporosis severa, las de DMO intermedia y DMO elevada para su edad, se encontró que éstas últimas tuvieron una mejor SLE que el resto, con diferencias no estadísticamente significativas ($p=0,222$) (*Ilustración 60*).

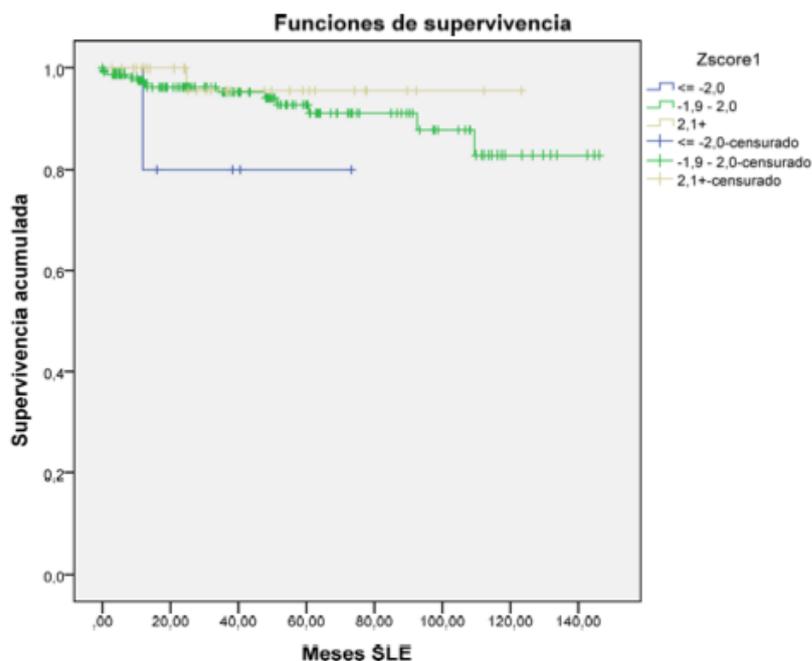


Ilustración 60. SLE (II).

Al analizar la SLE a los 30 meses y 60 meses en este grupo de pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 27).

Z-Score/SLE	30 meses	60 meses
≤ -2	80%	80%
[-1,99 y 1,99]	96,3%	92,8%
≥ 2	95,7%	95,7%

Tabla 27. SLE en función del tiempo (I).

Se pudo ver cómo en el grupo de osteoporosis severa la supervivencia a 30 y 60 meses fue menor que en el resto. Siendo la tendencia en el grupo de DMO intermedia a disminuir con el tiempo de seguimiento. Mientras que la SLE de las pacientes de la cohorte de Z-Score ≥ 2 , permanecieron igual a los 5 años, siendo la más alta de los tres grupos comparados.

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9 \text{ y } -1]$; $[-0,9 \text{ y } +0,9]$; $[1 \text{ y } 1,9]$; ≥ 2

Cuando se analizó la SLE en este grupo, donde la población estuvo dividida según el Z-Score en cinco categorías, para representar más fidedignamente la práctica clínica habitual, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,012$) entre los distintos grupos (Ilustración 61).

$p=0,012$

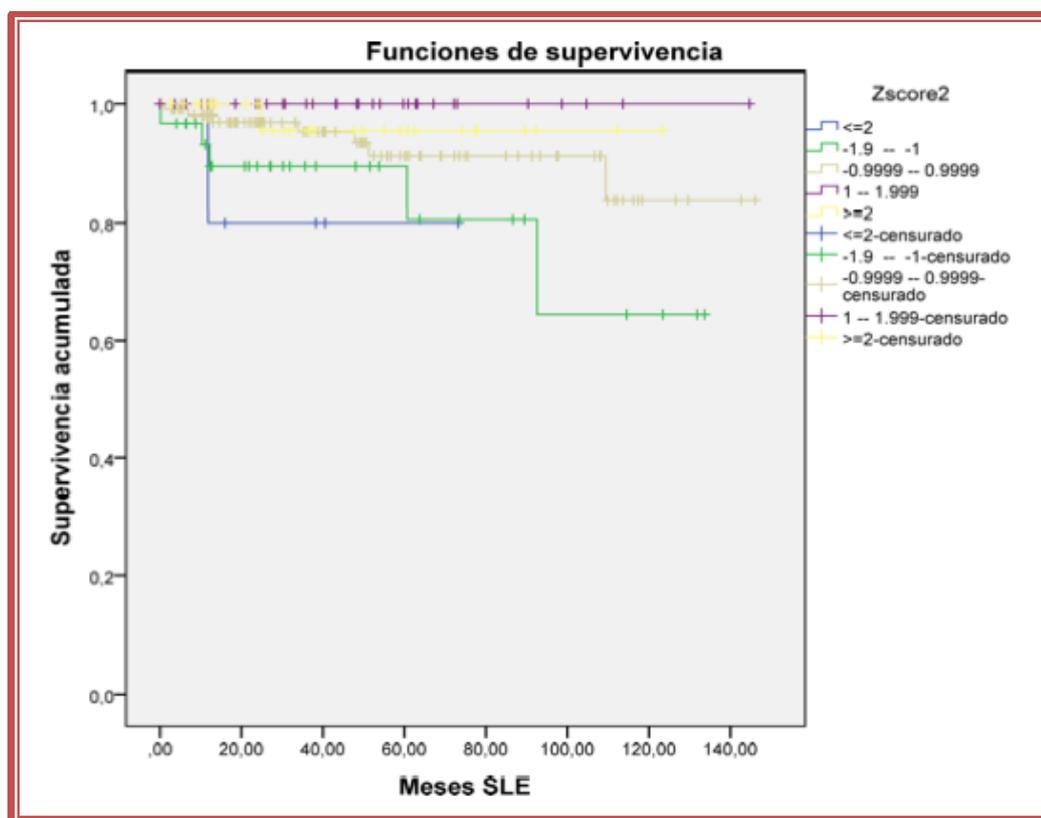


Ilustración 61. SLE (III).

En esta curva de supervivencia se pudo observar como la SLE fue completamente diferente en función del valor de la Z-Score, y cómo se hizo más patente conforme pasaron los meses de seguimiento .

Z-Score/SLE	30 meses	60 meses
≤ -2	80%	80%
[-1,9 y -1]	89,6%	80,6%
[-0,9 y 0,9]	97,1%	91,3%
[1 y 1,9]	100%	100%
≥ 2	95,7%	95,7%

Tabla 28. SLE en función del tiempo (II).

Así cuando se estudió la supervivencia libre de enfermedad a los 30 y 60 meses (Tabla 28), se vio que el grupo que presentó una mayor SLE fue el grupo de Z-Score comprendida entre 1 y 1,9 DE seguida del grupo Z-Score ≥ 2 . Pero en los grupos con DMO menor a 1DE, la SLE fue disminuyendo significativamente con el tiempo de seguimiento, siendo la mayor diferencia observada en el grupo de Z-Score comprendida entre -1,9 y -1DE.

Si se trazaba una línea imaginaria a los 120 meses de seguimiento (10 años), se observaba que el grupo de Z-Score comprendido entre -1,9 y -1, experimentaba una disminución de la SLE hasta casi el 60%.

De manera que globalmente, se observó una peor SLE conforme disminuyó la DMO en estas pacientes, haciéndose más patente a mayor tiempo de seguimiento, con significación estadística.

D. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN FUNCIÓN DEL VALOR Z-SCORE COMO VARIABLE CONTINUA

De modo que cuando se obtuvo significación estadística en el último supuesto y no en los otros, se decidió estudiar la SLE en función del valor de Z-Score de forma

continua, es decir, sin dicotomizar los distintos valores establecidos anteriormente, para ver si seguían existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Para ello, se realizó un Análisis Univariado mediante una Regresión de Cox con todos los cánceres de mama registrados (264 casos) y lo que resultó fue, que a medida que aumentó el valor del Z-Score, disminuyó el riesgo de progresión de la enfermedad, con valores estadísticamente significativos (**$p=0,001$**). Es decir, cada unidad de Z-Score que aumentaba, confería una protección del 0,6 para la progresión de la enfermedad [Hazard ratio: 0,630, para un intervalo de confianza del 95% (0,480 - 0,826)].

Para eliminar sesgos en estos resultados con las diferencias estadísticamente significativas observadas, se realizó a continuación un Análisis Multivariante, incluyendo los principales factores pronósticos que influyen en la progresión de la enfermedad como: edad de la paciente, afectación ganglionar y subtipo molecular (Luminales; HER-2+; Triple negativos).

Para ello, se consideró :

- *Afectación ganglionar*: cuando existió afectación por macrometástasis, desestimando la presencia de células tumorales aisladas y micrometástasis.
- *Subtipos moleculares*: no tuvimos en cuenta el índice de proliferación celular Ki 67, para que el tamaño muestral fuera más representativo de nuestro estudio. Así, se estudiaron los Luminales, HER-2+ y triples negativos.

Y lo que se obtuvo fue que a igualdad de edad de la paciente, con la misma afectación ganglionar y mismo subtipo molecular, el valor del Z-Score confirmó una protección para la progresión de la enfermedad, siendo este resultado estadísticamente significativo (**$p<0,001$**). De tal manera, que por cada unidad de Z-Score que aumentaba, se dividía por dos el riesgo de presentar una recaída o éxito, a igualdad de edad de la paciente, afectación ganglionar y subtipo molecular

tumoral [Hazard ratio de 0,587 para un intervalo de confianza del 95% (0,437-0,787)] (Tabla 29).

		B	HR	IC 95%
Afectación	positiva	-0,08	0,923	[0,11-7,69]
Ganglionar	negativa		1	
Tipo	Luminal		1	
Molecular	HER2+	0,23	1,26	[0,25-6,27]
	Triple negativo	0,39	1,48	[0,17-12,38]
Edad		0,041	1,042	[0,95-1,13]
Z-Score	<i>P<0,001</i>	-0,533	0,587	[0,43-0,78]

Tabla 29. SLE en función de Z-Score en variable continua.

5.2.9. TRATAMIENTO ÓSEO

A. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE < 2 Y ≥2

La recogida de datos en lo que respecta al tratamiento óseo recibido fue más difícil, pues solo constó en 182 pacientes del total (81,6%). No obstante, se observó que entre las pacientes con DMO elevada, solo el 14,3%(4 casos) recibieron una terapia ósea, que consistió en todos los casos aporte de calcio y vitamina D.

De entre las pacientes con Z-Score < 2, el tratamiento óseo predominante fueron los bifosfonatos con o sin aporte de calcio + vitamina D, representando solo un 14,9% del total(17 casos) (p=0,1) (Tabla 30).

			Zscore		Total
			< 2,0	2,0+	
TTO OSEO	No	Recuento	98	24	122
		% dentro de Zscore	63,6%	85,7%	67,0%
	Calcio+Vit D	Recuento	33	4	37
		% dentro de Zscore	21,4%	14,3%	20,3%
	Bifosfonatos	Recuento	4	0	4
		% dentro de Zscore	2,6%	0,0%	2,2%
	Calcio+vit D+Bifosfonatos	Recuento	13	0	13
		% dentro de Zscore	8,4%	0,0%	7,1%
	Otros	Recuento	6	0	6
		% dentro de Zscore	3,9%	0,0%	3,3%
Total		Recuento	154	28	182
		% dentro de Zscore	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 30. Tratamiento óseo (I).

B. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9$ y $1,9]$; ≥ 2 .

Sin embargo, cuando se compararon los grupos con DMO severa, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento óseo recibido ($p < 0,001$). Ya que en el grupo de osteoporosis severa el 100% (4 casos) recibió tratamiento para la misma, llamando la atención que ninguno fuese con bifosfonatos sino otras alternativas (75%, 3 casos). El resto solo recibió aporte de calcio y vitamina D (25%, 1 caso) (Ilustración 62).

