



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Estudio de la densidad mineral ósea en mujeres
con cáncer de mama: influencia de los inhibidores
de la aromatasa**

**Bone mineral density study in women with
breast cancer: influence of aromatase inhibitors**

Autora: Lucía Avelleira Villegas

Directores: Carmen Valero Díaz de Lamadrid
Jaime Jimeno Fraile

Santander, Junio 2023

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Cáncer de mama y osteoporosis	5
1.2. Inhibidores de la aromatasas y osteoporosis	7
1.3. Tratamiento de la osteoporosis en el cáncer de mama con ia	8
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	10
2.1. Objetivos	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	11
3.1. Tipo de estudio.....	11
3.2. Población de estudio	11
3.3. Periodo de estudio	11
3.4. Variables estudiadas (Hoja de recogida de datos en el Anexo I)	11
3.5. Aspectos técnicos.....	13
3.6. Análisis estadístico	14
3.7. Consideraciones éticas.....	14
4. RESULTADOS	15
4.1. Estudio descriptivo de las pacientes con cáncer de mama.....	15
4.2. Análisis basal de las pacientes con cáncer de mama respecto a su grupo control.....	18
4.3. Seguimiento de las pacientes con cáncer de mama tratadas con IA.....	23
4.4. Seguimiento de las pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.....	28
5. DISCUSIÓN.....	29
6. CONCLUSIONES	32
7. BIBLIOGRAFÍA.....	33
8. AGRADECIMIENTOS.....	36
9. ANEXO	37
9.1. ANEXO I- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	37
9.2. ANEXO II- Autorización por el CEIm	40

RESUMEN

Introducción: Los inhibidores de la aromatasa (IA) han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento del cáncer de mama, sin embargo, se han asociado a una importante pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en estas mujeres.

Objetivos: Conocer la prevalencia de osteoporosis en un grupo de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y analizar la influencia del IA en la DMO, así como el tratamiento con antirresortivos.

Material y métodos: Estudio descriptivo en 81 mujeres (media de edad de 64 ± 10 a; rango 34-90 años) diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Valdecilla y seguidas 4 años (Enero-2019 hasta Diciembre-2022). Se utilizó como grupo control 81 mujeres sanas, sin cáncer, ajustadas por edad pertenecientes a la cohorte Camargo. Se recogieron variables clínicas y se determinó la DMO en columna lumbar y cadera mediante DXA (Hologic QDR 4500), la DMOv en cadera (software 3D-Shaper®) y el Trabecular bone score (TBS) (software informático TBS iNsight®). Se midieron los niveles de 25OHD y PTH. El estudio fue aprobado por el CEIm.

Resultados: Basalmente, no hubo diferencias en el índice T de CL, CF o CT entre pacientes con cáncer de mama y sus controles. El porcentaje de OP fue similar en ambos grupos (30%). Sin embargo, las mujeres con cáncer presentaron valores inferiores en el TBS (1.220 ± 96 vs. 1.328 ± 93 ; $p=0,00009$) y en la DMOv trabecular (136 ± 38 vs. 174 ± 43 ; $p=0,0002$). La prevalencia de hipovitaminosis D (25OHD < 30 ng/ml) fue similar en ambos grupos (80% vs. 82,5%).

Las pacientes con cáncer de mama tratadas con IA (91,3%, media de tiempo de 27 ± 10 meses) que recibieron tratamiento antirresortivo para la OP (36,5%, media de tiempo 26 ± 17 meses) aumentaron su DMO en la CL (ganancia de índice T +13,6%) manteniendo valores estables en la cadera (CF y CT, $p > 0,05$), mientras que las no tratadas para OP presentaron una pérdida significativa en CF y CT (índice T -31,2% y -75,8%, respectivamente) manteniendo valores estables en columna lumbar ($p=0,14$).

Conclusiones: Las pacientes con cáncer de mama tienen una prevalencia de OP similar a la de mujeres de su edad, pero el tratamiento con IA les ocasiona una pérdida de masa ósea que parece atenuarse con el tratamiento antirresortivo.

Palabras clave: osteoporosis, cáncer de mama, inhibidores de la aromatasa, DXA volumétrica, TBS

Abreviaturas: OP: Osteoporosis, IA: Inhibidores de la aromatasa, DMO: Densidad mineral ósea, CL: Columna lumbar, CF: Cuello del fémur, CT: Cadera total, TBS: Trabecular Bone Score

ABSTRACT

Introduction: Aromatase inhibitors (AI) have been shown to be very effective in the treatment of breast cancer. However, they have been associated with a significant loss of bone mineral density (BMD) in these women.

Objectives: To determine the prevalence of osteoporosis in a group of patients diagnosed with breast cancer and to analyse the influence of AI on BMD, as well as treatment with antiresorptive drugs.

Material and methods: Descriptive study in 81 women (mean age 64 ± 10 years; range 34-90 years) diagnosed with breast cancer in the Hospital Valdecilla and followed for 4 years (January-2019 to December-2022). 81 healthy, cancer-free, age-matched women from the Camargo cohort were used as a control group. Clinical variables were collected and BMD in lumbar spine and hip was determined by DXA (Hologic QDR 4500), BMDv in hip (3D-Shaper® software) and Trabecular bone score (TBS) (TBS iNsight® computer software). 25OHD and PTH levels were measured. The study was approved by the CEIm.

Results: At baseline, there was no difference in the T-score of LS, FN or TH between breast cancer patients and control group. The percentage of OP was similar in both groups (30%). However, women with cancer had lower values for TBS (1.220 ± 96 vs. 1.328 ± 93 ; $p=0.000009$) and trabecular BMD (136 ± 38 vs. 174 ± 43 ; $p=0,0002$). The prevalence of hypovitaminosis D (25OHD < 30 ng/ml) was similar in both groups (80% vs. 82,5%).

Breast cancer patients treated with AI (91,3%, mean time 27 ± 10 months) who received antiresorptive treatment for OP (36,5%, mean time 26 ± 17 months) increased their BMD at LS (T-score gain +13,6%) while maintaining stable values at the hip (FN and TH, $p > 0.05$), while those not treated for OP had a significant loss in FN and TH (T-index -31,2% and -75,8%, respectively) while maintaining stable values in the lumbar spine ($p = 0,14$).

Conclusions: Breast cancer patients have a similar prevalence of OP to women with their age range, but AI treatment causes them to lose bone mass which seems to be attenuated by antiresorptive treatment.

Keywords: osteoporosis, breast cancer, aromatase inhibitors, volumetric DXA, TBS.

Abbreviations: OP: Osteoporosis, AI: Aromatase inhibitors, BMD: Bone mineral density, LS: Lumbar spine, FC: Femoral neck, TH: Total hip, TBS: Trabecular bone score.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE MAMA Y OSTEOPOROSIS

La OP se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea y un aumento de la fragilidad del hueso que conlleva un incremento del riesgo de fracturas [1]. La OP aumenta con la edad y se acentúa tras la menopausia, ya que los niveles de estrógenos disminuyen, los cuales son un factor regulador de la resorción ósea mediada por el sistema OPG/RANK-L [2].

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer en este sexo. Del 2.012 al 2.019 hubo un aumento de la incidencia del 7,5%, con un aumento de la incidencia al año del 2-3%, por lo que es una patología con un gran impacto en la población. Además, tanto el cáncer en sí mismo como las terapias asociadas a éste, se han considerado un factor de riesgo de osteoporosis (OP), produciendo un deterioro de la microarquitectura ósea y una pérdida de masa ósea significativa [3].

1.1.1. Prevalencia de osteoporosis y fracturas en el cáncer de mama

El cáncer de mama tiene efectos negativos sobre la densidad mineral ósea incrementando el riesgo de fracturas. Además, acentúa la pérdida de masa muscular lo que incrementa el riesgo de caídas y de fracturas [3].

Varios estudios epidemiológicos encuentran una menor masa ósea en mujeres con cáncer de mama. El estudio prospectivo BOSS, de 5,8 años de seguimiento, comparaba mujeres con cáncer de mama con mujeres sin enfermedad oncológica, describe que las mujeres oncológicas presentaban un 68% más de riesgo de osteopenia y osteoporosis (HR: 1,68, IC 95%: 1,12-2,50) [4]. Un estudio de Cohortes británico valoró el riesgo de OP en pacientes con cáncer de mama a los 5 años del diagnóstico frente a un grupo control no relacionado con el cáncer, emparejado por edad y sexo, encontrando una mayor incidencia de OP en las pacientes con cáncer (HR: 1,26, IC 95%: 1,3-1,4) [5].

El estudio prospectivo de la Fundación Nacional de Investigación de Corea observó la evolución de la DMO durante 3 años en 99 mujeres con cáncer de mama con media de edad de 51 años y concluyó que la pérdida de DMO fue de 6,8% en columna lumbar, 4,6% en cuello de fémur y 3,5% en cadera total. [6].

1.1.2. Mecanismos de producción de osteoporosis en el cáncer de mama

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial en la que destacan los siguientes factores de riesgo:

- **NO MODIFICABLES:** la edad, el sexo femenino, la etnia (caucásica o asiática), los antecedentes familiares de fractura de cadera, los antecedentes personales de fracturas, etc.
- **MODIFICABLES:** el consumo de tabaco o alcohol, la actividad física reducida, los niveles de estrógenos bajos, la malnutrición o baja ingesta de calcio, el bajo peso, el consumo de corticoides de manera crónica y algunos tratamientos como la radioterapia, la quimioterapia, los inmunosupresores, los inhibidores de la aromatasa, etc. Este último punto es el que más nos interesa en este estudio pues una gran parte del tratamiento utilizado para el cáncer de mama predispone la aparición de osteoporosis [3].

La osteoporosis asociada al cáncer de mama está principalmente relacionada con la privación de estrógenos inducida por la quimioterapia (QT) y la hormonoterapia (HT), en concreto, la administración de inhibidores de la aromatasa (IA). La pérdida de masa ósea causada por la QT o después de la HT puede llegar a ser del 6-8% durante el primer año, especialmente en el hueso trabecular [3].