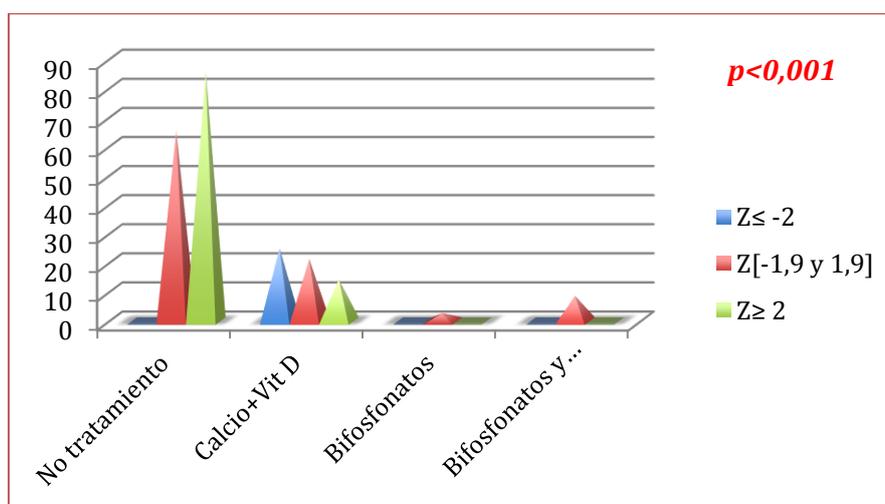


Ilustración 62. Tratamiento óseo (II).

C. COMPARACIÓN ENTRE Z-SCORE ≤ -2 ; $[-1,9 \text{ y } -1]$; $[-0,9 \text{ y } +0,9]$; $[1 \text{ y } 1,9]$; ≥ 2

Cuando se analizó el tratamiento óseo recibido entre los distintos grupos de DMO, obviamente se siguió encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Así, se vio que entre el grupo de osteoporosis severa y el de osteoporosis leve/osteopenia, existieron diferencias en cuanto al tipo de fármacos utilizados, siendo en este último grupo los más frecuentes los bifosfonatos (31,8% , 7 casos frente a 0%, respectivamente).

Sin embargo, entre los dos grupos de DMO elevada, no existieron diferencias en el tratamiento. El grupo de DMO normal fue el más heterogéneo, contando con todo tipo de tratamiento en mayor o menor medida (Ilustración 63).

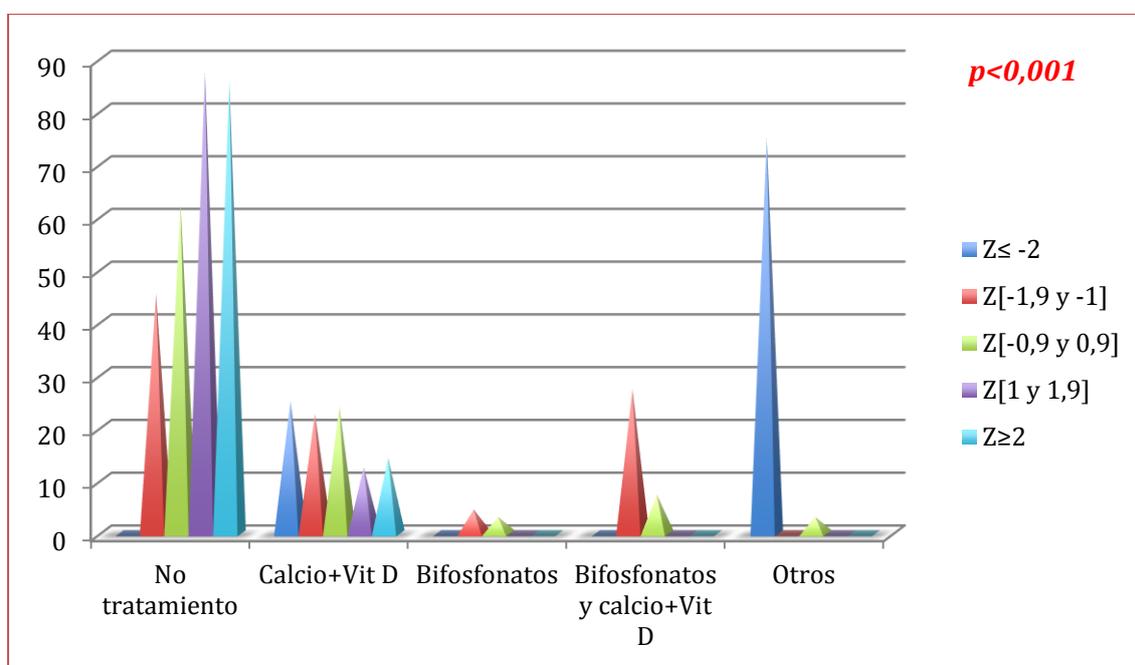


Ilustración 63. Tratamiento óseo (III).

Por lo tanto, solo el 33% de las pacientes recibieron tratamiento óseo, principalmente aporte de calcio y vitamina D, existiendo diferencias significativas entre los diferentes grupos de DMO para el tratamiento farmacológico recibido, ya que las pacientes con osteoporosis severa, recibieron otras terapias diferentes a los bifosfonatos, no así en el grupo de pacientes con osteopenia.

5.2.10. DESCRIPTIVO GLOBAL (Tabla 31)

Z-SCORE nº CASOS	EDAD	DIAS	T	N	M	FOCALIDAD	TIPO	GRADO	RE	RP	HER2	KI67
≤ -2 (5 = 2,2%)	53,4	372,2	Tis 2 (40%) T1 3 (60%) T2 0 T0 0	NO 2 (40%) Ni+ 1 (20%) Nmic 0 N1 1 (20%) Nx 1 (20%)	MO 4 (80%) M1 0 Mx 1 (20%)	U 5 (100%) MF 0 MC 0	CDIS 2(40%) CDI 1(20%) CLI 0 CDI+CDIS 2(40%) PAPILAR 0 CLI+CDI 0 TUBULAR 0 CLIS 0	GI 5(100%) GH 0 GHI 0	RE - 0 RE + 5(100%)	RP - 2(40%) RP+ 3(60%)	HER2- 4(80%) HER2+ 1(20%) INDET 0	<14% 2(100%) ≥14% 0 INDET 0
[-1,9 Y -1] (32 = 4,3%)	58,34	329,5	Tis 9 (28,1%) T1 21 (65,6%) T2 2 (6,3%) T0 0	NO 20 (62,5%) Ni+ 4 (12,5%) Nmic 1 (3,1%) N1 3 (9,4%) Nx 4 (12,5%)	MO 29(90,6%) M1 0 Mx 3 (9,4%)	U 30 (93,8%) MF 1 (3,1%) MC 1 (3,1%)	CDIS 9(28,1%) CDI 4(12,5%) CLI 4(12,5%) CDI+CDIS 14(43,8%) PAPILAR 1(3,1%) CLI+CDI 0 TUBULAR 0 CLIS 0	GI 14(43,8%) GH 13(40,6%) GHI 5(15,6%)	RE - 5(16,7%) RE+ 25(83,3%)	RP - 12(40%) RP+ 18(60%)	HER2- 17(65,4%) HER2+ 9(34,6%) INDET 0	<14% 5(35,7%) ≥14% 9(64,3%) INDET 0
[-0,9 Y 0,9] (114 = 51,1%)	61,05	328,9	Tis 32 (28,1%) T1 73 (64%) T2 7 (6,1%) T0 2 (1,8%)	NO 80 (70,2%) Ni+ 5 (4,4%) Nmic 3 (2,6%) N1 8 (7%) Nx 18 (15,8%)	MO 99(86,8%) M1 1 (0,96%) Mx 14 (12,3%)	U 98 (86%) MF 13(11,4%) MC 3 (2,6%)	CDIS 31(27,2%) CDI 16 (14%) CLI 13(11,4%) CDI+CDIS 45(39,5%) PAPILAR 6(5,3%) CLI+CDI 0 TUBULAR 1(0,9%) CLIS 2(1,8%)	GI 68(59,6%) GH 36(31,6%) GHI 10 (8,8%)	RE - 18(16,1%) RE + 94(83,9%)	RP - 35(31,3%) RP+ 77(68,8%)	HER2- 79(83,2%) HER2+ 13 (13,7%) INDET 3 (3,2%)	<14% 31(50%) ≥14% 25(40,3%) INDET 6 (9,7%)
[1 Y 1,9] (38 = 17%)	61,24	229,5	Tis 11 (28,9%) T1 24 (63,2%) T2 2 (5,3%) T0 1 (2,6%)	NO 28 (73,7%) Ni+ 1 (2,6%) Nmic 1 (2,6%) N1 4 (10,5%) Nx 4 (10,5%)	MO 34(89,5%) M1 1 (2,6%) Mx 3 (7,9%)	U 30 (78,9%) MF 7 (18,4%) MC 1 (2,6%)	CDIS 11(28,9%) CDI 7(18,4%) CLI 5(13,2%) CDI+CDIS 1(28,9%) PAPILAR 1(2,6%) CLI+CDI 2(5,3%) TUBULAR 1(2,6%) CLIS 0	GI 28(73,7%) GH 6(15,8%) GHI 4(10,5%)	RE - 7(18,4%) RE + 31(81,6%)	RP - 12(31,6%) RP+ 26(68,4%)	HER2- 25(78,1%) HER2+ 7(21,9%) INDET 0	<14% 16(61,5%) ≥14% 9(34,65) INDET 1(3,8%)
≥ 2 (34 = 15,2%)	63,62	286,4	Tis 8 (23,5%) T1 25 (73,5%) T2 1 (2,9%) T0 0	NO 20 (58,8%) Ni+ 0 Nmic 3 (8,8%) N1 7 (20,6%) Nx 4 (11,8%)	MO 28(82,4%) M1 0 Mx 3 (7,9%)	U 26 (76,5%) MF 7 (20,6%) MC 1 (2,9%)	CDIS 8(23,5%) CDI 7(20,6%) CLI 4(11,8%) CDI+CDIS 15(44,1%) PAPILAR 0 CLI+CDI 0 TUBULAR 0 CLIS 0	GI 17(50%) GH 13(38,2%) GHI 4(11,8%)	RE - 3(8,8%) RE + 31(91,2%)	RP - 10(29,4%) RP+ 24(70,6%)	HER2- 26(81,3%) HER2+ 6(18,8) INDET 0	<14% 13(68,4%) ≥14% 5(26,3%) INDET 1(5,3%)
TOTAL (223 = 100%)	60,91	306,5	Tis 62 (27,8%) T1 146 (65,5%) T2 12 (5,4%) T0 3 (1,3%)	NO 150 (67,3%) Ni+ 11 (4,9%) Nmic 8 (3,6%) N1 23 (10,3%) Nx 31 (13,9%)	MO 194 (87%) M1 2 (0,9%) Mx 27(12,1%)	U 189(84,8%) MF 28(12,6%) MC 6 (2,7%)	CDIS 61(27,4%) CDI 35(15,7%) CLI 26(11,7%) CDI+CDIS 87(39%) PAPILAR 8(3,6%) CLI+CDI 2(0,9%) TUBULAR 2(0,9%) CLIS 2(0,9%)	GI 132(59,2%) GH 68(30,5%) GHI 23(10,3%)	RE - 33(15,1%) RE+ 186(84,9%)	RP - 71(32,4%) RP+ 148(67,6%)	HER2- 151(79,5%) HER2+ 36(18,9%) INDET 3 (1,6%)	<14% 67(54,5%) ≥14% 48(39%) INDET 8(6,5%)

Z-SCORE	TIPO MOLECULAR (CON KI 67)	TIPO MOLECULAR (SIN KI 67)	CIRUGÍA	RT	QT	TIPO QT	HT	RECIDIVA	SG	SLE	TTO ÓSEO
≤ -2	LUMINAL A 1 (50%) LUMINAL B 0 HER2+ 1 (50%) T N 0	LUMINAL 4(80%) HER2+ 1(20%) TN 0	T 1 (20%) T+BSGC 2 (40%) T+LA 2 (40%) M 0 M+BSGC 0 M+LA 0 T+GC+MI 0 M+GC+MI 0	NO 1(20%) SI 4(80%)	NO 4(80%) SI 1(20%)	QT-N 0 QT-A 1(100%)	NO 0 TMX 5 3(60%) TMX 10 0 IA 5 0 IA 10 0 TMX 2+IA 3 0 TMX 3+IA 2 1(20%) NO ESPF 1(20%)	1 (8,4%)	0	1(7,1%)	NO 0 CA+VIT D 1(25%) B 0 B+CA+VIT D 0 OTROS 3(75%)
[-1,9 Y -1]	LUMINAL A 3(17,6%) LUMINAL B 4(23,5%) HER2+ 9(52,9%) T N 1 (5,9%)	LUMINAL 19(65,5%) HER2+ 9 (31%) TN 1 (3,4%)	T 4(12,5%) T+BSGC 21(65,6%) T+LA 3 (9,4%) M 0 M+BSGC 1 (3,1%) M+LA 1(3,1%) T+GC+MI 1(3,1%) M+GC+MI 1(3,1%)	NO 2 (6,3%) SI 30(93,8%)	NO 17(54,8%) SI 14(45,2%)	QT-N 2 (13,4%) QT-A 13 (86,6%)	NO 5(16,1%) TMX 5 5(16,1%) TMX 10 1 (3,2%) IA 5 8(25,8%) IA 10 0 TMX 2+IA 3 0 TMX 3+IA 2 0 NO ESPF 12(38,7%)	4 (33,4%)	1(50%)	5(35,7%)	NO 10(45,5%) CA+VIT D 5(22,7%) B 1 (4,5%) B+CA+VIT D 6(27,3%) OTROS 0
[-0,9 Y 0,9]	LUMINAL A 22(36,7%) LUMINAL B 18 (30%) HER2+ 13(21,7%) T N 7 (11,7%)	LUMINAL 88(81,5%) HER2+ 13 (12%) TN 7 (6,5%)	T 19 (16,7%) T+BSGC 71(62,3%) T+LA 7 (6,1%) M 2 (1,8%) M+BSGC 3 (2,6%) M+LA 10 (8,8%) T+GC+MI 2 (1,8%) M+GC+MI 0	NO 14(12,4%) SI 99(87,6%)	NO 76(67,3%) SI 37(32,7%)	QT-N 6(6,2%) QT-A 31 (83,8%)	NO 17(15,2%) TMX 5 40(35,7%) TMX 10 0 IA 5 36(32,1%) IA 10 1 (0,9%) TMX 2+IA 3 3 (2,7%) TMX 3+IA 2 2 (1,8%) NO ESPF 13(11,6%)	6 (50%)	1(50%)	7(50%)	NO 60 (62,5%) CA+VIT D 23 (24%) B 3 (3,1%) B+CA+VIT D 7 (7,3%) OTROS 3 (3,1%)
[1 Y 1,9]	LUMINAL A 12(44,4%) LUMINAL B 5 (18,5%) HER2+ 7(25,9%) T N 3 (11,1%)	LUMINAL 26(72,2%) HER2+ 7(19,4%) TN 3 (8,3%)	T 4(10,8%) T+BSGC 22(59,5%) T+LA 4 (10,8%) M 1 (2,7%) M+BSGC 3 (8,1%) M+LA 2 (5,4%) T+GC+MI 1 (2,7%) M+GC+MI 0	NO 6 (15,8%) SI 32(84,2%)	NO 25(65,8%) SI 13(34,2%)	QT-N 4 (30%) QT-A 9 (69,2%)	NO 9(23,7%) TMX 5 11(28,9%) TMX 10 0 IA 5 12(31,6%) IA 10 0 TMX 2+IA 3 2 (5,3%) TMX 3+IA 2 0 NO ESPF 4(10,5%)	0	0	0	NO 28 (87,5%) CA+VIT D 4 (12,5%) B 0 B+CA+VIT D 0 OTROS 0
≥ 2	LUMINAL A 7(41,2%) LUMINAL B 4(23,5%) HER2+ 6(35,3%) T N 0	LUMINAL 27(81,8%) HER2+ 6(18,2%) TN 0	T 4(10,8%) T+BSGC 22(59,5%) T+LA 4(10,8%) M 1 (2,7%) M+BSGC 3 (8,1%) M+LA 2 (5,4%) T+GC+MI 0 M+GC+MI 0	NO 6(18,2%) SI 27(81,8%)	NO 21(65,6%) SI 11(34,4%)	QT-N 0 QT-A 11 (100%)	NO 6(17,6%) TMX 5 3 (8,8%) TMX 10 0 IA 5 12(35,3%) IA 10 0 TMX 2+IA 3 3(8,3%) TMX 3+IA 2 0 NO ESPF 10(29,4%)	1(8,4%)	0	1(7,1%)	NO 24 (85,7%) CA+VIT D 4 (14,3%) B 0 B+CA+VIT D 0 OTROS 0
TOTAL	LUMINAL A 45(36,6%) LUMINAL B 31(25,2%) HER2+ 36(29,3%) TN 11 (8,9%)	LUMINAL 164(77,7%) HER2+ 36 (17,1%) TN 11 (5,2%)	T 32(14,4%) T+BSGC 132(59,5%) T+LA 22 (9,9%) M 3 (1,4%) M+BSGC 10 (4,5%) M+LA 18 (8,1%) T+GC+MI 4 (1,8%) M+GC+MI 1 (0,5%)	NO 29(13,2%) SI 192(86,8%)	NO 143(65,3%) SI 76(34,7%)	QT-N 12(15,6%) QT-A 65(84,4%)	NO 37(16,8%) TMX 5 62(28,2%) TMX 10 1 (0,5%) IA 5 68(30,9%) IA 10 1 (0,5%) TMX 2+IA 3 8 (3,6%) TMX 3+IA 2 3 (1,4%) NO ESPF 40(18,2%)	12	2	14	NO 122 (67%) CA+VIT D 37 (20,3%) B 4 (2,2%) B+CA+VIT D 13 (7,1%) OTROS 6 (3,3%)

Tabla 31. Descriptivo global del estudio.

6.DISCUSIÓN

El cáncer de mama es un tumor en el que ha sido demostrada la relación con el influjo hormonal, sobre todo el estrogénico. Partiendo de esta base, el objetivo del trabajo fue analizar si dicho influjo estrogénico en pacientes ya menopáusicas, medido a nivel óseo, no solo constituía un aumento del riesgo para el cáncer de mama, sino además, si la herramienta que nos traducía en hueso dicho influjo hormonal como era la densitometría ósea, pudiera ser un parámetro a incluir en los modelos de predicción de cáncer de mama para las mujeres postmenopáusicas.

Por ello, se analizó el riesgo de cáncer de mama en función de los valores de Z-Score, y se ajustó para la edad, eludiendo así el principal factor de riesgo demostrado para el cáncer de mama.

Además, se analizaron las características tumorales en estas pacientes en función del valor de la Z-Score, para ver si existían diferencias relevantes entre dichos tumores, que pudieran repercutir en el pronóstico de estas pacientes.

En esta discusión se pretendió correlacionar los resultados obtenidos en el estudio con la literatura publicada al respecto, e intentar demostrar así los objetivos anteriormente expuestos:

- Analizar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes menopáusicas en función de la DMO medida por el Z-Score.
- Determinar las características clínico-patológicas de las pacientes que desarrollaron el cáncer.
- Comparar las características tumorales en función del valor de Z-Score.
- Estudiar los diferentes factores pronósticos y predictivos de dichos tumores.
- Analizar el pronóstico de estas pacientes en función del Z-Score.

6.1. RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES MENOPÁUSICAS

La densidad mineral ósea elevada ha sido relacionada con un aumento de cáncer de mama en mujeres menopáusicas, en numerosos estudios prospectivos desde 2001 (Buist DS et al., 2001), pero la relación real o la implicación en la práctica clínica diaria es aún controvertida. De ahí el objetivo de este estudio, en analizar el riesgo de cáncer de mama en mujeres menopáusicas con una DMO elevada medida por Z-Score, ya que los estudios publicados no hacían referencia a los valores densitométricos, ni establecían límite alguno para ninguna de las dos escalas manejadas y aprobadas por la OMS (T-Score, Z-Score) (Cauley JA et al., 1996; Zhang Y et al., 1997; Buist DS et al., 2001 y 2004; Chen Z et al., 2008).

Se decidió tomar como referencia la Z-Score, para correlacionar de manera más fidedigna el influjo hormonal estrogénico al que estuvieron sometidas las pacientes ajustado por la edad. Pudiendo así, extrapolar el exceso de estrógenos durante la menopausia, que explicaría el aumento de riesgo de cáncer de mama en dichas pacientes.

Al igual que en la literatura publicada hasta el momento, se obtuvo un aumento del riesgo para cáncer de mama en estas pacientes, estadísticamente significativo. Así, se observó que para las mujeres con un Z-Score ≥ 2 DE, la prevalencia de cáncer de mama fue de un 3,1% (36 casos) frente a un 2% (227 casos) en la población con Z-Score < 2 , correlacionándose este dato con un reciente meta-análisis del año 2013 (Qu X et al., 2013), en el que la prevalencia de cáncer de mama en mujeres menopáusicas con DMO elevada fue de un 3,6%.

El riesgo relativo para cáncer de mama en la población con DMO elevada en nuestro estudio fue de 1,552 con IC 95% (1,086 -2,218), siendo en dicho meta-análisis de 1,26 para columna lumbar y 1,20 para cadera en promedio, ambos para IC del 95%.

Además, se observó que a medida que aumentaba el tiempo de seguimiento en estas pacientes, el riesgo de desarrollar cáncer de mama era mayor en el grupo de Z-Score elevado. Incluso cuando se hacía un análisis multivariante ajustado por la

edad, ocurría lo mismo, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en ambos casos. De modo que la prevalencia de cáncer de mama en menopáusicas con un Z-Score $\geq 2DE$, a los 10 años de seguimiento ascendió de un 3,1% a un 5%. Este dato es relevante, porque explica que el exceso de estrógenos continuado en mujeres menopáusicas, aumenta considerablemente el riesgo de cáncer de mama de forma significativa.

Sin embargo, cuando se realizó este análisis para un punto de corte Z-Score = 1,5, no se obtuvo significación estadística ($p=0,06$), lo que podría explicarse por falta de potencia en el estudio, ya fuera por tamaño muestral o tiempo de seguimiento, insuficientes.

Pero también se analizó el riesgo de cáncer de mama en función de la densidad mineral ósea directamente, sin ser medida por densitometría para correlacionarla con los estudios publicados hasta el momento, ya que la mayoría de éstos no hacían referencia al Z-Score ni T-Score, sino a la DMO sin más. Y se obtuvieron resultados totalmente comparables con el último estudio publicado en 2011, y que cumplía los mismos criterios de inclusión que éste, con un seguimiento exactamente igual.

Así en dicho estudio encabezado por Grenier, sobre 37.860 pacientes ≥ 50 años de edad, sin diagnóstico de cáncer de mama previo, con un promedio de seguimiento también de 5,4 años, observaron que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en el tercer y cuarto cuartiles de DMO de columna lumbar fue con un cociente de riesgo de 1,26 [IC 95% , (1,01-1,58)] y 1,45 [IC 95%, (1,16-1,81)], respectivamente con una $p<0,001$ (Grenier D et al., 2011) ajustados por covariables relevantes. En nuestro estudio se ajustó solamente por la edad, y se obtuvo un HR de 2,385 por cada unidad de DMO que aumentaba . Es decir, el riesgo de cáncer de mama se multiplicó por 2,385 por cada unidad de DMO que aumentaba en las pacientes estudiadas, con una **$p=0,018$** .