Además del tratamiento, el cáncer de mama en sí mismo se considera factor de riesgo de OP debido a la implicación de diferentes mecanismos fisiopatológicos:

- 1- **RANKL** (Ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa beta): Es una citoquina que controla el metabolismo óseo, activando los osteoclastos y favoreciendo así la resorción ósea. Por otro lado, la activación de la vía de señalización de RANKL/RANK se ha visto que está implicada en la formación de tejido mamario y la carcinogénesis del mismo. Por lo tanto, un aumento de la activación de esta vía favorecerá la aparición de cáncer de mama y la pérdida de masa ósea.
- 2- **Estrógenos:** Tanto el hueso como la mama son tejidos dependientes de estrógenos. Los estrógenos son hormonas que, entre otras funciones, regulan la formación y destrucción del hueso, manteniendo el equilibrio de la microarquitectura ósea. Los niveles bajos de estrógenos condicionan una reducción de la densidad mineral ósea, Por otro lado, niveles altos de estrógenos provocan una mayor predisposición a la aparición de un cáncer de mama, ya que favorecen la proliferación celular. En las pacientes con cáncer de mama que expresan receptores hormonales es frecuente la administración de fármacos antiestrogénicos, con el fin de disminuir la recidiva de la enfermedad. Estos fármacos producen una disminución de los niveles de estrógenos que condiciona, como efecto adverso, una disminución de la densidad mineral ósea.
- 3- **Estrés oxidativo:** Se ha visto su implicación en la alteración de las células epiteliales de la mama, es decir, favorecen su carcinogénesis. Además, el estrés oxidativo induce la apoptosis de los osteocitos y el aumento de la actividad de los osteoclastos, aumentando así la destrucción ósea [7].

1.2. INHIBIDORES DE LA AROMATASA Y OSTEOPOROSIS

Aproximadamente el 75% de los cánceres de mama invasivos expresan receptores de estrógenos y/o progesterona [8]. En estas pacientes se utiliza como tratamiento adyuvante la hormonoterapia, es decir tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasa (IA) ya que aumentan la supervivencia de las pacientes al disminuir la recidiva de la enfermedad. En las mujeres premenopáusicas la fuente de producción de estrógenos se localiza en el ovario, por lo que es habitual la utilización de tamoxifeno como fármaco antiestrogénico. En cambio, tras la menopausia, la fuente de producción más relevante de estrógenos se localiza en el tejido graso y en las glándulas suprarrenales, por lo que se suele utilizar fármacos que bloqueen la producción periférica de estrógenos, como son los inhibidores de la aromatasa. En las mujeres postmenopáusicas deben utilizarse los IA durante 5 años desde el inicio del diagnóstico [9]. El empleo de IA ha demostrado tener una eficacia superior al tamoxifeno y unos efectos secundarios menos graves, con excepción de la aparición de una pérdida de densidad mineral ósea [10]. Los IA poseen un efecto deletéreo en el hueso porque disminuyen los niveles de estrógenos circulantes, lo que contribuirá a la pérdida de masa ósea en estas pacientes y, por consiguiente, a un aumento del riesgo de fracturas [8].

Un estudio llevado a cabo por el departamento de oncología de la universidad de Kocaeli analizó la evolución de 45 mujeres con cáncer de mama y observó que, a los seis meses de empezar el tratamiento con IA, los valores de DMO lumbar, índice T e índice Z de las pacientes había disminuido de manera significativa (índice T: de -0,71 a -1,06; índice Z: de -0,01 a -0,30; y DMO lumbar: de 1,011 a 0,947) ($p < 0,01$) respecto a sus niveles basales. Por lo tanto, no solo confirma que los IA tienen un claro efecto en la densidad mineral ósea, sino que además este empeoramiento se produce en un plazo muy corto de tiempo [11].

En otro estudio en el que participaron 1.692 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama invasivo no metastásico entre 2.002 y 2.012 del fondo de salud de "Leumit" se observó que 312 (18,4%) desarrollaron osteoporosis durante una mediana de seguimiento de 5 años. Además, se observó un aumento de la prevalencia de OP en pacientes que habían recibido tratamiento secuencial con IA tras tamoxifeno (HR: 3,14, IC 95%: 1,44-6,88; $p = 0,004$). Sin embargo, la pérdida de DMO fue todavía mayor en las pacientes tratadas en monoterapia con IA desde el inicio (HR: 5,53, IC 95%: 1,46-20,88; $p = 0,012$) [12]. Por último, un estudio prospectivo llevado a cabo en China analizó la DMO de 131 pacientes con una mediana de seguimiento de 43,7 meses y encuentra que la DMO del cuello de fémur, cadera total y columna lumbar fue disminuyendo a medida que pasaban los años, pero en especial durante el primer año siendo la columna la zona más afectada (2,3%, 2,4% y 3,9% respectivamente) [13].

1.2.1. Mecanismos de producción de osteoporosis de los inhibidores de la aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa actúan uniéndose a la enzima aromatasa (enzima citocromo P450), encargada de transformar los andrógenos en estrógenos mediante la aromatización, de esta manera no se puede unir al andrógeno y no se lleva a cabo la conversión. Los inhibidores de la aromatasa utilizados son principalmente tres: el

anastrozol, que es un inhibidor esteroideo irreversible, y el letrozol y el exemestano, inhibidores no esteroideos que compiten con la enzima aromatasas de manera reversible. Los tres van a tener un efecto negativo sobre el hueso [14].

Dentro de las primeras tres semanas del inicio del tratamiento con IA se produce una disminución de los niveles de estrógenos cerca del límite de detección de aproximadamente 1pg/ml. Esta disminución brusca de los niveles de estrógenos supera a la pérdida producida por la menopausia y provoca una pérdida considerable de la masa ósea. Diversos estudios han demostrado que la pérdida de la densidad mineral ósea en CL y cadera puede llegar desde 1,7% hasta 5,8% por año, en comparación con el 1% que presentan las mujeres tras la menopausia [10].

1.3. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL CÁNCER DE MAMA CON IA

Es recomendable el seguimiento de los cambios en la masa ósea de las pacientes en tratamiento con IA. La realización de DMO para valorar la evolución, permite detectar la pérdida considerable de masa ósea y establecer un tratamiento antirresortivo con el objetivo de evitar posibles fracturas osteoporóticas. Actualmente, las guías clínicas recomiendan considerar tratamiento para la OP en aquellos pacientes con cáncer de mama con una T-score en Columna lumbar (CL), cuello de fémur (CF) o cadera total (CT) ≤ -2 DE o en aquellas pacientes con valor ≤ -1 DE que tengan dos o más factores clínicos de riesgo de fractura. El tratamiento recomendado consiste en la administración de bisfosfonatos (orales o endovenosos) o bien de denosumab (anticuerpo anti RANKL) junto con suplementos de vitamina D y una ingesta adecuada de calcio [15]. El seguimiento de las pacientes se debe de llevar a cabo en la práctica clínica mediante el análisis de la DMO con DXA (absorciometría radiológica dual), índice trabecular óseo (TBS) y tomografía computarizada cuantitativa, así como con la medición de variables relacionadas con el metabolismo óseo (filtrado glomerular, creatinina, vitamina D, PTH, calcio corregido, PINP y CTX) [3].

1.3.1. Uso de antirresortivos

Los principales antirresortivos son los bisfosfonatos (risedronato, zoledronato, alendronato, ibandronato) y el denosumab. Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos, su acción se lleva a cabo inhibiendo la acción de los osteoclastos, tanto evitando su diferenciación y formación, como favoreciendo su apoptosis, reduciendo así el remodelado óseo y produciendo un aumento de la densidad mineral ósea [16].

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente al RANKL, al que se une impidiendo la interacción RANKL/RANK, inhibiendo la diferenciación, proliferación y función de los osteoclastos, reduciendo la resorción ósea [17].

Los principales efectos adversos que pueden presentar los bisfosfonatos son la aparición de síntomas gripales, el fallo renal, la osteonecrosis mandibular y la hipocalcemia. Mientras

que los principales efectos adversos del denosumab son la diarrea, la hipocalcemia, el eccema y las infecciones de la piel [3].

Diversos estudios han demostrado que el uso de bisfosfonatos y denosumab reduce la pérdida de densidad mineral ósea en columna lumbar, cuello de fémur y cadera total en las mujeres con cáncer de mama tratados con IA. Sin embargo, respecto al riesgo de sufrir una fractura osteoporótica, hay estudios que afirman que sí que se reduce este riesgo mientras que en otros no encontraron unas diferencias significativas a pesar del tratamiento antiosteoporótico [3] [18] [19].

Un estudio prospectivo llevado a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona analizó la evolución de pacientes con cáncer de mama con IA comparando la DMO de las tratadas con bisfosfonatos de las no tratadas. Se obtuvo que, en las no tratadas, tanto las que tomaron IA durante cinco años como las que recibieron terapia mixta con tamoxifeno y después IA, la DMO de columna lumbar se redujo significativamente: grupo con IA en -2,62% (IC 95%: -3,64 a -1,60; $p < 0,001$) y grupo con Tamoxifeno + IA en -3,96% (IC 95%: -4,79 a -3,12; $p < 0,001$). Mientras que las que fueron tratadas con bisfosfonatos aumentaron su DMO de columna lumbar tanto el grupo con IA (+3,39%; IC 95%: 1,39- 5,40; $p = 0,005$) como el grupo con Tamoxifeno+IA (+1,90%, IC 95%: 0,31-3,48; $p=0,14$). En cuello femoral, las no tratadas, disminuyeron la DMO en ambos grupos: IA (-3,42%, IC 95%: -4,36 a -2,47; $p < 0,001$) y Tamoxifeno+IA (-3,33%, IC 95%: -4,15 a -2,51; $p < 0,001$), mientras que al igual que en la columna la DMO mejoró en las tratadas: IA (+3,17%, IC 95%: 1,37- 4,98); $p < 0,003$) y en Tamoxifeno+IA (+0,85%, IC95%: -0,73-2,44; $p=0,145$). Por último, la DMO de cadera de las no tratadas presentó una disminución significativa en ambos grupos: IA: -2,53% (IC 95%: -3,40 a -1,65; $p < 0,001$) y Tamoxifeno+IA -3,01% (IC 95%: -3,80 a -2,22; $p < 0,001$). En las tratadas con bisfosfonatos el aumento de DMO solo se vio en el grupo con IA al año después del inicio del tratamiento (+3,89%, IC 95%: 2,14-5,64; $p < 0,001$) [20].

Un metaanálisis en 2020 con 16 ensayos aleatorizados controlados analiza la eficacia de fármacos antiosteoporóticos en pacientes con IA sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas y concluye que todos los fármacos estudiados (bisfosfonatos y denosumab) presentaron un aumento significativo de la DMO tanto en columna lumbar como en cadera total en comparación con un grupo control que no recibió tratamiento. Por otro lado, dentro de los fármacos estudiados, se vio que las pacientes que tomaron risedronato obtuvieron una DMO significativamente menor que las que tomaron zoledronato y denosumab. Por último, respecto el riesgo de fractura con denosumab fue menor que las pacientes no tratadas (RR: 0,51, IC 95%: 0,38-0,67) al igual que ocurrió con el risedronato (RR: 0,54, IC 95%: 0,35-0,83) [21].