En la literatura publicada al respecto, la mayoría de estudios abogaban por una relación positiva entre DMO elevada y cáncer de mama (Nguyen TV et al., 2000; Buist DS et al., 2001; Trèmollières FA et al., 2008; Merav Fraenkel Et al., 2013). De

hecho algunos de los estudios en esta línea, fueron publicados como series amplias, como el de Rotterdam (Van der Klift M et al., 2003), que contó con 3.107 mujeres, o el de Stewart A (Stewart A et al., 2005) que contó con 5.119 mujeres. Si se compara con nuestro estudio, se ve que son series mucho más pequeñas, ya que el estudio que se presenta contó con 12.573 mujeres.

Así se hizo una revisión al respecto del tamaño muestral, y se vio que este estudio, se posicionaba en segundo lugar, detrás del artículo publicado por de Grenier en 2011, anteriormente mencionado (Tabla 32).

Como se ha hecho ya mención, muchos de los estudios publicados demostraron dicha asociación para el cáncer de mama ajustada por las distintas co-variables que representaban una mayor exposición a los estrógenos endógenos/exógenos a lo largo de la vida (edad de la menarquia, edad de la menopausia, edad al primer hijo, tiempo de lactancia materna, índice de masa corporal, THS, etc.) (Buist DS et al., 2001; Kim BK et al., 2014; Grenier D et al., 2011). En este sentido, hay que destacar que en este estudio, se ajustó solo por la edad como principal factor de riesgo para cáncer de mama, obteniendo también una asociación positiva para el cáncer de mama y Z-Score elevado. Dado al gran tamaño muestral, durante un periodo de estudio muy largo, de 14 años, no fue posible ajustar por todas las co-variables implicadas en un posible hiperestrogenismo.

De hecho al revisar publicaciones sobre cáncer de mama y DMO, también se encontraron, aunque menos, artículos que postularon lo contrario o cuestionaron los resultados anteriores (Stewart A et al., 2005; Kritz-Silvertain D et al., 2006; Trèmollières FA et al., 2008;). La mayoría de éstos, establecieron que la relación positiva entre la alta DMO y el cáncer de mama podría estar sesgada por la exposición a estrógenos endógenos a lo largo de la vida.

De ahí, que una limitación de nuestro estudio pudiera ser ésta. Sin embargo, posteriormente se publicaron series más amplias teniendo ya en cuenta estos factores como el de Grenier en 2011, donde quedó demostrada la asociación positiva entre cáncer de mama y DMO elevada, ajustada por los distintos FR..

También existe un artículo publicado en 2008 (Chen Z et al., 2008) en el que se analizó la relación entre la DMO, el Gail Score y el cáncer de mama en una cohorte de 9.941 mujeres postmenopáusicas, concluyendo que la densidad mineral ósea y el Gail-Score eran predictores independientes de la aparición del cáncer de mama. No obstante, observaron que la correlación entre la DMO y el Gail Score con el cáncer de mama no era lineal, pero que a mayor DMO y Gail Score el riesgo de cáncer de mama aumentaba. En nuestro estudio se pudo observar también esta relación lineal entre el valor de la DMO y el riesgo de cáncer de mama.

No obstante, el objetivo de este estudio no fue establecer el Z-Score elevado como factor de riesgo independiente, sino apoyados por la literatura hasta el momento, correlacionarlo con los datos del Centro, analizar el riesgo de cáncer de mama en los grupos de DMO normal y baja, y estudiar estos tumores en función de su valor de Z-Score, ya que la bibliografía al respecto era muy pobre o prácticamente nula.

De modo que se quiso ver qué pasaba con el grupo de pacientes control, aquellas que tenían una Z-Score <2, para comprobar si existían diferencias en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Asimismo, distinguir entre las pacientes con una osteoporosis severa y aquellas que presentaban osteopenia o DMO normal. Para ello se hizo un Análisis de Supervivencia y se obtuvo que el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre ambos grupos (Z-Score ≤ -2 y $[-1,9$ y $1,9]$ era similar, si bien aumentaba conforme lo hacía el valor del Z-Score y el tiempo de seguimiento como anteriormente se ha mencionado ($p=0,015$).

Todo lo expuesto anteriormente, hizo pensar que fuera interesante conocer las diferencias tumorales en función de la Z-Score. Ya que por un lado el 15,5% de los tumores de nuestro estudio presentaron una Z-Score ≥ 2 , y por tanto, se trataron de pacientes que presentaron más riesgo de presentar cáncer de mama. Sin embargo, el resto (74,5%), tenían una Z-Score <2, lo que no apoyaba la hipótesis de considerar a la densitometría ósea como una prueba de screening en menopausia. Pero, ¿y si estos tumores tuvieran factores pronósticos y predictivos diferentes en función de la Z-Score, y por tanto una traducción real en el pronóstico de estas pacientes? ¿Sería interesante saber entonces la DMO en

menopausia, medida por Z-Score como parámetro en un modelo de predicción de riesgo para cáncer de mama como por ejemplo, el modelo Gail?

Recientemente en marzo de 2014, se publicó un trabajo coreano que fue en esta línea. Concluyó que después de ajustar por co-variables, a mayor DMO en cuello de fémur y columna lumbar mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres menopáusicas, hallazgos que sugirieron que la DMO pudiese incluirse en los modelos de predicción de riesgo de cáncer de mama para las mujeres coreanas menopáusicas (Kim BK et al., 2014). Obviamente, se necesitarían más estudios al respecto con casuísticas más representativas, para dar respuesta a estas cuestiones, pero con este estudio se quiso vislumbrar que ocurría en nuestro Centro entre los años 2000 y 2014 . De ahí el interés de la segunda parte del estudio que se desglosa a continuación.

AUTOR	TIPO ESTUDIO	AÑO	TAMAÑO MUESTRAL	Nº CÁNCERES	SEGUIMIENTO	RIESGO CANCER	IC 95%	ESTUDIO DE CO-VARIABLES	FR INDEPENDIENTE
BUIST DS	CASO-CONTROL	2001	8.203	109	4 AÑOS	RR = 1,4	✓	SÍ	NO
VAN DER KLIFT M	COHORTES (ROTTERDAM)	2003	3.107	74	6,5 AÑOS	HR = 2,1	✓	NO	-
CHEN Z	PROSPECTIVO	2008	9.941	327	8,4 AÑOS	RR = 1,35	✓	SÍ	SÍ
GRENIER D	RETROSPECTIVO	2011	37.860	794	5,4 AÑOS	CR = 1,26 Y 1,45	✓	SÍ	SÍ
QU X	META-ANÁLISIS	2013	70.878	1.889	6 AÑOS	RR = 1,26	✓	NO	-
KIM BK	CASOS-CONTROL	2014	759	253		RR = 1,35	✓	SÍ	SÍ
NUESTRO ESTUDIO	RETROSPECTIVO	2000 A 2014	12.573	263	5,4 AÑOS	RR = 1,55	✓	EDAD	SÍ

Tabla 32. Comparación de los estudios más relevantes en Riesgo de Cáncer de mama y DMO.

6.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACION CON CÁNCER DE MAMA MENOPÁUSICO EN FUNCIÓN DE Z-SCORE

6.2.1. PREVALENCIA CÁNCER DE MAMA

En nuestro estudio se registraron 264 cánceres de mama en pacientes menopáusicas con una densitometría ósea previa, siendo el tamaño muestral real de 223 cánceres tras los casos perdidos, lo que supuso una prevalencia de cáncer de mama de un 2,1% entre los años 2000 y 2014, comparable con el último meta-análisis publicado en 2013 (Qu X et al., 2013), que registró una prevalencia del 2,6% (1.889 cánceres en 70.878 mujeres postmenopáusicas) con un seguimiento medio de 6 años (rango de 3,2 a 8,4 años). La mediana de seguimiento de las pacientes en este estudio fue de 3,2 años (rango de 1,5 a 5,7 años) estando dentro del rango anteriormente mencionado.

6.2.2. PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS/ DMO ELEVADA

El valor medio de DMO medido por Z-Score del total de pacientes estudiadas fue ligeramente mayor al de la población general (0,4 vs 0). Lo que coincidió con que el número de cánceres de mama en pacientes con Z-Score >0 fuera mayor que el resto (72 casos frente 37 casos). Este dato se correlaciona con el hecho demostrado en la primera parte del estudio, en cuanto a que es más probable desarrollar un cáncer de mama en mujeres con DMO elevada que con DMO normal o baja.

Cuando se comparó la prevalencia de pacientes con osteopenia/osteoporosis, en mujeres mayores a 50 años, en este estudio con la población general en España en 2011 (*Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis Postmenopáusica. Prevención de fracturas por fragilidad*), se observó que fue aproximadamente la mitad (16,6% frente a un 35%). Este dato pudo estar sesgado por el tipo de población que acudió a nuestro Centro, al tratarse de un hospital privado fueron en su mayoría, pacientes con unos hábitos de vida saludables.

Cuando se dividió a la población en función de su Z-Score, se hallaron grupos de pacientes en algunos casos muy reducidos, lo que pudo suponer una limitación para el estudio. De ahí, que los resultados en algunos casos fueran meramente descriptivos.

6.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

6.3.1. EDAD

El dato de la edad media de aparición del cáncer de mama en estas pacientes, apoyó la hipótesis demostrada en la primera parte del estudio, de que a mayor exposición de estrógenos en mujeres menopáusicas a lo largo de su vida, mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Ya que cómo se describió en los resultados, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, en los tres supuestos estudiados, aumentando la significación conforme se diferenciaba más entre los distintos grupos de pacientes en función de su Z-Score ($p=0,03$; $p=0,006$; $p=0,007$).

Así, se demostró que conforme aumentó el valor de la DMO medida por Z-Score, aumentó la edad de aparición del cáncer de mama. Siendo los tumores de las pacientes con DMO baja o muy baja más jóvenes (58,3 y 53,4 años respectivamente), mientras que los tumores desarrollados en las pacientes con DMO normal o alta, se presentaron a edades más avanzadas (>60 años).

Esto podría explicar posiblemente, que se trataron de tumores con distintas características biológicas y pronósticas, en función de la edad y de la DMO de dichas pacientes. Como se ha demostrado en la literatura, los tumores no hormono-dependientes, se presentan con más frecuencia en mujeres con edades más tempranas, frente a los tumores Luminales, que son característicos de las mujeres de edad avanzada (Faulkes et al., 2010).

Así, está descrito que la prevalencia de los tumores Triples negativos en función de la edad, aumenta en el subgrupo de pacientes diagnosticadas antes de los 50 años. Y la edad al diagnóstico es más temprana que en el resto de carcinomas de mama, con una *odds ratio* para edad inferior a 40 años de 1,53 comparados con los tumores Luminales y HER2+ (Podo F et al., 2010).

De modo, que este dato se correlacionó con la literatura publicada hasta el momento, en cuanto a que en pacientes con edades más avanzadas los tumores de mama desarrollados son principalmente hormono-dependientes, no siendo así en las pacientes más jóvenes, que desarrollaron cánceres de mama no hormono-dependientes. A este dato se le sumó el hecho de que dichas pacientes con edades más avanzadas fueron las que presentaron Z-Score más elevados, con diferencias estadísticamente significativas.

No se encontró literatura que relacionara la edad de aparición del cáncer de mama y la DMO. De ahí la importancia de este resultado en el estudio.

6.3.2. TAMAÑO TUMORAL

En el tamaño tumoral no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, pero la tendencia resultó ser interesante. De modo que se vio que si bien el tamaño tumoral predominante en toda la población estudiada fue pT1 (65,5%), en el grupo de pacientes con Z-Score <2, se presentaron más tumores con tamaño tumoral mayor (pT2), frente al grupo de DMO elevada. Esto estaría en relación quizá con tumores más agresivos, de más rápido crecimiento.

A pesar de tratarse de pacientes sometidas a un screening anual con mamografía y ecografía de mama, en los casos pertinentes (criterio de inclusión), los subtipos no hormono-dependientes, en concreto los *basal like*, se tratan de tumores con limitaciones para su diagnóstico mediante métodos de imagen convencionales como éstos (Wang Y et al., 2008; Ko ES et al., 2009). Lo que podría explicar el hecho de que se tratasen de tumores con mayor tamaño a la hora del diagnóstico, y por

tanto de peor pronóstico, aquellos que se presentaron en las pacientes con Z-Score <2.

Por tanto, estos resultados se podrían correlacionar con el tipo de tumor como se comentó anteriormente. Al tratarse de tumores en su mayoría hormono-dependientes, se trataron de tumores diagnosticados en estadios muy precoces (pT1), debido a su lento crecimiento y mayor asociación a CDIS (Yang W et al., 2007).

Solo aquellos que se diagnosticaron con un tamaño tumoral mayor (pT2), se dieron principalmente en las pacientes con DMO normal o baja, que a su vez se correspondieron con las pacientes en las que la edad de aparición del cáncer fue más precoz. Por lo que se hizo suponer, que se trataron de tumores más agresivos (Triples negativos; HER-2+), correlacionándose estos datos con la literatura publicada hasta el momento (Ahn HJ et al., 2015) y los resultados del estudio.

Por otro lado, destacar que en relación al carcinoma *in situ* (pTis), las diferencias que se observaron con respecto al grupo de osteoporosis severa, probablemente se debiesen al tamaño de la muestra insuficiente. Así se observó, que el CDIS supuso el 27,8% del total de los cánceres estudiados (segundo en frecuencia), siendo en el grupo de Z-Score <-2 DE, un 40% (2 casos de 5).

A pesar de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tipos histológicos de estos tumores, sí se observó una tendencia que podría explicar el por qué los tumores de las pacientes con Z-score <2, tenían mayor tamaño que los tumores con Z-Score elevado. Ya que el porcentaje de tumores con histologías infrecuentes y CLI se encontraron principalmente en dichas pacientes con Z-Score <2, mientras que el tipo histológico más frecuente en la cohorte de DMO elevada, fue el CDI+CDIS. Esta histología frecuentemente se manifiesta con presencia de microcalcificaciones, hecho que facilitó el diagnóstico por imagen.

Además en el último artículo que se publicó respecto al diagnóstico de los CDIS, se vio que las pacientes con CDIS de alto grado, tipo comedo y mamas densas se presentaron en mujeres más jóvenes y con tumores de mayor tamaño, frente a las

pacientes que presentaron CDIS de bajo grado, tipo no comedo y que se diagnosticaron en pacientes mayores asintomáticas mediante el screening poblacional. Sin embargo, se vio que los CDIS con RE negativos, se dieron en mujeres mayores y se diagnosticaron más por ecografía mediante masas irregulares, frente a los CDIS con RE positivos ($p=0,007$) que asociaban más presencia de microcalcificaciones.

Por otro lado, este trabajo demostró también con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$), que los tipo comedo y de alto grado presentaban al diagnóstico con mayor frecuencia microcalcificaciones y distorsión arquitectural en la mamografía (Scoggins ME et al., 2015) .

Hechos todos que se correlacionaron con nuestro estudio, ya que las pacientes que presentaron mayor tasa de pTis, fueron las que tuvieron Z-Score <2 , que presentaron edades más jóvenes, tumores más avanzados y como se vio en los resultados posteriores, peor pronóstico.

6.3.3. AFECTACIÓN GANGLIONAR

Al analizar la afectación en la axila en estas pacientes, se vio que sólo el 13,9% (31 casos) del total tuvieron afectación ganglionar, lo que se correlacionó con el hecho de que se trataron un su mayoría de tumores precoces ($<20\text{mm}$) (93,3%). Sin embargo, resultó interesante ver cómo la tasa de afectación axilar fue significativamente superior en las pacientes con Z-Score $\geq 2\text{DE}$, frente al resto ($p=0,046$). Este hallazgo resultó llamativo, pues en la cohorte de pacientes con DMO muy elevada, se trataban de pacientes mayores, con tumores precoces en su mayoría (pT1) y hormono-dependientes. Sin embargo, se observó mayor tasa de tumores histológicamente indiferenciados con respecto al resto, siendo la tasa de GII y GIII más alta en el grupo de pacientes con Z-Score ≥ 2 , cuando se comparó con el grupo de pacientes con Z-Score <2 .

Además en los tumores de las pacientes con DMO elevada, la tasa de multifocalidad tumoral también fue más alta con respecto al grupo control. Está descrito en la literatura que los tumores multifocales y multicéntricos tienen características

tumorales más agresivas y mayor afectación ganglionar que los unifocales (Zhou MR et al., 2013; Kapoor NS et al., 2013). En 2011, se publicó un estudio de 660 carcinomas invasivos de mama, donde se comparó el subtipo molecular con la distribución de la lesión (unifocal, multifocal o multicéntrico) y la afectación ganglionar. Concluyó que la multifocalidad en el componente invasivo representaba un parámetro pronóstico negativo asociado con un aumento significativo de la afectación ganglionar en todos los subtipos moleculares (Tot T et al., 2011).

Este mismo autor un año más tarde, en 2012, publicó un artículo sobre 948 cánceres, donde comparaba la distribución de la lesión (unifocal, multifocal o difuso) del cáncer de mama con la afectación ganglionar, ajustada por el tamaño del tumor y el grado histológico. Y observó con diferencias estadísticamente significativas, que los tumores multifocales presentaban un 48,3% de macrometástasis frente a un 20,4% en los tumores unifocales, con una $p < 0,001$. Sin embargo, no obtuvo diferencias respecto a las micrometástasis ni células tumorales aisladas (Tot T et al., 2012)

De modo, que la explicación que se le puede atribuir al hecho de que a pesar de ser tumores molecularmente menos agresivos, cuando existió afectación ganglionar (solo en 13,9% del total), fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con $Z\text{-Score} \geq 2$ DE, cuyos tumores presentaron mayores tasas de multifocalidad con respecto al grupo de $Z\text{-Score} < 2$. Hecho que coincide con la literatura reseñada anteriormente.

6.4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

6.4.1. RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Como era de esperar según se planteó en la hipótesis del estudio, se trataron de tumores principalmente estrógeno-dependientes. De modo que se alcanzó una tasa de RE+ del 85% en el total de la población estudiada.

Sin embargo, esta positividad fue superior en los tumores del grupo de pacientes con $Z\text{-Score} \geq 2DE$, donde supuso el 91,2 % (31 de 34 casos). Dato que se correlacionó con el hecho de que se trataron de pacientes de mayor edad (>63 años), y por tanto de una mayor exposición a lo largo de la vida del exceso de estrógenos que revelaba una mayor DMO ajustada para la edad. Resultado que daba firmeza a la hipótesis inicial del estudio que quedó ampliamente demostrada en la primera parte del mismo.

Dichos receptores estrogénicos han sido objeto de estudio durante muchos años al ser considerados factores pronósticos y predictivos muy importantes en el cáncer de mama, junto con los receptores de progesterona y posteriormente con el oncogen HER-2. Pero ha sido relativamente reciente, cuando se ha retomado el interés sobre su relación con el índice de proliferación celular (Ki67), observándose un comportamiento inverso entre ambos. Es decir, a mayor expresión de receptores hormonales, siendo más llamativo con los RE que con los de RP, menor índice de proliferación celular Ki67 (Panal M et al., 2014;).

Pero esta relación inversa entre los receptores estrogénicos y la proliferación celular ya se había postulado desde hacía tiempo (Haerslev T et al., 1996; Molino A et al., 1997). Además se había observado que en el tejido mamario sano, puede haber una mínima expresión de Ki67 (<3%), pero siempre en las células sin receptores de estrógenos (Clarke RB et al., 1997).

Los resultados obtenidos en este estudio fueron totalmente superponibles a la literatura mencionada en el párrafo anterior, ya que se observó que en los tumores de paciente con $Z\text{ Score} \geq 2DE$, donde la expresión de RE fue la más elevada (91,2%), la tasa de *baja proliferación celular* (Ki67<14%), también fue la más alta (68,4%). Es decir, a medida que aumentaba la DMO, aumentaba la expresión de receptores estrogénicos y disminuía la tasa de proliferación celular medida por Ki 67.

En el estudio español mencionado de Panal en 2014, sobre una serie de 110 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadios I y II, con una edad

media de 59,7 años entre los años 2011 y 2012, no se encontró una relación significativa entre los niveles de Ki 67 y la afectación ganglionar.

De hecho, en algunos estudios se ha demostrado que el mal pronóstico que confiere un alto nivel de Ki 67, es independiente de la afectación ganglionar (De Azambuja E et al., 2007; Stuart-Harris R et al., 2008). Este hallazgo también se correlacionó con los resultados obtenidos en este estudio. Pues se observó que a mayor DMO, mayor afectación ganglionar, menor expresión de Ki67 y mejor pronóstico.

6.4.2. RECEPTORES DE PROGESTERONA

La exposición acumulativa al estrógeno y progesterona durante el ciclo menstrual influye significativamente en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. A pesar de que el dogma de que los RP en la mama sólo sirven como un marcador de los receptores de estrógeno activos, y como un inhibidor de las acciones proliferativas del estrógeno, ahora es evidente que en el tejido mamario la progesterona aumenta la proliferación independientemente de la acción estrogénica. Se sabe que el receptor de progesterona y de estrógeno se expresan en diferentes poblaciones epiteliales, y utilizan vías no superponibles en el tejido mamario sano. En el cáncer de mama , el RP se correlaciona altamente con el RE , y esta convergencia está asociada con las vías de señalización predictivas de metástasis enfermedad (Hilton HN et al., 2014).

Así, en el análisis de los receptores de progesterona se observó una tendencia que resultó interesante para explicar la posterior implicación en el pronóstico de estas pacientes. Se encontró una menor expresión de dichos receptores en los tumores desarrollados en las pacientes con DMO bajas.

Se sabe que los tumores que expresan menos RP, dentro de los tumores Luminales, tienen un comportamiento tumoral más agresivo y de peor pronóstico (Chen S et al., 2014). En este estudio se pudo comprobar dicho comportamiento, a pesar de que el tamaño muestral pudiera representar una limitación a los resultados obtenidos.

Así, se observó que los tumores desarrollados en las pacientes con una DMO baja (Z-Score <- 1DE), presentaron una menor expresión de RP que el resto de la población estudiada, coincidiendo a su vez con los grupos de pacientes que tuvieron una peor supervivencia libre de enfermedad a 5 años (80% y 80,6% para los grupos de Z-Score \leq -2 DE y [-1,9 y -1] respectivamente).

El pasado mes de julio, Seton-Rogers S publicó un artículo sobre el papel de los RP que podría resultar interesante, pero aún no está disponible en el pubmed ([*Breast cancer: Untangling the role of progesterone receptors*](#). Seton-Rogers S. *Nat Rev Cancer*. 2015 Jul 24;15(8):456).

6.4.3. ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR (KI 67)

El índice Ki 67 es conocido como un importante biomarcador para indicar la proliferación de las células tumorales y se considera un factor pronóstico eficaz para el cáncer de mama. Sin embargo, cuando se revisó la literatura publicada, se vio que el punto de corte para este parámetro ha sido controvertido en el tiempo y ha ido cambiando progresivamente. Inicialmente, se estableció que el valor para considerar un bajo índice de proliferación fuera menor a 10% y valores altos, aquellos que superaran el 20%. Posteriormente se estableció el punto de corte en 14%, que fue el más extendido, de ahí la elección de este valor de referencia para el estudio llevado a cabo. Y recientemente, se ha establecido el punto de corte en 20% (Tashima R et al., 2015).