Por otra parte, las guías recomiendan pautar suplementos de calcio y vitamina D. Las guías del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan una ingesta de calcio diaria de 1.200 mg y un aporte de vitamina D de 800-1.000 UI al día. Niveles de 25OHD > 40 ng/ml parecen reducir las artralgias relacionadas con los IA [3].

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Desde 2.019 se ha llevado a cabo un seguimiento mediante densitometrías y determinaciones de parámetros analíticos para observar la evolución del metabolismo óseo en los pacientes con cáncer de mama.

La hipótesis del estudio es que las pacientes con cáncer de mama tratadas con IA pierden masa ósea, pero que esta pérdida es menor en las que reciben tratamiento para la osteoporosis. Los objetivos concretos del estudio son:

2.1. OBJETIVOS

- Conocer la prevalencia de osteoporosis e hipovitaminosis D en las pacientes con cáncer de mama en el momento del diagnóstico.
- Analizar la evolución de la DMO de las pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa.
- Determinar el posible efecto beneficioso del tratamiento para la osteoporosis en la evolución de la densidad mineral ósea de estas pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el año 2019 y seguidas hasta el momento actual en la consulta de osteoporosis del Servicio de Medicina interna (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla).

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron a 81 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el 2019 en la Unidad de Mama (Servicio de Cirugía General del HUMV) que fueron derivadas a la Unidad de OP del Servicio de Medicina Interna. Los criterios de tratamiento para la OP en estas pacientes fueron la presencia en la DXA de un índice T en CL o CF o CT inferior a -2 DE o la presencia de > 1 factor de riesgo de OP o fracturas [15]. Se utilizó como grupo control 81 mujeres, sin cáncer de mama, ajustadas por edad y fecha de extracción de la vitamina D pertenecientes a una cohorte de población sana de un centro de salud de Cantabria (Cohorte Camargo).

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de cáncer de mama en 2.019 en el HUMV.
- Densitometría basal de 2.019.

Criterios de exclusión:

- Aquellas sin densitometría previa al inicio del tratamiento con IA.
- Mala adherencia al tratamiento con IA.
- Mala adherencia al tratamiento con antirresortivos.

3.3. PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de estudio fue desde Enero del 2019 hasta Diciembre del 2022.

3.4. VARIABLES ESTUDIADAS (HOJA DE RECOGIDA DE DATOS EN EL ANEXO I)

3.4.1. Epidemiológicas

- Fecha de nacimiento
- Peso (Kg), altura (m) e IMC (Kg/m²)
- Tabaco (paquetes/año)
- Nº Hijos
- Edad de menopausia

3.4.2. Clínicas

- Fecha del diagnóstico de cáncer de mama
- Edad al diagnóstico
- Diagnóstico anatomopatológico del cáncer de mama
- Antecedentes familiares (1º grado) de fractura de cadera
- Antecedentes personales de fracturas osteoporóticas y tipo de fractura
- Fracturas durante el seguimiento, tipo y fecha de la fractura
- Tratamiento previo para osteoporosis, tipo y fecha de inicio
- Inicio de tratamiento con inhibidores de la aromatasas, tipo y duración del tratamiento
- Inicio de tratamiento con Tamoxifeno y duración del mismo
- Inicio de tratamiento para la osteoporosis, tipo de tratamiento y fecha de inicio
- Uso de suplementos de calcio y/o vitamina D previos y posteriores al diagnóstico
- Corticoides en los 6 meses previos al diagnóstico de cáncer de mama
- Radioterapia
- Quimioterapia

3.4.3. Parámetros analíticos relacionados con el metabolismo óseo

- Creatinina mg/dl
- 25(OH)D (ng/mL)
- PTH (pg/mL)
- Calcio corregido por albúmina (mg/dL)

3.4.4. Densitometría ósea (DXA), DMO volumétrica mediante DXA-3D y TBS

DXA

- Índice T de columna lumbar (CL: L1-L4)
- DMO de CL (g/cm²)
- Índice T de cuello fémur (CF)
- DMO de CF (g/cm²)
- Índice T de cadera total (CT)
- DMO de CT (g/cm²)

Se definió osteoporosis como Índice T < -2,5 en CL o CF o CT, osteopenia índice T entre -2,5 y -1 y normal > -1 [1].

DXA-3D

- DMO volumétrica trabecular (g/cm³)
- sBMD cortical (g/cm³)

TBS (Trabecular bone score)

- **Clasificación TBS:** Para establecer esta variable se tuvo en cuenta la siguiente clasificación:
 - Degradado: TBS menor o igual a 1.200.
 - Parcialmente degradado: TBS entre 1.350 y 1.200
 - Normal: TBS mayor de 1.350.

3.5. ASPECTOS TÉCNICOS

3.5.1. Analíticos

BIOQUÍMICA SÉRICA GENERAL:

Las determinaciones de creatinina y calcio corregido se realizaron de manera automatizada en un ADVIA 2400 Chemistry System de la marca Siemens (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA) usando los reactivos suministrados por Siemens.

METABOLISMO FOSFOCÁLCICO:

- 25-hidroxivitamina D (25OHD): mediante un ensayo competitivo específico quimioluminiscente automatizado (Liaison XL, DiaSorin INC, Stillwater MN USA); Nuestro laboratorio cuenta con la certificación DEQAS (vitamin D External Quality Assessment Scheme) para este parámetro. La deficiencia de vitamina D se definió como niveles séricos de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml. El límite de detección de 25OHD en suero fue de 4ng/ml. El CV intraensayo fue <3% y el interensayo fue <8%.
- PTHi: mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en Auxois, France). Sensibilidad: 5 pg/ml. El ensayo utiliza 2 anticuerpos monoclonales específicos: uno contra el fragmento 39-84 y otro contra el fragmento aminoterminal 1-34. La reproducibilidad intraensayo es de 2,6 y la reproducibilidad interensayo de 5,8%. Normalidad en suero: <45 pg/ml.

3.5.2. Medición de la Masa ósea

DENSITOMETRÍA ÓSEA: se realizó mediante DXA (absorciometría radiológica de doble energía) con un densitómetro Hologic QDR 4500 (Waltham, MA) en columna lumbar y cadera (cuello de fémur y cadera total). La población de referencia que utiliza el software fue obtenida del estudio NHANES III. Los resultados se expresan en Densidad mineral ósea (DMO) en g/cm² y en índice T definido como la diferencia, expresada en DE, de la masa ósea del individuo respecto a la masa ósea de una población joven (20-40 años) del mismo sexo.

TBS (Trabecular bone score): índice numérico para estimar la microarquitectura ósea trabecular a partir de imágenes de DXA de columna lumbar (software informático TBS iNsight®). Valores de TBS $\leq 1,230$ se consideraron indicativos de microarquitectura degradada.

DMOv: se analizó con el software 3D-Shaper® (versión 2.7; Galgo Medical, Barcelona) en fémur proximal (componente cortical y trabecular).

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizó la distribución de las variables con el test de Kolmogorov-Smirnov para seleccionar las pruebas de análisis. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la T de Student o el test de Mann-Whitney y para variables cualitativas la prueba de Chi-cuadrado o el Test de Fisher. Se comparó el porcentaje de cambio de la DMO y DMOv en las pacientes con cáncer de mama mediante la T para datos emparejados. Para las pruebas de contraste de hipótesis, se consideró un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Todos los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 24 (Statistical Package for social Sciences, Chicago, IL, USA).

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos fueron anonimizados y tratados de un modo confidencial, tras haber leído y comprendido el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Se obtuvo además la autorización del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Cantabria (CEIm) para la realización del estudio. El certificado se encuentra en el anexo II de este trabajo.

4. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

La media de edad de las pacientes con cáncer de mama fue de 64 (10) años (rango 34-90 años). Se analizaron la prevalencia de algunos factores de riesgo de OP como son la menopausia y el hábito tabáquico. Estos valores se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características epidemiológicas de las pacientes con Cáncer de mama (n=81)

ANTECEDENTES PERSONALES	
- Menopausia al diagnóstico (n (%))	76 (94%)
- Edad de menopausia (Media (DE); rango)	49 (5); 25-61 años
- Consumo de Tabaco (n (%))	28 (35%)

Media (DE) o n (%)

Respecto a las características anatomopatológicas del cáncer de mama, el tipo histológico que predominó en estas pacientes fue el carcinoma ductal infiltrante (64%). En cuanto al fenotipo tumoral, destacó como más frecuente el fenotipo Luminal, que se relaciona con la expresión de receptores hormonales, en concreto, el 61% presentaron Luminal A y el 37% Luminal B. Estos datos se muestran en las tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 2. Clasificación histológica del Cáncer de mama

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA							
Infiltrante				No infiltrante			
76 (94%)				5 (6%)			
Ductal	Lobulillar	Micropapilar	Otros	Ductal	Lobulillar	Micropapilar	Otros
52 (68%)	13 (17%)	2 (3%)	9 (12%)	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)

n (%)

Tabla 3. Clasificación molecular del cáncer de mama

FENOTIPO DEL CÁNCER DE MAMA		
Luminal A	RE +, RP +/- HER2 - Ki67 bajo (<19%)	49 (61%)
Luminal B	RE +, RP +/- HER2 +/- Ki67 alto (>19%)	30 (37%)
HER2 +	RE -, RP - HER2 +	0 (0%)
Triple negativo	RE -, RP - HER2 -	2 (2%)

n (%)

Respecto al tratamiento oncológico, el 75% recibieron radioterapia, el 31% quimioterapia y el 97,5% de las pacientes con cáncer de mama recibieron hormonoterapia, 74 (94%) con inhibidores de la aromatasa, y 5 (6%) con tamoxifeno (tabla 4).