En los resultados de este estudio se vio que existía una relación inversamente proporcional entre el índice de proliferación celular Ki67 y el valor de la Z-Score. A medida que aumentaba la DMO el índice Ki67 era más bajo. Hecho que coincidía con la presencia de mayor tasa de tumores hormono-dependientes. Esta relación inversa entre los receptores hormonales y el Ki67, ya ha sido mencionada anteriormente (veáse “receptores estrogénicos”).

En cuanto a la relación entre la DMO y el índice Ki67, en 2013, Bayraktar publicó un estudio sobre 158 mujeres menopáusicas con cáncer de mama operable, desde 1997 a 2011, y analizó la relación de la DMO (medida en gr/cm²) con las características tumorales, ajustado por edad y uso de THS < ó > 5 años, encontrando que para pacientes mayores a 60 años y con alta DMO medida en columna lumbar, los tumores desarrollados presentaron un mejor pronóstico que el resto, con niveles de Ki67 bajos (Ki 67<17%), mayor presencia de RP positivos, bajo grado histológico y menor afectación ganglionar (Bayraktar S et al., 2013). A diferencia con este estudio, nuestro trabajo incluía 223 tumores de mama independientemente del estadio, y establecía puntos de corte para la Z-Score. Encontrando resultados dispares entre ambos estudios a nivel de grado histológico y afectación ganglionar en las pacientes con DMO elevada.

6.5. SUBTIPOS MOLECULARES

En un reciente artículo publicado en junio de 2015 (Qiu JD et al., 2015), sobre un estudio retrospectivo de 1489 mujeres con cáncer de mama primario, se estudiaron las diferencias entre los tumores triple negativos en función de la edad, estableciendo el punto de corte en 60 años. Se observó que las pacientes con edad ≥ 60 años tenían una SLE a 5 años y SG significativamente mayor que en el grupo de pacientes con edades más jóvenes. No encontrando diferencias significativas en relación a los datos clínicos ni a las características clínico-patológicas del tumor.

Datos que se correlacionaron con nuestro estudio, pues el grupo de pacientes con mayor tasa de tumores triples negativos se presentó en los grupos de edades más avanzadas (> 60 años), coincidiendo éstas con los grupos con mejor SLE y menor tasa de recurrencias.

De modo, que si bien la tasa de triple negativo fue muy baja (< 9% del total), dada la predominancia de los tumores hormono-dependientes, se presentó sobre todo en los grupos de pacientes con DMO normal y levemente elevada, siendo estas pacientes las que sobrepasaban los 60 años de edad media, y por tanto su

pronóstico no empeoró en comparación con el grupo de pacientes con edad más joven.

Estos hallazgos se relacionaron con el tipo de tratamiento recibido, pues tanto en el estudio referido del 2015 como en éste, dichas pacientes recibieron menos tratamientos adyuvantes con radioterapia y quimioterapia, y más cirugías radicales, sin diferencias estadísticamente significativas. Quizá, el hecho de que el pronóstico de éstas pacientes sea mejor, podría hacer valorar un actitud más conservadora en cuanto al tratamiento.

En cuanto al subtipo HER-2 no se observó una tendencia regular en función de la DMO. Sin embargo, la tasa más elevada de dicho subtipo se presentó en las pacientes con Z-Score levemente disminuida, coincidiendo con el grupo de tumores con peor pronóstico. Hecho que coincide con la literatura publicada al respecto (Baena JM et al., 2003).

6.6. PRONÓSTICO

Los resultados obtenidos en relación al pronóstico de los cánceres de mama en función de la DMO de las pacientes afectas (medida por la Z-Score) fueron los más interesantes desde el punto de vista clínico. Ya que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas eliminando los posibles sesgos, al ajustar los resultados por edad, afectación ganglionar y subtipo molecular.

De modo, que se demostró que los tumores de las pacientes con Z-Score elevados, tuvieron mejor SLE tanto a corto como a largo plazo, con diferencias estadísticamente significativas. Así, a medida que aumentaba la Z-Score disminuía el riesgo de progresión de la enfermedad a la mitad, independientemente de la edad de la paciente, del subtipo molecular y de la afectación ganglionar ($p<0,001$).

Cuando se compararon estos datos con la literatura publicada, se encontraron artículos en la misma línea y otros que presentaban datos contradictorios a los observados en éste.

Así, en un estudio publicado en 2013, (Zambetti A et al., 2013) sobre 309 cánceres de mama con estudio de la DMO de las pacientes *en el primer año tras la cirugía*, observaron que a los 5 años de seguimiento, las pacientes con baja DMO (T-Score >-1 DE) presentaban una SLE a distancia mayor que el resto de pacientes (96 % frente al 84%) con diferencias estadísticamente significativas (**$p=0,02$**). De manera, que concluye diciendo que la DMO es un factor pronóstico significativo para las mujeres caucásicas posmenopáusicas con cáncer de mama, asociándose la baja densidad mineral ósea a una tasa de recidiva local y a distancia menor.

Sin embargo, en el mismo año, Bayraktar publicó un estudio sobre 158 mujeres con cáncer de mama operable y con DMO medida tanto a nivel lumbar como en cadera. Obtuvo que las pacientes con mayor DMO tendían a presentar factores pronósticos favorables: bajo grado histológico, no invasión linfovascular, RP positivos y bajo Ki 67 con diferencias estadísticamente significativas (**$p<0,05$**) (Bayraktar S et al., 2013).

En 2012 se publicó un artículo sobre las diferencias en el patrón de recidiva entre tumores hormono-dependientes y no hormono-dependientes. En dicho trabajo sobre 88 recidivas de cáncer de mama, se observó que el pico de recurrencia para los tumores no hormono-dependientes empezó a los 2 años del diagnóstico y después fue disminuyendo paulatinamente, hasta alcanzar solo el 16,8% de recidiva en tumores no hormono-dependientes por encima de los 5 años de seguimiento. Este patrón difirió de los tumores hormono-dependientes, con un pico de recidiva entre el tercer y sexto año, para ir disminuyendo posteriormente a largo plazo (15-20 años) (Valadares S et al., 2012).

El patrón de recidiva observado en este estudio presentó diferencias significativas en función de la DMO. De modo, que las pacientes recaían más y más precozmente conforme disminuía la Z-Score. Paralelamente si se correlacionaban los distintos grupos de pacientes con el subtipo molecular predominante, se observaba que a mayor DMO, mayor predominancia de tumores hormono-dependientes y triples negativos (aunque globalmente presentaran <9%). Siendo en estos grupos de pacientes la tasa de SLE mayor que en las pacientes con DMO baja, tanto a medio

como al largo plazo con significación estadística. Por el contrario, la disminución de la tasa del subtipo molecular Luminal en las pacientes con DMO baja o muy baja fue a expensas de aumentar el subtipo HER-2, con peor pronóstico. Siendo el grupo de pacientes con Z-Score [-1,9 y -1], los que presentaron mayor tasa de HER 2 y peor SLE con diferencias estadísticamente significativas. Mientras que el resto de tumores, los triples negativos, predominaron en las pacientes con edades avanzadas (>60 años), donde ya se ha comentado anteriormente, que el pronóstico era mejor que en las mujeres con dicho subtipo molecular pero más jóvenes.

Todo esto podría explicar el por qué en las pacientes con mayor DMO presentaban mayor SLE. Pero si se ajustaba por la edad y el subtipo molecular además de la afectación ganglionar, la DMO seguía siendo un factor pronóstico independiente protector. Es decir, por cada unidad de Z-Score que aumentaba, el riesgo de progresión de la enfermedad disminuía a la mitad, con significación estadística.

No obstante, a pesar de las diferencias observadas en relación con la tasa de recidiva local y la SLE, no se encontraron diferencias significativas respecto a la supervivencia global, muy probablemente debido al escaso número de éxitos ocurridos.

7. CONCLUSIONES

1. Las mujeres menopáusicas con DMO elevada ($Z\text{-Score} \geq 2DE$), presentan mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama [$HR=1,529$, IC 95% (1,074-2,175)], independientemente de la edad de la mujer.
2. Por cada unidad de DMO que aumenta en dichas mujeres, se multiplica por 2,385 el riesgo de desarrollar un cáncer de mama independientemente de la edad.
3. La edad media de presentación del cáncer de mama en estas pacientes, fue aumentando conforme aumentó el valor de la densitometría, siendo este resultado estadísticamente significativo, en los tres supuestos estudiados. Es decir, las pacientes con mayor DMO, eran mayores al diagnóstico que las que presentaban una DMO normal o baja.
4. Los tumores desarrollados en las pacientes con $Z\text{-Score} \geq 2DE$, son de menor tamaño, de mayor grado histológico, con mayor tasa de multifocalidad y con mayor afectación ganglionar.
5. Los subtipos moleculares más frecuentes en estas pacientes, son los hormono-dependientes, siendo su frecuencia mayor conforme aumenta la DMO.
6. El subtipo molecular HER-2 es más frecuente en pacientes con DMO baja, sin diferencias estadísticamente significativas.
7. La DMO elevada, medida por $Z\text{-Score}$ en mujeres menopáusicas, es un factor pronóstico favorable de la enfermedad, independientemente de la edad, afectación ganglionar y subtipo molecular.
8. La SLE disminuye conforme lo hace la DMO en estas pacientes. Por cada unidad de $Z\text{-Score}$ que disminuye, se multiplica por dos el riesgo de presentar una recaída o éxitus en estas pacientes ($HR=0,587$; IC 95%).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998 Dec 15; 83(12):2502-8.
2. Adepoju LJ, Symmans WF, Babiera GV, Singletary SE, Arun B, Sneige N, et al. Impact of concurrent proliferative high risk lesions on the risk of ipsilateral breast carcinoma recurrence and contralateral breast carcinoma development in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving therapy. *Cancer* 2006;106:42-50.
3. Ades F, Zardaves D, Bozovic-Spasjevic I, Pugliano L, Azambuja E, Cardoso F, et al. Luminal B Breast Cancer: Molecular characterization, clinical management and future perspectives. *J Clin Oncol*. 2014 Sep; 32: 2794-2803.
4. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, Albanes D, Ballard-Barbans R, Adams KF et al. Adiposity, adult weight change and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007; 167(19):2091-2102.
5. Ahn HJ, Jung SJ, Kim TH, Oh MK, Yoon HK. Differences in Clinical Outcomes between Luminal A and B Type Breast Cancers according to the St. Gallen Consensus 2013. *J Breast Cancer* 2015 Jun; 18(2):149-59.
6. Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY, Colditz G, Willett WC. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in Young adult women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:398.
7. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701-1712.
8. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(8):535-544.
9. Aphinives P, Vachirodom D, Thanapaisal C, Rangrikajee D, Somintara O. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015 Jan 20;7:37-41.
10. Arvelo Francisco and Marie-France Poupon. *Acta científica Venezolana* 2001; 52:304-312.
11. Avenell A, Gillspie WJ, Gillspie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD000227.
12. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative

- and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BCM Musculoskelet Disord* 2012; 13:204.
13. Baena JM, Palomo MJ, Pérez-Requena J, Garzón S, Benítez E, Alonso E. Valor pronóstico de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con carcinoma de mama precoz de alto riesgo tratadas con quimioterapia a dosis altas. *Rev Senol Patol Mama*. 2003 jul; 16:79.
 14. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24:301-308.
 15. Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histological techniques. *New York: Churchill Livingstone*, 1982.
 16. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013;15:766-73.
 17. Bayraktar S, Avery T, Altundag K, Broglio K, Arun BK. Association between Tumor Characteristics and Bone Mineral Density in Postmenopausal Breast Cancer Patients. *Breast J*. 2013 Jul-Aug; 19(4):431-4.
 18. Becker T, Lipscombe L, Narod S, Simmons C, Anderson GM, Rochon PA. Systematic review of bone health in older women treated with aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Sep; 60(9):1761-7.
 19. Bener A, El Ayoubi HR. The role of vitamin D deficiency and osteoporosis in breast cancer. *Int Rheum Dis*. 2012 Dec; 15(6):554-61.
 20. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
 21. Bernet L, Martínez M, Cano R, Sevilla F, Torró J, Balleste B, et al. Molecular diagnosis of sentinel lymph nodes for breast cancer: One step ahead for standardization. *Diagn Mol Pathol*. 2011;20: 18-21.
 22. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27(1):43-53.
 23. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):40-49.
 24. Bouvard B, Hoppé E, Soulié P, Georgin-Mege M, Jadaud E, Abadie-lacourtoisie S et al. High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. *Ann Oncol*. 2012 May, 23(5):1151-6.