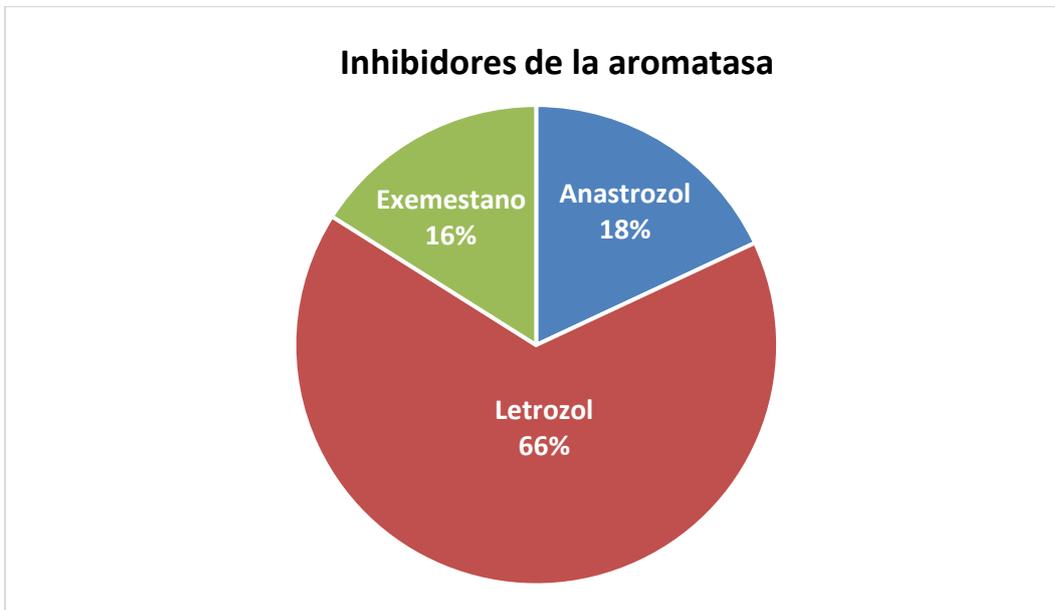
Tabla 4. Características de los tratamientos adyuvantes de las pacientes con ca. Mama

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA		
Radioterapia	61 (75%)	- Externa: 52 (85%) - Braquiterapia: 9 (15%)
Quimioterapia	25 (31%)	- Neoadyuvante: 14 (56%) - Adyuvante: 11 (44%)
Hormonoterapia	79 (97,5%)	- Inhibidores de la aromatasa: 74 (94%) - Tamoxifeno: 5 (6%)

n (%)

El IA más utilizado fue el letrozol en el 66%, anastrozol 18% y exemestano 16% (Figura 1).

Figura 1. Tipos de inhibidores de la aromatasa



Al analizar los antecedentes personales de OP en las pacientes, solo el 6% de las mujeres con cáncer de mama que iban a iniciar tratamiento con IA habían recibido un tratamiento previo para la OP (tabla 5).

Tabla 5. Antecedentes personales de osteoporosis en las pacientes con ca. mama

ANTECEDENTES OSTEOPORÓTICOS	
AP fractura osteoporótica	5 (6%) <u>TIPO DE FRACTURA:</u> Vértebra: 3 (60%) Cadera: 2 (40%)
Tratamiento OP previo al dx	5 (6%) <u>TIPO DE TRATAMIENTO:</u> Bifosfonatos: 4 (80%) Teripararida: 1 (20%)

n (%)

4.2. ANÁLISIS BASAL DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA RESPECTO A SU GRUPO CONTROL

Las 81 pacientes con cáncer de mama se compararon con un grupo control de 81 mujeres libres de patología oncológica de la Cohorte de Camargo, ajustadas por edad.

Al analizar las características epidemiológicas, se observó que en el momento del diagnóstico las pacientes con cáncer de mama tenían una mayor talla ($1,60 \pm 0,06$ m vs. $1,55 \pm 0,06$ m; $p=3,76 \times 10^{-7}$) y menor IMC que sus controles (27 ± 5 vs. 29 ± 4 ; $p=0,01$) (tabla 6).

Tabla 6. Características epidemiológicas de las pacientes con cáncer de mama y el grupo control.

	Ca.mama N=81	Controles N=81	p
Edad (años)	64 (9,9)	64 (9,5)	0,97
Peso (kg)	70 (12)	69 (10)	0,50
Talla (m)	1,60 (0,06)	1,55 (0,06)	$3,76 \times 10^{-7}$
IMC (Kg/m²)	27 (5)	29 (4)	0,01

Media (DE), T-Student

Respecto al hábito tabáquico, el 35% de las mujeres con cáncer de mama eran fumadoras, mientras que del grupo control sólo lo eran el 20% ($p=0,034$) (Tabla 7).

Tabla 7. Consumo de tabaco en ambos grupos.

	Ca.mama N=81	Controles N=81	p
Tabaco	28 (35%)	16 (20%)	0,034

n (%), Chi-cuadrado

4.2.1. Densidad mineral ósea al diagnóstico

En el momento del diagnóstico de cáncer de mama, es decir, antes de iniciar tratamiento con hormonoterapia, a las pacientes con cáncer de mama se les realizó una densitometría y en ella se obtuvieron los valores de índice T y DMO, además de analizar la prevalencia de osteoporosis y los valores del TBS.

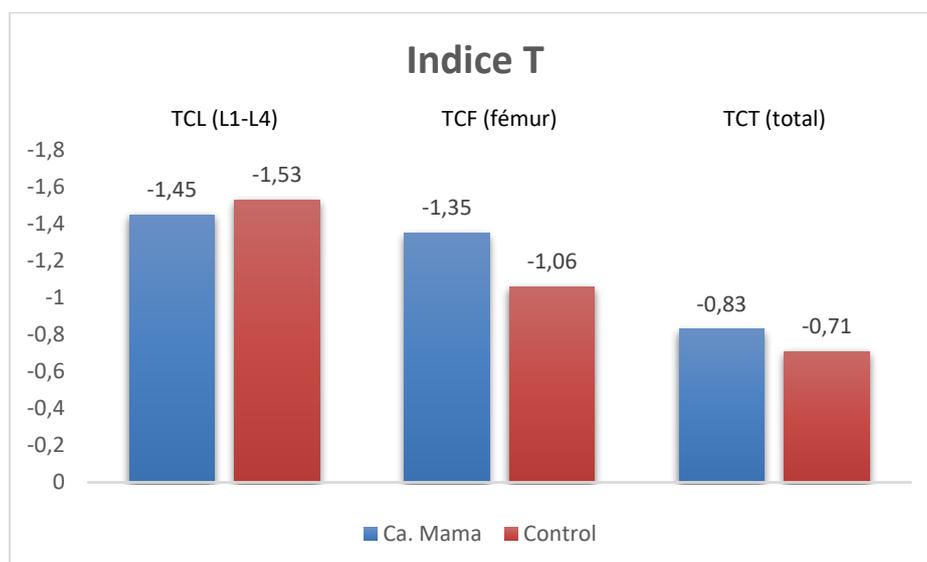
Las mujeres con cáncer de mama presentaron valores basales de masa ósea similar a la de sus controles en las tres localizaciones, siendo incluso ligeramente superiores en los valores de la **DMO de columna lumbar** (0,956 (0,164) g/cm² vs. 0,902 (0,135) g/cm²; p=0,02) y **cuello de fémur** (0,782 (0,144) g/cm² vs. 0,732 (0,111) g/cm²; p=0,01). (Tabla 8 y Figura 2).

Tabla 8. Valores de la densidad mineral ósea de ambos grupos (DXA).

	Ca. mama N=81	Controles N=81	p
TCL (L1-L4)	-1,45 (1,36)	-1,53 (1,29)	0,68
TCF (fémur)	-1,35 (0,97)	-1,06 (1,01)	0,07
TCT (total)	-0,83 (1,06)	-0,71 (0,99)	0,44
DMO L1-L4 (g/cm²)	0,956 (0,164)	0,902 (0,135)	0,02
DMO CF (g/cm²)	0,782 (0,144)	0,732 (0,111)	0,01
DMO CT (g/cm²)	0,879 (0,138)	0,856 (0,120)	0,26

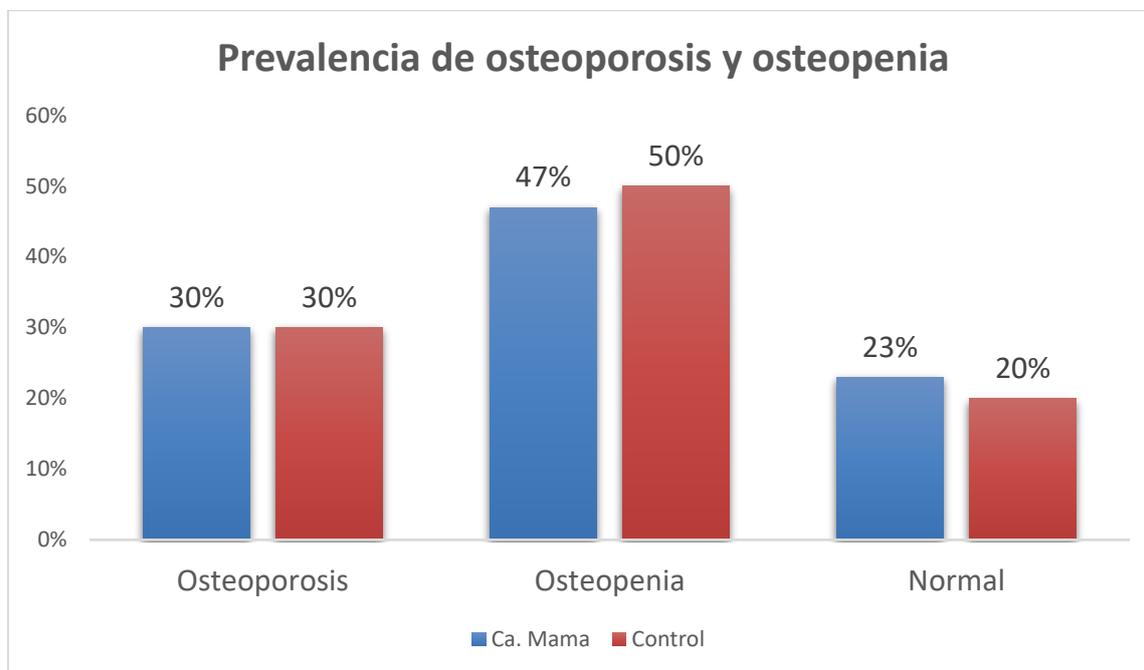
Media (DE), T-Student

Figura 2. Índice T de columna lumbar, cuello de fémur y cadera total de ambos grupos.



Respecto a la prevalencia de OP, las mujeres con cáncer de mama presentaron el 30% osteoporosis, 47% osteopenia y 23% valores normales. Similares porcentajes se obtuvieron en el grupo control con un 30%, 50% y 20%, respectivamente ($p=0,83$) (Figura 3).

Figura 3. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en ambos grupos.



$p=0,83$

Respecto al valor del **TBS** las mujeres con Ca. Mama presentaron una media **inferior** que sus controles 1220 (96) vs. 1328 (93) ($p = 9 \times 10^{-6}$) (Tabla 9).

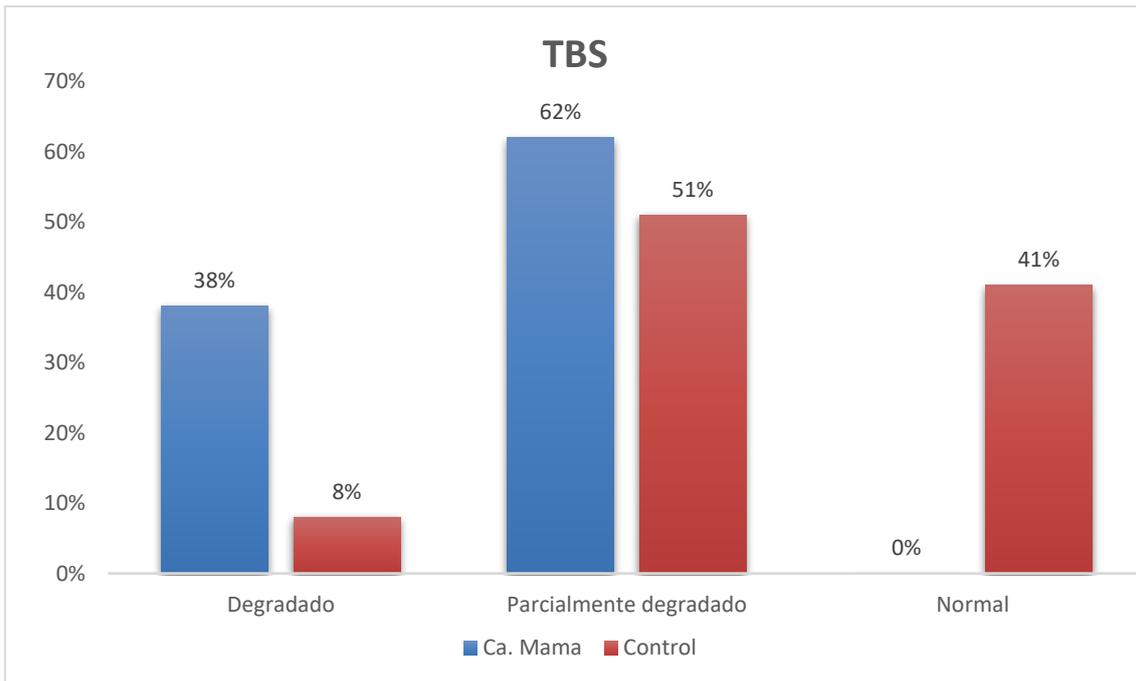
Tabla 9. TBS

	Ca.mama N=21	Controles N=80	p
TBS	1.220 (96)	1.328 (93)	9×10^{-6}

Media (DE); T-student

El estado de la microarquitectura trabecular se puede clasificar, según los valores obtenidos del TBS, en: degradado (≤ 1.200), parcialmente degradado (entre 1.200 y 1.350) y normal (> 1.350). El porcentaje de alteración de la microarquitectura del hueso trabecular fue mayor en las mujeres con Ca. Mama de manera estadísticamente significativa ($p=0,00004$) (Figura 4).

Figura 4. TBS en ambos grupos.



p=0,00004

Analizamos también los valores obtenidos de la DXA 3D, viendo que no había diferencias estadísticamente significativas en los valores de DMO cortical en ambos grupos. Sin embargo, los valores de la **DMOv trabecular** fueron **inferiores** en las mujeres con cáncer de mama (p=0,0002). Por lo tanto, las mujeres con ca. Mama partían un estado de la microarquitectura trabecular más deteriorada que el grupo control (tabla 10).

Tabla 10. DXA 3D

	Ca. mama	Controles	p
Cortical sBMD	147 (27)	154 (22)	0,18
Trabecular vBMD	136 (38)	174 (43)	0,0002

Media (DE), T-student

4.2.2. Determinaciones analíticas

Analizamos parámetros analíticos de metabolismo óseo, siendo la media de 25(OH)D y PTH similares en ambos grupos ($p > 0,05$) (tabla 11).

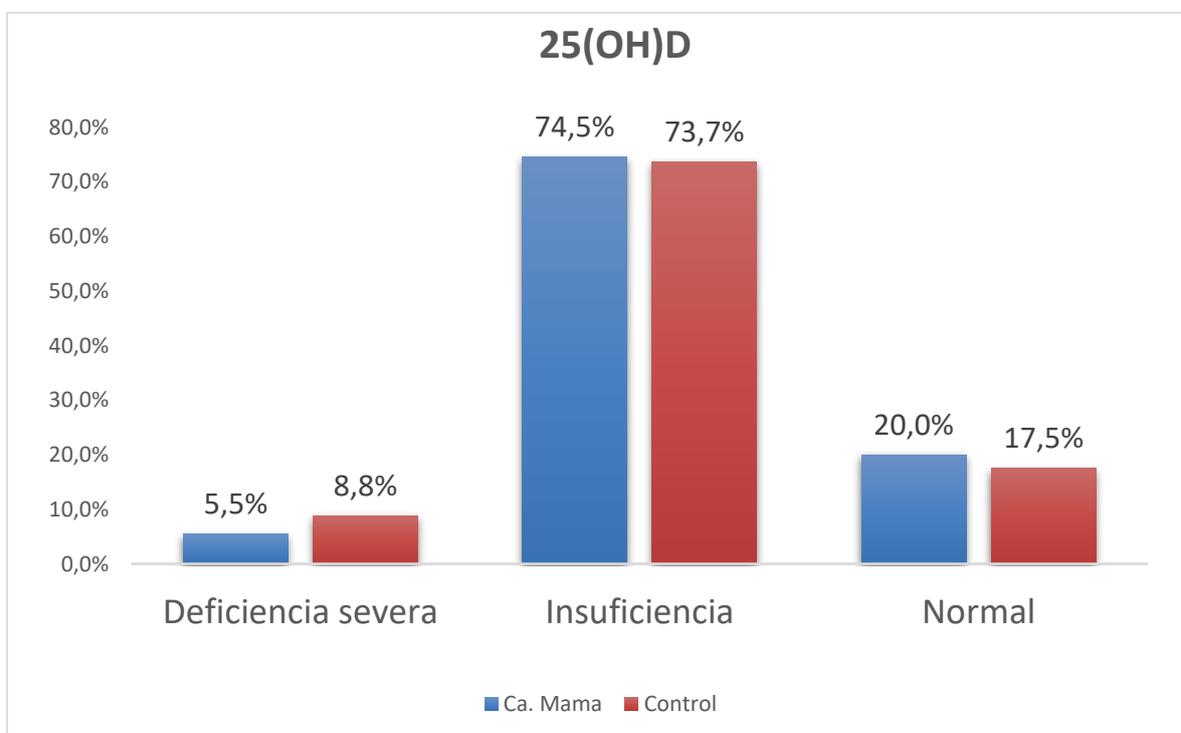
Tabla 11. PTH y Vitamina D

	Ca.mama	Controles	p
PTH (pg/ml)	61,6 (41,8)	52,4 (19,1)	0,09
25(OH)D (ng/ml)	23,8 (14,2)	23,1 (8,6)	0,71
Creatinina (mg/dl)	0,69 (0,15)	0,95 (0,18)	1.9×10^{-18}
Calcio corregido (mg/dl)	9,1 (0,4)	9,7 (0,3)	7.6×10^{-21}

Media (DE), T-Student

Respecto al grado de hipovitaminosis D, tanto las pacientes con cáncer de mama como las del grupo control, presentaban un predominio de insuficiencia de 25(OH)D (figura 5).

Figura 5. Grado de hipovitaminosis. Deficiencia severa (< 10 ng/ml), Insuficiencia (10-30 ng/ml), Normal (> 30 ng/ml).

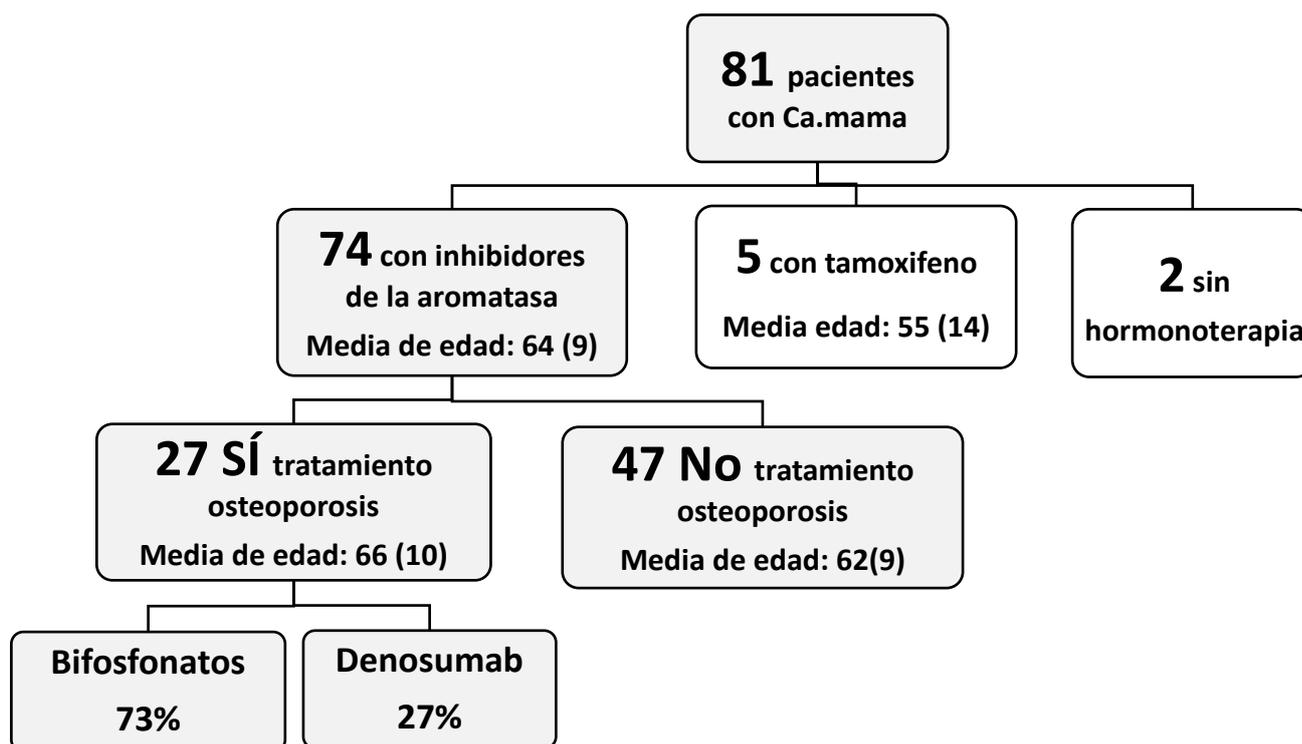


p=0,77

4.3. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON IA

De las 81 pacientes con cáncer de mama, 74 pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de la aromatasas, 5 con tamoxifeno y 2 no recibieron hormonoterapia. De las 74 pacientes, 27 (36,5%) iniciaron tratamiento para la OP y 47 (63,5%) no. El esquema se muestra en la figura 6.