-
25. Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE, White E, Weiss NS. Bone mineral density and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54:417-422.
 26. Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE. Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12:213-22.
 27. Buist DS, Anderson M, Stephen H, LaCroix AZ. The relationship between breast density and bone mineral density in postmenopausal women. *Cancer* 2004;101:1968-76.
 28. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012;30(7):709-17.
 29. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957 Sep; 11(3):359-77.
 30. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328):187-195.
 31. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Valentz LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1294-1302.
 32. Brettes JP, Mathelin C. Dual effects of androgens on mammary gland. *Bull Cancer* 2008; 95:495-502.
 33. Candelaria-Quintana D, Dayao ZR, Royce ME. The role of antiestrogenic therapies in improving patient care in early and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Apr;132(2):355-63.
 34. Carabias-Meseguer P, Zapardiel I, Cusidó-Gimferrer M, Godoy-Tundidor S, Tresserra-Casas F, Rodríguez-García I, et al. Influence of the in situ component in 389 infiltrating ductal breast carcinomas. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2013 Jul;20(3):213-7.
 35. Carey LA, Perou CM, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway k, et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;; 295(21): 2492-2502.
 36. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vog MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic

- fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1996; 276:1404-08.
37. Cauley JA, Song J, Dowsett SA, Mershon JL, Cummings SR. Risk factors for breast cancer in older women: the relative contribution of bone mineral density and other established risk factors. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 102(2): 181-188.
38. Chasseing NA, Labovsky V, Leandro M, Davies KM, García-Rivello H, De Lujan M et al. Association between ligands and receptors related to the progression of early breast cancer in tumor epithelial and stromal cells. *Clinical Breast Cancer J.* 2015; 15:13-21.
39. Chen Z, Arendell L, Aickin M, Cauley J, Lewis CE, Chlebowski R. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail Score. *Cancer* 2008; 113: 907-915.
40. Chen S, Huang L, Chen CM, Shao ZM. Progesterone receptor loss identifies luminal-type local advanced breast cancer with poor survival in patients who fail to achieve a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget* 2015 May 22.
41. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000 Sep; 109(4):267-276.
42. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recke R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug; 19(8):1241-1249.
43. Cheung AM, Heisey R, Srighanthan J. Breast cancer and osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Dec; 20(6):532-8.
44. Chittachoen A, Theppisai U, Sirisriro R. Bone mineral density in natural and surgically-induced menopause. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999; 66(2):193-4.
45. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1581-91.
46. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011 Dec 20;155(12):827-38.

-
47. Clark SE, Warchik J, Carpenter R, Bowen RL, Duffy SW, Jones JL, et al. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. *Breast J Cancer* 2011; 104(1):120-7.
 48. Clarke RB, Howell A, Potten CS, Anderson E. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res.* 1997; 57(22):4987-91.
 49. Cnattingius S, Torrang A, Ekblom A, Granath F, Peterson G, Lambe M. Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *JAMA* 2005; 294:2474-80.
 50. Cohen MA. Cancer upgrades at excisional biopsy after diagnosis of atypical lobular hiperplasia or lobular carcinoma in situ at core needle biopsy: some reasons why. *Radiology* 2004;231:617-21.
 51. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, James L, Connolly MD, Graham A et al. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hiperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007;109(2):180-187.
 52. Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llurba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *Breast.* 2012 Jun; 21(3):272-275.
 53. Crandall C. Low dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety. *L Womens Health (Larchmt)*.2003; 12(8):723-47.
 54. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporosis Int.* 2009 Feb;20(2):291-297.
 55. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 1; 23(7):1420-30.
 56. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol.* 2012;65:193-9.
 57. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005; 117(6):988-991.
 58. Cummings SR, Black DM, Person J, Karpf DB, Harris F, Genant HK, LaCroix AZ, et al. How much of the reduction in risk of vertebral fractures by alendronate is explained by increased spine BMD? *J Bone Miner Res.* 2002;14: 159.
 59. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359(7):697-708.

60. Cummins SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20; 361(8):756-765.
61. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozol and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11(12):1135-41.
62. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007; 96(10):1504-13.
63. De Laet CEW, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ*. 1997 Jul 26; 315(7102):221-225.
64. D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001 Mar; 37(5): 591-6.
65. Dorgan JF, Stanczyk FZ, Kahle LL, Brinton LA. Prospective case-control study of premenopausal serum estradiol and testosterone levels and breast cancer risk. *Breast cancer Res*. 2010; 12(6): R98.
66. Dubsy PC, Jakesz R, Milneritsch B, Pöstlberger S, Samonigg H, Kwasny W, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian breast and colorectal cancer study group. *J Clin Oncol* 2012;30(7):722-8.
67. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28:509-18.
68. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1656-1664.
69. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
70. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. *The AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, USA: Springer; 2010:347-76.

-
71. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006 Jul 12; 296(2):193-201.
 72. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In Page DI, Anderson TJ, Ed. *Diagnostic histopathology of the breast. Churchill Livingstone: Edinbourg* , 1987:300-320.
 73. Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, Ramos M, Sancho M, Xercavins J, et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:766-73.
 74. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7):637-45.
 75. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007;7:937-48.
 76. Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, Parimi N, Cauley JA, Rohan TE, et al. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:562.
 77. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.*
 78. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary nodes. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 112-20.
 79. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
 80. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, Willett WC, Barbieri R, Hankinson SE. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2013; 15:R19.
 81. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Nov 11; 363 (20):1938-48.

82. Fraenkel M, Novack V, Liel Y, Koretz M, Siris E, Norton L, Shfat T, Shany S, et al. Association between Bone Mineral Density and Incidence of Breast Cancer. *Plos one*. 2013; 8(8):e70980.
83. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentinili O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb; 131(3):819-25.
84. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jan; 105:515-525.
85. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton PD, Farhat GN, Vacek PM, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Aug 22; 104(16):1218-27.
86. Giuliano AR, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2011 Feb 9;305(6):569-75.
87. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319-1329.
88. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 2012 Jan;50(1):373-377.
89. Gosden JR, Middleton PG, Rout D. Localization of the human oestrogen receptor gene to the chromosome 6q24Æq27 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1986; 43:218.
90. Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornert JM, Argos P, et al. Human oestrogen receptor cDNA sequence, expression and homology to v-erb A. *Nature* 1986; 320:134.
91. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 6; 146(5):326-339.
92. Grenier D, Cooke AL, Lix L, Metge C, Lu H, Leslie WD. Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Apr; 126(3):679-86.

-
93. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Jan;101:48-60.
94. Haerslev T, Jacobsen GK, Zedeler K. Correlation of growth fraction by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunohistochemistry with histopathological parameters and prognosis in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 37(2):101-13.
95. Haffty BG, Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: Implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol.* 2011;29:4479-81.
96. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134:907-22.
97. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5):646-74.
98. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014; 161:249.
99. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan; 24(1):237-45.
100. Hayashi N, Nakamura S, Tokuda Y, Shimoda Y, Yagata H, Yoshida A, et al. Prognostic value of HER2-positive circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012 Apr;17(2):96-104.
101. Hayes DF. Gene expression profiling shown to predict clinical outcome. *Am Soc Clin Oncol Ed Book.* 2008:30-34.
102. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependent of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:227-37.
103. Hilton HN, Doan TB, Graham JD, Oakes SR, Silvestri A, Santucci N, et al. Acquired convergence of hormone signaling in breast cancer: ER and PR transition from functionally distinct in normal breast to predictors of metastatic disease. *Oncotarget* 2014 Sep;5(18):8651-64.
104. Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with

- coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102(18):2228-32.
105. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96.
106. Hutchins-Wiese HL, Pciho K, Watkins Ba, Li Y, Tannenbaum S, Claffey K, Kenny AM. High-dose eicosapentaenoic acid and dcosahexaenoic acid supplementation reduces bone resorption in postmenopausal breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. *Nutr Cancer* 2014; 66(1):68-76.
107. Irwin ML, Aiello EJ, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland FD, et al. Physical activity, body mass index, and mammographic density in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1061-6.
108. Irwin ML, Varma K, Alavarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18:306-313.
109. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: Results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-53.
110. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
111. Jiang Z, Jones R, Liu JC, Deng T, Robinson T, Chung PED, et al. RB1 and p53 and the crossroad of EMT and triple-negative breast cancer. *Cell Cycle* 2011 May;10(10):1563-70.
112. Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? *Cancer Invest*. 2007 Feb;25(1):14-8.
113. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003 Sep; 33(3):293-000.
114. Kapoor NS, Shamonki J, Sim MS, Chung CT, Giuliano AE. Impact of multifocality and lymph node metastasis on the prognosis and management of microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug;20(8):2576-81.

-
115. Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R55.
116. Kim BK, Choi YH, Song YM, Park JH, Noh HM, Nguyen TL, Hopper JL. Bone mineral density and the risk of breast cancer: a case-control study of Korean women. *Ann Epidemiol.* 2014 Mar; 24(3):222-7.
117. King MC King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-6.
118. Ko ES, Lee BH, Kim H, Noh W, Kim MS, Lee S. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol.* 2009;20:1111-7.
119. Kumar MBBS, FRCPath V, Abul K, Nelson F, Jon A. Molecular basis of cancer. En Saunders (Elsevier). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (8th edición); 2009.
120. Lacey JV, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO), Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer* 2009; 9:84.
121. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, Van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111:762-71.
122. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, Van Den Berg D, Bernstein L, Henderson BE, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11):3170-3178.
123. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ; Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a, b N0 M0). *Cancer* 1995 Dec 1; 76(11):2266-74.
124. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287(20):2668-76.
125. Looker AC, Johnston CC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(5):796-802.

126. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004Oct 18;(4):CD002978.
127. Mamounas EP, Jeong J, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit From Exemestane as Extended Adjuvant Therapy Following Five Years of Adjuvant Tamoxifen: Intent-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol* 2008;20;26(12):1965-71.
128. Martínez-Alonso M, Vilaprinyo E, Marcos-Gragera R, Rue M. Breast cancer incidence and overdiagnosis in Catalonia (Spain). *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):R58.
129. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. 2010 Oct;123(10):877-84.
130. 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;15:1159.
131. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:1366-76.
132. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41:2023-32.
133. Milne RL, Osorio A, Ramon y Cajal T, Baiget M, Lasa A, Sí, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 119:221-232.
134. Modolell A. Manual de Práctica Clínica en Senología 2012. SESPM.
135. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Bonetti A, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer*. 1997; 74(4):433-7.
136. Monsees GM, Malone KE, Tang MT, Newcomb PA, Li CI. Bisphosphonate use after estrogen receptor-positive breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Inst*. 2011; 103:1752-60.
137. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, Birkhauser M, Brincat MP, Gambacciani M, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climateric* 2004; 7(4):333-7.

-
138. Napoli N, Vattikuti S, Ma C, Rastelli A, Rayani A, Dnepudi R, et al. High prevalence of low vitamin D and musculoskeletal complaints in women with breast cancer. *Breast J*. 2010 Nov-Dec; 16(6):609-16.
 139. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10; 344(19):1434-41.
 140. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Association between breast cancer and bone mineral density the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Maturitas* 2000; 36(1):27-34.
 141. Nogues X, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 2010 Jul;66(3):291-7.
 142. North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestagen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11(6).
 143. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol*. 2011;29:1564-69.
 144. Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla JJ. Relevant results of the WHI study for the management of the menopause in Spain. *Maturitas* 2003; 44(1):83-6.
 145. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas* 2006;55(4):297-307.
 146. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol*. 1992;23:1095-7.
 147. Panal M, Herrera M, Hardisson D, Choqueneira M, Román A, De Santiago J. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol y Pat Mama*. 2014; 27(4).
 148. Parazzini F, Bidoli E, Franceschi S, Schinella D, Tesio F, La Vecchia C. Menopause, menstrual and reproductive history and bone density in northern Italy. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50(5):519-23.
 149. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009 Mar; 27(8):1160-7.

150. Pasqualini JR, Chetrite G, Blacker C, Feinstein MC, Delalonde L, Talbi M, et al. Concentrations of estrone, estradiol, estrone sulfate, and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and post-menopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(4):1460-64.
151. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, Vilardell F, Antúnez JR, Sancho de Salas M, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: A new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:87-93.
152. Perou CM, Sorlie R, Elisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000 Aug; 406(6797):747-52.
153. Peters TM, Schatzkin A, Gierach GL, Moore SC, Lacey JV, Wareham NJ et al. Physical activity and postmeno- pausal breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(1):289-296.
154. Petracchi E, Decarli A, Schairer C, Pfeiffer RM, Pee D, Masala G, et al. Risk Factor Modification and Pro- jections of Absolute Breast Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(13):1037-48.
155. Pierga JY, Hajage D, Bachelot T, Delalogue S, Brain E, Campone M, et al. High independent prognostic and predictive value of circulating tumor cells compared with serum tumormarkers in a large prospective trial in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*, 2012Mar; 23(3):618-24.
156. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, Collèe Jm, Verhoef S, Vaen HF, et al. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Feb; 120(1):235-44.
157. Piñero A, Ruiz G, Bernet L. Cuantificación de la carga tumoral en el ganglio centinela axilar positivo del cáncer de mama mediante técnica OSNA y su correlación con enfermedad axilar residual. *Comunicación al III Symposium de Patología Molecular.* Bilbao, septiembre 2013.
158. Podo F, Buydens L, Degani H, Hilhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, et al. Triple-negative breast cancer: Present challenges and new perspectives. *Mol Oncol.* 2010;4:209-29.
159. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izqueirido A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screenings programmes. *Ann Oncol.* 2010 May; 21 Suppl 3:97-102.
160. Poloni PF, Omodei MS, Nahas-Neto J, Uemura G, Véspoli H de L, Nahas EA. Prevalence of low bone mineral density in postmenopausal breast cancer survivors. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015 Jan;37(1):30-5.

-
161. Qiu JD, Xue XY, Li R, Wang JD. Clinicopathological features and prognosis of triple-negative breast cancer : a comparison between younger (<60) and elderly (≥ 60) patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015 Jun 30 [Epub ahead of print].
162. Qu X, Zhang X, Qin A, Liu G, Zhai Z, Hao Y, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb; 138(1):261-71.
163. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhrish A, Ejlertesen B, Mauriac, et al. Assessment of letrozol and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal woman with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12(12):1101-8.
164. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May; 90(5):2816-22.
165. Reid DM. Prevention of osteoporosis after breast cancer. *Maturitas* 2009 Sep; 64(1):4-8.
166. Riggs LB, Melton LJ 3th. Bone turnover matters. *J Bone Miner Res*. 2002; 17:11-14.
167. Rittle R, Lukanova A, Tjønneland A , Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer* 2013 Jun; 132(11):2619-29.
168. Roka S, Rudas M, Taucher S, Dubsy P, Bachleitner-Hofmann T, Kandioler, et al. High nuclear grade and negative estrogen receptor are significant risk factors for recurrence in DCIS. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:243-7.
169. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, Strom BL, Plamer JR. A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(4):473-479.
170. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul;288(3):321-333.
171. Roux C, Clausen J. Sustained effect of PTH on the risk of vertebral fractures 12 months after cessation of therapy. *Calcified Tissue Int*. 2007;80(suppl 1):s146.

-
172. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Veer LV, Rubio IT, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011 Dec; 47(18):2742-9.
173. Scoggins ME, Fox PS, Kuerer HM, Rauch GM, Benveniste AP, Park YM, et al. Correlation between sonographic findings and clinicpathologic and biologic features of pure ductal carcinoma in situ in 691 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Apr; 204(4):878-88.
174. Schmidt ME, Chang-Claude J, Slinger T, Wahrendorf J, Steindorf K. Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer. *Methods Inf Med* 2009; 48(5):444-50.
175. Sestak I, Singh S, Cuzick J, Blake GM, Patel R, Gossiel F, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risendronate in the IBI-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Dec; 15(13):1460-8.
176. Singletary SE. Rating the Risk Factors for Breast Cancer. *Ann Surg.* 2003 Apr; 237(4):474-82.
177. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jan; 20(1):120-7.
178. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:8418-23.
179. Stewart A, Kumar V, Torgerson DJ, Fraser WD, Glibert FJ, et al. Axial BMD, change in BMD and bone turnover do not predict breast cancer incidence in early postmenopausal women. *Osteopor Int,* 2005; 16(12):1627-32.
180. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008; 17(4):323-34.
181. Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res.* 2010 Jul; 70(14):5649-69.
182. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Aug; 370(9588):657-66.
183. Tashima R, Nishimura R, Osako R, Nisiyama Y, Okumura Y, Nakano M, et al. Evaluation of an Optimal Cut-Off Point for the Ki67 Index as a prognostic factor in primary breast cancer: a retrospective study. *PLoS One.* 2015 Jul; 10(7):e0119565.

-
184. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hiperplasia and intraductal hiperplasia of the breasts. *Cancer* 1990 ; 65:518-29.
185. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the breast and female genital organs. *Pathology and Genetics*. IARC press: Lyon, 2003.
186. Tebé Cordoní C, Del Río LM, Di Gregorio S, Casas L, estrada MD, Kotveza A, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom*. 2013 Jun; 16(2):231-37.
187. Tot T. Early and more advanced unifocal and multifocal breast carcinomas and their molecular phenotypes. *Clin Breast Cancer* 2011 Aug;11(4):258-63.
188. Tot T. Axillary lymph node status in unifocal, multifocal, and diffuse breast carcinomas: differences are related to macrometastatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct; 19(11):3395-401.
189. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast Cancer Following Radiotherapy and Chemotherapy Among Young Women With Hodgkin Disease. *JAMA* 2003;290(4):465-475.
190. Trémollières FA, Pouillès JM, Laparra J, Ribot C. Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1497-1504.
191. Tresserra F, Martínez MA. Factores pronósticos en el cáncer de mama. Parte I Factores morfológicos. *Rev Senología Patol Mam* 2008;21:170-4.
192. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intra-operative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4807-16.
193. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*, 2001; 75(6):1065-79.
194. Valadares S, Silveira I, Fontes AL, Fernández R, Bicaía I, Torresao I, et al. Patrón de recidiva en carcinoma mamario. Comparación entre carcinomas hormonodependientes y hormonoindependientes. *Rev Senol y Pat Mamar*. 2012 Mar;25(1).
195. Van der Klift M, De Laet CE, Coebergh JW, Hofman A, Pols HA. Rotterdam Study. Bone mineral density and the risk of breast cancer. *Bone* 2003; 32 (3)211-216.

196. Van Der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2004 Jul; 19(7):1172-1180.
197. Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9762):321-31.
198. Veeck J, Esteller M. Breast cancer epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010 Mar; 15(1):5-17.
199. Vidal L, Martínez JM, Mateos M, Peris M. Mortalidad por cáncer de mama: evolución en España y sus Comunidades autónomas durante el periodo 1980-2005. *Rev Esp Salud Pública* 2010;84:53-59.
200. Vuong D, Simpson PR, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arc.* 2014; 465: 1-14.
201. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, et al. Spectrum of mutations in BRCA 1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
202. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010 Mar;152(5):315-323.
203. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen Receptor-Negative Invasive Breast Cancer: Imaging Features of Tumors with and without Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 Overexpression. *Radiology.* 2008;246:367-75.
204. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robison V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1): CD001155.
205. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the HHI randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
206. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vaachon C, et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:1179-89.
207. Yang W, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;111:405-10.

208. Zambetti A, Tartter PI. Bone mineral density is a prognostic factor for postmenopausal caucasian women with breast cancer. *Breast J.* 2013 mar-Apr;19(2):168-72.
209. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Ellison RC, Schatzkin A, Dorgan JF, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;336:611-17.
210. Zhou MR, Tang ZH, Li J, Fan JH, Pang Y, Yang HJ, et al. Clinical and pathologic features of multifocal and multicentric breast cancer in chinese women: a retrospective cohort study. *J Breast Cancer* 2013 Mar; 16(1):77-83.

9. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- AND: androstendiona
- ARNm: ácido ribonucleico mensajero
- BAG: biopsia con aguja gruesa
- BAV: biopsia asistida por vacío
- BPP: biopsia por punción
- BRCA: breast cancer
- BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela
- CDI: carcinoma ductal infiltrante
- CDIS: carcinoma ductal in situ
- CGOM: comité de ginecología oncológica y mastología
- CK: citoqueratina
- CLI: carcinoma lobulillar infiltrante
- CLIS: carcinoma lobulillar in situ
- CM: centímetro
- CTC: células tumorales circulantes
- DE: desviación estándar
- DMO: densidad mineral ósea
- DOC: densitometría ósea
- DXA: absorciometría dual de rayos X
- E1-S: sulfato de estrona
- E1: estrona
- E2-S: sulfato de estradiol
- E2: estradiol
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- EURO CARE: European Cancer Registries Study on Cancer Patients Survival
- FGF: fibroblasto growing factor
- FISH: hibridación fluorescente in situ
- FR: factor riesgo
- FSH: hormona folículo-stimulante
- G: grado histológico
- GC: ganglio centinela
- GR: gramo
- GY: greys
- HEA: hiperplasia epitelial atípica
- HR: hazard ratio
- HT: hormonoterapia
- IA: inhibidores de la aromatasa
- IARC: international Agency Research on Cancer
- IC: intervalo de confianza
- IES: intergroup de exemestano study
- IMC: índice de masa corporal
- IVL: invasión linfovascular
- L2-L4: lumbar 2-4
- LA: linfadenectomía axilar
- LH: luteinizante hormona

- LIN: lesiones intraepiteliales lobulillares
- M: afectación metastásica
- N: afectación ganglionar
- NCCN: national comprehensive cancer network
- OMS: organización mundial de la salud
- OR: odd ratio
- OSNA: one step nucleic acid amplification
- p: valor de significación estadística.
- PAAF: punción por aguja fina
- PET-TAC: tomografía por emisión de positrones
- QT: quimioterapia
- R-E2: receptor de estradiol
- RE: receptores estrogénicos
- RH: receptores hormonales
- RMN: resonancia magnética nuclear
- ROLL: radioguided occult lesion localization
- RP: receptores de progesterona
- RR: riesgo relativo
- RS: recurrence score
- RT: radioterapia
- SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results
- SERM: modulador selectivo de la respuesta a estrógenos
- SG: supervivencia global
- SISH: silver in situ hybridization
- SLE: supervivencia libre de enfermedad
- T: tamaño tumoral
- TAC: tomografía axila computarizada
- THS: terapia hormonal sustitutiva
- TMX: tamoxifeno
- TNF: tumoral necrosis factor
- UI: unidades internacionales
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
- VS: versus
- WHI: women`s health iniciative
- WHO: World Health Organization

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

TESIS DOCTORAL

***DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y CÁNCER DE MAMA
EN LA MENOPAUSIA***

MARÍA BORDÉS INFANTES

**DIRECTORA: DRA. M^ª TERESA CUSIDÓ
GIMFERRER**

**TUTOR: DR. ANTONIO GIL
MORENO**

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, Y MEDICINA PREVENTIVA

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2015