Figura 6. Esquema tratamiento



En el seguimiento se les realizó a todas una densitometría a los 27 (8) meses en las mujeres que iniciaron tratamiento para la OP y 26 (10) meses en las que no iniciaron ($p=0,65$). En el momento de la 2ª DXA las pacientes llevaban una media de 27 (10) meses con IA y 26 (17) meses con tratamiento OP.

Las pacientes con IA tratadas para la OP mostraron una ganancia de masa ósea en la CL, con un incremento del índice T del **13,6%**, pasando de -2,43 (0,99) a -2,10 (0,96); $p=0,02$. Mientras que los valores en cadera se mantienen estables: TCF (-1,85 (0,88) vs. -1,94 (0,87); $p=0,24$) y TCT (-1,48 (0,81) vs. -1,35 (0,89); $p=0,15$).

Las pacientes con IA no tratadas para la OP presentan un discreto descenso no significativo del índice T de CL que pasa de -0,77 (1,24) a -0,90 (1,07); $p=0,14$; siendo esta pérdida significativa en la cadera, tanto en TCF (-0,93 (0,97) vs. -1,22 (0,85); $p=0,001$) como en TCT (-0,33 (1,05) vs. -0,58 (0,94); $p=0,003$). Estos datos se muestran en la tabla 12 y están representados en las figuras 7, 8, 9 y 10.

Tabla 12. Evolución de la DMO (DXA) en pacientes con cáncer de mama e IA tratadas y no tratadas para la OP.

<u>DXA</u>	1ª DETERMINACIÓN	2ª DETERMINACIÓN	
Ca. Mama tratada OP			
-TCL	-2,43 (0,99)	-2,10 (0,96)	% cambio: + 13,6 % p=0,02
-TCF	-1,85 (0,88)	-1,94 (0,87)	% cambio: - 4,9% p=0,24
-TCT	-1,48 (0,81)	-1,35 (0,89)	% cambio: + 8,8% p=0,15
-TBS (N=6)	1.175 (96)	969 (483)	% cambio: - 1,87% p=0,323
Ca. Mama no tratada OP			
-TCL	-0,77 (1,24)	-0,90 (1,07)	% cambio: - 16,9% p=0,14
-TCF	-0,93 (0,97)	-1,22 (0,85)	% cambio: - 31,2% p=0,001
-TCT	-0,33 (1,05)	-0,58 (0,94)	% cambio: - 75,8% p=0,003
-TBS (N=11)	1.238 (100)	1.219 (87)	% cambio: - 1,5% p=0,398

Media (DE), T para datos emparejados

Figura 7. Evolución índice T de columna lumbar

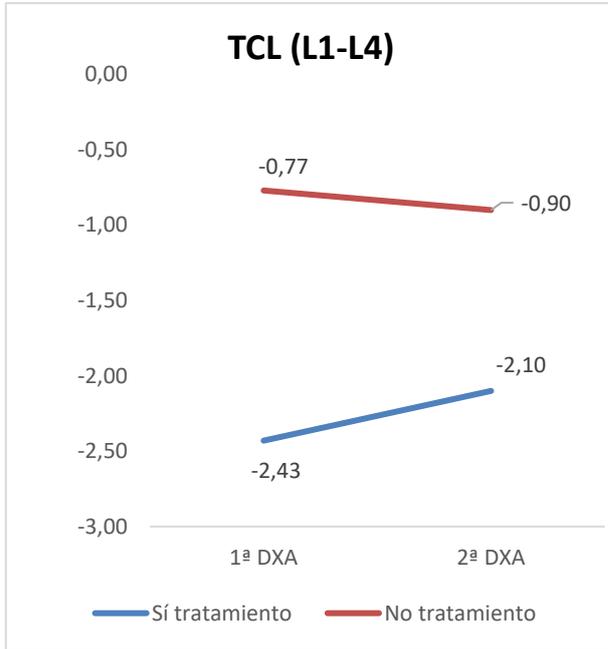


Figura 8. Evolución índice T de cuello de fémur

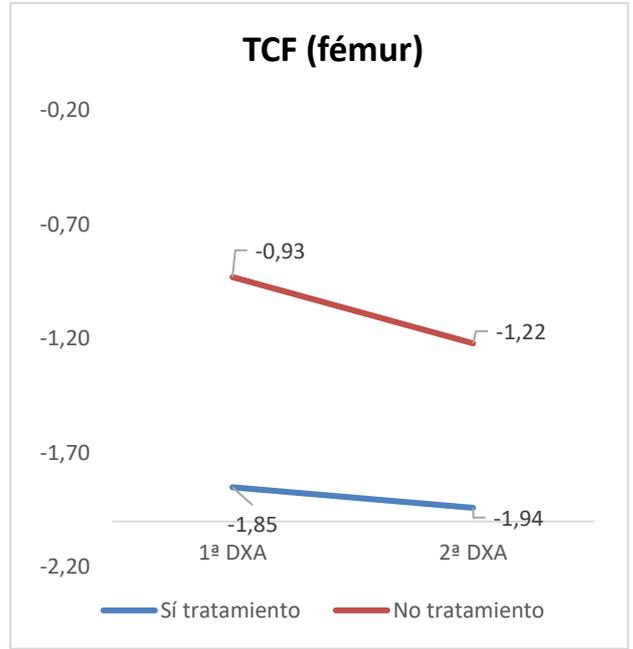


Figura 9. Evolución índice T de cadera total

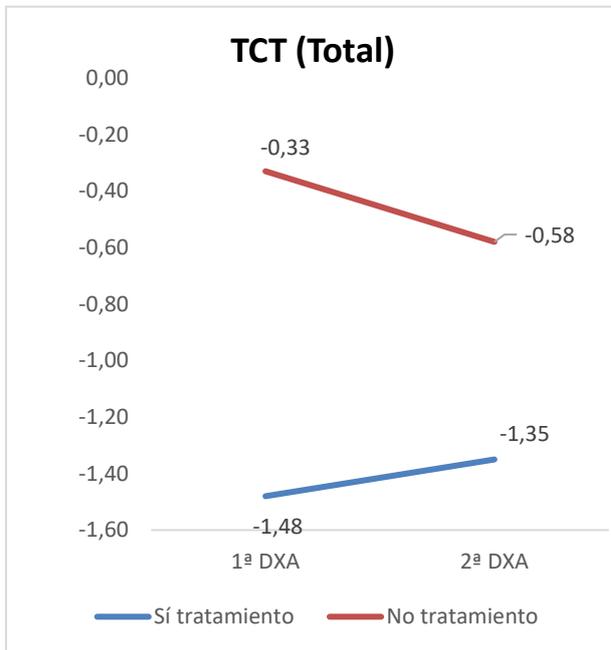
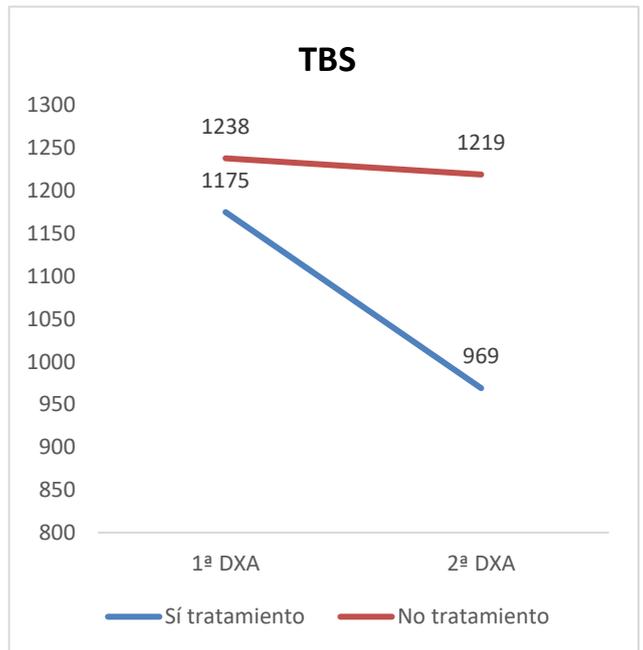


Figura 10. Evolución TBS



Dentro del grupo de las pacientes con tratamiento OP, se le hizo una 3ª DXA a los 17 (6) meses a 3 pacientes, en las que se observó un incremento del índice T en CL y CF y se mantuvo estable en CT. Mejoró también el TBS. Estos datos al ser en una muestra tan pequeña no fueron estadísticamente significativos, pero pueden ser interesantes a la hora de valorar la tendencia de esta evolución. Se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Evolución 3ª DXA en pacientes con cáncer de mama con tratamiento para la OP.

	2ª DXA	3ª DXA	p
TCL	-2,8 (0,6)	-2,4 (0,8)	0,12
TCF	-1,3 (0,5)	-1,2 (0,4)	0,529
TCT	-0,8 (0,9)	-0,8 (0,7)	1
TBS	768 (665)	1.179 (95)	0,184

Media (DE), T PARA DATOS EMPAREJADOS

En el grupo de las pacientes sin tratamiento OP, se le hizo una 3ª DXA a los 17 (7) meses a 2 pacientes, en las que se observó un descenso del índice T en CL, CF y CT. Empeoró también el TBS. Estos datos tampoco fueron estadísticamente significativos. Se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Evolución 3ª DXA en pacientes con cáncer de mama sin tratamiento para la OP.

	2ª DXA	3ª DXA	p
TCL	-1,7 (0,6)	-1,8 (0,8)	0,705
TCF	-1,6 (0,6)	-1,8 (0,4)	0,500
TCT	-1,4 (0,4)	-1,5 (0,1)	0,705
TBS	1.333 (23)	1.331 (49)	0,08

Media (DE), T PARA DATOS EMPAREJADOS

La incidencia de fracturas durante el seguimiento de estas pacientes se muestra en la tabla 15. Antes del tratamiento había diferencias significativas entre el grupo tratado y no tratado ($p=0,018$), mientras que después del tratamiento, ambos grupos tuvieron resultados similares ($p=0,260$).

Tabla 15. Fracturas osteoporóticas en las pacientes tratadas y no tratadas para OP antes y después del dx de cáncer de mama.

	Ca. mama tratada OP (N=27)	Ca. mama no tratada OP (N=47)	p
AP FX osteoporótica antes del dx	3 (11%) <u>TIPO DE FRACTURA:</u> Vértebra: 2 (67%) Cadera: 1 (33%)	0 (0%)	0,018
FX osteoporótica nueva durante el seguimiento	2 (8%) <u>TIPO DE FRACTURA:</u> Vértebra: 1 (50%) Peroné: 1 (50%)	1 (2%) <u>TIPO DE FRACTURA:</u> Húmero: 1 (100%)	0,260

n (%), Chi-cuadrado

4.4. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON TAMOXIFENO

Las 5 pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno presentaron un discreto descenso del índice T, pero no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$). Los valores se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Evolución del índice T en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.

	1ª DETERMINACIÓN	2ª DETERMINACIÓN	
<u>DXA</u>			
-TCL	-2,08 (1,39)	-1,94 (0,88)	% cambio: + 6,7 % p=0,77
-TCF	-1,74 (0,68)	-1,76 (0,63)	% cambio: - 1,1% p=0,93
-TCT	-1,40 (0,83)	-1,56 (0,71)	% cambio: - 11,4% p=0,58

Media (DE), T para datos emparejados

5. DISCUSIÓN

Los inhibidores de la aromatasa han demostrado ser muy eficaces en el aumento de la supervivencia del cáncer de mama y en la disminución de las recurrencias. Sin embargo, se han asociado a una importante pérdida de densidad mineral ósea, empeorando la calidad de vida y aumentando el riesgo de fracturas [8].

En este estudio hemos querido analizar la evolución de la DMO en 81 pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa valorando el efecto del tratamiento para la osteoporosis.

Comparación cáncer de mama-grupo control

Se comparó a las pacientes con cáncer de mama con un grupo control de mujeres sanas ajustadas por la edad de la Cohorte de Camargo observando que las pacientes con cáncer de mama partían de unos valores basales de masa ósea (índices T en CL, CF y CT) similares a la de sus controles e incluso ligeramente superiores en valores de DMO g/cm² en columna lumbar (0,956 ±0,164 g/cm² vs. 0,902 ±0,135 g/cm²; p=0,02) y cuello de fémur (0,782 ±0,144 g/cm² vs. 0,732 ±0,111 g/cm²; p=0,01).

En el momento del diagnóstico de cáncer de mama la prevalencia de OP fue del 30% en ambos grupos, el 47% de las mujeres con cáncer de mama presentaban osteopenia frente al 50% en el grupo control. El restante, 23% en las mujeres con cáncer de mama y 20% en el grupo control, presentaban valores normales.

Un estudio prospectivo del Hospital del Mar de Barcelona que analizó la evolución de 343 mujeres con cáncer de mama encuentra una prevalencia de OP similar a la nuestra en el momento del diagnóstico (22,2% osteoporosis, 60,1% osteopenia y 17,7% valores normales) [22]. Sin embargo, esta prevalencia varía en otros estudios como en el realizado por el departamento de oncología de la universidad de Kocaeli que analizó a 45 mujeres con cáncer de mama y observó que inicialmente (antes de recibir IA) el 57,8% de las mujeres presentaban valores compatibles con osteopenia, mientras que el 42,4% presentaban valores normales [11]. Otro trabajo prospectivo llevado a cabo en China en 131 mujeres con cáncer de mama encuentra una masa ósea reducida en el 52% y una masa ósea normal en el momento del diagnóstico del 48% [13]. Por lo tanto, en otros estudios es más frecuente que las mujeres partan de un estado más favorable de masa ósea.

Un hallazgo interesante en nuestro estudio fue el análisis con TBS y DXA-3D en estas pacientes ya que el primero analiza la microarquitectura del hueso y el segundo la DMO volumétrica. Las mujeres con cáncer de mama presentaron valores inferiores de TBS (1.220 ±96 vs. 1.328±93; p=0,000009) con un patrón degradado (≤ 1.200) en el 38% frente al 8% en el grupo control. Otros estudios han analizado los valores de TBS en pacientes con cáncer de mama, como en el estudio llevado a cabo en el Hospital Universitario de Messina en Italia, en el que se comparó a 60 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento con IA frente a un grupo control de 42 mujeres postmenopáusicas sanas de la misma edad, observando que, basalmente las mujeres con cáncer de mama partían de un valor de TBS similar al grupo control de 1.310 vs. 1.315 (p>0,05) [23], por lo que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, a diferencia de nuestras

pacientes que presentaban unos valores inferiores al grupo control. Otro estudio llevado a cabo en el Hospital de la Universidad Nacional de Seúl en 321 mujeres con IA sin tratamiento para la OP encuentra una media de valores de TBS basal mayores que en nuestro trabajo (1.323 ± 97) [24].

Respecto a los valores de la DXA-3D encontramos que las mujeres con cáncer de mama tuvieron una DMOv trabecular menor (136 ± 38 vs. 174 ± 43 ; $p=0,0002$). No hemos encontrado estudios que analicen con DXA-3D a las mujeres con cáncer de mama.

En nuestro trabajo analizamos también el grado de hipovitaminosis D en las mujeres con cáncer de mama (5,5% <10 ng/ml y 74,5% entre 10-30 ng/ml) con prevalencias muy similares a la de los controles. En otras cohortes la deficiencia de vitamina D es del 18,5% (<10 ng/ml) y 89,1% (<30 ng/ml) en estas pacientes [22].

Evolución de la masa ósea en pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa

Analizamos la evolución de la DMO (media de 27 ± 8 meses) en las mujeres con IA que requirieron tratamiento para la OP con antirresortivos (36,5% cumplían criterios según las guías clínicas) [15] y en las que no lo requirieron. Observamos que las mujeres con IA y tratamiento para la OP tenían una ganancia significativa de la DMO en la CL (incremento del índice T del 13,6%), mientras que sus valores en cadera (CF y CT) se mantenían estables. Sin embargo, las mujeres con IA que no recibieron tratamiento para la OP presentaron un descenso significativo de la DMO en CF y CT (descenso del índice T -31,2% y -75,8%, respectivamente).

Nuestros datos coinciden con otros estudios que describen una ganancia de DMO en las mujeres con IA tratadas para la OP y una pérdida de DMO en las no tratadas [20] [11] [12] [13]. En la cohorte de Barcelona vieron que las tratadas con bisfosfonatos aumentaron su DMO en CL + 3,39% ($p = 0,005$), en CF +3,17% ($p < 0,003$) y en CT +3,89% ($p < 0,001$), mientras que las no tratadas redujeron la DMO significativamente en CL -2,62% ($p < 0,001$), CF -3,42% ($p < 0,001$) y CT -2,53% ($p < 0,001$) [20]. En el estudio de la universidad de Kocaeli se observó que, a los seis meses de empezar el tratamiento con IA, los valores de DMO lumbar e índice T de las pacientes había disminuido de manera significativa, DMO lumbar de 1,011 a 0,947 e índice T de -0,71 a -1,06 ($p < 0,01$) respecto a sus niveles basales [11]. En otro estudio en el que participaron 1.692 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama invasivo no metastásico entre 2.002 y 2.012 del fondo de salud de "Leumit" se observó que el 18,4% desarrollaron osteoporosis durante una mediana de seguimiento de 5 años [12]. En un estudio prospectivo llevado a cabo en China analizó la DMO de 131 pacientes con una mediana de seguimiento de 43,7 meses y se observó un descenso de la DMO tanto de CF, CT como de CL a medida que pasaban los años, pero en especial durante el primer año, siendo la columna la zona más afectada (2,3%, 2,4% y 3,9% respectivamente) [13]. Por último, en el estudio llevado a cabo en el Hospital Universitario de Messina en Italia, en el que se analizó a 60 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento con IA se observó que, a los 18 meses, presentaron un descenso de la DMO en CL de -2,94% y -2,5% en CF ($p < 0,01$) en las mujeres con cáncer de mama [23]. En estos trabajos se describe una disminución de la DMO en la columna lumbar y cadera siendo la primera la localización

más afectada [11] [13] [23]. En nuestro trabajo el descenso de la DMO fue más acusado en la cadera que en la columna en las pacientes que no recibieron tratamiento para la OP, mientras que las tratadas se beneficiaron más en la columna lumbar (+13,6%) que en la cadera con unos valores además de TBS estables. Pocos trabajos analizan TBS en pacientes con cáncer de mama. Un estudio del Hospital Universitario de Messina en Italia que analizó 60 mujeres con IA sin tratamiento para la OP observó un descenso del TBS de 1.310 a 1.298 ($p < 0,0001$) que supuso una pérdida de -2,2% [23]. En otro estudio llevado a cabo en el Hospital de la Universidad Nacional de Seúl entre enero de 2006 y diciembre de 2013, que analizó a 321 mujeres con IA sin tratamiento para la OP, se observó que a los 5 años se había producido un descenso estadísticamente significativo del TBS de -2,12% [24]. Por último, en un estudio llevado a cabo en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center se analizaron 100 mujeres con IA que, tras 21 meses, se observó un descenso de - 0,5% ($p > 0,05$) no estadísticamente significativo del TBS [25], similar a los datos obtenidos en nuestro estudio.

Nuestro estudio tiene limitaciones en cuanto al tamaño y duración del seguimiento, realizando un análisis descriptivo de la práctica clínica en las mujeres con cáncer de mama, sin embargo, comparamos sus datos con los de un grupo control, analizando aspectos clínicos, densitométricos y de DMOv no realizada hasta el momento en estas mujeres.

En conclusión, en nuestro estudio las pacientes con cáncer de mama parten de una salud ósea similar a las mujeres de la población general. Sin embargo, el tratamiento con IA les ocasiona una pérdida de masa ósea que parece atenuarse en aquellas que reciben tratamiento para la osteoporosis.

6. CONCLUSIONES

- Las mujeres con cáncer de mama parten de una DMO similar a la de la población general, sin embargo, parecen tener cierta afectación del componente trabecular en los estudios del TBS y DMOv.
- Las mujeres con inhibidores de la aromatasa sin tratamiento para la osteoporosis presentan una pérdida de DMO en la cadera, que no se objetiva en el grupo de mujeres que reciben tratamiento para la osteoporosis, llegando incluso a tener una cierta ganancia de la DMO en columna lumbar.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Shapiro, C. L. (2020). Osteoporosis: A long-term and late-effect of breast cancer treatments. *Cancers*, 12(11), 1-17. <https://doi.org/10.3390/cancers12113094>
- [2] Nogués I Solán, X. (2006). Inhibidores de la aromatasa y osteoporosis. *Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas*, 15(3), 55-56. [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(06\)75264-3](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(06)75264-3)
- [3] Castañeda, S., Casas, A., González-del-Alba, A., Martínez-Díaz-Guerra, G., Nogués, X., Ojeda Thies, C., Torregrosa Suau, Ó., & Rodríguez-Lescure, Á. (2022). Bone loss induced by cancer treatments in breast and prostate cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*, 24(11), 2090-2106. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02872-1>
- [4] Ramin, C., May, B. J., Roden, R. B. S., Orellana, M. M., Hogan, B. C., McCullough, M. S., Petry, D., Armstrong, D. K., & Visvanathan, K. (2018). Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study. *Breast cancer research: BCR*, 20(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1061-4>
- [5] Khan, N., Mant, D., Carpenter, L. et al. (2011). Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer* 105 (Suppl 1), S29–S37. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.420>
- [6] Kim, S. H., Cho, Y. U., Kim, S. J., & Han, M. S. (2019). Changes in Bone Mineral Density in Women With Breast Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cancer nursing*, 42(2), 164–172. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000586>
- [7] Muhammad, A., Bello S., Malami, i., Forcados, G.E., Erukainure, O.L., Sani, H., Abubakar, I.B. (2018). Postmenopausal osteoporosis and breast cancer: The biochemical links and beneficial effects of functional foods, *Biomedicine & Pharmacotherapy*. ISSN 0753-3322. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.018>
- [8] González Espinoza, I. R., Villarreal Garza, C., Juárez León, O. A., Adel Álvarez, L. A., Cruz López, J. C., & Téllez Bernal, E. (2015). Hormonal receptor positive breast cancer: Adjuvant treatment, first line in metastatic cancer and new strategies (mTOR inhibition). En *Gaceta Mexicana de Oncología* (Vol. 14, Número 5, pp. 277-292). Masson-Doyma Mexico, S.A. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.001>
- [9] Mozo A., Ramos P. (2022). Guía clínica de cáncer de mama. Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital Universitario de A Coruña. Servicio Galego de Saúde. A Coruña. España. Guía clínica de Cáncer de mama - Fisterra (csinet.es)
- [10] Hadji P. (2009). Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 69(1), 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.07.013>
- [11] Erbağ, G., Uygun, K., Binnetoğlu, E., Korkmaz, A. N., Aşık, M., Şen, H., Güneş, F., Eroğlu, M., Gökmen, F., & Temiz, S. (2015). Aromatase inhibitor treatment for breast cancer: short-

term effect on bone health. *Contemporary oncology* (Poznan, Poland), 19(5), 374–377. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.45305>

[12] Hamood, R., Hamood, H., Merhasin, I., & Keinan-Boker, L. (2019). Hormone therapy and osteoporosis in breast cancer survivors: assessment of risk and adherence to screening recommendations. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 30(1), 187–200. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4758-4>

[13] Sun, J., Wang, Q., Wang, L., Gui, L., Li, Q., Luo, Y., Zhang, S., & Zhang, P. (2020). A prospective study of bone loss in early stage postmenopausal breast cancer treated with aromatase inhibitors. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, 42(5), 403–407. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-112152-20191112-00728>

[14] Rachner, T. D., Coleman, R., Hadji, P., & Hofbauer, L. C. (2018). Bone health during endocrine therapy for cancer. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 6(11), 901–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30047-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30047-0)

[15] Trémollières, F. A., Ceausu, I., Depypere, H., Lambrinoudaki, I., Mueck, A., Pérez-López, F. R., van der Schouw, Y. T., Senturk, L. M., Simoncini, T., Stevenson, J. C., Stute, P., & Rees, M. (2017). Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas*, 95, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.10.007>

[16] Atanes-Bonome, P., Atanes-Bonome, A., Ríos-Lage, P., & Atanes-Sandoval, A. D. (2014). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Semergen*, 40(3), 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2013.05.005>

[17] Deeks E. D. (2018). Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs & aging*, 35(2), 163–173. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0525-7>

[18] Bassatne, A., Bou Khalil, A., Chakhtoura, M., Arabi, A., Van Poznak, C., & El-Hajj Fuleihan, G. (2022). Effect of antiresorptive therapy on aromatase inhibitor induced bone loss in postmenopausal women with early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism: clinical and experimental*, 128, 154962. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154962>

[19] Pineda-Moncusí, M., Garcia-Giralt, N., Diez-Perez, A., Servitja, S., Tusquets, I., Prieto-Alhambra, D., & Nogués, X. (2020). Increased Fracture Risk in Women Treated With Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen: Beneficial Effect of Bisphosphonates. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 35(2), 291–297. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3886>

[20] Pineda-Moncusí, M., Servitja, S., Casamayor, G., Cos, M. L., Rial, A., Rodriguez-Morera, J., Tusquets, I., Diez-Perez, A., Garcia-Giralt, N., & Nogués, X. (2018). Bone health evaluation one year after aromatase inhibitors completion. *Bone*, 117, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.010>

- [21] Miyashita, H., Satoi, S., Kuno, T., Cruz, C., Malamud, S., & Kim, S. M. (2020). Bone modifying agents for bone loss in patients with aromatase inhibitor as adjuvant treatment for breast cancer; insights from a network meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 181(2), 279–289. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05640-3>
- [22] Servitja, S., Nogués, X., Prieto-Alhambra, D., Martínez-García, M., Garrigós, L., Peña, M. J., de Ramon, M., Díez-Pérez, A., Albanell, J., & Tusquets, I. (2012). Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 21(1), 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.09.001>
- [23] Catalano, A., Gaudio, A., Agostino, R. M., Morabito, N., Bellone, F., & Lasco, A. (2019). Trabecular bone score and quantitative ultrasound measurements in the assessment of bone health in breast cancer survivors assuming aromatase inhibitors. *Journal of endocrinological investigation*, 42(11), 1337–1343. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01063-0>
- [24] Hong, A. R., Kim, J. H., Lee, K. H., Kim, T. Y., Im, S. A., Kim, T. Y., Moon, H. G., Han, W. S., Noh, D. Y., Kim, S. W., & Shin, C. S. (2017). Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(4), 1413–1422. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3899-6>
- [25] Mariotti, V., Page, D. B., Davydov, O., Hans, D., Hudis, C. A., Patil, S., Kunte, S., Girotra, M., Farooki, A., & Fornier, M. N. (2016). Assessing fracture risk in early stage breast cancer patients treated with aromatase-inhibitors: An enhanced screening approach incorporating trabecular bone score. *Journal of bone oncology*, 7, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2016.10.004>

8. AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Valero, directora de este Trabajo de Fin de Grado, por su enorme ayuda, implicación y disponibilidad. Desde el primer momento estuvo pendiente de mí, transmitiéndome tranquilidad y cercanía. Me siento muy agradecida por todo lo que he aprendido con ella y espero en el futuro llegar a ser al menos la mitad de buena profesional de lo que es ella.

Al Dr. Jimeno, codirector de este Trabajo de Fin de Grado, por sus consejos, correcciones y disponibilidad.

A mis padres, por ser mi ejemplo a seguir, siempre esforzándose para darme una buena educación y solo esperando a cambio que sea feliz. Gracias por apoyarme en todas las decisiones de mi vida, sin vosotros nada de esto habría sido posible.

A mi hermana, mi tía y mi pareja por vuestro apoyo incondicional y vuestra paciencia.

A mi abuela, que siempre confió en mí y sé que estaría muy orgullosa de mí.

- Tipo: 1 (Externa) 2 (Braquiterapia)
- Duración del tto (meses):
- Diagnóstico anatomopatológico del cáncer de mama:
 - T. invasivo: 1 (Invasivo) 2 (No invasivo)
 - T. histológico: 1 (Ductal) 2 (Lobulillar) 3 (Micropapilar) 4 (Otros)

VALORES ANALÍTICOS

	1ª determinación Fecha:	2ª determinación Fecha:
Creatinina	mg/dl	mg/dl
25(OH)D	ng/ml	ng/ml
PTH	pg/ml	pg/ml
Calcio corregido	mg/dl	mg/dl
Magnesio	mg/dL	mg/dL
Fósforo	mg/dL	mg/dL
TSH	mUI/L	mUI/L

RESULTADOS DXA (gr/cm2)

*DMO con 3 decimales, T con 2 decimales, TBS con 3 decimales.

	1ª DXA Fecha:	2ª DXA Fecha:	3ª DXA Fecha:
TCL (L1-L4)			
DMO (L1-L4)	g/cm2	g/cm2	g/cm2
TCF (fémur)			
DMO CF (fémur)	g/cm2	g/cm2	g/cm2
TCT (total)			
DMO CT (total)	g/cm2	g/cm2	g/cm2
TBS			

DXA 3D (gr/cm3)

*DXA 3D con 3 decimales.

	1ª DXA Fecha:	2ª DXA Fecha:	3ª DXA Fecha:
DMO volumen trabecular	g/cm3	g/cm3	g/cm3
SBMD cortical	g/cm3	g/cm3	g/cm3

FRAX

<u>Riesgo de fractura durante 10 años</u>	1ª FRAX Fecha:	2ª FRAX Fecha:	3ª FRAX Fecha:
Fractura OP grave	%	%	%
Fractura de cadera	%	%	%

9.2. ANEXO II- AUTORIZACIÓN POR EL CEIM



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretaria del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la Investigadora Principal del estudio:

TÍTULO: Estudio de la densidad ósea volumétrica con DXA 3D en mujeres con cáncer de mama.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2022.341)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigadora principal la Dra. **LUCIA AVELLEIRA VILLEGAS**

Como queda reflejado en el Acta: **19/2022 de 16/12/2022**

Lo que firmo en Santander,

SOLANAS GUERRERO
TOMASA CONCEPCION
16/12/2022

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm