

D. JOSÉ LUIS CUADROS LÓPEZ, PROFESOR TITULAR DE FACULTAD DEL DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

NOTIFICA:

Que Encarnación Carmona Sánchez, Licenciada en Medicina y Cirugía y Especialista en Obstetricia y Ginecología, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de TESIS DOCTORAL cuyo título es: “EFECTO DE LA THS SOBRE LA MAMA: VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS MAMOGRAFICOS”. El trabajo quedó finalizado con máximo aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para la obtención del grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada, Septiembre de 2011

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "M. Cuadros López". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.

DÑA. ROSA MARÍA SABATEL LÓPEZ, PROFESORA TITULAR DE FACULTAD DEL DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

NOTIFICA:

Que Encarnación Carmona Sánchez, Licenciada en Medicina y Cirugía y Especialista en Obstetricia y Ginecología, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de TESIS DOCTORAL cuyo título es: “EFECTO DE LA THS SOBRE LA MAMA: VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS MAMOGRAFICOS”. El trabajo quedó finalizado con máximo aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para la obtención del grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada, Septiembre de 2011

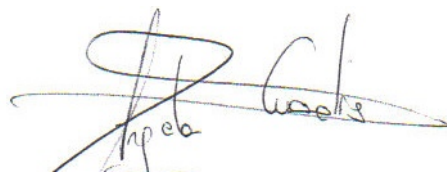
A handwritten signature in blue ink, reading "Rosa M. Sabatel", enclosed within a blue oval-shaped scribble.

DÑA. ÁNGELA MARÍA CUADROS CELORRIO, DOCTORA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

NOTIFICA:

Que Encarnación Carmona Sánchez, Licenciada en Medicina y Cirugía y Especialista en Obstetricia y Ginecología, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de TESIS DOCTORAL cuyo título es: “EFECTO DE LA THS SOBRE LA MAMA: VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS MAMOGRÁFICOS”. El trabajo quedó finalizado con máximo aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para la obtención del grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada, Septiembre de 2011

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ángela Cuadros Celorio', with a large, stylized flourish above the name.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**EFECTO DE LA THS SOBRE LA MAMA:
VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS
MAMOGRÁFICOS**

TESIS DOCTORAL

Encarnación Carmona Sánchez

Septiembre 2011

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Encarnación Carmona Sánchez
D.L.: GR 2328-2012
ISBN: 978-84-9028-215-1

AGRADECIMIENTOS

Agradecerle al Profesor José Luis Cuadros López, Director de esta tesis doctoral, su entera disponibilidad, su amistad y el haberme transmitido valores como la constancia y la ilusión por el trabajo.

Mi mas profundo agradecimiento al Dr. Andrés Bosquet Daza, Radiólogo del Hospital Clínico San Cecilio, que con su ayuda amable y desinteresada ha hecho posible este trabajo.

También agradecerle a Amanda Rocío González, miembro de FIBAO (Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental) su importante colaboración y su buen humor .

Quiero dar las gracias a la Dra. Fátima Amaya por haberme involucrado en este proyecto. A mis suegros y a mis padres por haberme animado y ayudado enormemente en estos años. A Conchi y a mi cuñado Oscar por haber aportado su granito de arena. A mi hermana Eli por escucharme siempre que lo he necesitado. A mi hijo Antonio por todo el tiempo que le he robado y a mi hija Carmen por haberme dado con su nacimiento el impulso final para terminar este trabajo. Y especialmente le doy las gracias a mi marido, Antonio, por su ayuda y su apoyo incondicional en todo lo que hago.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN

1.Concepto de menopausia	
1.1.Evolución histórica del concepto.....	15
1.2.Definiciones.....	16
1.3.Síndrome climatérico.....	17
2.Tratamiento hormonal	
2.1.Estrógenos.....	20
2.2.Gestágenos.....	22
2.3.Pautas de tratamiento combinado estrógeno-progestágeno.....	24
2.4.Tibolona.....	25
3.Mama y menopausia	
3.1.Involución mamaria postmenopáusica.....	27
3.2.Acción de las hormonas ováricas sobre la mama.....	27
3.3.Factores de riesgo para el cáncer de mama.....	29
3.4.Incidencia cáncer de mama.....	34
3.5.Mamografía y detección precoz del cáncer de mama.....	35
3.5.1.Programas de cribado de cáncer de mama.....	35
3.5.2.Prueba de cribado.....	36
4.Mama y terapia hormonal	
4.1.Terapia hormonal y cáncer de mama.....	39
4.1.1.Relación entre terapia hormonal y cáncer de mama.....	39
4.1.2.Tratamiento hormonal en mujeres que han padecido cáncer de mama.....	44
4.1.3.Cáncer de mama según la duración del uso de la terapia hormonal.....	45
4.1.4.Cáncer de mama según la terapia hormonal utilizada (efecto de los gestágenos).....	48
4.1.5.Pronóstico de los cánceres de mama aparecidos en mujeres con tratamiento hormonal.....	50

4.2.Terapia hormonal y cambios mamográficos.....	50
5.Estado actual sobre menopausia y terapia hormonal	
5.1.Posicionamiento de la Agencia Europea del Medicamento sobre la terapia hormonal.....	54
5.2.Posicionamiento de la North American Menopause Society (NAMS).....	55
5.3.Posicionamiento de la Sociedad Española para el estudio de la Menopausia (AEEM).....	59
5.4.Posicionamiento de la Sociedad Internacional de Menopausia.....	63

II.HIPÓTESIS

1.Hipótesis del trabajo.....	67
2.Objetivos.....	67

III.MATERIAL Y MÉTODOS

1.Material	
1.1.Selección de casos.....	71
1.2.Grupos de tratamiento.....	72
2.Diseño del estudio.....	73
3.Análisis estadístico de los datos.....	79

IV.RESULTADOS

1.Análisis descriptivo	
1.1.Características generales de la muestra.....	83
1.2.Tratamiento administrado.....	84
1.3.Antecedentes personales.....	85

1.4. Clasificación BI-RADS de los hallazgos mamográficos en condiciones basales, al año y a los 5 años de tratamiento.....	87
1.5. Patrón del parénquima mamario en mamografía basal, al año y a los 5 años de tratamiento (clasificación densidad mamaria según método A).....	90
1.6. Cambios en la densidad mamográfica al año y a los 5 años respecto a la mamografía basal (según método B).....	91
1.7. Exploración mamaria.....	95
1.8. Descripción de los casos de cáncer de mama.....	95
2. Análisis bivariante	
2.1. Características generales y pauta de tratamiento.....	109
2.2. Características generales y patrón parénquima mamario basal (clasificación densidad mamaria según método A).....	109
2.3. Patrón parénquima mamario basal (clasificación densidad mamaria según método A) y pauta de tratamiento.....	110
2.4. Clasificación BI-RADS de los hallazgos mamográficos y cambios en la densidad mamaria al año y a los 5 años de tratamiento.....	111
2.5. Clasificación BI-RADS de los hallazgos mamográficos al año y a los 5 años según pauta de tratamiento.....	118
2.6. Análisis de los cambios en el patrón del parénquima mamario (cambios en la densidad mamaria según método A) atendiendo a la pauta de tratamiento.....	120
2.6.1. Cambio en el patrón del parénquima mamario al año de tratamiento.....	120
2.6.2. Cambio en el patrón del parénquima mamario a los 5 años de tratamiento.....	123
2.7. Análisis de los cambios en la densidad mamaria según método B atendiendo a la pauta de tratamiento.....	126
2.7.1. Cambio de densidad según método B al año de tratamiento.....	126
2.7.2. Cambio de densidad según método B a los 5 años de tratamiento.....	130

2.8.Análisis de los cambios en el patrón del parénquima mamario (cambios en la densidad mamaria según método A) atendiendo al tiempo de tratamiento.....	134
2.8.1.Cambios en el patrón del parénquima mamario comparando patrón al año y a los 5 años de tratamiento.....	134
2.8.2.Patrón del parénquima mamario comparando patrón basal y al año de tratamiento.....	136
2.8.3.Patrón del parénquima mamario comparando patrón basal y a los 5 años de tratamiento.....	137
2.9.Análisis de los cambios en la densidad mamaria según método B atendiendo al tiempo de tratamiento.....	139
2.10.Comparación características generales al inicio del tratamiento hormonal entre casos de cáncer de mama y no casos.....	141
2.11.Comparación cambios de densidad según método B al año y a los 5 años de tratamiento hormonal entre casos de cáncer de mama y no casos.....	141

V. DISCUSIÓN

1. Terapia hormonal y cambios mamográficos

1.1.Métodos disponibles para medir la densidad mamaria.....	148
1.1.1.Métodos subjetivos.....	148
1.1.2.Métodos cuantitativos.....	150
1.2.Cambios en la densidad del parénquima mamario asociados a la terapia hormonal.....	154
1.3.Clasificación BI-RADS de los hallazgos mamográficos, cambios en la densidad del parénquima mamario y tratamiento hormonal.....	156
1.4.Cambios descritos en la densidad de la mama según grupos de tratamiento.....	159
1.5.Cambios descritos en la densidad de la mama según tiempo de tratamiento.....	164

1.6.Valoración de otros factores que influyen en la densidad mamográfica.....	166
1.7.Terapia hormonal y sensibilidad-especificidad de la mamografía de screening.....	169
2. Terapia hormonal y cáncer de mama	
2.1.Incidencia cáncer de mama.....	172
2.2.Riesgo cáncer de mama según tipo de terapia hormonal.....	175
2.3.Riesgo de cáncer de mama según tiempo de uso de la terapia hormonal.....	176
2.4.Factores de riesgo para el cáncer de mama.....	179
2.5.Densidad mamográfica como factor de riesgo para cáncer de mama..	183
2.6.Características y pronóstico de los cánceres de mama aparecidos en usuarias de terapia hormonal.....	186
<u>VI.CONCLUSIONES</u>	191
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	197
<u>ANEXO</u>	223

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A

ACR: American College of Radiology
AEEM: Sociedad Española para el estudio de la Menopausia
ANOVA: análisis de la varianza
AP: anatomía patológica

B

BI-RADS: Breast Imaging Reporting And Database System

C

Ca.: cáncer
cm: centímetros
CSE: cuadrante superoexterno
CSI: cuadrante superointerno

D

DCO: diagnóstico
DT: desviación típica de la media

E

E₂: estradiol
EASP: Escuela Andaluza de Salud Pública
EMA: Agencia Europea del Medicamento
ER+: Receptor de Estrógeno positivo

F

FSH: Hormona folículo estimulante

I

IC: intervalo de confianza
IMC: índice de masa corporal
IMS: Sociedad Internacional de Menopausia

K

Kg: kilogramo

L

LH: hormona luteinizante

M

mcg: microgramos
MDX: medroxiprogesterona
MFQ: mastopatía fibroquística
mg: miligramos
mUI/ml: miliunidades internacionales /mililitro

N

N, n: número de casos

NAMS: North American Menopause Society

NS: no significativo

O

OMS: Organización Mundial de la Salud

P

p: nivel de significación

PAAF: punción aspiración con aguja fina

PR+: Receptor de Progesterona positivo

R

RR: riesgo relativo

S

SEGO: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología

T

TH: terapia hormonal

THS: terapia hormonal sustitutiva

I. INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE MENOPAUSIA

1.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL CONCEPTO

La palabra *menopausia* deriva de las palabras griegas *men* (mes) y *pausis* (cese).

Las primeras referencias sobre la menopausia aparecen en la Biblia, donde se señala que la personalidad de Sara cambió “cuando dejó de tener lo propio de las mujeres”. Entre las referencias de Shakespeare sobre la menopausia estaba su descripción de Lady Macbeth y las líneas que escribió en su obra *Antonio y Cleopatra*, acerca de esta última, que se hallaba en la edad media de la vida, “la edad no puede marchitarla ni el hábito agotar su infinita variedad”. En 1.845, Colombat de L'Isere escribía sobre la menopausia de una forma más negativa “destinada a acusar el paso del tiempo, la mujer deja ahora de existir para las especies..., sus rasgos llevan la impronta del paso de los años, y sus órganos genitales están sellados con la señal de la esterilidad..., todo está calculado para causar lamento por los encantos perdidos y los gozos que se han acabado para siempre”.

En cuanto a la edad de presentación, Aristóteles (384-322 a.C.) consideraba que la menstruación cesaba normalmente a los 40 años pero que podía continuar hasta la década de los 50, estando diversos autores de la época de acuerdo. En el siglo VI d.C., Aetius de Amida coincidía también en esto y señalaba que la menstruación cesaba en algún momento entre los 35-50 años. En la Europa Medieval, de forma similar a lo que ocurre en la actualidad, la edad media de presentación de la menopausia eran los 50 años. Sin embargo, muchas mujeres no vivían el tiempo suficiente para experimentar la menopausia.

La media de edad de defunción (la edad a la que el 50% de la población ha fallecido) en la antigua Roma eran 34 años para las mujeres y 46,5 años para los hombres, mientras que en la Atenas clásica eran 35 años para las mujeres y 44 para los hombres. En el siglo XVII, el 28% de las mujeres vivían lo suficiente como para experimentar la menopausia y sólo el 5% sobrevivían a la edad de 75 años.

En los países desarrollados, en la actualidad, las cifras son de un 95% de mujeres que alcanzan la menopausia y más del 50% llegan a los 75 años¹.

1.2. DEFINICIONES

El Comité Científico de la OMS y la Sociedad Internacional de Menopausia en su Primer Congreso Internacional celebrado en la Grande Motte (Francia) en 1.976, y aceptadas por el Board de la International Menopause Society en octubre de 1.999, han consensuado unas definiciones para evitar errores terminológicos²⁻⁵:

- *Climaterio*: aquella etapa de la vida femenina que marca la transición del período reproductivo de la vida de la mujer al período no reproductor.
- *Síndrome climatérico*: el climaterio está asociado, aunque no siempre, a una determinada sintomatología. Cuando ésta aparece, hablamos de síndrome climatérico.
- *Menopausia*: cese de las menstruaciones. Es el fenómeno central del climaterio. La última menstruación ha de determinarse retrospectivamente, y puede confirmarse a los doce meses de ausencia menstrual. Desde el punto de vista endocrinológico, hay una pérdida de la respuesta ovárica a la estimulación gonadotrópica. Se habla de *menopausia quirúrgica* cuando cesa la menstruación por causa quirúrgica, sólo si incluye la ooforectomía bilateral, con o sin histerectomía.
- *Premenopausia*: período que precede a la menopausia, con alteraciones menstruales y diversos síntomas subjetivos.
- *Perimenopausia*: período, generalmente de un año de duración, inmediatamente anterior y posterior a la menopausia. Se puede acompañar de cierta sintomatología y, en este caso, se habla de síndrome climatérico.
- *Menopausia precoz*: es aquella que aparece antes de los 40 años.
- *Menopausia tardía*: es aquella que aparece después de los 55 años.
- *Senilidad o geriatría ginecológica*: se calcula, por lo general, a partir de los 65 años.

1.3. SÍNDROME CLIMATÉRICO

La Menopausia es un estado fisiológico de la mujer, parte del proceso natural de envejecimiento, caracterizado por el cese de la secreción hormonal ovárica, dando lugar a cambios que afectan al aparato urogenital, sistema cardiovascular y óseo. La función endocrina del ovario disminuye progresivamente a medida que lo hacen los folículos ováricos. El descenso progresivo del estradiol así como de la progesterona e inhibina, disminuye el feed-back negativo aumentando la producción de hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Los cambios fisiológicos de la perimenopausia se van produciendo de forma progresiva. Al principio disminuye la duración de los ciclos menstruales a expensas de la fase folicular y aumentan los niveles de FSH para compensar el descenso del número de folículos ováricos. Después, la maduración folicular ocurre de forma esporádica, alternando ciclos ovulatorios con anovulatorios. Cuando la menopausia se ha establecido los folículos ováricos están atrésicos y no responden a la estimulación por FSH, la cual se encuentra elevada, los niveles de estradiol están disminuidos y el principal estrógeno es la estrona, que se produce por conversión periférica de androstendiona y testosterona⁶.

La menopausia biológica se produce a una edad media de 51 años. El tabaquismo acelera su instauración 1-2 años, mientras que la menarquia tardía, la multiparidad y el uso de anticonceptivos orales se asocian a su retraso⁶.

El origen de los síntomas asociados a la menopausia es complejo. El déficit estrogénico parece ser el factor más importante, sin embargo otros factores hormonales como el descenso de la producción de andrógenos, y no hormonales, como el envejecimiento, factores culturales, dietéticos y de estilo de vida, participan en la expresión de la morbilidad que aparece en esta etapa de la vida. Mientras en los años posteriores a la menopausia, algunas mujeres experimentan múltiples síntomas severos, otras no tienen reacciones o éstas son tan mínimas que pueden pasar inadvertidas⁷. Las diferencias entre mujeres de distintas culturas no han sido bien estudiadas. Los informes individuales están condicionados por factores socioculturales por lo que es difícil determinar qué se relaciona con la cultura y qué con la biología⁸⁻¹⁰. De todas formas, existen razones para creer que

la naturaleza y la prevalencia de los síntomas menopáusicos son comunes a la mayoría de las mujeres y que las variaciones de una cultura a otra, y dentro de la misma cultura, reflejan diferencias de actitud, diferencias sociales y percepciones individuales, no aspectos fisiológicos¹¹⁻¹⁴.

Son síntomas asociados a la menopausia:

Síntomas vasomotores: los síntomas vasomotores, vulgarmente conocidos como sofocos, junto con las alteraciones del ciclo menstrual, son el principal motivo de consulta. Afectan al 60% de las mujeres postmenopáusicas y 40% de las mujeres perimenopáusicas. Generalmente, después de cinco años de instaurados los síntomas, se resuelven espontáneamente sin tratamiento. Estos síntomas se caracterizan por calor, rubor facial, sudoración diaria y nocturna y taquicardia paroxística. La frecuencia de aparición e intensidad es variable, siendo éste el principal problema en cuanto a la calidad de vida se refiere. La causa es desconocida; parece que existe una zona hipotalámica sensible a los estrógenos, por lo que el déficit de éstos alteraría el sistema termorregulador del hipotálamo con la consecuente sensación de calor corporal. El tratamiento con estrógenos mejora los síntomas de forma dosis-dependiente^{15,16}.

Síntomas psíquicos: se definen como humor depresivo, ansiedad, falta de autoconfianza, insomnio... Se deben a una alteración en la síntesis de neurotransmisores y de sus receptores, dependientes de los estrógenos. La aparición de los síntomas psicológicos está relacionado con el ámbito sociocultural e individual.

Atrofia urogenital: la menopausia provoca sequedad vaginal, prurito, dispareunia y aumento de la susceptibilidad a infecciones debido al adelgazamiento de la pared vaginal, disminución de la síntesis de glucógeno, alcalinización vaginal y alteración de la flora normal vaginal. También la pérdida del estrógeno afecta al trigono vesical provocando atrofia, aumento de infecciones urinarias e incontinencia¹⁶.

Disfunción sexual y pérdida de la libido: existe una sensación subjetiva de pérdida de la satisfacción sexual, posiblemente relacionada con la atrofia

genital asociada a la pérdida de estrógenos. La disminución en la secreción de andrógenos podría corresponder clínicamente a la pérdida de la libido¹⁶.

Osteoporosis: la menopausia provoca en el cuerpo un aumento de la resorción ósea (cortical y trabecular) y con ello un riesgo aumentado de fracturas, sobre todo en la columna vertebral y parte distal del radio. El tratamiento con estrógenos previene esta pérdida y reduce el riesgo de fractura en más de un 50%^{17,18}.

Enfermedad coronaria: los estudios epidemiológicos demuestran un aumento de enfermedades cardiovasculares con el avance de la edad y en la mujer menopaúsica, relacionado con los niveles de colesterol y triglicéridos^{16,19}.

Otros síntomas: son relativamente frecuentes las cefaleas, parestesias, dolores sin causa orgánica...¹⁶

Según Whitehead y Godfree²⁰, los distintos síntomas se pueden dividir en tres grupos siguiendo un orden cronológico en relación con la fecha de la menopausia:

1. **Síntomas agudos:** acompañan al cese inmediato de la menstruación e incluso pueden precederlo. Son principalmente:
 - Síntomas neurovegetativos: patología vasomotora, palpitaciones, parestesias, náuseas, cefaleas, vértigo y acúfenos.
 - Síntomas psíquicos: labilidad emocional, nerviosismo, irritabilidad, estado de ánimo depresivo y disminución de la libido.
2. **Síntomas intermedios o a corto plazo:** aparecen de forma más tardía, en la postmenopausia:
 - Síntomas genitourinarios: sequedad vaginal, prurito genital, dispareunia, coitorragia, polaquiuria, disuria, incontinencia urinaria.
 - Alteraciones cutáneas: sequedad generalizada, menor elasticidad.
3. **Síntomas tardíos o a largo plazo:** dentro de ellos encontramos:
 - Riesgo vascular: accidentes cerebro-vasculares, infarto de miocardio.
 - Osteoporosis.

2. TRATAMIENTO HORMONAL

2.1. ESTRÓGENOS

Los estrógenos pueden ser naturales o artificiales; el dilema en la elección entre un preparado estrogénico natural o sintético suscita poco interés en la actualidad, ya que los estrógenos sintéticos se han abandonado en THS por ser demasiado potentes e inducir efectos indeseables²¹. Dentro de los estrógenos naturales, se describen dos grupos:

-*Estrógenos humanos*: derivados del estradiol, estrona y estriol.

-*Estrógenos equinoconjugados*: se obtiene de la orina de la yegua gestante y contiene una mezcla de estrona, equilina y 17-alfa-dihidroequilenina²².

Para la administración de los estrógenos se pueden usar varias vías:

1. Oral

Los más utilizados son los estrógenos equinoconjugados a dosis de 0,625-1,250 mg/día, y el valerianato de estradiol a dosis de 1-2 mg/día. El estradiol micronizado es el menos utilizado, pese a que se mantiene activo durante 24 horas^{23,24}.

La fracción libre del estrógeno es la que tiene actividad biológica. Penetra en la célula y se une a un receptor nuclear específico; la duración de esta unión es la que determina la potencia del esteroide. La retención nuclear del estradiol (6-12 horas) es más prolongada que la de la estrona (6-8 horas) y que la del estriol (1-4 horas); esto hace que la potencia del estradiol sea superior. Sin embargo, es importante recordar que la administración continua y repetida de un estrógeno débil produce los mismos efectos metabólicos que el estrógeno más potente²⁵.

La diferencia fundamental entre la vía oral y la vía parenteral (cualquier vía no oral) es el efecto de primer paso hepático. La principal ventaja de la vía oral sobre la parenteral es su mayor beneficio sobre el perfil lipídico ya que en el

hígado los estrógenos afectan el metabolismo de las lipoproteínas a través de la modulación de la lipasa hepática con aumento de la HDL-colesterol y descenso de LDL-colesterol. Sin embargo la eliminación del primer paso hepático usando la vía parenteral conlleva ciertas ventajas: se precisa menos dosis ya que consiguen un cociente estrona/estradiol más bajo, menos efectos gastrointestinales, niveles séricos más estables, no afecta a la síntesis hepática de proteínas ni sobre las concentraciones de triglicéridos.

2. Vaginal

Los niveles plasmáticos de estrona y estradiol cuando se utiliza una crema de estrógenos equino conjugados son los mismos o más altos que los producidos por la misma dosis oral²².

El estriol puede ser administrado en forma de anillos vaginales, cremas, tabletas o comprimidos. Su acción es breve, debido a su rápida depuración y la administración de una dosis diaria no tiene efecto a nivel endometrial, por lo que no necesita la adición de gestágenos.

En las mujeres con vaginitis atrófica, la absorción en la primera semana de tratamiento es escasa, pero mejora posteriormente debido a la mejora citológica y vascular que se produce en la vagina. Es por ello por lo que una vez conseguida la estrogenización de la vagina, debe reducirse la dosis de estrógeno^{26,27}.

3. Vía percutánea

La crema y/o gel percutáneo de 17-beta-estradiol produce una elevación más marcada de E2 sérico en comparación con la vía oral, pero los niveles de estrógenos después de su aplicación son extremadamente variables debido a que la absorción depende de la superficie en donde se aplica el gel y la cantidad aplicada no siempre es la misma. A veces, presenta intolerancia local.

El parche transdérmico de E2 es bien tolerado, aunque su utilización prolongada puede producir reacciones cutáneas locales. La dosis de los parches varía entre 25, 50, 75 y 100, los cuales liberan respectivamente 0,025, 0,05, 0,075

y 0,1 mg de E2 diario. Tras la colocación del parche, los niveles séricos de estrógenos se elevan rápidamente. Es esta vía de administración la más aceptada en la actualidad especialmente en los países de nuestro entorno europeo.

4. Implantes subcutáneos de E2

Comenzaron a utilizarse en 1.949, pero son poco utilizados. Se coloca con anestesia local y la dosis oscila de 25 a 100 mg. Se aconseja cambiarlo cada 4-6 meses. No está disponible en nuestro país en la actualidad.

5. Otras vías

La administración de estrógenos inyectables ha dejado de emplearse. La administración sublingual no presenta ventajas sobre las otras vías descritas. La intranasal se está introduciendo en nuestro medio^{28,29}.

2.2. GESTÁGENOS

La única razón para asociar progestágenos a los estrógenos en la terapia hormonal sustitutiva es la protección endometrial ya que existe una asociación reconocida entre el uso de estrógenos sin oposición y el adenocarcinoma de endometrio³⁰⁻³², de ahí la necesidad de contrarrestar este efecto endometrial con preparados antiestrogénicos. Los gestágenos usados en THS consiguen esta acción a través de varios mecanismos: inhibiendo la síntesis de receptores para los estrógenos, favoreciendo la metabolización de estos a estrona (biológicamente más débil) y a través de los factores de crecimiento que actúan de forma paracrina en la mucosa uterina.

Es obvio que en mujeres histerectomizadas por proceso benigno no es necesario añadir gestágenos a la terapia de reposición estrogénica, dejando estos para las mujeres con útero intacto.

Desde un punto de vista práctico, podemos clasificar²¹ a los gestágenos en:

1. Derivados de la progesterona

Progesterona natural: progesterona micronizada, retroprogesterona (dihidrogesterona).

17-OH-Progesterona: acetato de clormadinona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona.

19-nor-Progesterona: promegestona (R 5020), demegestona, acetato de nomegestrol, medrogestona.

2. Derivados de la testosterona

Estranos: noretisterona, acetato de noretisterona, diacetato de etinodiol, linestrenol, noretindrona, norgestrinona.

Gonanos: norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno.

Preparados gestagénicos más utilizados

TIPO DE PROGESTÁGENO	DOSIS HABITUAL DIARIA
Progesterona micronizada	100-300 mg
Dihidrogesterona	10-20 mg
Ac de Medroxiprogesterona	5-10 mg
Noretisterona	1-2,5 mg
Norgestrel	150 mcg
Ac de Ciproterona	2 mg

La **vía oral** ha sido la forma tradicional de administración del gestágeno; actualmente se están usando tratamientos combinados por **vía trasdérmica** con 17 betaestradiol y acetato de noretisterona con liberación diaria de 0,25-0,3 mg con la ventaja de que se evitan los efectos adversos de los gestágenos orales.

La administración **vaginal** de progesterona micronizada resulta particularmente atractiva, pues aporta altas concentraciones en endometrio y bajas en periferia debido a su similitud a lo que acontece con el primer paso hepático de los medicamentos tomados por vía oral, se ha denominado a éste “primer paso uterino”; si las pacientes aceptan esta vía tenemos una muy buena opción muy valiosa frente a potenciales riesgos de los progestágenos en el área del cáncer de mama y el metabolismo³³⁻³⁵.

Otra posibilidad de administración del gestágeno relativamente reciente que también va en la línea de concentrar el aporte del gestágeno en el punto deseado y de esta forma minimizar los efectos sistémicos es mediante un **dispositivo intrauterino**; concretamente el uso del levonorgestrel por esta vía ha demostrado según diversos estudios protección del endometrio frente a la hiperplasia^{36,37} aunque en España no tiene la indicación de protección endometrial, dado los resultados de los estudios efectuados en pacientes con terapia hormonal y con hiperplasias endometriales su empleo como protector endometrial se ha autorizado en otros países, y en un futuro puede abrir en nuestro país nuevos caminos en la protección del endometrio frente a cambios proliferativos³⁸.

2.3. PAUTAS DE TRATAMIENTO COMBINADO ESTRÓGENO-PROGESTÁGENO

Se disponen de dos formas básicas de terapia combinada, la pauta cíclica y la continua:

1. Pauta cíclica

Imitan el ciclo menstrual fisiológico premenopáusico, con sangrado periódico (aunque éste no llega a ocurrir en algunas mujeres). Idónea para

solucionar los trastornos funcionales pre y perimenopaúsicos, y el tratamiento de la menopausia inmediata (hasta uno o dos años desde la última menstruación). Consiste en la combinación de estrógenos, generalmente continuos (todos los días sin realizar ninguna pausa ya que su administración intermitente puede provocar síntomas vasomotores durante los días de descanso), con 14 días de gestágenos. Aunque ha habido discusión sobre cuál es la duración que debe mantenerse el aporte de progestágeno en esta pauta a fin de garantizar la protección endometrial actualmente hay consenso, confirmado en estudios prospectivos y controlados con placebo³⁹, en que 14 días es un plazo seguro, que incluso permite reducir la dosis de progestágeno. En efecto, hace años que se conoce que a la hora de conseguir el efecto del progestágeno, la duración de su administración garantiza la protección en mayor medida que la dosis.

2. Pauta continua

La administración continua de estrógenos se combina con la toma diaria de gestágenos a baja dosis. Se persigue la ausencia del sangrado vaginal por privación. No obstante la consecución de la amenorrea no siempre se alcanza, pudiendo presentarse sangrados francos o manchado de forma irregular. Estos procesos, que son más frecuentes al inicio, pueden alcanzar a un 30%-40% de las usuarias, reduciéndose luego estos porcentajes. Se consiguen tasas de amenorrea más altas si las pacientes no se encuentran en su primer año tras la menopausia.

2.4. TIBOLONA

La tibolona es un esteroide con actividad tejido específica, que ejerce acciones estrogénicas, progestagénicas y androgénicas en función del sustrato tisular⁴⁰.

En el endometrio, a diferencia de los estrógenos, produce escasos o nulos efectos proliferativos, por lo que no precisa de asociación de los gestágenos, evitando los problemas causados por el sangrado por privación. En un estudio reciente en mujeres postmenopáusicas usuarias de tibolona durante 1 año, el 8,5% presentaron sangrado uterino⁴¹.

La vía de administración es oral, tras lo cual se absorbe rápidamente, de forma que a los 3 minutos de su ingesta se detecta el fármaco en sangre. Los niveles máximos en sangre se alcanzan de 1,5 a 4 horas después de su administración.

3. MAMA Y MENOPAUSIA

3.1. INVOLUCIÓN MAMARIA POSTMENOPAÚSICA

Tras la menopausia, la disminución de la secreción ovárica de estrógenos y progesterona originan la involución de los componentes ductal y glandular, tanto de los elementos epiteliales de los ductos como de los lóbulos. El parénquima mamario es paulatinamente sustituido por estroma y tejido adiposo, lo que origina la pérdida de estructura lobular, densidad y contorno de la mama normal presentando en algunas ocasiones aumentos de tamaño de las mismas.

Al igual que ocurre durante las fases del ciclo menstrual y la involución postlactacional, la regresión postmenopaúsica es un proceso gobernado por un aumento de la apoptosis, relacionado directamente con la pérdida de funciones hormonales y la desestructuración funcional de la organización estructural mantenida por la membrana basal⁴².

3.2. ACCIÓN DE LAS HORMONAS OVÁRICAS SOBRE LA MAMA

Hace más de cien años que Beatson relacionó la mama con el ovario⁴³, comprobando la mejoría del cáncer mamario avanzado, tras la castración, e intuyendo que el ovario producía alguna sustancia todavía desconocida, que estimulaba el crecimiento de la mama. Las ideas de Beatson han sido comprobadas ampliamente a lo largo de estos cien años aceptándose que la castración mejora el pronóstico de los cánceres de mama operados⁴⁴. Son muchas las hormonas que controlan el crecimiento de la mama normal o de la cancerosa, pero nos ocuparemos más concretamente de la hormonas ováricas (estrógenos y progesterona).

La relación entre función ovárica y cáncer de mama es bien conocida. El riesgo está aumentado entre RR: 1,5-3 en casos de menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, primiparidad añosa, anovulación y obesidad.

-Acción de los estrógenos

Inician el desarrollo y la diferenciación de epitelio galactofórico, tanto de las células cilíndricas como de las mioepiteliales más profundas, estimulando la proliferación (mitosis), estimulación que es dosisdependiente. Aunque sus efectos mamogénicos son intensos, son inefectivos por sí mismos en ausencia de hormonas adenohipofisarias. Datos recientes aportan evidencia de que el efecto estrogénico se realiza a través de los factores de crecimiento, sintetizados en las células del estroma o a través de la modulación de los efectos de dichos factores en la célula epitelial⁴².

Los estrógenos actúan a través de receptores citoplasmáticos y nucleares presentes en las células epiteliales, estos receptores son regulados por las propias hormonas de manera que los estrógenos los aumentan y la progesterona los disminuye. La cantidad de receptores en general es baja en la mama normal, observándose variaciones individuales. Los receptores aumentan con la edad y en general son más altos en la raza blanca asociándose altos valores a más riesgo de cáncer de mama. Además, hay dos tipos de receptores de estrógenos, alfa y beta, los alfa muestran más afinidad que los beta por los estrógenos, mientras que los beta disminuyen la sensibilidad de los receptores alfa y de esta forma controlan la capacidad proliferativa de los estrógenos; la expresión de receptor alfa es superior en tejido de tumores invasivos frente a tejido normal⁴⁵.

-Acción de los gestágenos

La progesterona, sinérgicamente con los estrógenos, inducen el desarrollo y la diferenciación lóbulo-alveolar, y prepara la secreción. Ahora bien, al estudiar la influencia de los progestágenos sobre la actividad mitótica epitelial de la mama, los resultados, in vivo e in vitro, son muy variables, pues para unos la aumentan, para otros no la modifican, y para otros la inhiben. Cline y cols.^{46,47}, valorando la proliferación del epitelio mamario con Ki-67, demostraron que los estrógenos inducen proliferación, y que ésta aumenta notablemente cuando éstos se combinan con acetato de medroxiprogesterona. Este mismo grupo⁴⁸, empleando la misma metodología, observó en mujeres sanas una mayor proliferación en la segunda mitad del ciclo. En sentido contrario según algunos autores^{49,50} la

progesterona tendría una acción inhibitoria sobre el epitelio mamario semejante a lo que ocurre en el endometrio.

Diversos autores como Musgrove y cols⁵¹, Groshong y cols⁵² y Lange y cols⁵³ han encontrado un efecto de la progesterona proliferativo a corto plazo y antiproliferativo a largo plazo. De estos hallazgos se deriva la opinión de que los gestágenos tienen efectos muy diferentes según la **pauta de administración cíclica o continua**.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de valorar la acción de progestágeno es la **vía de administración** del mismo, hay estudios que afirman que si la progesterona se administra de forma tópica (percutánea) no aumentan las mitosis en la mama.⁵⁴

Es muy probable que los efectos de los gestágenos sobre la mama también varíen según se trate de **progestágenos naturales o sintéticos**, y a su vez estos últimos según sean derivados de la nortestosterona o de la hidroxiprogesterona.

3.3. FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE MAMA

Los factores de riesgo conocidos asociados al CM son múltiples. No obstante, a pesar del interés de los distintos estudios epidemiológicos en identificar factores etiológicos que pueden ser útiles en los programas de prevención primaria, el 70% a 80% de todos los cánceres de mama aparecen en mujeres sin factores de riesgo identificables.⁵⁵

-Edad

Es el factor de riesgo más importante, ya que el riesgo va aumentando a medida que aumenta la edad. El riesgo de cáncer de mama aumenta rápidamente durante los años de actividad sexual en la mujer. Después de la menopausia, la frecuencia se incrementa pero con menos rapidez. Por extrapolación se ha calculado que si la esperanza de vida de la mujer alcanzara los ciento veinte años prácticamente todas tendrían un cáncer de mama y algunas dos.

-Factores genéticos y familiares

El cáncer de mama se puede clasificar según la forma de presentación en:

- Cáncer de mama esporádico; el que se presenta en un individuo sin antecedentes familiares en dos o más generaciones. Es el más común, entre el 65-70%. Aumenta su incidencia con la edad.

- Cáncer de mama familiar; la neoplasia aparece en una paciente con uno o más familiares de primer o segundo grado afectados (abuelas, tías, madre). No está ligada a una mutación en un gen supresor tumoral; se cree que se debe a factores circunstanciales, sociales, al azar o por factores genéticos. Constituye un 20%-30% de los casos.

- Cáncer de mama hereditario; la paciente afecta tiene antecedentes familiares de cáncer de mama y otros tipos de cáncer relacionados (por ejemplo ovario), aparece a edades tempranas (antes de los 40 años) y de forma bilateral; parece deberse a la herencia de una mutación en algún gen supresor tumoral procedente de familiares maternos o paternos. Es el menos frecuente y supone un 5-10% de los casos.

En general, el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta de 1,5 a 3 veces cuando la madre o una hermana la tienen, y puede ser mayor cuando hay un hermano afectado.

Los genes de susceptibilidad al cáncer de mama parece que se transmiten de manera autosómica dominante. Se ha comprobado que mutaciones del BRCA-1 (breast cancer), BRCA-2 y gen supresor tumoral p53 son portadoras de un riesgo muy aumentado de cáncer de mama.

Las mutaciones del BRCA-1 se asocian a cánceres familiares de mama y cáncer de ovario en la mujer; mientras que las mutaciones del BRCA-2 lo hacen con cáncer de mama familiares tanto en mujeres como en varones, pero no a cáncer de ovario. Mutaciones del gen supresor tumoral p53 se asocian a formas familiares de cáncer de mama en el síndrome de Li-Fraumeni.

-Patología mamaria benigna

Las lesiones benignas no proliferativas, no se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama. Las lesiones proliferativas sin atipias conllevan un pequeño aumento del riesgo y es la hiperplasia atípica la que se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer.

-Antecedentes personales de cáncer

Las pacientes tratadas por un tumor primario de mama tienen un riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama de 3 a 5 veces más alto que la población general.

También se han relacionado los antecedentes de carcinoma endometrial, carcinoma ovárico o cáncer de colon con aumento del riesgo de cáncer de mama, posiblemente en relación con mutaciones en los genes MLH1, MSH2, MSH6 entre otros, todos ellos implicados en la reparación del ADN⁵⁶.

-Menarquia precoz y menopausia tardía

Son factores de riesgo clásicos. Ello se explica por una actividad ovárica más prolongada en estas mujeres; lo que también explicaría el descenso del riesgo en pacientes con ovariectomía antes de los 50 años.

-Nivel de actividad física

Aunque sea moderado, puede reducir el número de ciclos ovulatorios y, quizás por esta razón, disminuir el riesgo del cáncer de mama.

El ciclo menstrual menor de 26 días o mayor de 39 días se ha asociado a una disminución del riesgo, que se puede atribuir a ciclos anovulatorios.

-Paridad y edad del primer embarazo

Las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo que las que han tenido hijos. Por otro lado, cuanto menor es la edad a la que se tiene el primer embarazo a término, menor es el riesgo. La explicación se encuentra en la diferenciación que experimenta el tejido mamario debido a los múltiples cambios hormonales de un embarazo a término, que confieren a estas células diferenciadas una mayor resistencia a la transformación maligna.

En el aborto, la mama sólo se expone a los niveles elevados de estrógenos del principio de la gestación, lo que puede ser responsable del mayor riesgo observado en éstas mujeres.

-Lactancia materna

Siempre se ha considerado como un factor protector, pero en la actualidad es un tema de debate, debido a los resultados contradictorios y a la probable asociación con otros factores reproductivos. En un metaanálisis publicado en el 2002 de 47 estudios epidemiológicos se ha visto que el riesgo relativo de cáncer de mama disminuye un 4.3% por cada 12 meses de lactancia y un 7% por cada parto⁵⁷. La lactancia prolongada se asocia con una reducción de los tumores p53 positivos.

-Anticonceptivos orales

Los resultados son dispares, aunque los últimos trabajos se inclinan a la no existencia de un aumento de riesgo.

-Tabaco

Parece que sí aumenta el riesgo relativo e incluso algunos trabajos describen el aumento de la agresividad del tumor. Parece que también aumenta el riesgo en fumadoras pasivas.

-Consumo de grasas

Los estudios epidemiológicos no han ofrecido resultados concluyentes. Existen evidencias, sin embargo, de que una moderada disminución del consumo de grasas podría disminuir el riesgo, aunque el aceite de oliva parece tener un papel protector, así como el consumo de soja, de leche y derivados y de vitaminas antioxidantes.

-Radiaciones ionizantes

La exposición, ya sea secundaria a explosiones nucleares o a métodos diagnósticos y terapéuticos, aumenta el riesgo de cáncer de mama que es mayor cuanto más temprana sea la edad de exposición, existiendo un largo periodo de latencia.

-Índice de masa corporal

El elevado índice de masa corporal en la mujer postmenopáusica tiene un OR de 1,5. Se ha descrito una asociación positiva entre el peso a los 30 años y el riesgo de cáncer de mama; la ganancia de más de 20 kg desde los 18 años aumenta el riesgo en la mujer postmenopáusica no sometida a terapia hormonal. En la mujer premenopáusica no hay una asociación o hay una asociación inversa entre obesidad y cáncer de mama. El mecanismo exacto de ésta observación es desconocido. Las mujeres premenopáusicas obesas tienen más ciclos anovulatorios con el consiguiente nivel bajo de estradiol en el suero y las mujeres postmenopáusicas obesas tienen unos niveles elevados de estrógenos por la conversión periférica de andrógenos a estrógenos que ocurre en el tejido adiposo.

En el metaanálisis publicado por el grupo de Steinberg⁵⁸ se analiza el riesgo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal sustitutiva (THS) según el índice de masa corporal encontrando que el aumento de riesgo que conlleva la THS sólo se da en mujeres delgadas. ¿Esto podría explicarse admitiendo que las mujeres delgadas tienen habitualmente niveles inferiores de estrógenos y, por tanto, son más sensibles al aumento que significa la THS?⁵⁹.

3.4. INCIDENCIA CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el segundo tumor maligno más frecuente (más de un millón de casos de cáncer de mama se producen anualmente en el mundo), después del cáncer de pulmón, y su impacto es especialmente notable^{60,61}. La incidencia del cáncer de mama se ha duplicado en los últimos 20 años y continua en aumento⁶², se considera la causa más frecuente de cáncer en la mujer tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo⁶³. Se estima que las posibilidades que tiene una mujer de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida son aproximadamente un 10%, su incidencia se hace máxima entre los 50 y 60 años⁶⁴. Las tasas de incidencia varían mucho en todo el mundo, con tasa estandarizadas del hasta 99,4 por 100.000 en América del Norte. Europa del Este, América del Sur, África del Sur y Asia Occidental tienen tasa de incidencia moderada, pero éstas van en aumento. Las tasas de incidencia más bajas se encuentran en la mayoría de los países africanos, aunque las cifras están aumentando. Esta distribución geográfica parece estar más en relación con el desarrollo industrial y la mejora del nivel de vida que con cuestiones puramente geográficas, ya que aquellas zonas que disfrutaban de mayor nivel de vida presentan una mayor frecuencia de la enfermedad, la magnitud de las diferencias en las tasas de incidencia entre los países en desarrollo y los países desarrollados ha ido disminuyendo con el tiempo, y no se puede considerar al cáncer de mama como una enfermedad limitada a las sociedades occidentales y opulentas. En los países de la Unión Europea, la probabilidad de las mujeres de desarrollar cáncer de mama antes de los 75 años es del 8%.

Aunque España presenta una de las tasa más bajas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama de la Unión Europea, es el tumor más frecuente de la población femenina española, con una tasa de incidencia de 40 a 75 casos por 100.000 mujeres⁶⁵ y como en el conjunto de países de nuestro entorno es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer (se producen alrededor de 6.000 fallecimientos anuales por esta enfermedad). La probabilidad actual de que una mujer española adquiera un cáncer de mama antes de cumplir los 75 años de edad se aproxima a un 5%, esto es, 1 de cada 20 mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de esa edad. La mortalidad por cáncer de mama en España comienza a descender en 1992 a un ritmo del 2% anual. Este patrón de disminución afecta a todas la Comunidades Autónomas aunque el inicio del

descenso se produjo en distinto momento, relacionándose con el momento de introducción del programa de detección precoz⁶⁶. Los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia libre de enfermedad, que se sitúa por encima del 75% a los 5 años del diagnóstico de cáncer de mama^{66,67}.

Es también el más frecuente de todos los cánceres femeninos en Andalucía y la primera causa de mortalidad prematura. Su tendencia es ascendente en el conjunto de Andalucía; en su distribución espacial es llamativa la concentración en la provincia de Sevilla, seguida de la Bahía de Cádiz. El programa de Detección Precoz a partir de los 50 años ha tenido su impacto en la disminución de la mortalidad en las mujeres postmenopáusicas.

3.5. MAMOGRAFÍA Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA (SCREENING CÁNCER DE MAMA)⁶⁸

3.5.1. Programas de cribado de cáncer de mama

El cáncer de mama reúne todos los requisitos exigibles para ser objeto de un programa de cribado de carácter poblacional:

-Una alta incidencia y prevalencia: Es el tumor más frecuentemente diagnosticado en las mujeres, siendo igualmente la principal causa de muerte por cáncer.

-Una historia natural bien conocida: Fase preclínica detectable mediante mamografía, adelantando de 2 a 4 años el diagnóstico clínico.

-En el momento actual es imposible intervenir mediante programas de prevención primaria sobre los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama (sexo, edad, historia hormonal, historia reproductora, antecedentes familiares).

-El tratamiento en fases precoces permite una mayor proporción de tratamientos conservadores con tasas de supervivencia elevadas. La supervivencia está en razón directa con el estadio en el diagnóstico y con el tratamiento efectuado.

-La mamografía se ha acreditado como la prueba de cribado más efectiva, con escasa morbilidad y buena tolerancia.

-Los numerosos estudios-piloto (HIP, Edimburgo, Two-country, Estocolmo, Malmö) y ensayos clínicos aleatorizados (ensayos suecos) desarrollados en América y Europa desde hace más de tres decenios, han demostrado la posibilidad de reducir la mortalidad por cáncer de mama, en las mujeres estudiadas, en alrededor de un 30% respecto a las no estudiadas. Estos resultados son muy claros en mujeres de más de 50 años y con una participación de más del 60%, existiendo controversia sobre los estudios en menores de 50 años, y sobre diversos aspectos metodológicos.

3.5.2. Prueba de cribado

La mamografía es la prueba de mayor validez y más ampliamente utilizada para el cribado de cáncer de mama. Su aceptabilidad, mínimos efectos adversos y coste de aplicación han facilitado su uso en cribado poblacional.

La sensibilidad de la mamografía, o probabilidad de detectar cáncer cuando existe, obtenida en los programas de cribado varía entre 85% y 95%. La especificidad, o probabilidad de obtener un resultado negativo cuando no existe un cáncer de mama, es superior al 90%. El valor predictivo de un resultado positivo en la mamografía de cribado varía en los programas de un 5% a un 10%.

Se realiza una mamografía bilateral en doble proyección (cráneo caudal y oblicua medio lateral).

El intervalo más adecuado entre mamografías es el que permite maximizar los beneficios del cribado con el menor número de mamografías realizadas a lo largo de la vida de las mujeres. Un criterio para adecuar el intervalo entre pruebas es el mantenimiento de una baja tasa de cánceres de intervalo. El intervalo propuesto en todos los programas de cribado es de 2 años.

En este momento, el único criterio válido de selección de las mujeres en un programa de cribado es la edad, en función de la incidencia del cáncer de mama y la sensibilidad del test diagnóstico. Los diferentes grupos de expertos consideran adecuado estudiar a las mujeres con edades comprendidas entre los 50 y los 69 años.

Los hallazgos mamográficos se clasifican, según el sistema de clasificación internacional BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Database System) que clasifica los hallazgos encontrados en 6 grupos (anexo):

-BIRADS 0

El estudio de imagen está incompleto y se necesitan otras pruebas de imagen, incluyendo otras proyecciones mamográficas para completarlo.

-BIRADS 1

La mamografía es negativa y la paciente puede continuar el programa de cribado de cáncer de mama con normalidad. No se han encontrado lesiones mamarias.

-BIRADS 2

A pesar de que la mamografía es normal, se han encontrado lesiones mamarias con aspecto de benignidad (ganglio intramamario, nódulos, calcificaciones benignas, acúmulos de microcalcificaciones), por lo que no se requiere un seguimiento especial. El cribado continúa con normalidad.

-BIRADS 3

Hay lesiones mamarias probablemente benignas (nódulos bien delimitados, cúmulo de microcalcificaciones de aspecto benigno), es decir que para confirmarlo se debe hacer una mamografía de seguimiento en 6 meses. La probabilidad de que la lesión encontrada en este grupo corresponda a una lesión maligna es menor del 2%.

-BIRADS 4

Los hallazgos mamográficos son sospechosos (engrosamiento cutáneo no claramente benigno, acúmulo de micocalcificaciones de aspecto sospechoso, nódulos mal delimitados, asimetría o distorsión no claramente benigna), con una probabilidad entre el 23% y el 34% de corresponder a cáncer de mama, y por ello es necesaria la realización de una biopsia diagnóstica.

-BIRADS 5

Los hallazgos mamográficos son altamente sospechosos de malignidad (lesión estrellada, acúmulos de micocalcificaciones sospechosas), con un 95% de probabilidad de ser cáncer, y por ello es necesaria la biopsia de mama para confirmar el diagnóstico de sospecha.

-BIRADS 6

La lesión encontrada corresponde a cáncer de mama, se llega a esta categoría tras una biopsia de tejido. Es un diagnóstico en firme y no de sospecha o probabilidad como el resto de grupos.

4. MAMA Y TERAPIA HORMONAL

4.1. TERAPIA HORMONAL Y CÁNCER DE MAMA

4.1.1. Relación entre terapia hormonal y cáncer de mama

Varios meta-análisis han evidenciado un incremento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas que tomaban estrógenos (riesgo relativo 1,06-1,3)⁶⁹⁻⁷¹. Además, un reanálisis de 51 estudios epidemiológicos que comprende un total de 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 mujeres sin cáncer de mama muestra que en una mujer usuaria de terapia hormonal, su riesgo de cáncer de mama se incrementa un 2,3% por cada año⁷².

La relación entre cáncer de mama y terapia hormonal se ha hecho más fuerte y concluyente con el incremento en el uso de la terapia hormonal (previamente a la publicación de los resultados del WHI) y los datos de los ensayos clínicos aleatorizados. Nosotros haremos mención especial al estudio WHI (Women's Health Initiative) y al estudio Million Women debido a la alarma que la publicación de sus resultados ha creado tanto en el personal sanitario como en la opinión pública.

-Estudio WHI (Women's Health Initiative)

La Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) es un estudio auspiciado por el Instituto Nacional de Cardiología, Neumología y Hematología (NHLBI) del Instituto Nacional de Salud (National Institute of Health –NIH-). Se trata de un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego controlado con placebo, que comprende más de 161.000 mujeres entre 50 y 79 años de edad, para recolectar información sobre formas para prevenir y reducir enfermedades cardíacas, cáncer colorectal y de mama, y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Asimismo, el estudio pretende identificar los beneficios y riesgos de la hormonoterapia menopáusica para prevenir estas enfermedades crónicas. La hormonoterapia menopáusica incluye el uso de estrógeno más progesterona o de estrógeno solo, solamente para tratar los síntomas de la menopausia y para prevenir la pérdida ósea después

de la menopausia. El estudio se inició en otoño de 1.997 esperando hacer un análisis final en el 2.005 después de una media de unos 8,5 años de seguimiento y una muestra de más de 27.000 mujeres⁷³.

Dentro del estudio WHI, existe una rama de estudio (n=16.608) para comparar la terapia combinada vs placebo; 8.506 participantes tomaban diariamente 0,625 mg de estrógeno equino conjugado y 2,5mg de acetato de progesterona y el resto placebo.

Otra rama del estudio WHI (n=10.739) compara la terapia con estrógenos solos vs placebo; se trata de mujeres con histerectomía previa en la que toman solamente estrógenos (0,625 mg de estrógeno equino conjugado diario). Al grupo control se les asigna un placebo⁷³.

El estudio se suspendió de manera anticipada el 31 de mayo de 2.002 para la rama de estudio de terapia combinada y el 2 de febrero de 2.004 para la rama de monoterapia estrogénica, debido a que los resultados obtenidos indicaban que los riesgos del tratamiento superaban los límites de seguridad establecidos al comienzo del estudio, es decir, los riesgos excedían los beneficios, siendo el tiempo de media de seguimiento de 5,2 años⁷⁴⁻⁷⁶ y 6,8 años, respectivamente⁷⁷.

En el momento que el ensayo clínico fue detenido el riesgo relativo (**RR**) estimado de cáncer de mama, con un intervalo de confianza (IC) del 95% fue de **1,26** (1,00-1,59) para la **terapia combinada**. Se define un incremento del riesgo de cáncer de mama de hasta un 26% en las usuarias del tratamiento hormonal frente a las mujeres que tomaron placebo. Esto se traduce como un incremento de 8 casos por cada 10.000 mujeres tratadas durante 1 año comparado con 10.000 mujeres no usuarias de este tratamiento^{74,75}. Pasados unos meses, el análisis de los resultados fue más detallado. El **RR de cáncer de mama invasivo** fue de **1,24** para la terapia combinada comparada con placebo. El tamaño del cáncer de mama detectado en las mujeres que tomaron tratamiento hormonal frente a las que lo hicieron con placebo, fue significativamente mayor (media 1,7 cm versus 1,5cm) y también el estadio al que se catalogaba el tumor ya que 25,4% de los cánceres detectados en las mujeres que tomaban terapia hormonal presentaban invasión de los ganglios linfáticos, frente al 16% de ganglios positivos en las que lo hicieron

con placebo siendo similar en los dos grupos el tipo y grado histológico^{78,79}. Después de 1 año, el porcentaje de mujeres con mamografías anormales fue sustancialmente mayor en el grupo de terapia combinada (716 [9,4%] de 7.656) en comparación con el grupo placebo (398 [5,4%] de 7.310), patrón que continua durante la duración del estudio⁷⁹.

En cuanto al cáncer de mama se concluye lo siguiente: el uso relativamente corto de estrógenos y gestágenos combinados incrementa la incidencia de cáncer de mama, se diagnostica en un estadio más avanzado en comparación con placebo, y también aumenta sustancialmente el porcentaje de mujeres con mamografías anormales. Estos resultados sugieren que la terapia combinada puede estimular el crecimiento del cáncer de mama y dificultar su diagnóstico⁷⁹.

Para el resto de patologías el RR estimado con un intervalo de confianza del 95% fue de: enfermedad coronaria 1,29 (1,02-1,63), ictus 1,41 (1,07-1,85), embolia pulmonar 2,13 (1,39-3,25), cáncer colorectal 0,63 (0,43-0,92), cáncer de endometrio 0,83 (0,47-1,47), fractura de cadera 0,66 (0,45-0,98) y muerte por otras causas 0,92 (0,74-1,14). El **incremento en el número de cáncer de mama invasivo**, enfermedad coronaria, ictus y embolismo pulmonar en el grupo de estrógenos más progestágenos comparado con el grupo placebo, no fue compensado por las reducciones en el número de fracturas de cadera y de cáncer colorectal⁷⁵.

Para la rama de **estrógenos solos** el riesgo relativo (**RR**) estimado de cáncer de mama con un intervalo de confianza (IC) del 95% fue **0,77** (0,59-1,01). Y para las otras patologías: enfermedad coronaria 0,91 (0,75-1,12), ictus 1,39 (1,10-1,77), embolia pulmonar 1,34 (0,87-2,06), cáncer colorectal 1,08 (0,75-1,55), fracturas de cadera 0,61 (0,41-0,91). El incremento del riesgo de ictus no se compensa con la disminución de las fracturas de cadera^{80,81}.

Estos resultados preliminares que sugerían una posible reducción del cáncer de mama con la terapia con estrógenos solos se ha analizado posteriormente con más detalle. Después de una media de seguimiento de 7,1 años, el riesgo relativo (**RR**) de **cáncer de mama invasivo** para la terapia con estrógenos vs placebo fue de **0,80** (0,62-1,04), en cuanto a la histología del tumor

los carcinomas ductales eran menores en el grupo de estrógenos vs placebo, RR 0,71 (0,52-0,99) aunque con una $p=0,054$ por lo que no tiene significación estadística. Al año el 9,2% de las mujeres del grupo de estrógenos solos tenían mamografías anormales requiriendo un seguimiento vs 5,5% en el grupo placebo, patrón que continua durante la duración del estudio hasta alcanzar un porcentaje acumulado de 36,2% vs 28,1% respectivamente. Se concluye que el tratamiento con estrógenos conjugados equinos solos durante 7,1 años no incrementa la incidencia de cáncer de mama en mujeres con histerectomía previa. Aunque el tratamiento con estrógenos aumenta la frecuencia de la mamografía de screening requiriéndose intervalos de seguimiento más cortos⁸².

El estudio WHI concluye que los datos encontrados que obligan a suspender el estudio no avalan el uso masivo de estrógenos equinos conjugados y acetato de progesterona o estrógenos equinos conjugados solos para la prevención primaria de la enfermedad vascular ni para otras enfermedades crónicas^{76,77,83,84}.

-Million Women Study (Estudio de un Millón de Mujeres)

Es un estudio observacional perteneciente a la Unidad de Epidemiología del Cáncer Research UK de Oxford (Reino Unido), que tiene por objetivo investigar los efectos de los diferentes tipos de terapia hormonal sobre la incidencia del cáncer de mama y mortalidad por cáncer de mama⁸⁵.

Entre 1996 y 2001 fueron incluidas en el estudio 1.084.110 mujeres entre 50 y 64 años, y se hizo un seguimiento de la incidencia del cáncer de mama de 2,6 años y de mortalidad por cáncer de mama de 4,1 años. Los tipos de tratamiento hormonal estudiados incluyen: como estrógenos solos, estradiol y estrógeno equino conjugado y como gestágenos, acetato de noretisterona, acetato de medroxiprogesterona, norgestrel/levonorgestrel, y como otro tipo de terapia hormonal, la tibolona.

Los resultados muestran que la utilización de la terapia hormonal se asocia a un mayor riesgo de **cáncer de mama** y de **muerte por cáncer de mama** con un **RR de 1,66** (IC 95% 1,58-1,75) y de **1,22** (1,00-1,48) respectivamente. La

incidencia está significativamente aumentada en usuarias de estrógenos solos 1,30 (1,21-1,40) y tibolona 1,45 (1,25-1,68) aunque **el efecto es considerablemente mayor para el tratamiento combinado estrógeno y progesterona (RR 2,0 IC 1,88-2,12)**. Los resultados varían poco entre los distintos tipos de estrógenos y gestágenos y sus dosis; o entre pauta continua o cíclica. El riesgo de cáncer de mama aumenta con el tiempo total de uso del tratamiento hormonal; se estimó que el uso de la terapia hormonal durante 10 años se asocia a 5 casos de cáncer adicionales por cada 1.000 mujeres que tomen sólo estrógenos, y a 19 casos adicionales por cada 1.000 mujeres que utilicen la pauta combinada⁸⁵.

-Nurses Health Study (Estudio de las enfermeras norteamericanas)

Es un estudio de cohortes que evalúa el uso de estrógenos y gestágenos y el riesgo de cáncer de mama; incluye a una población de 121.700 mujeres norteamericanas desde 1976, cuando tenían 30 a 55 años de edad. Varios análisis de este estudio permitieron realizar las siguientes observaciones: las usuarias habituales de hormonas en la postmenopausia mostraban un aumento del riesgo de cáncer de mama de 30 al 40%⁸⁶, el riesgo se incrementa de manera significativa con el uso de hormonas durante más de 5 años y es más marcado en las mujeres mayores de 60 años⁸⁷.

En contraposición a los estudios anteriores, otro gran estudio al igual que el WHI a doble ciego controlado con placebo, el estudio HERS II, encuentra un incremento de riesgo no significativo de cáncer de mama para la terapia hormonal combinada.

-Estudio HERS II (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Part II)

El estudio HERS I se trata de un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego controlado con placebo, para evaluar el tratamiento hormonal en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular⁸⁸. El estudio HERS II es una ampliación del estudio HERS I para evaluar los efectos del tratamiento hormonal en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y los efectos con

relación al riesgo no cardiovascular, que incluye eventos tromboembólicos, patología biliar, cáncer en general y riesgo de fracturas^{89,90}.

Comprende 2.321 mujeres menopáusicas, 1.156 mujeres reciben tratamiento y 1.165 mujeres reciben placebo, con un seguimiento de 6,8 años.

Los resultados del estudio HERS II muestran un incremento significativo de tromboembolismo venoso en las mujeres tratadas comparadas con el placebo con un RR de 2,78 (1,28-3,40); incremento de la cirugía de las vías biliares con un RR de 1,48 (1,12-1,95); descenso no significativo del riesgo de ictus (RR 1,02 CI 0,88-1,35), enfermedad cardíaca (RR 0,99 CI 0,84-1,17) y riesgo de cáncer de colon (RR 0,81 CI 0,46-1,45); **incremento no significativo del riesgo de cáncer de mama (RR 1,27 CI 0,84-1,94)** y de fracturas osteoporóticas (RR 1,04 CI 0,87-1,25)^{89,91}.

4.1.2. Tratamiento hormonal en mujeres que han padecido cáncer de mama

En cuanto al tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes que han padecido cáncer de mama comentaremos los resultados de dos ensayos clínicos similares en su diseño pero con resultados distintos, el estudio HABITS (hormone after breast cancer is it safe?) y el estudio Stockholm.

-Estudio HABITS

Ensayo clínico sueco diseñado para valorar el efecto de la terapia hormonal sustitutiva en mujeres con historia previa de cáncer de mama (desde carcinoma in situ hasta estadio II), pretendía en su inicio incluir al menos a 1.300 mujeres a las que se les seguiría durante 5 años.

El ensayo se inició en 1.997.

En septiembre del 2.003, 434 mujeres habían sido aleatorizadas, 345 tenían al menos un año de seguimiento. Después de una media de seguimiento de 2,1 años, 26 mujeres en el grupo de THS y 7 en el grupo de tratamiento no hormonal tuvieron una recidiva (**RR 3,3, CI 1,5-7,4** en el grupo de tratamiento con THS).

En diciembre de 2.003 los investigadores deciden suspender el estudio de forma prematura debido al riesgo inaceptable de recidiva de cáncer de mama para las mujeres asignadas al grupo de THS⁹².

-Estudio Stockholm

Ensayo clínico como el anterior iniciado en Suecia en la década de los 90 diseñado para valorar el efecto de la terapia hormonal en mujeres con historia anterior de cáncer de mama en estadios precoces. Este estudio a diferencia del HABITS minimiza el uso de la pauta combinada estrógenos más progesterona.

Con una media de seguimiento de 4,1 años y con 378 pacientes aleatorizadas, el riesgo de recurrencia de cáncer de mama no se asoció con la terapia hormonal (**RR 0,82, CI 0,35-1,9**)⁹³.

Las diferencias entre ambos estudios sugieren que las dosis de estrógenos y progesterona y las pautas de tratamiento hormonal pueden asociarse con las recurrencias de cáncer de mama⁹³. En una revisión reciente cuyo objetivo era determinar el efecto de la terapia hormonal sustitutiva en las recurrencias, mortalidad atribuida al cáncer y mortalidad total en pacientes con antecedentes de cáncer de mama se concluye que la terapia hormonal no se asocia con un incremento en ninguno de estos parámetros⁹⁴.

4.1.3. Cáncer de mama según la duración del uso de la terapia hormonal

El riesgo de cáncer de mama no parece estar incrementado en mujeres que reciben terapia hormonal combinada durante menos de 4 o 5 años, éste riesgo se ve aumentado a medida que se prolonga el uso del tratamiento^{72,95}. El reanálisis de varios estudios epidemiológicos, encontró que el riesgo relativo para

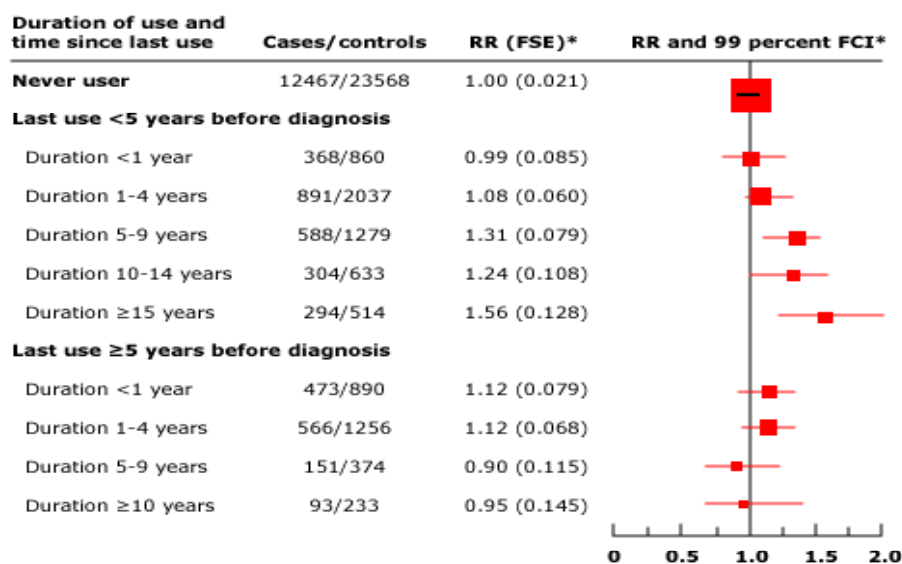
la aparición de cáncer de mama era de 1,35 para una mujer que ha usado hormonas durante 5 años o más en comparación con las que nunca han usado la terapia hormonal (figura 1)⁷². Un tiempo similar se ha notificado en el estudio WHI aunque el incremento en el riesgo se observa después de sólo 3 años en mujeres que habían usado terapia hormonal previamente (figura 2)⁷⁹.

La terapia con estrógenos solos no parece incrementar el riesgo de cáncer de mama. En una actualización del Nurses Health Study, de 28.835 mujeres histerectomizadas, se encontró que sólo el uso prolongado de la terapia estrógena se asocia con un incremento de riesgo estadísticamente significativo y no el uso durante un corto espacio de tiempo (RR para el uso > 20 años= 1,42, 95% CI 1-13-1,77)⁹⁶. El riesgo para los cánceres ER+/PR+ empieza a ser estadísticamente significativo después de 15 años de uso de la terapia solo con estrógenos (RR 1,48, 95% CI 1,05-2,07). Resultados similares se han encontrado en otros estudios de cohortes prospectivos⁹⁷.

Para las mujeres que han tomado terapia hormonal en el pasado la duración del tratamiento no parece estar fuertemente relacionada con el riesgo de cáncer de mama. En el reanálisis de estudios epidemiológicos, las mujeres que dejaron la terapia hormonal hace más de cinco años no presentan un incremento en el riesgo comparadas con las mujeres que nunca tomaron terapia hormonal, independientemente del tiempo de uso del tratamiento (figura 1)⁷². De cualquier manera, no hay suficientes datos sobre las mujeres que tomaron el tratamiento durante un tiempo muy prolongado; parece que persiste cierto riesgo asociado a pesar de suspender el tratamiento si el tiempo de uso fue muy prolongado.

Figura 1. Riesgo cáncer de mama y THS según tiempo de tratamiento

Breast cancer risk and hormone replacement therapy



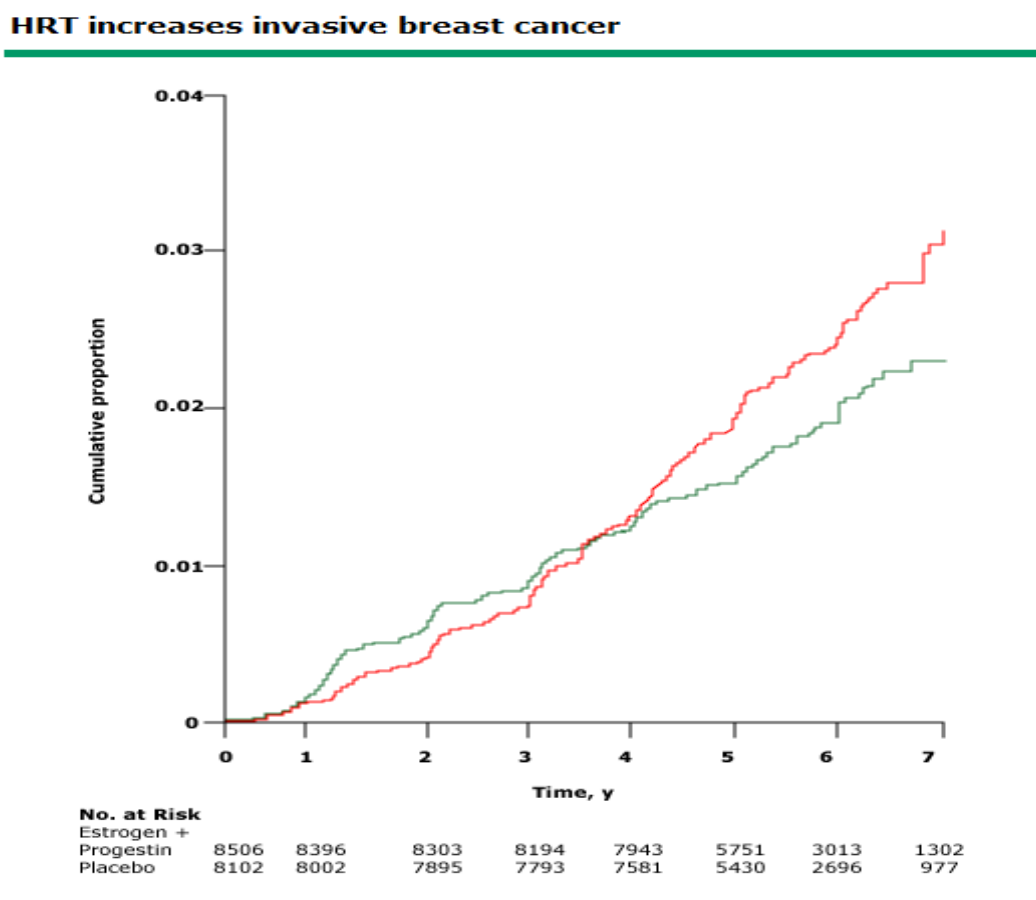
Relative risk of breast cancer according to the duration of use within categories of time since the last use of hormone replacement therapy. The relative risk (RR) of breast cancer in this analysis of data from 51 epidemiologic studies was highest among women who were current or recent (within five years) users of estrogen replacement therapy (ERT) and had the longest duration of use compared to never users. The RR of developing cancer was 1.35 for women who were current ERT users and had taken hormones for five years or longer.

* Relative to never-users, stratified by study, age at diagnosis, time since menopause, body-mass index, parity, and the age a woman was when her first child was born.

"Last use within 5 years before diagnosis" includes current users.

Reproduced with permission from Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Lancet* 1997; 350:1047. Copyright © The Lancet, Ltd. 1997.

Figura 2. Riesgo cáncer de mama y THS (terapia combinada) según tiempo de tratamiento. Estudio WHI.



In the Women's Health Initiative, combined estrogen-progestin replacement therapy (red) was associated with a significant increase in invasive breast cancer (HR 1.24, unadjusted 95 percent CI 1.01 to 1.54) when compared with placebo (green).
 Data from Chlebowski, RT, Hendrix, SL, Langer, RD, et al. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:3243.

4.1.4. Cáncer de mama según la terapia hormonal utilizada (efecto de los gestágenos)

El riesgo para el cáncer de mama asociado a la terapia hormonal es distinto según hablemos de terapia combinada (estrógenos + gestágenos) o de estrógenos aislados. El estudio WHI como ya se ha comentado anteriormente muestra un aumento de riesgo para la terapia combinada pero no para los estrógenos solos. Muchos de los estudios epidemiológicos previos al WHI no habían hecho distinción entre estos dos grupos de tratamiento. La mayoría de los estudios que sí han

hecho esta distinción entre los dos grupos han mostrado un mayor riesgo para el cáncer de mama en aquellos que reciben terapia combinada^{85,95}. En el reanálisis de varios estudios epidemiológicos, el tratamiento combinado se ha asociado con un riesgo más elevado de cáncer de mama que los estrógenos solos (RR 1,53 y 1,34, respectivamente), aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas⁷². En el Million Women Study sobre un millón de mujeres en edades comprendidas entre 50 y 64 años en el Reino Unido⁸⁵, el uso de terapia hormonal se asoció con un incremento del riesgo de cáncer de mama (RR 1,30, 95% IC 1,2-1,4; y RR 2, 95% IC 1,88-2,12 para estrógenos solos y terapia combinada respectivamente). El estudio observacional; WHILA¹⁰⁰, tras una encuesta en 6.586 mujeres de 50-64 años; encontró un incremento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal sustitutiva sólo en las usuarias de pauta combinada (estrógenos + gestágenos) (45,2 frente a 23,5%, $p=0,000001$) no encontrándolo en usuarias de otras fórmulas farmacéuticas. Cuando se valora a las pacientes que nunca habían usado THS ajustado por edad, encontraban el riesgo de cáncer de mama más elevado en las usuarias de terapia combinada (OR: 3,3, 95% IC 1,9-5,6, $p<0,001$) seguido de la terapia combinada más otras fórmulas (OR: 2,8, 95% IC 1,4-5,5, $p=0,003$).

El tipo de gestágeno y la forma de administración del mismo puede también influir en el riesgo de cáncer de mama. En un estudio de cohortes prospectivo de aproximadamente 80.000 mujeres, las pautas de terapia combinada que contenían un gestágeno sintético se asociaron con un exceso de riesgo de cáncer de mama en comparación con las pautas que contenían un gestágeno natural¹⁰¹. El estudio E3N-EPIC¹⁰² realizado en 54.548 pacientes en 5,8 años, encuentra un incremento de riesgo de cáncer de mama en las usuarias de pauta combinada (OR: 1,3, 95% IC 1,1-1,6), especialmente en caso de usar progesterona sintética (OR: 1,4, 95% IC 1,2-1,7) frente a progesterona natural (OR: 0,9, 95% IC 0,7-1,2) frente a estrógenos solos, (OR: 1,1, 95% IC 0,8-1,6) que no incrementan el riesgo de cáncer de mama ($p<0,001$). La progesterona sintética, acetato de medroxiprogesterona, fue el gestágeno usado en el estudio WHI. Se ha sugerido que las progesterona dada de forma continua combinada con estrógenos puede asociarse con un riesgo más elevado que las pautas que administran progesterona de forma cíclica^{98,103} pero esto no se ha mostrado en otros estudios^{85,99}.

4.1.5. Pronóstico de los cánceres de mama aparecidos en mujeres con tratamiento hormonal

Aunque varios estudios observacionales han sugerido que el cáncer de mama aparecido en las usuarias de terapia hormonal tienen relativamente un buen pronóstico, esto no se ha observado en el grupo de terapia combinada del estudio WHI¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. En este estudio los cánceres de mama diagnosticados en las usuarias de terapia combinada fueron similares en cuanto a grado e histología que los aparecidos en el grupo de placebo. Además los cánceres detectados en el grupo de terapia combinada fueron de mayor tamaño ($1,7 \pm 1,1$ cm vs $1,5 \pm 0,9$ cm en el grupo placebo) y detectado en un estadio más avanzado (regional /metastasis en 25% vs 16%, respectivamente). Por lo que en resumen el efecto de la terapia hormonal en cuanto al pronóstico del cáncer de mama permanece incierto. Mientras estudios observacionales sugieren que el cáncer de mama tiene mejor pronóstico en las usuarias de terapia hormonal, el WHI dice lo contrario (una limitación de los datos del WHI es el pequeño número de casos de cáncer de mama, demasiado pocos para ver la mortalidad específica del cáncer de mama).

4.2. TERAPIA HORMONAL Y CAMBIOS MAMOGRÁFICOS

Los estudios publicados en los últimos años han señalado que el cambio mamográfico más común en la mujer postmenopáusica que recibe THS es un incremento en la densidad del parénquima mamario^{107,108} y que la frecuencia y magnitud del aumento de densidad depende de la pauta de tratamiento utilizada. Parece ser que la asociación entre terapia hormonal y aumento de la densidad es más fuerte en las pautas combinadas (estrógeno más gestágeno)¹⁰⁹⁻¹¹³. Sin embargo hay discordancia entre los estudios para señalar cual es la forma de administración que más influye en la mamografía (pauta cíclica vs continua):

-El grupo de Lundström¹¹⁰ concluye que el incremento en la densidad mamográfica es mucho mayor entre las mujeres que reciben estrógenos más gestágenos de forma continua que las que los reciben de forma cíclica (52% vs 13%). Pero este estudio tiene un sesgo de clasificación ya que incluye en el

mismo grupo de tratamiento dos pautas combinadas cíclicas compuestas por estrógenos y gestágenos distintos.

-El grupo de Colacurci¹¹¹ también encuentra un incremento en la densidad mamográfica mayor en las pautas continuas que en las cíclicas (42% vs 35%) pero en menor proporción que Lundström¹¹⁰.

-El grupo de Erel¹⁰⁹ en un estudio en el que sólo se usa un tipo de estrógeno y un solo tipo de gestágeno aunque se encuentran diferencias entre la pauta cíclica y continua (22% vs 35%) la diferencia entre ambas no es estadísticamente significativa.

-El grupo de Greendale¹¹² en un estudio más reciente concluye que el mayor aumento mamográfico se asocia con el uso de estrógenos + gestágenos independientemente de cómo se asocie el gestágeno, pero no con el uso de estrógenos solos. Este estudio es el único de la revisión que incluye como gestágeno la progesterona natural.

El grupo de Lundström¹¹⁰ sugiere que el incremento en la densidad se produce de forma temprana después de comenzar el tratamiento hormonal y que a largo plazo sólo se producen pequeños cambios en la mamografía. Esto no está contrastado por otros estudios porque la mayoría de los mismos sólo recogen un año de tratamiento.

En un estudio reciente se concluye que la densidad mamaria parece aumentarse en mayor medida con las dosis altas de gestágeno en comparación con las dosis bajas del mismo¹¹⁴.

En el estudio WHI en la rama de terapia combinada, después de 1 año, el porcentaje de mujeres con mamografías anormales fue sustancialmente mayor en el grupo de terapia combinada (716 [9,4%] de 7.656) en comparación con el grupo placebo (398 [5,4%] de 7.310), patrón que continua durante la duración del estudio⁷⁹. En cuanto a la densidad mamaria se ratifica el aumento de densidad asociado a la terapia combinada comparada con placebo, la densidad mamográfica se incrementa un 6% el primer año en las mujeres que reciben

terapia combinada comparado con el 0,91% de disminución de la densidad in el grupo placebo, a los 2 años los cambios persisten pero son ligeramente menores con un incremento absoluto de 4,9% en el grupo de terapia combinada y disminuye el 0,8% en el grupo placebo¹¹⁵. En la rama de estrógenos solos, al año el 9,2% de las mujeres del grupo de estrógenos solos tenían mamografías anormales requiriendo un seguimiento vs 5,5% en el grupo placebo, patrón que continua durante la duración del estudio hasta alcanzar un porcentaje acumulado de 36,2% vs 28,1% respectivamente; el efecto de los estrógenos solos sobre la densidad del parénquima mamario no se ha publicado aún. El tratamiento con estrógenos aumenta la frecuencia de la mamografía de screening requiriéndose intervalos de seguimiento más cortos⁸².

El grupo de Ursin¹¹⁶ diseñó un estudio para determinar como el incremento en los niveles de estrona dependiendo del tratamiento es un predictor del incremento en el porcentaje de densidad mamográfica. Midiaron el porcentaje de densidad mamográfica (en mamografía basal y tras un año de tratamiento) y los niveles de estrona en suero en las participantes del estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) a las que se les había asignado de forma aleatoria distintas pautas de tratamiento hormonal. Tras el análisis de los resultados, concluyeron que un aumento importante en el nivel de estrona en suero en función del tratamiento hormonal utilizado es un predictor significativo del incremento de la densidad en la mamografía en mujeres asignadas de forma aleatoria al tratamiento con terapia combinada.

Las publicaciones revisadas parecen coincidir en que el tratamiento con tibolona no afecta significativamente al parénquima mamario^{109,111,117,118}. Aunque se necesitan estudios más largos para confirmar el impacto de la administración prolongada de tibolona sobre la mamografía ya que los estudios disponibles sólo recogen como máximo un año de tratamiento.

Además de los tratamientos hormonales hay otros factores epidemiológicos que influyen en la densidad mamográfica como son la edad, paridad y status menopáusico. La densidad mamográfica refleja variaciones en la composición de la mama. Se asocia positivamente con el colágeno y células epiteliales y no-epiteliales, y negativamente con la grasa. El índice de masa corporal está

inversamente asociado con la alta densidad mamaria¹¹⁹. También parece estar determinada por factores genéticos¹²⁰.

El aumento en la densidad mamográfica sería un efecto no deseado de la terapia hormonal que parece tener dos repercusiones importantes:

1. La densidad mamográfica es considerada un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama. Un patrón mamográfico de alta densidad puede ser un predictor de riesgo de cáncer de mama^{108,109,121-124}. Aunque la relación entre los cambios en la densidad mamaria y el cambio en el riesgo de cáncer de mama permanece incierto¹²⁵.

2. El aumento de densidad puede afectar la sensibilidad y especificidad del screening mamográfico^{108-111,126}. La mamografía como método de screening para la detección precoz del cáncer de mama en mujeres de >de 50 años ha demostrado reducir la mortalidad atribuida a esta enfermedad, por lo que los factores que disminuyen la efectividad mamográfica tienen una gran importancia clínica. La densidad mamográfica puede disminuir la sensibilidad al ocultar lesiones sugerentes de malignidad e incrementar de esta forma la tasa de falsos negativos, también la seguridad del radiólogo puede disminuir cuando la mama está densa por lo que potencialmente se incrementan los falsos positivos¹⁰⁸.

Evans¹²⁷ en una revisión que hace sobre terapia hormonal y screening mamográfico señala que los estudios revisados muestran una reducción en la sensibilidad del screening mamográfico entre el 7% y el 21% en usuarias de terapia hormonal. Esta reducción en la sensibilidad se produce sólo en mujeres sobre los 50 años y es mayor si se hace una sola lectura de la mamografía. La terapia hormonal se asocia a una reducción en la especificidad entre el 12% y casi el 50%. En esta revisión se señala que para minimizar los efectos adversos de la terapia hormonal en el screening mamográfico es de ayuda la introducción en los programas de screening de la doble lectura de las mamografías.

Actualmente no existe ninguna guía ni protocolos específicos para mejorar el screening para el cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal¹²⁴.

5. ESTADO ACTUAL SOBRE MENOPAUSIA Y TERAPIA HORMONAL

5.1. POSICIONAMIENTO DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO SOBRE LA TERAPIA HORMONAL

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) decidió consultar con un panel de clínicos independientes acerca de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal, tras las publicaciones de los últimos estudios, WHI, HERS y Million Study.

El 3 de diciembre de 2.003 se publicó el Posicionamiento de la EMA¹²⁸ dónde se definen los riesgos y beneficios de la terapia hormonal en el momento actual.

El grupo de expertos de la EMA concluye que:

-La terapia hormonal es efectiva para los sofocos y trastornos vasomotores relacionados con la menopausia.

-La terapia hormonal previene de la pérdida de masa ósea e incrementa la densidad del hueso.

-La terapia hormonal previene el riesgo de fracturas durante el periodo de tiempo que se toma el tratamiento, en las mujeres con o sin factores de osteoporosis asociados.

-La terapia hormonal previene el riesgo de fracturas mientras se usa el tratamiento, en las mujeres con baja densidad ósea y/o osteoporosis establecida.

-Existe evidencia científica que el papel protector de la terapia hormonal sobre el hueso, desaparece transcurridos unos años de abandono del tratamiento.

-La terapia hormonal con todos los tipos de estrógenos incrementa el riesgo de cáncer de mama y endometrial, proporcionalmente al tiempo de uso de tratamiento. Cuando a esta terapia se asocia progesterona, el riesgo para el cáncer de mama se incrementa y el riesgo de cáncer de endometrio disminuye.

-La terapia hormonal combinada incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente durante el primer año de tratamiento.

-La terapia hormonal combinada incrementa el riesgo de ataque cardiaco durante el primer año de tratamiento. No existe evidencia científica para analizar el riesgo para el tratamiento con estrógenos solos.

-La terapia hormonal combinada no produce beneficios sobre la función cognitiva.

-Existe evidencia científica que la terapia hormonal combinada incrementa el riesgo de demencia.

5.2. POSICIONAMIENTO DE LA NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY (NAMS)

Tras las publicaciones de los últimos estudios sobre terapia hormonal, la NAMS publica un artículo que recoge las recomendaciones clínicas para el uso del tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas^{129,130}.

Existe consenso con relación a los siguientes supuestos:

-La indicación primaria de la terapia hormonal (sobre todo en efecto sistémico) es el tratamiento de los síntomas menopáusicos de moderados a severos.

-Se aprueba el uso de la terapia hormonal (sobre todo con efecto local) para tratar los síntomas moderados a severos de atrofia genital.

-A todas las mujeres con útero intacto se deberá asociar progesterona a la terapia hormonal para evitar la hiperplasia endometrial. No será necesario prescribir progesterona en mujeres sin útero.

-Para las mujeres con útero intacto que no toleran las dosis de progesterona habituales, no existe evidencia científica a largo plazo con las terapias de progesterona alternativas por lo que se recomienda una estrecha vigilancia del endometrio.

-No se recomienda la terapia hormonal para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular.

-El riesgo de cáncer de mama está incrementado con el uso de la terapia hormonal con estrógenos solos, y mucho más con la terapia combinada, sobre todo si se utiliza durante 5 años o más. Hasta la fecha no existe evidencia acerca de la duración exacta en el que se ve incrementada la morbimortalidad.

-La terapia hormonal reduce el riesgo de fracturas asociadas a la osteoporosis menopáusica. Sin embargo, debido a los riesgos asociados a la terapia hormonal, a las mujeres que requieren tratamiento para reducir el riesgo de fracturas se recomienda tratamiento alternativo a la terapia hormonal.

-La terapia hormonal no está indicada para la prevención primaria de la demencia en mujeres mayores de 65 años. Sin embargo no hay evidencia científica que analice los beneficios versus riesgos en la prevención primaria de la demencia iniciando el tratamiento en el período de transición de la menopausia o postmenopausia inicial.

-La terapia hormonal no está indicada para la prevención secundaria de la enfermedad de Alzheimer.

-Los efectos de la terapia hormonal sobre el riesgo de cáncer de mama o de la osteoporosis en mujeres menopáusicas sintomáticas todavía no han sido evaluados por ensayos clínicos. No existe evidencia que las mujeres con síntomas de la menopausia difieran en el riesgo de aparición de cáncer u osteoporosis, de las mujeres con menopausia asintomática. Por lo tanto, los resultados de los estudios deben ser extrapolados con precaución.

-Los resultados de los estudios HERS y WHI realizados en mujeres con más de 50 años, y HERS en mujeres con enfermedad cardiovascular previa, no pueden ser extrapolados a mujeres menores de 50 años que inician el tratamiento hormonal o mujeres con menopausia prematura.

-La menopausia prematura está asociada a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis. Sin embargo no existe evidencia científica del tiempo necesario de uso de la terapia hormonal para disminuir la morbimortalidad en estas condiciones.

-La terapia hormonal debe pautarse el menor tiempo posible con la menor dosis eficaz. Sin embargo, no existe evidencia científica para el uso de esta terapia mínima a largo plazo.

-La vía parenteral de administración de la terapia hormonal presenta ventajas e inconvenientes pero los beneficios y los riesgos no han sido demostrados a largo plazo. Existe evidencia que el 17-beta-estradiol transdérmico

no incrementa la proteína C reactiva y también que presenta un menor riesgo de trombosis comparado con el estrógeno oral. Existe evidencia que el incremento del riesgo de cáncer de mama es similar para los estrógenos orales comparados con los parenterales.

-Está indicado el uso de la terapia hormonal en mujeres con riesgo elevado de osteoporosis y el tratamiento alternativo no lo tolera.

-Para las mujeres menores de 50 años o con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer de mama o colon, el riesgo absoluto de la terapia hormonal es menor que el demostrado en el estudio WHI, pero el riesgo relativo es igual.

No existe consenso para las siguientes áreas:

-No existe consenso para el tiempo de uso de la terapia hormonal para definir “a corto plazo” y “a largo plazo”.

-No existe consenso para determinar el tiempo necesario de uso de la terapia hormonal en la mujer sintomática.

-No existe consenso sobre la mejor forma de retirar el tratamiento, bien de forma gradual o bien de manera brusca.

-No es posible extrapolar las conclusiones de un estudio con un componente a otro componente. Pero conocemos que existe un mismo efecto con componentes agonistas o de la misma familia, sobre todo en lo que respecta a los efectos adversos.

-No existe consenso si la terapia secuencial comparada con la continua presenta efectos diferentes. Por ello, no existe una clara indicación para cada una de ellas.

-No existe consenso sobre el impacto de la terapia hormonal sobre la calidad de vida, porque no hay acuerdo sobre la mejor forma de obtener una apropiada evaluación del concepto de calidad de vida.

El grupo de investigadores de la Sociedad Americana de la menopausia están de acuerdo que son necesarios futuros estudios en lo que respecta a:

-Riesgos y beneficios de la terapia combinada (excepto estrógeno equino conjugado y acetato de medroxiprogesterona), vías de administración, pautas y dosis, a largo plazo.

-Riesgos y beneficios de la terapia hormonal a largo plazo utilizando la mínima dosis.

-Mecanismos de actuación de cada tipo de terapia hormonal combinada.

-Identificar la población para la que la terapia hormonal es menos tóxica.

-Evaluar los efectos beneficiosos o adversos según los niveles de estrógenos y/o estrona endógena.

-Definir los mecanismos que aportan los efectos diferentes entre la terapia hormonal con estrógenos solos comparada con la terapia combinada.

-Definir el mejor perfil que evalúe la calidad de vida.

-Riesgos y beneficios de la terapia secuencial comparada con la terapia continua.

-Efectos que se producen en el endometrio utilizando los tratamientos alternativos de progesterona, como el DIU de progesterona o progesterona cíclica a largo plazo.

-Riesgos y beneficios de la terapia hormonal a largo plazo en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, iniciando el tratamiento antes de los 65 años.

-Efectos a largo plazo de la terapia hormonal en la prevención primaria y secundaria de la patología oftalmológica, como las cataratas y la degeneración macular senil.

-Valorar el estado de salud de las mujeres usuarias de tratamiento hormonal por menopausia prematura.

-Evaluar los efectos de la terapia hormonal en la formación/regresión de la placa de ateroma, especialmente en mujeres que han iniciado el tratamiento hormonal inmediatamente después de la menopausia.

-Riesgos y beneficios de la terapia hormonal en la enfermedad cardiovascular cuando se inicia en el momento de la menopausia.

-Evaluar pauta, tipo, dosis de progesterona para el riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama.

-Valorar los métodos no farmacológicos para el tratamiento de los sofocos.

-Riesgos y beneficios de la retirada del tratamiento hormonal de forma brusca comparada con la forma gradual.

-Definir los síntomas que aparecen en la menopausia natural comparada con los que aparecen con la retirada del tratamiento hormonal.

-Incidencia de enfermedades crónicas en mujeres con menopausia prematura.

-Identificar la población de riesgo de trombosis e hipercoagulabilidad sanguínea para el uso de estrógenos solos.

-Estricta evaluación del término calidad de vida.

5.3. POSICIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA MENOPAUSIA (AEEM)

A raíz de las publicaciones de los resultados de los estudios WHI, HERS y Million Women, la Asociación Española para el estudio de la Menopausia ha considerado necesario pronunciarse al respecto^{131,132}.

Según la AEEM, los resultados de la rama del estudio WHI suspendido no se puede aplicar a todos los tratamiento hormonales o no hormonales que se utilizan en mujeres postmenopáusicas, ya que en él solo se valoraba la terapia hormonal constituida por 0,625 mg de estrógeno equino conjugado, solo o combinados con 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona^{132,133}. El estudio HERS también utiliza la misma pauta de tratamiento que el estudio WHI.

Por este motivo, tanto la Sociedad Española de Ginecología y obstetricia como la AEEM, ven conveniente declarar que se debe evitar la interpretación excesivamente simplificada de los resultados de estos ensayos¹³⁴.

Por otro lado, la vía de administración del estudio (tanto en el estudio WHI como en el HERS) estrógenos equino conjugado oral, es una terapia que apenas se utiliza en España, ni en otros países de Europa, aunque sí es el más utilizado en Estados Unidos. En España la vía de administración más frecuente es la vía transdérmica, con estrógenos naturales como el estradiol u otras terapias como el raloxifeno, tibolona o fitoestrógenos^{133,135}.

La conclusión del estudio relacionado con el incremento del riesgo de cáncer de mama y de enfermedad cardiovascular, solo hace referencia al tratamiento a largo plazo (5,2 años para la rama de la terapia combinada y 6,8 años para la rama de estrógenos solos, ambos del estudio WHI y 6,8 años de seguimiento del estudio HERS II).

Un punto criticable del estudio HERS II, según la AEEM, es que se trata de una ampliación del estudio HERS I, con un diseño abierto y un seguimiento de 2,5 años más que en el previo. Pero sólo un 45% de las mujeres del grupo de tratamiento hormonal del estudio HERS I continuaron el tratamiento, lo que supone que sólo una tercera parte de las pacientes iniciales continuaron con la terapia hormonal durante los casi 7 años de estudio¹³⁵.

El estudio WHI afirma que la terapia utilizada presenta un incremento del 29% del riesgo relativo para los eventos cardiovasculares comparada con el placebo. La AEEM propone que se debe tener en cuenta la diferencia entre el riesgo relativo y el riesgo absoluto. Es decir, el riesgo de enfermedades cardiovasculares aumenta el 29% no sobre el total de mujeres que toman el tratamiento, sino sobre el total de mujeres que van a padecer un evento cardiovascular¹³³.

En el estudio HERS II los resultados cardiovasculares señalan que durante 6,8 años de seguimiento, el RR de los accidentes cardiovasculares en las usuarias es de 1,09 a 0,99, lo que significa que los accidentes secundarios no varían significativamente entre el grupo de mujeres que toman el tratamiento de las que toman el placebo. La AEEM comenta que en lo que respecta a la aplicación clínica, el estudio HERS II no responde a las dudas planteadas en el HERS I. Los resultados del estudio HERS II sugieren una falta de beneficio de la terapia hormonal utilizada en el estudio en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular¹³⁵.

Por otra parte, el estudio WHI no cuestiona los beneficios conocidos de esta pauta sobre el alivio de los síntomas de la menopausia, como los sofocos, y sobre la calidad de vida de las pacientes en un plazo de 2-3 años.

Además el estudio WHI pone de manifiesto el beneficio del tratamiento para la prevención del cáncer de colon y la osteoporosis¹³³.

Con respecto a las recomendaciones publicadas en el comunicado de Posicionamiento de la Agencia Europea del Medicamento en la que predica que no es favorable la relación riesgo/beneficio de la terapia hormonal como tratamiento de primera línea para la osteoporosis, tanto la Sociedad Internacional de la Menopausia (IMS) como la AEEM las considera injustificadas y potencialmente perjudiciales para la salud de la mujer postmenopáusica sana¹³¹.

Basándose en la información científica y oncológica actual, la AEEM asume que los tumores de mama diagnosticados durante el seguimiento del estudio Million Women, ya estaban presentes en el momento de reclutamiento, ya que el tiempo medio transcurrido entre la inclusión en el estudio y el diagnóstico de cáncer de mama fue de 1,7 años. Este corto espacio de tiempo implica que debieron ser tumores previos no detectados en la mamografía inicial previa a la inclusión en el estudio¹³⁶.

La AEEM manifiesta que la monoterapia estrogénica no comporta riesgo a largo plazo para el cáncer de mama, según los resultados de la rama de estudio WHI de tratamiento estrogénico solo¹³².

Para la AEEM, el tiempo de seguimiento para el diagnóstico de cáncer de mama o muerte por esta patología en el estudio Million Women, son demasiado cortos para establecer que a largo plazo existe una relación de causa-efecto entre el uso de terapia hormonal y cáncer de mama.

Los riesgos informados a 5 años de tratamiento son similares en los estudios WHI y HERS (que utilizan la misma pauta de tratamiento) así como en el estudio Million Women que utiliza diferentes tipos de terapia hormonal. Por este motivo, **la AEEM recomienda reevaluar la continuidad del tratamiento pasados los 5 años de forma individualizada.**

Según la AEEM, las publicaciones hasta la fecha refuerzan la evidencia que el incremento de riesgo desaparece tras el abandono del tratamiento, y se iguala al de la población no usuaria de tratamiento hormonal.

La AEEM critica que los resultados del análisis de las terapias combinadas en los estudios británico y americano, no se pueden extrapolar a la clínica actual, ya que se trataba de gestágenos con un perfil ligeramente androgénico comparado con los gestágenos de reciente desarrollo que han mejorado el perfil farmacológico^{134,137}.

En un reciente comunicado de la AEEM-SEGO sobre la terapia hormonal, se transmite los consensos sobre terapia hormonal a los que se ha llegado conjuntamente con las sociedades internacionales (IMS, sociedad internacional de menopausia y NAMS)¹³⁸:

-La Terapia Hormonal continúa siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores y urogenitales consecuencia de la deficiencia de estrógenos.

-La Terapia Hormonal es eficaz en la prevención de la pérdida ósea asociada a la menopausia, y disminuye la incidencia de todas las fracturas osteoporóticas, incluyendo la fractura vertebral y de cadera, incluso en pacientes de bajo riesgo.

-La Terapia Hormonal tiene un efecto favorable a nivel cardiovascular y metabólico si es administrada hasta los 60 años, en mujeres sin patología previa. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en la mujer postmenopáusica. Las principales acciones para prevenirla, además de una dieta equilibrada y no fumar, son la pérdida de peso, la reducción de la Tensión Arterial, el control lipídico y de la diabetes.

-El inicio tardío de la TH puede incrementar de forma transitoria y leve, eventos tromboembólicos y cardiovasculares. El riesgo de eventos tromboembólicos aumenta con la edad, y también tiene una asociación positiva con la obesidad y la trombofilia.

-La evidencia científica indica que no hay un incremento de riesgo de cáncer de mama en mujeres usuarias de TH estrogénica a largo plazo. En TH combinada con medroxiprogesterona existe un discreto riesgo de cáncer de mama a partir del 5º año de uso, menor de un 0,1% al año.

-La TH combinada se asocia con una reducción en la incidencia de hiperplasia endometrial respecto a la población general. El uso de estrógenos sin oposición induce la proliferación endometrial, por lo que las mujeres con útero deben recibir tratamiento con gestágenos.

-La administración individualizada de TH mejora la sexualidad y la calidad de vida.

-La TH tiene beneficios sobre el tejido conectivo, la piel, las articulaciones y los discos intervertebrales.

5.4. POSICIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE MENOPAUSIA

El Comité de expertos de la Sociedad Internacional de Menopausia propone las siguientes recomendaciones sobre los beneficios y riesgos de la terapia hormonal:

-Los ensayos clínicos controlados y randomizados disponibles no tienen valor estadístico para comprobar los resultados de la terapia hormonal comenzada durante la transición menopáusica.

-Se recomienda la terapia hormonal estrógeno y gestágeno o estrógeno solo para las mujeres histerectomizadas, para el alivio de los síntomas menopáusicos y urogenitales.

-Los ensayos clínicos controlados y randomizados no aportan resultados en cuanto al plazo de tratamiento. Cada paciente debe ser aconsejada conforme a los datos actuales de los riesgos para tomar de forma individual la decisión de continuar o abandonar el tratamiento hormonal.

-Se debe informar a la paciente que el uso de la terapia hormonal, especialmente estrógeno y gestágeno, está asociado a un incremento absoluto de tromboembolismo y cáncer de mama, y una reducción del riesgo de cáncer colorectal y fracturas de hueso.

-Los diferentes regímenes y tipos de tratamiento hormonal no tienen los mismos efectos sobre el tejido o el metabolismo y no deberían agruparse juntos como si tuvieran un solo efecto común¹³⁹.

II. HIPÓTESIS

En los últimos años, la oncofobia (sobre todo el miedo al cáncer de mama que es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de nuestro medio) ha llevado al rechazo por parte de las pacientes y de los profesionales sanitarios de la THS; de ahí la importancia que tiene el desarrollo de estudios que puedan aportar más luz a la confusa relación entre terapia hormonal y cáncer de mama. Pretendemos con nuestro estudio definir de forma clara los cambios que el uso prolongado (5 años de tratamiento) de cada una de las pautas de THS más usadas en la clínica produce sobre la mamografía en general y densidad mamográfica en particular y si se puede establecer una relación entre éstos cambios mamográficos y el desarrollo de patología mamaria.

1. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

El cambio mamográfico que más comúnmente se produce en mujeres que reciben THS es el aumento en la densidad del parénquima mamario. La frecuencia y la magnitud del aumento de la densidad mamográfica dependerá de la pauta de tratamiento usada (mayor con pautas combinadas continuas) y del tiempo de uso de la terapia hormonal. Este cambio mamográfico puede considerarse un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama.

2. OBJETIVOS

Para demostrar ésta hipótesis los objetivos a alcanzar son:

- Demostrar la asociación a largo plazo (5 años) entre THS y aumento de la densidad mamográfica.
- Definir las modificaciones mamográficas producidas por estrógenos.
- Definir las modificaciones mamográficas producidas por estrógenos + gestágenos administrados de forma cíclica o continua.
- Definir las modificaciones mamográficas producidas por la tibolona.
- Relación de las modificaciones mamográficas con la patología mamaria.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL

1.1. SELECCIÓN DE CASOS

Mujeres postmenopáusicas, usuarias de la Seguridad Social y pertenecientes al área Sur del Distrito de Granada que han acudido por primera vez a la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada desde Septiembre de 1.988 hasta Diciembre de 2.003 y que han recibido THS durante un mínimo de 5 años ininterrumpidamente realizando controles clínicos, de laboratorio y mamográficos con periodicidad anual.

-Criterios de inclusión

- Tener FSH dentro del rango de menopausia (>40 mUI/ml)
- Ausencia de reglas en los últimos 12 meses.
- No haber realizado con anterioridad ningún tipo de tratamiento hormonal sustitutivo.
- Realizar la misma pauta de tratamiento hormonal durante los 5 primeros años de tratamiento.
- Tener completas las evaluaciones de la primera visita, revisión del año y revisión de los 5 años.

-Criterios de exclusión

- Antecedentes personales de patología mamaria no benigna o diagnóstico de la misma en primera visita.
- Abandono de la THS antes de completar los 5 años de tratamiento.
- Cambio de pauta de tratamiento antes de completar los 5 años de tratamiento.
- Toma de tratamiento de forma discontinua.
- No tener alguno de los controles mamográficos considerados fundamentales para el estudio (mamografía basal, al año de tratamiento, a los 5 años de tratamiento).

Atendiendo a estos criterios se han incluido en nuestro estudio a todas las pacientes de la Unidad de Menopausia que cumplían los criterios inclusión resultando un número a estudiar de 173 pacientes.

De las pacientes que quedaron excluidas del estudio merecen mención especial 4 pacientes que abandonaron el tratamiento antes de completar los 5 años por diagnosticarse cáncer de mama:

- a los 6 meses del tratamiento.
- a los 2 años y 3 meses del tratamiento.
- a los 2 años y 5 meses del tratamiento.
- a los 4 años y 1 mes del tratamiento.

Aunque estas pacientes están excluidas del estudio, por no haber completado los cinco años de tratamiento, las incluiremos en el análisis descriptivo de la totalidad de los casos de cáncer de mama aparecidos en la Unidad de Menopausia.

1.2. GRUPOS DE TRATAMIENTO

Se dividieron el total de las 173 pacientes en distintos grupos según la pauta de tratamiento recibida.

- Tibolona
- Estrógenos solos
- Terapia combinada cíclica
 - Estrógeno transdérmico (Beta-estradiol 50 mcg/día + Medroxiprogesterona 10 mg /12-25)
- Terapia combinada continua
 - Estrógeno transdérmico (Beta-estradiol 50 mcg/día + Medroxiprogesterona 2,5 mg /día)

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de una cohorte retrospectiva; se evalúan de forma retrospectiva a las pacientes que cumplieron nuestros criterios de inclusión antes de iniciar el tratamiento hormonal, al año y a los cinco años del mismo.

Se registraron de cada una de estas pacientes y de cada una de las visitas señaladas (basal, al año y a los 5 años) datos personales, datos analíticos, exploración mamaria, mamografía y si estaban indicadas otras pruebas complementarias para el diagnóstico de patología mamaria.

-Primera visita (Basal)

De cada paciente incluida en nuestro estudio hemos recogido datos clínicos completos que incluye (edad, tipo de menopausia, edad de menopausia, paridad, edad del primer embarazo, edad del último embarazo, índice de masa corporal, antecedentes personales, antecedentes familiares), exploración mamaria, analítica (bioquímica y analítica hormonal: FSH, LH, ESTRADIOL) y mamografía que es considerada como mamografía basal.

-Revisiones (al año y 5 años)

Las pacientes incluidas en el estudio han seguido revisiones anuales en la Unidad de menopausia aunque solo hemos registrado el control anual y el de los 5 años de tratamiento para cada una de ellas, salvo en los casos de detección de patología mamaria durante el tratamiento en los que se han recogido cada una de las revisiones. En cada revisión hemos registrado exploración mamaria, analítica (bioquímica y analítica hormonal) y mamografía..

-Lectura de las mamografías

Cada paciente incluida en el estudio tiene una mamografía antes de comenzar el tratamiento y posteriormente una cada año. Todas las mamografías están hechas en el Servicio de Rayos del Hospital Clínico San Cecilio con el mismo equipo de rayos y proyecciones estándar: craneocaudal y oblicua

mediolateral. Todas las mamografías son leídas por un radiólogo (A.B.D), que desconoce las pautas de tratamiento. Los hallazgos mamográficos se clasifican según el sistema de clasificación BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Database System) del Colegio Americano de Radiología (anexo). Las exploraciones complementarias ecografía mamaria, PAAF, biopsia se hacen por indicación del radiólogo cuando éste lo estima necesario basándose en dicha clasificación.

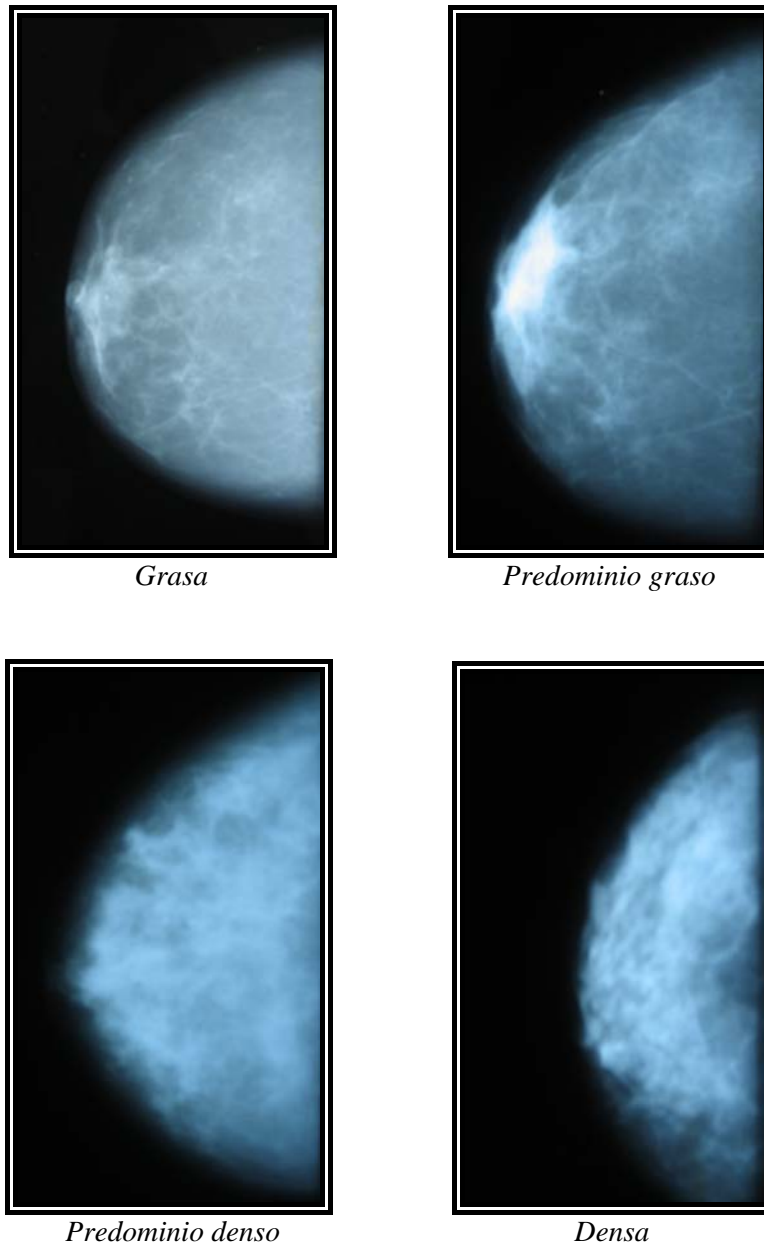
Hemos recogido los hallazgos mamográficos de la mamografía realizada al año y a los 5 años según la clasificación BI-RADS (y del resto de los años en los casos de patología mamaria) y el resultado de las pruebas complementaria si se han realizado.

La mamografía basal, anual y a los 5 años de tratamiento para cada una de las pacientes son a su vez clasificadas de forma retrospectiva, por el mismo radiólogo (A.B.D), atendiendo a la densidad mamográfica según dos métodos, ambos subjetivos, para medir dicho parámetro (en esta segunda lectura el radiólogo desconoce el grupo de tratamiento y si la paciente ha desarrollado o no patología mamaria con posterioridad):

-Método A. Basándonos en la clasificación BI-RADS para la categorización de la densidad mamográfica hemos clasificado las mamografías en cuatro categorías (anexo):

- **Grasa** - Mama de composición completa o casi completamente grasa.
- **Predominio graso ó densidad media** - Mama con tejido fibroglandular disperso.
- **Predominio denso ó heterogénea** - Mama con tejido fibroglandular heterogéneamente denso, que puede disminuir la sensibilidad de la mamografía en la identificación de lesiones. Se incluyen en esta categoría, las mamas con áreas de tejido glandular asimétrico que no cumplen criterios mamográficos de densidad asimétrica focal.
- **Densa** - Mama con parénquima glandular extremadamente denso que puede ocultar lesiones.

Figura 3. Clasificación BI-RADS para la categorización de la densidad mamográfica.



Esta clasificación atiende al patrón estructural de la mama, cuando se produce un cambio de categoría nos referiremos al mismo como cambio en el patrón del parénquima mamario. En la visita del año y de los cinco años además de definir el patrón mamario lo compararemos con el patrón de la mamografía basal. La densidad aumenta si el patrón mamario es más denso que el basal, disminuye si el patrón es de menor densidad y no cambio si persiste el mismo patrón mamario que en condiciones basales.

-Método B. Registro de los cambios de densidad del parénquima mamario al año y a los cinco años con respecto a la basal como:

- **No cambio**
- **Disminución de la densidad**
- **Aumento leve difuso**
- **Aumento considerable difuso**
- **Aumento leve focal**
- **Aumento considerable focal**

Figura 4. *Disminución de la densidad*

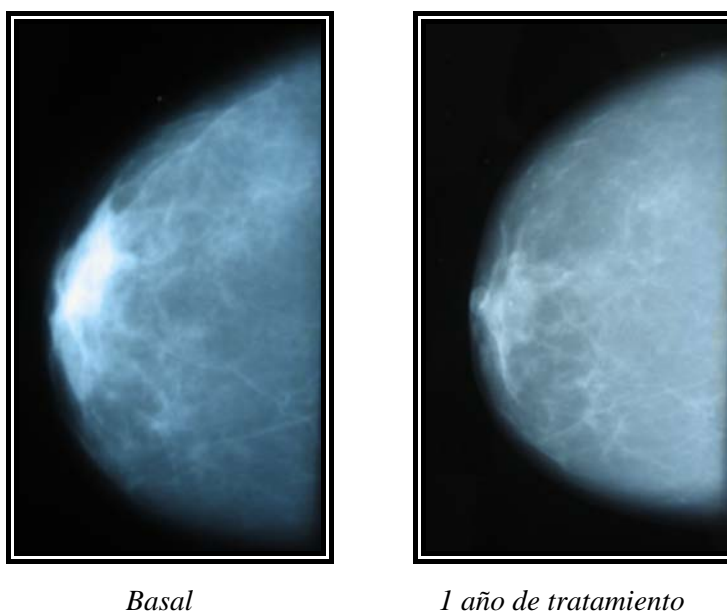
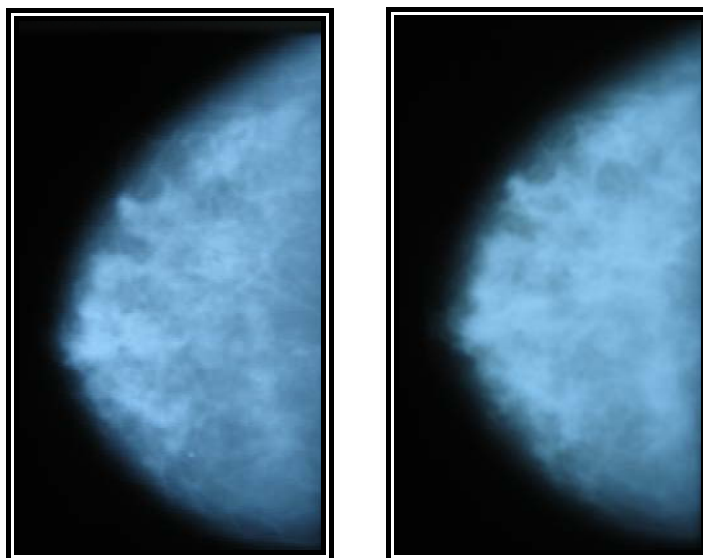


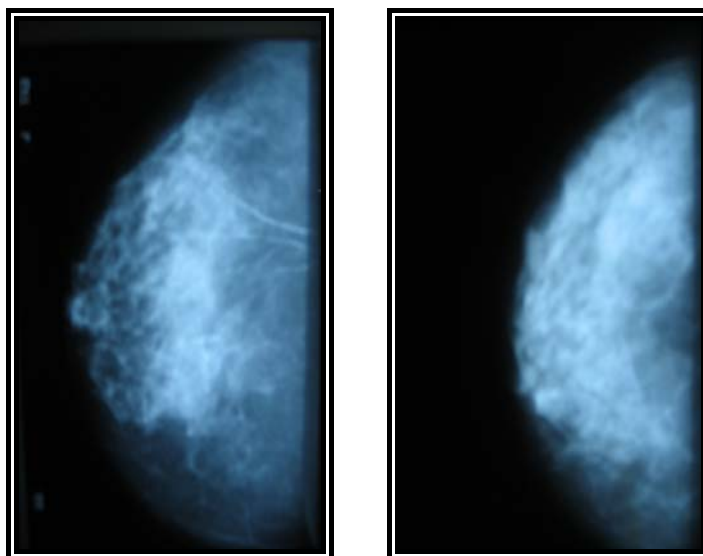
Figura 5. *Aumento leve difuso*



Basal

5 años de tratamiento

Figura 6. *Aumento considerable difuso*



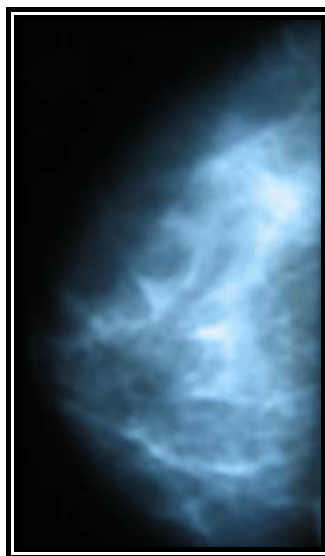
Basal

5 años de tratamiento

Figura 7. *Aumento leve focal*



Basal



1 año de tratamiento

Figura 8. *Aumento considerable focal*



Basal



5 años de tratamiento

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0, Chicago, EEUU). Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov o bien el test de D'Agostino Pearson indistintamente para comprobar la normalidad de los datos.

-Estadística descriptiva

Se describió el perfil de la población de estudio. Se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas (media \pm desviación típica, mediana, etc., incluyendo los intervalos de confianza (IC 95%) y distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Los resultados de las variables cualitativas se han expresado en porcentajes.

-Análisis bivalente

Se utilizó el test de Chi- cuadrado (χ^2) para determinar si existía una relación estadísticamente significativa entre dos variables cualitativas, los datos se presentaron en forma de tablas de contingencia, cuando el test de Chi-cuadrado (χ^2) no cumplía las condiciones de validez (ninguna frecuencia esperada menor de 1 y no más del 20% de las mismas menores o iguales a 5) se aplicó el test Exacto de Fisher (tablas de 2x2).

Para analizar las diferencias entre los valores medios de las variables cuantitativas entre dos grupos se realizó Análisis de la Varianza (ANOVA) seguido del test de la T de Student para dos muestras independientes, en el caso de que las variables no siguieran una distribución normal se aplicó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Cuando se quiso comparar valores medios en más de dos grupos, se aplicó ANOVA de un factor, en caso de ser significativo, se procedió a aplicar Test de Comparaciones Múltiples (o comparaciones a posteriori, que proporciona información detallada sobre las diferencias entre las medias dos a dos) mediante el método de HSD ("Honestly Significant Difference") de Tukey (1.953). Con el fin de valorar que grupos diferían entre si y en que magnitud.

Cuando las variables implicadas no seguían una distribución normal se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

El nivel de significación estadística fue de $p < 0,05$

IV. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Un total de 173 pacientes de la Unidad de menopausia del Hospital Clínico San Cecilio cumplieron los criterios para ser incluidas en nuestro estudio.

Algunas de las características generales de las mujeres en estudio antes del inicio del tratamiento se describen en la tabla 1 y 2. La media de edad de menopausia es de 46,27 con una desviación de 5,90 con un rango de edad entre 26 y 57 años y la media de edad al inicio del tratamiento es de 49,69 con una desviación de 6,71 años con un rango entre 26 y 64 años; el 25% de las pacientes iniciaron la terapia hormonal en los 12 primeros meses desde la menopausia, el 50% por debajo de los 20 meses de menopausia y el 75% por debajo de los 51 meses. El 75% de las pacientes del estudio tenían un índice de estradiol en sangre inferior a 25,3 mUI/ml antes de iniciar la terapia hormonal. El IMC medio es de 27,3 con una desviación de 4,09 y un rango entre 19,56 y 39,91. De las 173 pacientes 30 eran nulíparas (17,3%) y 143 (82,7%) tenían al menos un parto; un 75% tenían al menos 2 embarazos y 2 partos, el 50% tenían al menos 3 embarazos y 3 partos y el 25% de nuestra muestra tenían al menos 4 embarazos y 4 partos; la media de edad para el primer embarazo es de 24 años con una desviación de 4 y un rango entre 16 y 38 años, la media para el último embarazo es de 32 años con una desviación de 5,02 y una rango entre 17 y 43 años.

Atendiendo al tipo de menopausia 135 (78%) tuvieron menopausia natural, 38 (22%) menopausia quirúrgica y 1 (0,6%) menopausia por radioterapia y quimioterapia.

Tabla 1. *Características generales de las pacientes al inicio del tratamiento.*

	N	Media	DT	Mínimo	Máximo
Edad menopausia	173	46,27	5,90	26	57
Edad inicio tratamiento	173	49,69	6,71	26	64
Talla (cm)	173	156,99	5,52	143	173
Peso (Kg)	173	67,34	10,23	45	96
IMC	173	27,34	4,09	19,56	39,91
Edad primer embarazo	143	24,11	4	16	38
Edad último embarazo	142	32,30	5,02	17	43

n: número de casos, DT: Desviación Típica, IMC: Índice de masa corporal.

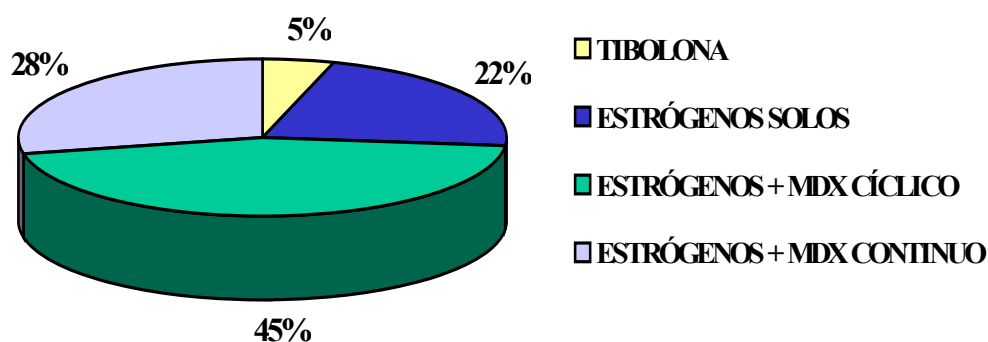
Tabla 2. *Características generales de las pacientes al inicio del tratamiento.*

	n	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Tiempo desde menopausia (meses)	173	20	12	51
Gravidad	173	3	4	2
Paridad	173	3	4	2
Estradiol en sangre	173	12,6	5,1	25,3

1.2. TRATAMIENTO ADMINISTRADO

Según la pauta de tratamiento administrada a cada una de las pacientes de forma ininterrumpida y durante un mínimo de tiempo de 5 años, la muestra se divide en (Gráfico 1):

- Tibolona , 8 pacientes
- Estrógenos solos, 38 pacientes
- Terapia combinada cíclica, 78 pacientes
 - Estrógeno transdérmico (Beta-estradiol 50 mcg/día) + Medroxiprogesterona 10 mg/12-25
- Terapia combinada continua, 49 pacientes
 - Estrógeno transdérmico (Beta-estradiol 50 mcg/día) + Medroxiprogesterona 2,5 mg /día

Gráfico 1. División de la muestra según pauta de tratamiento.

1.3. ANTECEDENTES PERSONALES

En cuanto a los antecedentes personales (tabla 3) 65 pacientes (37,5%) no tenían antecedentes de interés siendo la patología no ginecológica más prevalente la hipertensión arterial con 20 casos (4,6%) seguida de la litiasis biliar con 10 (5,8%) y el hipotiroidismo con 6 (3,5%); son destacables 2 casos (1,1%) de patología tumoral maligna, 1 corresponde a un linfoma de Hodgkin y el otro a un carcinoma folicular de tiroides. De las 38 hysterectomizadas (22%), la indicación de la hysterectomía fue por patología benigna ovárica o uterina en 34 (89,5%) y por patología maligna en 4 (10,5%) (1 carcinoma endometriode de ovario, 1 carcinoma de cervix y 2 sarcomas uterinos). En cuanto a la patología de la mama 8 pacientes (4,6%) presentaban al inicio del tratamiento patología mamaria benigna y 5 pacientes (2,9%) del total de mujeres tratadas tenían antecedentes familiares de cáncer de mama.

Tabla 3. *Antecedentes personales*

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
-SIN INTERÉS	65	37,5
-PATOLOGÍA NO GINECOLÓGICA:		
-Hipertensión	20	11,6
-Litiasis biliar	10	5,8
-Depresión	2	1,1
-Linfoma de Hodgkin	1	0,6
-Hipotiroidismo	6	3,5
-Carcinoma folicular de tiroides	1	0,6
-Diabetes Mellitus Tipo II	2	1,1
-Espina bífida	1	0,6
-Hernia de hiato	2	1,1
-Sífilis	1	0,6
-Tuberculosis	1	0,6
-Fiebre tifoidea	1	0,6
-Patología osteoarticular	6	3,5
-CIRUGÍA NO GINECOLÓGICA:		
-Colecistectomía	10	5,8
-Apendicectomía	4	2,3
-Tiroidectomía	1	0,6
-PATOLOGÍA GINECOLÓGICA:		
-Endometriosis	7	4,0
-Patología benigna del ovario (distinta de endometriosis)	6	3,5
-Carcinoma endometrioide de ovario	1	0,6
-Esterilidad primaria	5	2,9
-Mastopatía fibroquística	7	4,0
-Fibroadenoma de mama	1	0,6
-Patología benigna de cuerpo uterino	40	23,1
-Sarcoma uterino	2	1,1
-Displasia cervical alto grado	1	0,6
-Carcinoma de cervix	1	0,6
-CIRUGÍA GINECOLÓGICA:		
-Histerectomía + doble anexectomía	33	19,1
-Histerectomía simple	5	2,9
-Anexectomía unilateral	3	1,7
-Quistectomía ovárica	2	1,1
-Ligadura tubárica bilateral	5	2,9
-Conización	1	0,6

1.4. CLASIFICACIÓN BI-RADS DE LOS HALLAZGOS MAMOGRÁFICOS EN CONDICIONES BASALES , AL AÑO Y A LOS 5 AÑOS DE TRATAMIENTO

Atendiendo a los hallazgos encontrados en las mamografías realizadas al inicio del tratamiento (basal), al año de tratamiento y a los 5 años de tratamiento según la clasificación BI-RADS tenemos (tabla 4):

Tabla 4. Mamografías, clasificación BI-RADS basal, al año y a los 5 años.

MAMOGRAFÍA (clasificación BI -RADS)	N Y PORCENTAJE BASAL	N Y PORCENTAJE AL AÑO	N Y PORCENTAJE A LOS 5 AÑOS
BI-RADS 1	148 85,5%	138 79,8%	136 78,61%
BI-RADS 2	17 9,8%	25 14,5%	25 14,5%
BI-RADS 3	4 2,3%	3 1,7%	3 1,7%
BI-RADS 4	1 0,6%	1 0,6%	3 1,7%
BI-RADS 0	3 1,7%	6 3,5%	6 3,5%
TOTAL	173 100%	173 100%	173 100%

-Mamografías con resultado BI-RADS 1 (normal). A medida que aumenta el tiempo de tratamiento observamos un descenso en el número de mamografías consideradas como normales. En la mamografía basal hubo un 85,5% de resultados normales pasando a ser el 79,8% al año y el 78,61% a los 5 años de tratamiento.

-Mamografías con resultado BI-RADS 0 se necesita una valoración con imágenes adicionales tales como proyecciones especiales, ecografía, mamografía de compresión, etc.). En la mamografía basal hubo un total de 3 (1,7%)

mamografías clasificadas como BI-RADS 0, en 1 caso se necesitó de mamografía de compresión y en los otros 2 se hizo ecografía pasando en los 3 casos a BI-RADS 1. En la mamografía del primer año de tratamiento hubo 6 (3,5%) casos clasificados de forma inicial como BI-RADS 0 en los que se hicieron 6 ecografías catalogadas todas ellas como BI-RADS 1 salvo en 1 caso que se clasificó como BI-RADS 2 (hallazgo benigno). En la mamografía del quinto año de tratamiento se clasificaron 6 (3,5%) casos como BI-RADS 0, se hicieron 2 ecografías clasificadas 1 de ellas como BI-RADS 1 y otra como BI-RADS 2 y 4 mamografías de compresión reclasificándose como BI-RADS 1 en 3 de ellas y BI-RADS 3 en 1 caso.

-Mamografías con resultado BI-RADS 4 (probablemente maligno, se recomienda biopsia). En la mamografía basal hubo 1 caso (0,6%) clasificado como BI-RADS 4 con exploración mamaria negativa, se hace biopsia con resultado de fibroadenoma. En la mamografía del año de tratamiento hubo 1 caso (0,6%) con esta clasificación (nódulo mal definido) se hace PAAF con resultado de Mastopatía fibroquística. En la mamografía de los 5 años de tratamiento hubo 3 casos (1,7%) clasificados como BI-RADS 4: 1 caso se hizo PAAF con el resultado de sospecha de células malignas por lo que se hace biopsia con arpón (lesión no palpable) con el resultado de carcinoma ductal infiltrante; en los otros 2 casos se hace biopsia esterotáxica (lesión no palpable) con el resultado de fibrosis en ambos casos (tabla 5).

Tabla 5. Pruebas invasivas indicadas por mamografía BI-RADS IV.

MAMOGRAFÍA	N Y PORCENTAJE BI-RADS 4	PAAF	BIOPSIA
BASAL	1 0,6%	No indicada	FIBROADENOMA
ANUAL	1 0,6%	MFQ	No indicada
A LOS 5 AÑOS	3 1,7%	Sospecha de células malignas	Carcinoma ductal infiltrante¹
		No indicada	FIBROSIS ²
		No indicada	FIBROSIS ²

Todas las mamografías BI-RADS 4 correspondían a lesiones no palpables. ¹Biopsia con arpón.

²Biopsia esterotáxica. MFQ: mastopatía fibroquística.

Si consideramos como falsos positivos de la mamografía a todos aquellos casos en los que se le ha tenido que hacer una prueba adicional además de la mamografía de rutina (BIRADS III, IV y O) tenemos:

-Al año del tratamiento tuvimos 10 (5,8%) mamografías positivas (BIRAD III: 3 casos, BIRAD IV: 1 caso, BIRAD 0: 6 casos) que tras las pruebas pertinentes fueron reclasificadas como no cáncer o benigna. Por tanto al año tuvimos un 5,8% de falsos positivos siendo la especificidad de la mamografía del 94,2%.

-A los cinco años del tratamiento tuvimos 12 (6,9%) mamografías positivas (BIRAD III: 3 casos, BIRAD IV: 3 casos, BIRAD 0: 6 casos) que tras las pruebas adicionales fueron reclasificados 11 casos como no cáncer o benigna y 1 caso (que había sido clasificado como BIRAD IV) como carcinoma ductal infiltrante tras la biopsia mamaria. Por tanto a los 5 años tuvimos 11 (6,4%) de falsos positivos siendo la especificidad de la mamografía del 93,6%.

1.5. PATRÓN DEL PARÉNQUIMA MAMARIO EN MAMOGRAFÍA BASAL, AL AÑO Y A LOS 5 AÑOS DE TRATAMIENTO (CLASIFICACIÓN DENSIDAD MAMARIA SEGÚN MÉTODO A)

Según el patrón del parénquima mamario para las mamografías realizadas en condiciones basales, al año de tratamiento y a los 5 años de tratamiento tenemos (tabla 6):

Tabla 6. Patrón del parénquima mamario basal, después de 1 año y después de 5 años

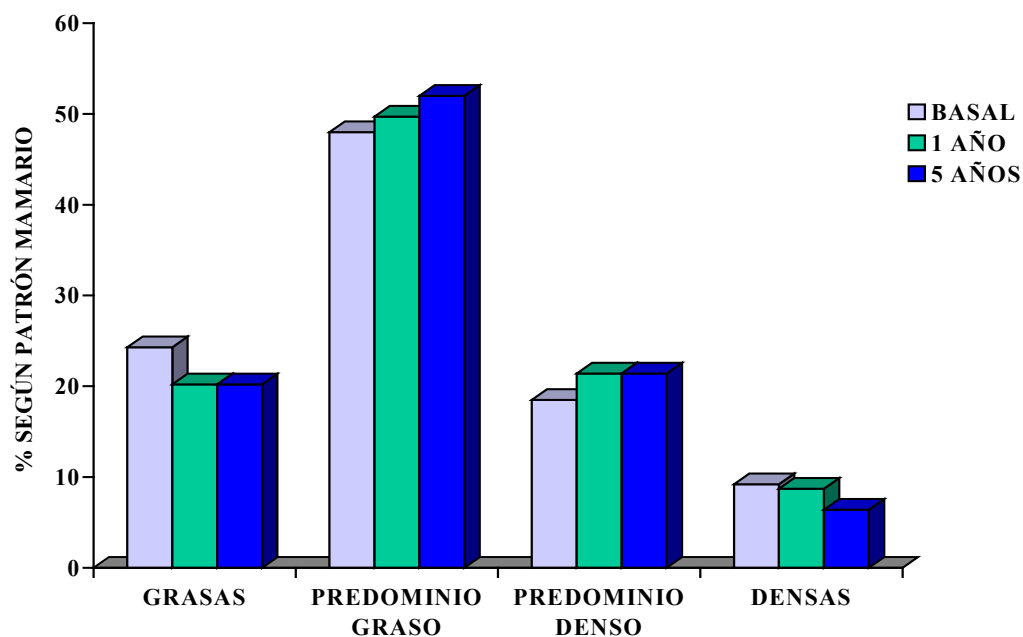
PATRÓN MAMARIO	N Y PORCENTAJE BASAL	N Y PORCENTAJE AL AÑO	N Y PORCENTAJE A LOS 5 AÑOS
GRASO	42 24,3%	35 20,2%	35 20,2%
PREDOMINIO GRASO	83 48%	86 49,7%	90 52%
PREDOMINIO DENSO	32 18,5%	37 21,4%	37 21,4%
DENSAS	16 9,2%	15 8,7%	11 6,4%
TOTAL	173 100%	173 100%	173 100%

N: número de casos.

-Al año de tratamiento 153 pacientes (88,4%) mantuvieron el mismo patrón del parénquima mamario que en condiciones basales, 15 pacientes (8,7%) presentaron un cambio hacia un patrón de mayor densidad y 5 (2,9%) hacia un patrón menos denso.

-A los 5 años de tratamiento 150 pacientes (86,7%) mantuvieron el mismo patrón del parénquima mamario que en condiciones basales, 13 pacientes (7,5%) presentaron un cambio hacia un patrón de mayor densidad y 10 (5,8%) hacia un patrón menos denso.

Gráfico 2. Distribución porcentual del patrón mamario en mamografía basal, al año y a los 5 años.



Observamos como al año y a los 5 años de tratamiento se han incrementado con respecto a la mamografía basal los patrones del parénquima mamario intermedios (patrón de predominio graso y de predominio denso) y han disminuido el patrón graso y el denso.

1.6. CAMBIOS EN LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA AL AÑO Y A LOS 5 AÑOS RESPECTO A LA MAMOGRAFÍA BASAL (SEGÚN MÉTODO B)

Atendiendo a los cambios en la densidad mamográfica (según el método de lectura B) descritos en la mamografía del año y de los 5 años desde el comienzo del tratamiento tenemos (tabla 7):

Tabla 7. Cambios de densidad mamográfica al año y a los 5 años respecto a mamografía basal (método B).

CAMBIOS DE DENSIDAD MAMOGRÁFICA	N Y PORCENTAJE AL AÑO	N Y PORCENTAJE A LOS 5 AÑOS
SIN CAMBIOS	134 77,5%	122 70,5%
DISMINUCIÓN DENSIDAD	4 2,3%	12 6,9%
AUMENTO LEVE FOCAL	12 6,9%	11 6,4%
AUMENTO LEVE DIFUSO	19 11%	21 12,1%
AUMENTO CONSIDERABLE FOCAL	0 0%	2 1,2%
AUMENTO CONSIDERABLE DIFUSO	4 2,3%	5 2,9%
TOTAL	173 100%	173 100%

El 20,2% (35 casos) de las pacientes de nuestro estudio presentaron un aumento en la densidad mamográfica con respecto a la mamografía basal al año de tratamiento y el 22,5% (39 casos) a los 5 años de tratamiento permaneciendo el resto sin cambios o presentando una disminución de la densidad (tabla 8).

Tabla 8. Cambios de densidad mamográfica agrupada al año y a los 5 años respecto a mamografía basal (método B).

CAMBIOS DE DENSIDAD MAMOGRÁFICA	N Y PORCENTAJE AL AÑO	N Y PORCENTAJE A LOS 5 AÑOS
SIN CAMBIOS	134 77,5%	122 70,5%
DISMINUCIÓN DENSIDAD	4 2,3%	12 6,9%
AUMENTO DENSIDAD	35 20,2%	39 22,5%
TOTAL	173 100%	173 100%

Si analizamos el grupo de pacientes que presentaron un aumento de densidad tenemos al año de tratamiento (gráfico 3):

- 54,3% (19 casos) presentaron aumento leve difuso
- 34% (12 casos) presentaron aumento leve focal
- 11,4% (4 casos) presentaron aumento considerable difuso
- 0 casos de aumento considerable focal

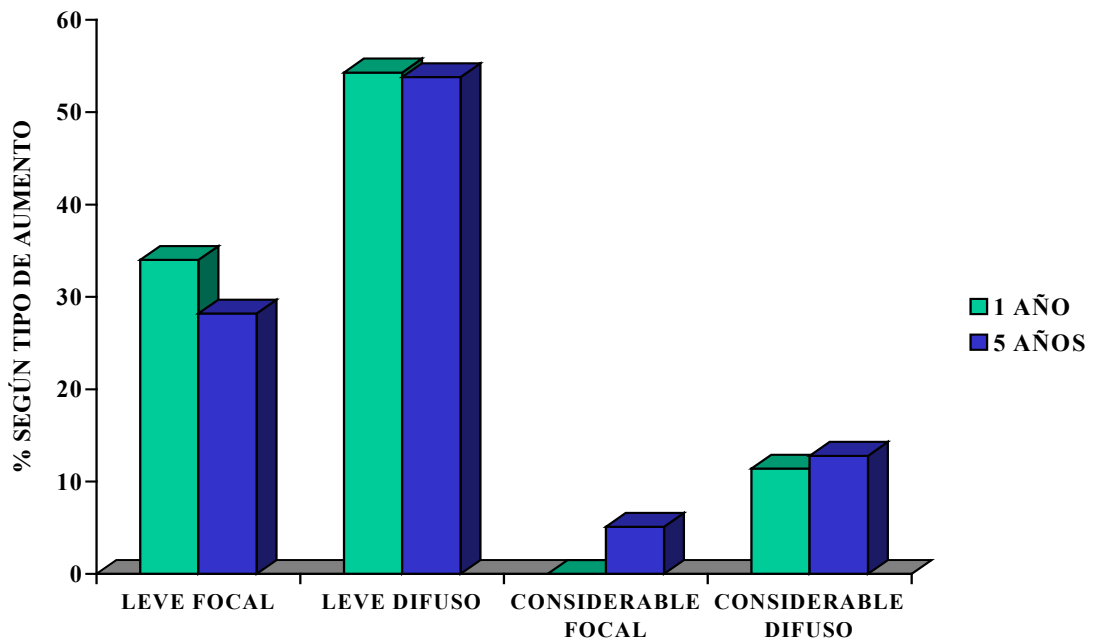
El cambio más frecuente descrito es el aumento leve difuso. Si agrupamos los cambios según aumente la densidad de forma focal o difusa tenemos que es más frecuente el aumento de forma difusa que focal (65,7% vs 34%). En el 88,3 % de los casos el incremento en la densidad ha sido leve, no ocurriendo en ningún caso después de un año de tratamiento un aumento considerable de forma focal.

Y si consideramos los aumentos de densidad a los 5 años de tratamiento (gráfico 3):

- 53,8% (21 casos) presentaron aumento leve difuso
- 28,2% (11 casos) presentaron aumento leve focal
- 12,8% (5 casos) presentaron aumento considerable difuso
- 5,1% (2 casos) presentaron aumento considerable focal

El cambio que se produce con más frecuencia es el aumento leve difuso. El aumento difuso es más frecuente que el aumento focal (66,6% vs 33,3%). En el 82% de los casos el incremento en la densidad ha sido leve. Los aumentos de densidad de forma considerable aunque se presentan con menor frecuencia que los leves son más frecuentes a los 5 años de tratamiento que al año del mismo.

Gráfico 3. Subgrupo de pacientes que presentan aumento en densidad mamográfica anual y a los 5 años. Distribución porcentual según el tipo de aumento (método B).



1.7. EXPLORACIÓN MAMARIA

En cuanto a la exploración mamaria fue normal en 162 pacientes (93,7%) en la exploración basal y en 165 (95,3%) en la exploración anual y a los 5 años de tratamiento. La exploración fue compatible con mastopatía fibroquística en 7 (4%) de las pacientes al inicio del tratamiento, en 6 (3,5%) al año del tratamiento y en 7 (4%) a los 5 años de tratamiento. Se palpó un nódulo de características benignas en 4 (2,3%) de los casos al inicio del tratamiento, en 2 (1,2%) casos al año y en 1 (0,6%) a los 5 años de tratamiento. En ninguno de los casos se palpó nódulo con características de malignidad (Tabla 9). El caso descrito a los cinco años de tratamiento fue diagnosticado por la mamografía y no por la clínica.

Tabla 9. Exploración mamaria basal, al año y a los 5 años.

	N Y PORCENTAJE BASAL	N Y PORCENTAJE AL AÑO	N Y PORCENTAJE A LOS 5 AÑOS
NORMAL	162 93,7%	165 95,3%	165 95,4%
MFQ	7 4%	6 3,5%	7 4%
NÓDULO BENIGNO	4 2,3%	2 1,2%	1 0,6%
NÓDULO SOSPECHOSO	0 0%	0 0%	0 0%
TOTAL EXPLORADAS	173 100%	173 100%	173 100%

MFQ: mastopatía fibroquística

1.8. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE CÁNCER DE MAMA

Haremos un análisis descriptivo de los casos de cáncer de mama aparecidos en la Unidad de Menopausia desde su inicio en 1.988 hasta el 2.008.

En este periodo de tiempo se han diagnosticado un total de 11 casos de cáncer de mama. De estos 11 casos 7 de ellos cumplían los criterios de inclusión en nuestro estudio inicial por lo que han formado parte del mismo y 4 casos quedaron excluidos por no haber completado los 5 años de tratamiento ya que apareció la enfermedad antes de dicho tiempo.

En la tabla 10 se recoge el número total de mujeres que desde 1.988 hasta el 2.008 tuvieron un seguimiento de 10 años, y se refleja a su vez el año de diagnóstico de cada uno de los casos de cáncer de mama con respecto al global de mujeres que completaron el mismo año de tratamiento para de esta forma calcular la incidencia de cáncer de mama por año de tratamiento, de 1 año a 10 años. Un total de 877 mujeres han iniciado el tratamiento hormonal en nuestra Unidad, de éstas 779 han completado como mínimo el primer año de tratamiento, 678 el segundo, 634 el tercer año, 611 el cuarto, 586 han hecho cinco años de tratamiento (sólo 173 están en nuestro estudio porque el resto no cumplían todos los criterios de inclusión), 548 seis años, 518 siete años, 500 ocho años, 487 nueve años y 481 han completado 10 años de tratamiento.

Se ha descrito:

- 1 Caso de cáncer de mama a los 6 meses de iniciado el tratamiento (no incluido en la tabla 10, por no haber completado el primer año).
- 2 Casos después de dos años de tratamiento:
 - 1 caso a los 2 años y 3 meses
 - 1 caso a los 2 años y 5 meses
- 1 Caso después de cuatro años de tratamiento; a los 4 años y 1 mes.
- 1 Caso después de cinco años de tratamiento; a los 5 años y 8 meses.
- 1 Caso después de seis años de tratamiento; a los 6 años y 7 meses.
- 1 Caso después de siete años de tratamiento; a los 7 años y 2 meses.
- 1 Caso a los nueve años de tratamiento.
- 3 Casos después de 10 años de tratamiento (no incluidos en la tabla 10)
 - 1 caso a los 11 años, a los 13 años y a los 17 años.

Tabla 10. Incidencia cáncer de mama de uno a diez años de tratamiento hormonal

		AÑO DE TRATAMIENTO										
		BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CUMPLIMIENTO DE THS	N	877	779	678	634	611	586	548	518	500	487	481
	%	100	88,8	77,3	72,3	69,7	66,8	62,5	59,1	57	55,5	54,8
INCIDENCIA CÁNCER DE MAMA	N		0	2	0	1	1	1	1	0	1	0
	%		0	0,29	0	0,16	0,17	0,18	0,19	0	0,21	0

Atendiendo a las características generales de estas pacientes al inicio del tratamiento tenemos que la media de edad de menopausia es de 46,55 años con una desviación típica de 6,25 y un rango entre 35 y 56 años y la media de edad de estas pacientes en el inicio del tratamiento era de 51,18 años con una desviación típica de 9,14 y un rango entre 35 y 64 años; el 25% de las pacientes iniciaron el tratamiento en los primeros 8 meses desde la menopausia, el 50% por debajo de los 24 meses de menopausia y el 75% por debajo de los 98 meses. El 75 % de las pacientes tenían un índice de estradiol en sangre inferior a 36,7 mUI/ml antes de iniciar la terapia hormonal. El IMC medio es de 28,76 con una desviación típica de 5,63 y un rango entre 19,74 y 39,91. De las 11 pacientes 2 de ellas (18,2%) eran nulíparas y 9 (81,8%) tenían al menos un parto; un 75% tenían al menos 2 embarazos y 2 partos, el 50% tenían al menos 3 embarazos y 2 partos y el 25% 4 embarazos y 4 partos; la media de edad para el primer embarazo es de 25 años con una desviación típica de 3,20 y un rango entre 21 y 30 años, la media para el último embarazo es de 32 con una desviación de 5 y un rango entre 24 y 40 años. Según el tipo de menopausia 6 casos (54,5%) habían tenido menopausia natural y 5 (45,5%) menopausia quirúrgica (tabla 11 y 12).

Tabla 11. *Características generales de las pacientes que desarrollaron cáncer de mama al inicio del tratamiento.*

	n	Media	DT	Mínimo	Máximo
Edad menopausia	11	46,55	6,25	35	56
Edad inicio tratamiento	11	51,18	9,14	35	64
MC	11	28,76	5,63	19,74	39,91
Edad primer embarazo	9	25,56	3,20	21	30
Edad último embarazo	9	32,22	5,00	24	40

n: número de casos, DT: Desviación Típica, IMC: Índice de masa corporal.

Tabla 12. *Características generales de las pacientes que desarrollaron cáncer de mama al inicio del tratamiento.*

	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Tiempo desde menopausia (meses)	11	24	8	98
Gravidad	11	3	2	4
Paridad	11	2	2	4
Estradiol en Sangre	11	24,52	12,6	36,7

n: número de casos

Con respecto a los tratamientos que hicieron cada uno de los 11 casos de cáncer de mama tenemos:

- Estrógeno sólo: 1 caso
- Estrógeno + MDX continua: 3 casos
- Estrógeno + progesterona natural continua: 1 caso
- Estrógeno + MDX cíclica: 6 casos.

Se ha descrito 1 caso con estrógenos solos y 10 casos con terapia combinada. No ha aparecido ningún caso de cáncer de mama en el grupo de progesterona natural cíclica ni en el grupo de Tibolona. El caso descrito con estrógenos solos apareció a los 9 años de tratamiento. Uno de los casos de cáncer de mama descrito en el tratamiento combinado continuo con MDX corresponde al caso descrito a los 6 meses del inicio del tratamiento y los 2 restantes a los 5 años y 11 años del tratamiento. El caso de progesterona natural continua apareció a los 17 años de tratamiento con la peculiaridad que en los 7 años primeros no había recibido progesterona natural continua sino MDX cíclica. El resto de los casos descritos corresponden a la pauta combinada cíclica con MDX (Tabla 15).

En cuanto a los antecedentes familiares destacar que ninguna de las pacientes tenía antecedente de cáncer de mama, 1 caso tenía como antecedente madre con cáncer de colon. Atendiendo a los antecedentes personales uno de los casos presentaba como antecedente tiroidectomía total por cáncer folicular de tiroides. Con respecto a los antecedentes ginecológicos sólo una de ellas tenía como antecedente patología mamaria benigna, en concreto mastopatía fibroquística; 5 de ellas tenían histerectomía que asociaba anexectomía bilateral en todos los casos por patología benigna y 2 casos de esterilidad primaria.

Los hallazgos mamográficos, según la clasificación BI-RADS (anexo), desde la mamografía basal hasta el diagnóstico de cáncer de mama para cada uno de los 11 casos de cáncer de mama descritos en nuestra Unidad se recogen en la tabla 15.

Según el patrón del parénquima mamario (clasificación BI-RADS para la categorización de la densidad mamográfica, método A de lectura) (anexo) para las mamografías realizadas en condiciones basales en los 11 casos detectados en la Unidad tenemos:

- Patrón graso: 1 caso (9,1%) tenía este patrón mamario.
- Patrón predominio graso: en condiciones basales 5 casos (45,5%) tenían este patrón mamario.
- Patrón predominio denso: en condiciones basales 4 casos (36,4%) tenían este patrón mamario.

-Patrón denso: en condiciones basales 1 caso tenía este patrón mamario (9,1%).

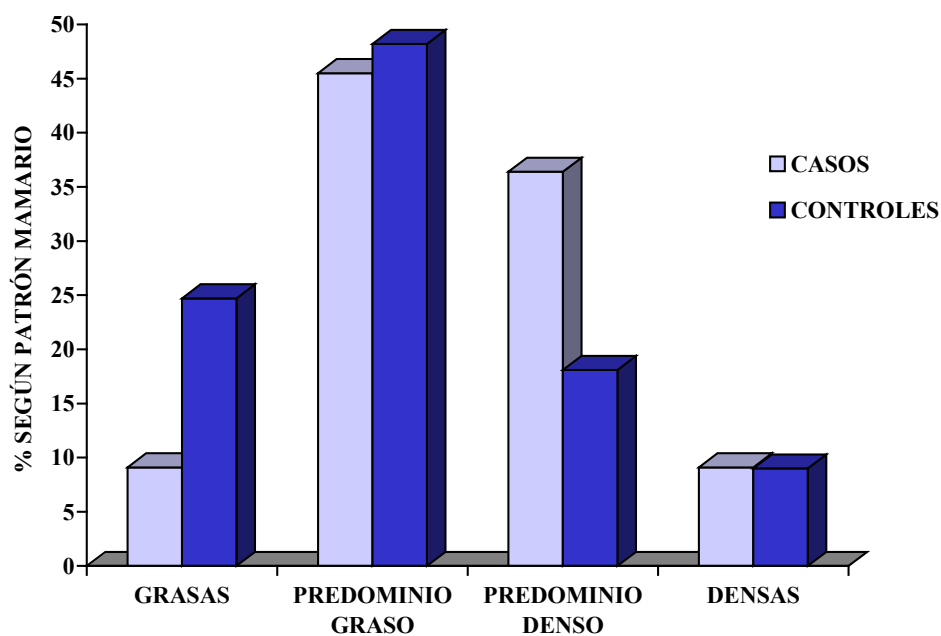
En 9 de los casos se mantiene el patrón del parénquima mamario basal hasta el momento del diagnóstico del cáncer mamario, en 1 caso al año del tratamiento cambia hacia un patrón más denso (cambia de patrón de predominio graso a de predominio denso) manteniéndose este cambio hasta el diagnóstico y en 1 caso cambia a los 5 años de tratamiento hacia un patrón de menor densidad (de patrón denso a patrón de predominio denso). Por lo que según el método A de lectura se describe cambio de densidad hacia un patrón más denso en 1 caso (9,1%).

Si comparamos el patrón mamario basal en los casos aparecidos en la Unidad de Menopausia (11 casos) con el patrón basal en las pacientes incluidas en el estudio que no desarrollaron cáncer de mama (166 casos) tenemos que el porcentaje de mamas grasas y de predominio graso es mayor en los controles que en los casos ocurriendo lo contrario con las mamas de predominio denso y densas que son más frecuentes en los casos que en los controles. Las diferencias más marcadas se dan en el porcentaje de mamas grasas mayor en los controles que en los casos y en el de mamas de predominio denso mayor en los casos que en los controles (tabla 13 y gráfico 4).

Tabla 13. Patrón del parénquima mamario basal en casos cáncer de mama y controles en usuarias de terapia hormonal.

PATRÓN MAMARIO BASAL	CASOS CÁNCER DE MAMA	CONTROLES
GRASO	1 9,1%	41 24,7%
PREDOMINIO GRASO	5 45,5%	80 48,2%
PREDOMINIO DENSO	4 36,4%	30 18,1%
DENSAS	1 9,1%	15 9%
TOTAL	11	166

Gráfico 4. Distribución porcentual según el patrón mamario en mamografía basal en casos y controles en usuarias de más de cinco años de tratamiento hormonal.



Atendiendo a los cambios en la densidad mamográfica con respecto a la basal, clasificándolo según el método B de lectura, tenemos 4 casos de los 10 casos de cáncer de mama que completan más de un año de tratamiento (40%) (el detectado a los 6 meses sólo tiene mamografía basal) en los que en ningún control mamográfico se observa un aumento en la densidad de la mamografía y 6 casos (60%) en los que se observa aumento de densidad en algún momento previo al diagnóstico de cáncer de mama. El cambio más frecuentemente observado es el aumento de densidad focal que aparece en 5 de los casos (50%): 3 (30%) aumento leve focal (1 descrito ya al año y que se mantiene, 1 descrito a los 5 años y el otro caso descrito a los 9 años) y 2 (20%) aumento considerable focal (1 descrito ya al año de tratamiento y diagnóstico de cáncer a los 2 años y otro descrito a los 4 años en la mamografía de diagnóstico). El otro caso (10%) que presenta aumento de densidad lo hace de forma difusa y presenta ya el cambio al año de tratamiento. En ningún caso se describe un aumento considerable difuso (tabla 15 y gráfico 5). El aumento de densidad focal (leve o considerable) que se describe en 5 casos, es un signo radiológico descrito en mamografías que preceden a la mamografía de diagnóstico en 4 de los casos siendo en todos ellos clasificada la mamografía como BIRAD II (en uno de los casos es el único signo descrito en una mamografía prácticamente negativa y diagnóstico clínico de carcinoma inflamatorio) (tabla 15).

En las tabla 14 se muestran los cambios de densidad con respecto a la basal al año y a los 5 años en lo 7 casos de cáncer de mama que completaron los cinco años de tratamiento.

Gráfico 5. Tipo de aumento de la densidad mamográfica con respecto a la mamografía basal en los 11 casos de cáncer de mama (método B).

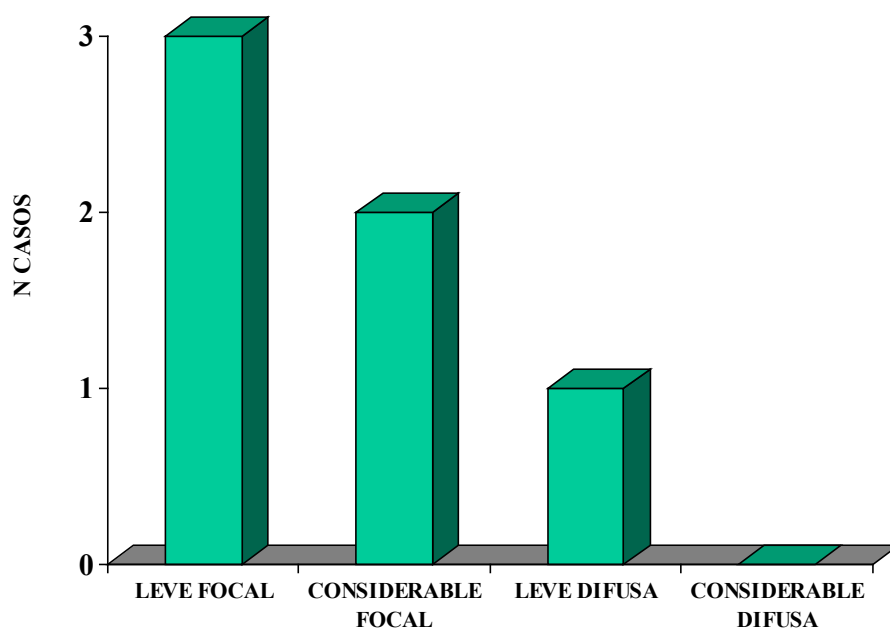


Tabla 14. Cambios de densidad mamográfica al año y a los 5 años respecto a mamografía basal en casos de cáncer de mama aparecidos después de 5 años de tratamiento (método B).

CAMBIOS DE DENSIDAD MAMOGRÁFICA	N y porcentaje al año	N y porcentaje a los 5 años
SIN CAMBIOS	5 71,4%	3 42,8%
DISMINUCIÓN DENSIDAD	0 0%	1 14,3%
AUMENTO LEVE FOCAL	1 14,3%	2 28,6%
AUMENTO LEVE DIFUSO	1 14,3%	1 14,3%
AUMENTO CONSIDERABLE FOCAL	0 0%	0 0%
AUMENTO CONSIDERABLE DIFUSO	0 0%	0 0%
TOTAL	7 100%	7 100%

Tabla 15. Casos por orden de aparición: tratamiento y mamografías (clasificación BI-RADS, cambios densidad respecto a la basal según método B).

CASOS (año DCO)	TRATAMIENTO	CLASIFICACIÓN BI-RADS DESDE BASAL A DIAGNOSTICO	CAMBIOS DENSIDAD MAMOGRAFÍA (Método B)
CASO 1 (6 meses)	Estrógeno + MDX continua	Basal: BI-RADS I Dco: BI-RADS IV	No evaluable por sólo mamografía basal.
CASO 2 (2 años y 3 meses)	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS III Anual: BI-RADS II 2 años: BI-RADS V	Anual: sin cambios.
CASO 3 (2 años y 5 meses)	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS II Anual: BI-RADS II* 2 años: BI-RADS IV	Anual: aumento considerable focal
CASO 4 (4 años y 1 mes)	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS I 1-3 años: BI-RADS I 4 años: BI-RADS V	1-3 años: sin cambios 4 años: aumento considerable focal
CASO 5 (5 años y 8 meses)	Estrógeno + MDX continua	Basal: BI-RADS III 1-4 años: BI-RADS II 5 años: BI-RADS IV	1-5 años: aumento leve focal
CASO 6 (6 años y 7 meses)	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS I 1-3 años: BI-RADS I 4-5 años: BI-RADS II 6 años: BI-RADS III-IV	1-4 años: sin cambios 5-6 años: aumento leve focal
CASO 7*** (7 años y 2 meses) CA. BILATERAL	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS I 1-2 años: BI-RADS I 3-4 años: BI-RADS II 5 años: BI-RADS 0-III-II 6 años: BI-RADS III (dcha) BI-RADS II (izda) 7años: BI-RADS IV.	1-6 años: aumento leve difuso 7 años: aumento leve difuso + aumento leve focal
CASO 8 (9 años)	Estrógeno sólo	Basal: BI-RADS I Anual: BI-RADS 0 2-4 años: BI-RADS II 5 años: BI-RADS 0 6-8 años: BI-RADS II 9 años: BI-RADS I**	1-7 años: sin cambios 8-9 años: aumento leve focal
CASO 9 (11 años)	Estrógeno + MDX continua	Basal: BI-RADS I 1-10 años: BI-RADS I 11 años: BI-RADS IV	1-4 años: sin cambios 5-11 años: disminuye densidad
CASO 10 (13 años)	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS I 1-12 años: BI-RADS I 13 años : BI-RADS IV	1-13 años: sin cambios
CASO 11 (17 años)	Estrógeno + MDX cíclica (7 años) Estrógeno + Progesterona natural continua (resto)	Basal: BI-RADS I 1-15 años: BI-RADS I 16 años: BI-RADS III 17 años: BI-RADS IV	1-17 años: sin cambios

* Debería haberse leído como Bidrad III pero se leyó como II y se indicó control al año.

**Mamografía prácticamente negativa, diagnóstico clínico (carcinoma oculto)

***Único caso que presenta cambio en patrón mamario de mamas (al año y se mantiene) de predominio graso a mamas de predominio denso.

En la tabla 16 se describen los casos de cáncer de mama, ordenados por año de tratamiento al diagnóstico, atendiendo a pruebas diagnósticas, tratamiento quirúrgico y estadiaje.

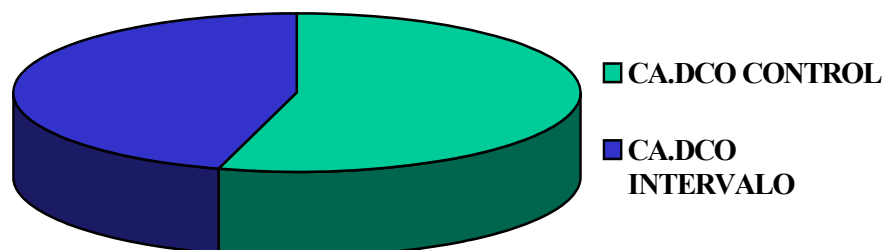
En cuanto a la clínica en el momento del diagnóstico 6 de los casos correspondían a lesiones no palpables detectándose en la mamografía de control y los 5 restantes presentaron lesión mamaria palpable por lo que se puede considerar que aparece el cáncer en el intervalo entre las dos mamografías (carcinoma de intervalo) (gráfico 6); de estos 5 carcinomas de intervalo 3 casos consultaron por tumoración mamaria antes de acudir al control anual y en 2 de los casos se detectó el tumor en la exploración de dicho control. Dichos carcinomas de intervalo se pueden clasificar según el resultado de la mamografía de screening previa y la mamografía del diagnóstico en:

-Carcinoma oculto (1 caso), la mamografía de screening y la mamografía al diagnóstico fueron negativas. El cáncer de mama se diagnosticó por la clínica, siendo un carcinoma inflamatorio. El único signo radiológico fue un incremento de la densidad focal que apareció en la mamografía un año antes del diagnóstico (caso 8).

-Carcinoma de intervalo verdadero (2 casos), estos carcinomas se consideran de nueva aparición entre los controles, son tumores de ritmo de crecimiento acelerado, por lo general sintomáticos. La mamografía de screening es negativa y la de diagnóstico sospechosa (caso 4 y caso 10).

-Falsos negativo (2 casos), la mamografía de screening es positiva pero ha sido dada por negativa por error por parte del radiólogo o por técnica incorrecta y la mamografía de diagnóstico también sospechosa (caso 1 y caso 2).

Gráfico 6. *Distribución porcentual carcinomas según diagnóstico en control o en intervalo.*



El resultado de la biopsia previo a la cirugía fue positivo para carcinoma en 9 de los casos y en 2 de ellos fue un falso negativo de la biopsia ya que fueron informadas como fibrosis con hiperplasia intraductal típica focal (caso 6) y como hiperplasia típica (caso 11), en el caso de carcinoma bilateral (caso 7) la biopsia fue positiva para carcinoma en la mama derecha e hiperplasia intraductal atípica en la mama izquierda; en estos 3 casos se hizo tumorectomía pese al resultado negativo de la biopsia.

La técnica quirúrgica fue conservadora en 7 de los casos (5 tumorectomías y 2 cuadrantectomías), 6 con vaciamiento axilar y 1 con ganglio centinela; 4 de las pacientes fueron mastectomizadas siendo en 3 de los casos la mastectomía radical modificada (PATEY) + vaciamiento axilar la técnica utilizada atendiendo el motivo de la radicalidad de la técnica a que estos casos aparecieron entre los años 1.993 y 1.995 que era la técnica estándar para el cáncer de mama en nuestro medio y no a que se tratase de tumores localmente avanzados, la mastectomía restante se indicó por tratarse de un carcinoma inflamatorio.

Los 11 casos se correspondían histológicamente con un carcinoma ductal, 10 de ellos infiltrante y 1 in situ.

En cuanto al estadiaje en el momento del diagnóstico tenemos:

-1 carcinoma in situ (Estadio 0)

-4 Estadio I

-4 Estadio IIA

-1 Estadio IIB

-1 Estadio IIIB

Tabla 16. Descripción de los casos de cáncer de mama, ordenados por año de tratamiento al diagnóstico.

CASOS (año DCO)	CLÍNICA	MAMOGRAFÍA	BIOPSIA	CIRUGÍA	PIEZA AP	TNM (estadio)
CASO 1 (6 meses)	Tumor CSI mama derecha**	BIDRAD IV: Nódulo mal definido	Carcinoma infiltrante	Cuadrantectomía + vaciamiento axilar	Carcinoma ductal infiltrante, grado II	T2 N0 M0 (IIA)
CASO 2 (2 años y 3 meses)	Tumor 2cm CSE mama izquierda**	BIDRAD IV: Micro-calcificaciones intraductales	Carcinoma infiltrante	Mastectomía radical modificada (PATEY) + vaciamiento axilar*	Carcinoma ductal infiltrante áreas comedo-carcinoma, grado II	T2 N1 M0 (IIB)
CASO 3 (2 años y 5 meses)	Lesión no palpable	BIDRAD V: Nódulo mal definido	Carcinoma ductal infiltrante	Mastectomía radical modificada (PATEY) + vaciamiento axilar*	Carcinoma ductal infiltrante, grado II	T1 N0 M0 (I)
CASO 4 (4 años y 1 mes)	Tumoración retroareolar de 5 por 6 cm mama izquierda ***	BIDRAD V: Nódulo mal definido, sospecha comedocarcinoma	Carcinoma ductal infiltrante	Mastectomía radical modificada (PATEY) + vaciamiento axilar*	Carcinoma ductal infiltrante, grado II	T2 N0 M0 (IIA)
CASO 5 (5 años y 8 meses)	Lesión no palpable	BIDRAD IV: Nódulo con espiculaciones + Microcalcificaciones	Carcinoma ductal infiltrante	Cuadrantectomía + vaciamiento axilar	Carcinoma ductal infiltrante, grado II	T2 N0 M0 (IIA)
CASO 6 (6 años y 7 meses)	Lesión no palpable	BIDRAD IV: Nódulo mal definido	Fibrosis con hiperplasia intraductal típica focal	Tumorectomía con arpón + vaciamiento axilar (en un segundo tiempo)	Carcinoma ductal infiltrante, grado I	T1 N0 M0 (I)
CASO 7 (7 años y 2 meses)	Lesión no palpable	BIDRAD IV: Mama derecha: distorsión arquitect Mama izquierda: microcalcificaciones	Mama derecha: carcinoma Mama izda: Hiperplasia intraductal atípica.	Tumorectomía con arpón+ vaciamiento axilar (BILATERAL)	Carcinoma ductal infiltrante grado II BILATERAL	T1 N0 M0 (I) BILATERAL
CASO 8 (9 años)	Tumoración CSE mama izquierda con piel de naranja ****	BIDRAD I: Negativa	Carcinoma ductal infiltrante Piel: no infiltrada	Mastectomía izquierda + vaciamiento axilar (quimioterapia previa)	Carcinoma ductal infiltrante.	T4 N1 M0 (IIIB)
CASO 9 (11 años)	Lesión no palpable	BIDRAD IV: Nódulo mal definido	Carcinoma infiltrante	Tumorectomía con arpón + vaciamiento axilar	Carcinoma ductal infiltrante, grado I	T1 N0 M0 (I)
CASO 10 (13 años)	Tumor 2cm CSE mama derecha ***	BIDRAD IV: Nódulo mal definido	Carcinoma ductal infiltrante	Cuadrantectomía + vaciamiento axilar	Carcinoma ductal infiltrante, grado II	T2 N0 M0 (IIA)
CASO 11 (17 años)	Lesión no palpable	BIDRAD IV: Microcalcificaciones	Hiperplasia típica	Tumorectomía con arpón + ganglio centinela	Carcinoma ductal insitu, bajo grado (1 cm)	Tis : ca in situ (0)

* La cirugía tuvo lugar en 1993-1995.

** falso negativo, ***intervalo verdadero, ****carcinoma oculto

2. ANÁLISIS BIVARIANTE

2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y PAUTA DE TRATAMIENTO

Si se compara la media para edad, edad de la menopausia y mediana para paridad en cada una de las cuatro pautas de tratamiento no se encontraron diferencias significativas para ninguna de estas variables; por lo que las pacientes que pertenecen a cada subgrupo de tratamiento son similares en cuanto a las mismas. Para la variable IMC si se compara entre las distintas pautas si se encuentra que existe diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento ($p < 0,05$); el grupo de terapia combinada continua tiene un IMC medio mayor que el resto con una significación estadística (Tabla 17).

Tabla 17. Características generales de las pacientes al inicio del tratamiento según las distintas pautas.

	Tibolona (n=8)	Combinada continua (n=49)	Combinada cíclica (n=78)	Estrógenos solos (n=38)	p
Edad (media±DT)	49,75±2,61	51,13±6,93	49,32±6,49	47,83±7,14	0,232
Paridad (mediana [P25- P75])	2,5 [0-4]	3 [2-4]	3 [2-4]	2[1-3]	0,215
IMC (media±DT)	26,87±2,9	28,58±4,48	26,44±3,53	27,99±4,82	0,041
Edad de la menopausia (media±DT)	49±3,21	46,68±5,7	45,99±6,16	45,49±6,03	0,379

n: número de casos, DT: desviación típica, P25: percentil 25, P75: percentil 75. p: significación estadística.

2.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y PATRÓN PARÉNQUIMA MAMARIO BASAL (CLASIFICACIÓN DENSIDAD MAMARIA SEGÚN MÉTODO A)

Si comparamos la edad al comienzo de la terapia hormonal, la edad de menopausia, la paridad y el IMC de cada una de las mujeres con su patrón del parénquima mamario al comienzo del tratamiento tenemos que (tabla 18):

-Las mamas tienen significativamente un patrón de mayor densidad cuanto

menos edad tienen las mujeres al comienzo del tratamiento. Las mamas son más densas en las mujeres más jóvenes y más grasas a medida que la edad aumenta.

-No hay diferencias en cuanto al parénquima mamario y la edad de la menopausia.

-Las mamas tienen significativamente un patrón de menor densidad cuanto mayor es la paridad y un patrón más denso cuanto menor es la misma. No hay diferencias entre las mamas grasas e intermedias aunque sí en el resto.

-Las mamas tienen significativamente un patrón de parénquima menos denso cuanto mayor es el IMC y más denso a medida que éste disminuye.

Tabla 18. Características generales y patrón mamario al inicio del tratamiento (basal)

PATRÓN PARÉNQUIMA MAMARIO BASAL	GRASO (N=42)	PREDOMINIO GRASO (N=83)	PREDOMINIO DENSO (N=32)	DENSO (N=16)	p
Edad (mediana[P25-P75])	50 [5]	51 [8]	48 [6]	45 [6]	0,018
Paridad (mediana[P25-P75])	3 [2]	3 [2]	2 [4]	1,5 [3]	0,006
IMC (mediana[P25-P75])	29,5[5,64]	26,9[3,7]	25,7[5,43]	24,3[6,51]	0,001
Edad de la enopausia (mediana[P25-P75])	47[6]	48[6]	48[10]	45 [10]	0,122

n: número de casos, P25: percentil 25, P75: percentil 75, [P25-P75:amplitud intercuantil], p: significación estadística

2.3. PATRÓN PARÉNQUIMA MAMARIO BASAL (CLASIFICACIÓN DENSIDAD MAMARIA SEGÚN MÉTODO A) Y PAUTA DE TRATAMIENTO

Si consideramos el patrón del parénquima mamario que cada una de las pacientes tenía en condiciones basales (previo al inicio del tratamiento) atendiendo al tratamiento que recibe cada una de ellas, se encuentra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento, por lo que la muestra es homogénea para esta variable (tabla 19).

Tabla 19. Patrón parénquima mamario basal según tratamiento hormonal.

TRATAMIENTO	PATRÓN PARÉNQUIMA MAMARIO (N Y %)				TOTAL
	GRASO	PREDOMINIO GRASO	PREDOMINIO DENSO	DENSO	
TIBOLONA	3 37,5%	4 50%	0 0%	1 12,5%	8 100%
ESTRÓGENO SOLO	7 18,4%	19 50%	7 18,4%	5 13,2%	38 100%
ESTRÓGENO + MDX (continua)	12 24,5%	25 51%	9 18,4%	3 6,1%	49 100%
ESTRÓGENO + MDX (cíclica)	20 25,6%	35 44,9%	16 20,5%	7 9%	78 100%
TOTAL	42 24,3%	83 48%	32 18,5%	16 9,2%	173 100%

2.4. CLASIFICACIÓN BI-RADS DE LOS HALLAZGOS MAMOGRAFÍCOS Y CAMBIOS EN LA DENSIDAD MAMARIA AL AÑO Y A LOS 5 AÑOS DE TRATAMIENTO

Atenderemos principalmente a las mamografías clasificadas como BIRADS III, IV y O ya que son las categorías que van a precisar de pruebas diagnósticas adicionales y su relación con los cambios de densidad según los métodos de clasificación A y B.

En la tabla 20 se describen los casos clasificados como BI-RADS III (hallazgo probablemente benigno) en la mamografía del año y 5 años de tratamiento y su asociación con aumento en la densidad del parénquima mamario según la clasificación A y B.

Es destacable que el 100% de los casos cuya mamografía se clasificó como BI-RADS III, tanto al año como a los 5 años de tratamiento, tenían asociados un aumento en la densidad del parénquima mamario según nuestro método B de

lectura. En todos los casos se trató de un aumento de la densidad leve siendo más frecuente el aumento focal al año y el difuso a los 5 años.

Tabla 20. Mamografía BI-RADS III y aumento de densidad del parénquima mamario al año y a los 5 años del tratamiento hormonal

MAMOGRAFÍA	N.TOTAL BI-RADS III	CAMBIO PATRÓN MAMA (Método A)	AUMENTO DENSIDAD (Método B)	
ANUAL	3 100%	0 0%	3 100%	-1 LEVE DIFUSO
				-2 LEVE FOCAL
A LOS 5 AÑOS	3 100%	1 33,3%*	3 100%	-2 LEVE DIFUSO
				-1 LEVE FOCAL

*Presenta cambio de patrón de predominio graso a patrón de predominio denso.

En la tabla 21 se describen los casos de BI-RADS IV descritos en nuestra muestra en las mamografías del año y de los 5 años de tratamiento, el resultado de la prueba invasiva y si se asoció o no a aumento en la densidad según los dos métodos de clasificación.

Si consideramos de los 173 casos todas la mamografías hechas anualmente en el periodo de cinco años de tratamiento y no sólo la mamografía anual y la de los cinco años tenemos un caso más de BI-RADS IV descrito en la mamografía de los 2 años de tratamiento, con resultado de fibrosis en la biopsia; este caso no se asoció a cambio en la densidad.

El caso clasificado como BI-RADS IV al año del tratamiento no asoció ningún cambio en la densidad. De los 3 casos con esta categoría a los 5 años de tratamiento 2 casos (66,6%) asociaron un cambio en la densidad, según método B, siendo en uno de los casos un aumento leve focal (caso con resultado de carcinoma ductal infiltrante en la biopsia por lo que verdadero positivo de la mamografía) y en el otro un aumento leve difuso (resultado de fibrosis en la biopsia, falso positivo).

Tabla 21. Mamografía BI-RADS IV y aumento de densidad del parénquima mamario al año y a los 5 años del tratamiento hormonal

MAMOGRAFÍA	N. TOTAL BI-RADS IV	CAMBIO PATRÓN MAMA (Método A)	AUMENTO DENSIDAD (Método B)	RESULTADO PRUEBA INVASIVA
ANUAL	1	NO	NO	MFQ
A LOS 5 AÑOS	3	NO	LEVE FOCAL*	Carcinoma ductal infiltrante
		NO	NO	FIBROSIS
		NO	LEVE DIFUSO	FIBROSIS

*Cambio de densidad descrito desde el primer año de tratamiento pero mamografía anual clasificada como BI-RADS I.

En la tabla 22 se describen los casos de BI-RADS 0 descritos en nuestra muestra en las mamografías del año y de los 5 años de tratamiento y si se asoció o no a cambio en la densidad mamaria. El BI-RADS 0 se asoció con aumento de densidad según el método A en 1 caso (16,6%) al año y en 2 casos (33,3%) a los 5 años (1 de estos casos ya descrito el cambio al año de tratamiento y se mantiene). Se asoció con aumento de densidad según método B en 2 casos (33,3%) al año del tratamiento siendo el aumento de densidad difuso en ambos casos (en uno leve y en el otro considerable) y en 3 casos (50% de las mamografías clasificadas como BI-RADS 0) a los 5 años siendo el aumento de densidad difuso en 2 casos y focal en el otro, en todos ellos leves.

Tabla 22. Mamografía BI-RADS 0 y aumento de densidad del parénquima mamario al año y a los 5 años del tratamiento hormonal.

MAMOGRAFÍA	N.TOTAL BI-RADS 0	CAMBIO PATRÓN MAMA (MÉTODO A)	AUMENTO DENSIDAD (MÉTODO B)	
ANUAL	6 100%	1 16,6%*	2 33,3%	1 LEVE DIFUSO
				1 CONSIDERABLE DIFUSO*
A LOS 5 AÑOS	6 100%	2 33,3%**	3 50%	2 LEVE DIFUSO*. **
				1 LEVE FOCAL

* Mismo caso que se clasifica como BI-RADS 0 al año y a los 5 años, paso de patrón de predominio graso a de predominio denso al año y no cambio a los 5 años y aumento de densidad considerable difuso al año y leve difuso a los 5 años.

** 1 caso de cáncer de mama a los 7 años de tratamiento (cambio de densidad ya descrito al año aunque clasificado como BI-RADS I). Paso de mama de predominio graso a predominio denso y aumento leve difuso.

Es destacable que dos de los casos de cáncer de mama uno diagnosticado a los 7 años y el otro a los 9 años de tratamiento fueron previamente catalogados como BI-RADS 0, en uno de ellos en la mamografía anual y en los dos casos en la de los 5 años de tratamiento. En el caso diagnosticado a lo 7 años se clasificó la mamografía como BI-RADS 0 a los 5 años y desde el primer año de tratamiento se describió un cambio en el patrón de la mama (de mama intermedia a heterogénea) y un aumento de densidad de forma leve difusa. En el caso diagnosticado a los 9 años se clasificó la mamografía como BI-RADS 0 al año y a los 5 años de tratamiento no asociándose a ningún cambio en el patrón ni en la densidad en estos primeros 5 años aunque se describió un aumento focal previo al diagnóstico.

Si agrupamos los BI-RADS III-IV-O, ya que son las categorías que exigen recitar a las pacientes para hacer pruebas adicionales antes de su revisión rutinaria (las pacientes de la Unidad de menopausia siguen revisiones con periodicidad anual), tenemos en la totalidad de la muestra 10 casos (clasificados dentro de estas categorías) al año de tratamiento de los cuales el 10% se ha asociado a un incremento de densidad según el método A y el 50% según el método B. A los 5 años de tratamiento tenemos 12 casos, de los que el 25% se ha asociado a un cambio de densidad según método A y el 66,7% según el método B. Es destacable que según el método B de lectura, el 50% de los BI-RADS III-IV-O

presentaban un aumento de densidad con respecto a la mamografía basal al año de tratamiento y el 66,7% a los 5 años.

Si comparamos los BI-RADS III-IV-O frente a los BI-RADS I-II (que no precisan de pruebas adicionales) en la totalidad de la muestra y los relacionamos con los cambios de la densidad mamográfica según los dos sistemas de clasificación los resultados son:

-Según nuestro método A de lectura para los cambios en la densidad mamográfica

- Al año de tratamiento, la mamografía fue clasificada como BIRADS III-IV-O en el 6,7% de los casos en los que se detectó un incremento de densidad (un cambio hacia un patrón estructural más denso) frente al 5,7% en los casos en los que la densidad permaneció estable o disminuyó no encontrándose diferencias significativas (tabla 23).
- A los 5 años de tratamiento, la mamografía fue clasificada como BI-RADS III-IV-0 en el 23,1% de los casos en los que se detectó un incremento de densidad (cambio hacia un patrón mamario más denso) frente al 5,6% en los casos en los que la densidad permaneció estable o disminuyó siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,017$) (tabla 24).

Tabla 23. Relación entre clasificación BI-RADS para los hallazgos mamográficos y cambios en la densidad mamográfica según clasificación A al año de tratamiento.

MAMOGRAFÍA AL AÑO	BI-RADS I-II	BI-RADS III-IV-0	TOTAL	<i>p</i>
NO AUMENTO O DISMINUYE	149 94,3%	9 5,7%	158 100%	<i>p</i> > 0,05 (NS)
AUMENTO*	14 93,3%	1 6,7%	15 100%	
TOTAL	163 94,2%	10 5,8%	173 100%	

*Cambio hacia un patrón del parénquima mamario de mayor densidad.

Tabla 24. Relación entre clasificación BI-RADS para los hallazgos mamográficos y cambios en la densidad mamográfica según clasificación A a los 5 años de tratamiento.

MAMOGRAFÍA A LOS 5 AÑOS	BI-RADS I-II	BI-RADS III-IV-0	TOTAL	<i>p</i>
NO AUMENTO O DISMINUYE	151 94,4%	9 5,6%	160 100%	<i>p</i> < 0,017
AUMENTO*	10 76,9%	3 23,1%	13 100%	
TOTAL	161 93,1%	12 6,9%	173 100%	

*Cambio hacia un patrón del parénquima mamario de mayor densidad.

-Según el método B de lectura para los cambios en la densidad mamográfica:

- Al año de tratamiento, la mamografía fue clasificada como BI-RADS III-IV-O en el 14,3% de los casos en los que se detectó un incremento de densidad frente al 3,6% en los casos en los que la densidad permaneció estable o disminuyó siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,015$) (tabla 25). Cuando se

analizan los BI-RADS III-IV-O según se haya producido un aumento de densidad focal o difuso no se encuentran diferencias significativas.

- A los 5 años de tratamiento, la mamografía fue clasificada como BI-RADS III-IV-0 en el 20,5% de los casos en los que se detectó un incremento de densidad frente al 3% en los casos en los que la densidad permaneció estable o disminuyó siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) (tabla 26). Cuando se analizan los BI-RADS III-IV-O según se haya producido un aumento de densidad focal o aumento difuso no se encuentran diferencias significativas.

Tabla 25. Relación entre clasificación BI-RADS para los hallazgos mamográficos y cambios en la densidad mamográfica según clasificación B al año de tratamiento.

MAMOGRAFÍA AL AÑO	BI-RADS I-II	BI-RADS III-IV-0	TOTAL	<i>p</i>
NO AUMENTO O DISMINUYE	133 96,4%	5 3,6%	138 100%	<i>p < 0,015</i>
AUMENTO	30 85,7%	5 14,3%	35 100%	
TOTAL	163 94,2%	10 5,8%	173 100%	

Tabla 26. Relación entre clasificación BI-RADS para los hallazgos mamográficos y cambios en la densidad mamográfica según clasificación B a los 5 años de tratamiento.

MAMOGRAFÍA A LOS 5 AÑOS	BI-RADS I-II	BI-RADS III-IV-0	TOTAL	<i>p</i>
NO AUMENTO O DISMINUYE	130 97%	4 3%	134 100%	<i>p < 0,0001</i>
AUMENTO	31 79,5%	8 20,5%	39 100%	
TOTAL	161 93,1%	12 6,9%	173 100%	

El aumento de densidad mamográfico se asocia con las mamografías clasificadas como anormales, por lo tanto con un incremento en la necesidad de pruebas invasivas y/o pruebas adicionales tanto al año (con el método de clasificación B) como a los 5 años de tratamiento (para ambos métodos de clasificación A y B). La asociación entre BI-RADS anómalos e incremento de densidad mamográfica es mayor con el sistema de clasificación B y a los 5 años de tratamiento.

2.5. CLASIFICACIÓN BI-RADS DE LOS HALLAZGOS MAMOGRÁFICOS AL AÑO Y A LOS 5 AÑOS SEGÚN PAUTA DE TRATAMIENTO

Si analizamos por un lado los casos que según los hallazgos mamográficos han sido clasificados como BI-RADS III-IV-0 (pacientes que han sido recitadas para hacer pruebas adicionales a la mamografía de control) y por otro los clasificados como BI-RADS I-II (mamografías normales que no necesitan de más estudios adicionales) tanto al año como a los 5 años de tratamiento y comparamos ambos grupos con las distintas pautas de tratamiento obtenemos los siguientes resultados:

Ninguna de las pacientes tratadas con tibolona tuvo mamografía al año del tratamiento clasificada como BI-RADS III-IV-0, siendo el único grupo en que el 100% de las mamografías se clasificaron como BI-RADS I (tabla 27).

Los grupos que con más frecuencia presentaron mamografías clasificadas como BI-RADS III-IV-0, al año del tratamiento, fueron el grupo tratado con estrógenos y el de terapia combinada continua (10,5 % y 10,2% respectivamente) siendo menos frecuente en el grupo tratado con terapia combinada cíclica (1,3%) (tabla 27). No existen diferencias significativas entre el grupo tratado con estrógenos y el tratado con terapia combinada continua, sin embargo las diferencias son estadísticamente significativas entre el grupo tratado con estrógenos y el tratado con terapia combinada cíclica ($p < 0,02$) y entre éste último y el grupo tratado con terapia combinada continua ($p < 0,02$).

Tabla 27. N y porcentaje de mamografías BI-RADS I-II y BI-RADS III-IV-0 al año según grupos de tratamiento.

TRATAMIENTO	MAMOGRAFÍA 1 AÑO		TOTAL
	BID-RADS I-II	BID-RADS III-IV-0	
TIBOLONA	8 100%	0 0%	8 100%
ESTRÓGENOS	34 89,5%	4 10,5%	38 100%
ESTRÓGENOS + MDX CÍCLICO	77 98,7%	1 1,3%	78 100%
ESTRÓGENOS + MDX CONTINUO	44 89,8%	5 10,2%	49 100%
TOTAL	163 94,2%	10 5,8%	173 100%

Ninguna de las pacientes tratadas con tibolona tuvo mamografía a los 5 años de tratamiento clasificada como BI-RADS III-IV-0, siendo el único grupo en que el 100% de las mamografías se clasificaron como BI-RADS I (tabla 28).

El grupo que con más frecuencia presentó mamografías clasificadas como BI-RADS III-IV-0, a los 5 años del tratamiento, fue el grupo tratado con terapia combinada continua (10,2%) siguiendo en frecuencia el grupo de terapia combinada cíclica (6,4%) y el tratado con estrógenos (5,3%) (tabla 28). Los grupos tratados con terapia combinada presentan mamografías BI-RADS III-IV-0 con más frecuencia que el grupo tratado con estrógenos a los 5 años de tratamiento no encontrándose diferencias significativas entre estos grupos de tratamiento.

Tabla 28. *N y porcentaje de mamografías BI-RADS I-II y BI-RADS III-IV-0 a los 5 años según grupos de tratamiento.*

TRATAMIENTO	MAMOGRAFÍA 5 AÑOS		TOTAL
	BID-RADS I-II	BID-RADS III-IV-0	
TIBOLONA	8 100%	0 0%	8 100%
ESTÓGENOS	36 94,7%	2 5,3%	38 100%
ESTRÓGENOS + MDX CÍCLICO	73 93,6%	5 6,4%	78 100%
ESTRÓGENOS + MDX CONTINUO	44 89,8%	5 10,2%	49 100%
TOTAL	161 93,1%	12 6,9%	173 100%

2.6. ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN EL PATRÓN DEL PARÉNQUIMA MAMARIO (CAMBIOS EN LA DENSIDAD MAMARIA SEGÚN MÉTODO A) ATENDIENDO A LA PAUTA DE TRATAMIENTO

2.6.1. Cambio en el patrón del parénquima mamario al año de tratamiento

Tras 1 año de tratamiento hormonal no se describió ningún cambio en el patrón del parénquima mamario hacia un patrón de mayor densidad en el grupo tratado con tibolona ni en el grupo tratado con estrógenos (tabla 29). Todos los

casos en los que se presentó un cambio en el patrón del parénquima mamario hacia un patrón más denso pertenecían al grupo de terapia combinada (estrógenos + medroxiprogesterona), 15 casos (11,8%) (tabla 29 y 30).

Tabla 29. Cambios patrón mamario según pauta de tratamiento al año de tratamiento.

PAUTA DE TRATAMIENTO	CAMBIO PATRÓN MAMARIO 1 AÑO			TOTAL
	No cambio	Aumenta**	Disminuye*	
TIBOLONA	8 100%	0 0%	0 0%	8 100%
ESTRÓGENOS	37 97,4%	0 0%	1 2,6%	38 100%
TRATAMIENTO COMBINADO CÍCLICO	64 82,1%	10 12,8%	4 5,1%	78 100%
TRATAMIENTO COMBINADO CONTINUO	44 89,8%	5 10,2%	0 0%	49 100%
TOTAL	153 88,4%	15 8,7%	5 2,9%	173 100%

*disminuye: paso a un patrón de menor densidad. **aumenta: paso a un patrón más denso

Si comparamos el grupo de estrógenos con el grupo de terapia combinada tenemos 0 casos con un incremento en el patrón mamario en el grupo con estrógenos frente a un 11,8% en el grupo con terapia combinada (estrógenos + medroxiprogesterona) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,023$) (tabla 30).

Tabla 30. Cambio patrón mamario según tratamiento con estrógenos o terapia combinada al año de tratamiento.

TRATAMIENTO	CAMBIO PATRÓN MAMARIO 1 AÑO		TOTAL	p
	No cambio o disminuye*	Aumenta**		
ESTRÓGENOS	38 100%	0 0%	38 100%	<i>p < 0,023</i>
TRATAMIENTO COMBINADO***	112 88,2%	15 11,8%	127 100%	
TOTAL	150 90,9%	15 9,1%	165 100%	

*disminuye: paso a un patrón de menor densidad. **aumenta: paso a un patrón más denso

***estrógenos + MDX (sin atender a la forma de administración del gestágeno)

Si analizamos en las usuarias de terapia combinada la forma de administración del gestágeno (cíclico o continuo), tenemos que en la pauta cíclica el 12,8% presentó un cambio hacia un patrón de mayor densidad frente a 10,2% en la terapia continua no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos de tratamiento (tabla 31).

Tabla 31. Cambio patrón mamario según tratamiento con terapia combinada cíclica o continua, al año de tratamiento.

TRATAMIENTO	CAMBIO PATRÓN MAMARIO 1 AÑO		TOTAL	p
	No cambio o disminuye*	Aumenta**		
TRATAMIENTO COMBINADO CÍCLICO	68 87,2%	10 12,8%	78 100%	<i>p > 0,05 (NS)</i>
TRATAMIENTO COMBINADO CONTINUO	44 89,8%	5 10,2%	49 100%	
TOTAL	112 88,2%	15 11,8%	127 100%	

*disminuye: paso a un patrón de menor densidad. **aumenta: paso a un patrón de mayor densidad

Un total de 15 pacientes de las 173 tratadas (8,7%) presentaron al año de tratamiento un cambio en su parénquima mamario hacia un patrón de mayor densidad y de éstas el 100% pertenecían al grupo de terapia combinada. No existiendo diferencias significativas al año del tratamiento entre si la administración del gestágeno es cíclica o continua. Atendiendo a la magnitud de los cambios, en 2 de los casos (1,2%) se describió un cambio considerable del patrón mamario hacia un patrón más denso que implica el paso a un parénquima graso a uno heterogéneo o de predominantemente graso a denso, uno de los casos pertenecía al grupo de terapia combinada en su administración cíclica y el otro en su administración continua. En el resto de los casos los cambios hacia patrones más densos fueron del parénquima inicial al siguiente en la gradación.

2.6.2. Cambio en el patrón del parénquima mamario a los 5 años de tratamiento

Tabla 32. Cambio patrón mamario según pauta de tratamiento después de 5 años.

PAUTA DE TRATAMIENTO	CAMBIO PATRÓN MAMARIO 5 AÑOS			TOTAL
	No cambio	Aumenta**	Disminuye*	
TIBOLONA	8 100%	0 0%	0 0%	8 100%
ESTRÓGENOS	36 94,7%	0 0%	2 5,3%	38 100%
TRATAMIENTO COMBINADO CÍCLICO	62 79,5%	9 11,5%	7 9%	78 100%
TRATAMIENTO COMBINADO CONTINUO	44 89,8%	4 8,2%	1 2%	49 100%
TOTAL	150 86,7%	13 7,5%	10 5,8%	173 100%

*disminuye: paso a un patrón de menor densidad. **aumenta: paso a un patrón más denso

Tras 5 años de tratamiento hormonal no se describió ningún cambio en el patrón del parénquima mamario hacia un patrón de mayor densidad en el grupo tratado con Tibolona ni en el grupo tratado con estrógenos solos (tabla 32). Todos los casos en los que se presentó un cambio en el patrón del parénquima mamario hacia un patrón más denso pertenecían al grupo de terapia combinada (estrógenos + medroxiprogesterona), 13 casos (9,2%) (tabla 32 y 33).

Si comparamos el grupo de estrógenos con el grupo de terapia combinada no tenemos ningún incremento en el patrón mamario en el grupo con estrógenos frente a un 9,2% en el grupo con terapia combinada siendo ésta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,04$) (tabla 33).

Tabla 33. Cambios patrón mamario según tratamiento con estrógenos o terapia combinada después de 5 años.

TRATAMIENTO	CAMBIO PATRÓN MAMARIO 5 AÑOS		TOTAL	p
	No cambio o disminuye*	Aumenta**		
ESTRÓGENOS	38 100%	0 0%	38 100%	<i>p < 0,04</i>
TRATAMIENTO COMBINADO ***	114 90,8%	13 9,2%	127 100%	
TOTAL	152 92,1%	13 7,9%	165 100%	

*disminuye: paso a un patrón de menor densidad. **aumenta: paso a un patrón más denso

*** estrógenos + MDX (sin atender a la forma de administración del gestágeno)

Si analizamos en las usuarias de terapia combinada la forma de administración del gestágeno (cíclico o continuo), tenemos que en la pauta cíclica el 11,5% presentó un cambio hacia un patrón de mayor densidad frente al 8,2% que cambiaron hacia un patrón más denso en la pauta continua no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (tabla 34).

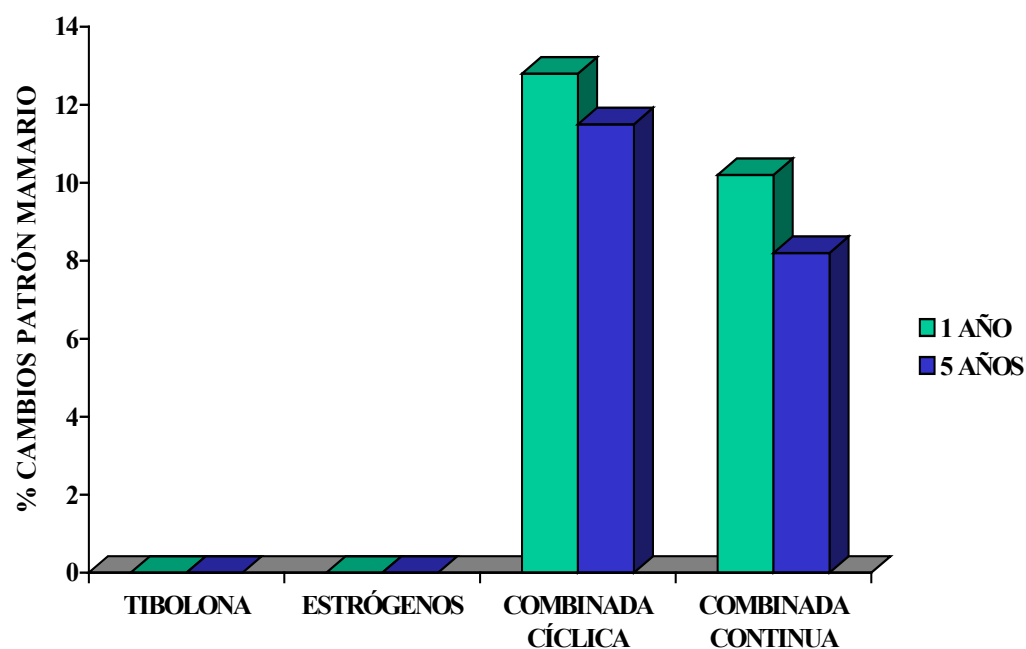
Tabla 34. Cambio patrón mamario según tratamiento con terapia combinada cíclica o continua, a los 5 años de tratamiento.

TRATAMIENTO	CAMBIO PATRÓN MAMARIO 5 AÑOS		TOTAL	p
	No cambio o disminuye*	Aumenta**		
TRATAMIENTO COMBINADO CÍCLICO	69 88,5%	9 11,5%	78 100%	p >0,05 (NS)
TRATAMIENTO COMBINADO CONTINUO	45 91,8%	4 8,2%	49 100%	
TOTAL	114 90,8%	13 9,2%	127 100%	

*disminuye: paso a un patrón de menor densidad. **aumenta: paso a un patrón de mayor densidad

Un total de 13 pacientes de las 173 tratadas (7,5%) presentaron a los 5 años de tratamiento un cambio en su parénquima mamario hacia un patrón de mayor densidad con respecto a la mamografía basal y de éstas el 100% correspondían a usuarias de terapia combinada con MDX, en el resto de grupos el patrón mamario permaneció igual al basal o cambió hacia un patrón de menor densidad (tabla 32). En 2 de los casos (1,2%) se describió un cambio considerable del patrón mamario hacia un patrón más denso que implica el paso a un parénquima graso a uno heterogéneo o de predominantemente graso a denso, uno de los casos se describió en una usuaria de medroxiprogesterona cíclica y el otro en la administración continua. En el resto de los casos los cambios hacia patrones más densos fueron del parénquima inicial al siguiente en la gradación.

Gráfico 7. Distribución porcentual de cambios en el patrón mamario hacia patrón más denso al año y 5 años según grupo de tratamiento.



2.7. ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN LA DENSIDAD MAMARIA SEGÚN MÉTODO B ATENDIENDO A LA PAUTA DE TRATAMIENTO

2.7.1. Cambio de densidad según método B al año de tratamiento

Se ha descrito incremento en la densidad mamaria en todos los grupos de tratamiento salvo en el grupo de Tibolona en el que no se describió en ningún caso aumento en la densidad mamaria al año de tratamiento (tabla 35)

Tabla 35. Cambio de densidad (método B) 1 año según grupo de tratamiento.

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 1 AÑO			TOTAL
	No cambio	Aumenta*	Disminuye	
TIBOLONA	8 100%	0 0%	0 0%	8 100%
ESTRÓGENOS	34 89,5%	3 7,9%	1 2,6%	38 100%
ESTRÓGENOS + MDX CÍCLICA	55 70,5%	20 25,6%	3 3,9%	78 100%
ESTRÓGENOS + MDX CONTINUA	37 75,5%	12 24,5%	0 0%	49 100%
TOTAL	134 77,5%	35 20,2%	4 2,3%	173 100%

* incluye cualquiera de las 4 categorías descritas como aumento de la densidad

Si comparamos la terapia con estrógenos solos y la terapia combinada (sin atender a la forma de administración del gestágeno) encontramos que se produjo un aumento de la densidad mamaria en el 7,9% en el grupo tratado con estrógenos y en el 25,2% en el grupo de terapia combinada. La diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa ($p < 0,022$) (tabla 36).

Tabla 36. Cambio de densidad con respecto a la basal (método B) al año según tratamiento con estrógenos o tratamiento combinado.

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 1AÑO		TOTAL	p
	No cambio o disminuye	Aumenta*		
ESTRÓGENOS	35 92,1%	3 7,9%	38 100%	<i>p < 0,022</i>
TRATAMIENTO COMBINADO**	95 74,8%	32 25,2%	127 100%	
TOTAL	130 78,8%	35 21,2%	165 100%	

* incluye cualquiera de las 4 categorías descritas como aumento de la densidad. ** estrógenos + MDX

Si comparamos los grupos de terapia combinada con medroxiprogesterona administrada de forma cíclica o continua al año de tratamiento tenemos que en la administración cíclica el 25,6% presentó un aumento de densidad frente a un 24,5% en la administración continua no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas pautas de tratamiento (37).

Tabla 37. Cambio de densidad con respecto a la basal (método B) al año según tratamiento combinado cíclico o continuo.

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 1AÑO		TOTAL
	No cambio o disminuye	Aumenta*	
TRATAMIENTO COMBINADO CÍCLICO	58 74,4%	20 25,6%	78 100%
TRATAMIENTO COMBINADO CONTINUO	37 75,5%	12 24,5%	49 100%
TOTAL	95 74,8 %	32 25,2%	127 100%

* incluye cualquiera de las 4 categorías descritas como aumento de la densidad.

Si dividimos los casos en los que se ha producido un aumento de la densidad en las cuatro categorías que implican aumento y atendiendo al grupo de tratamiento, observamos los siguientes resultados (tabla 38):

Tabla 38. Cambio de densidad (método B) 1 año según grupo de tratamiento.

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 1 AÑO					TOTAL
	No cambio	Aumento +1 focal	Aumento +1 difuso	Aumento +2 difuso	Disminuye	
ESTRÓGENOS	34 89,5%	2 5,3%	1 2,6%	0 0%	1 2,6%	38 100%
ESTRÓGENO + MDX CÍCLICA	55 70,5%	6 7,7%	14 18%	0 0%	3 3,8%	78 100%
ESTRÓGENOS + MDX CONTINUA	37 75,5%	4 8,16%	4 8,16%	4 8,16%	0 0%	49 100%
TOTAL	126 76,4%	12 7,3%	19 11,5%	4 2,4%	4 2,4%	165 100%

No se incluye el grupo tratado con tibolona ya que no se describió aumento de densidad en ningún caso.
No se incluye en la tabla el cambio +2 focal, ya que dicho cambio no ocurrió en ninguno de los casos.

En ningún caso se produce un aumento de densidad considerable focal al año de tratamiento. La totalidad de los casos en los que se produce un aumento considerable difuso pertenecen al grupo de terapia combinada continua.

Aunque al año de tratamiento no se han encontrado diferencias entre la terapia combinada administrada de forma cíclica o continua en cuanto a la frecuencia con la que se produce un aumento de densidad, si analizamos los casos en los que se ha producido un aumento de densidad considerable frente a los casos en los que el aumento de densidad ha sido leve o no se ha producido, tenemos que en la pauta combinada continua se produce de forma significativa con mayor frecuencia un aumento considerable en comparación con la pauta combinada cíclica ($p < 0,019$) (tabla 39); por lo que no hay diferencias en la frecuencia total de aumentos pero si en la magnitud de los mismos. No hay diferencias entre ambos grupos si analizamos si el aumento de densidad ha sido focal o difuso.

Tabla 39. Cambio de densidad considerable al año con respecto a no cambios o cambios leves según tratamiento combinado cíclico o continuo .

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 1AÑO		TOTAL	p
	No aumento o aumento leve	Aumento considerable*		
TRATAMIENTO COMBINADO CÍCLICO	78 100%	0 0%	78 100%	p <0,019
TRATAMIENTO COMBINADO CONTINUO	45 91,84%	4 8,16%	49 100%	
TOTAL	123	4	127 100%	

*Aumento considerable difuso (al año no se produce ningún aumento considerable focal).

2.7.2. Cambio de densidad según método B a los 5 años de tratamiento

Se ha descrito incremento en la densidad mamaria en todos los grupos de tratamiento salvo en el grupo de Tibolona en el que no se describió en ningún caso aumento en la densidad mamaria a los 5 años de tratamiento (tabla 40).

Tabla 40. Cambio de densidad (método B) a los 5 años según tratamiento

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 5 AÑOS			TOTAL
	No cambio	Aumenta	Disminuye	
TIBOLONA	7 85,5%	0 0%	1 12,5%	8 100%
ESTRÓGENOS	33 86,8%	3 7,9%	2 5,3%	38 100%
ESTRÓGENOS + MDX CÍCLICA	56 71,8%	17 21,8%	5 6,4%	78 100%
ESTRÓGENOS + MDX CONTINUA	26 53%	19 38,8%	4 8,2%	49 100%
TOTAL	122 70,5%	39 22,5%	12 6,9%	173 100%

Si comparamos la terapia con estrógenos solos y la terapia combinada (sin atender a la forma de administración del gestágeno) a los 5 años de tratamiento encontramos que se produce un aumento de la densidad mamaria en el 7,9% del grupo con estrógenos y en el 28,3% del grupo de terapia combinada. La diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa ($p < 0,009$) (tabla 41).

Tabla 41. Cambio de densidad (método B) a los 5 años según el tratamiento con estrógenos o terapia combinada.

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 5 AÑOS		TOTAL	<i>p</i>
	No cambio o disminuye	Aumenta*		
ESTRÓGENOS	35 92,1%	3 7,9%	38 100%	<i>p < 0,009</i>
TRATAMIENTO COMBINADO	91 71,7%	36 28,3%	127 100%	
TOTAL	126 76,4%	39 23,6%	165 100%	

* incluye cualquiera de las 4 categorías descritas como aumento de la densidad.

Si comparamos los grupos de terapia combinada con medroxiprogesterona administrada de forma cíclica o continua a los 5 años de tratamiento tenemos que en la administración cíclica el 21,8% presentó un aumento de densidad frente el 38,8% en la administración continua siendo las diferencias entre ambas pautas estadísticamente significativas ($p < 0,039$) (tabla 42).

Tabla 42. Cambio de densidad (método B) a los 5 años según el tratamiento con terapia combinada cíclica o continua.

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 5 AÑOS		TOTAL	p
	No cambio o disminuye	Aumenta*		
TRATAMIENTO COMBINADO CÍCLICO	61 78,2%	17 21,8%	78 100%	<i>p < 0,039</i>
TRATAMIENTO COMBINADO CONTINUO	30 61,2%	19 38,8%	49 100%	
TOTAL	91 71,7%	36 28,3%	127 100%	

* incluye cualquiera de las 4 categorías descritas como aumento de la densidad.

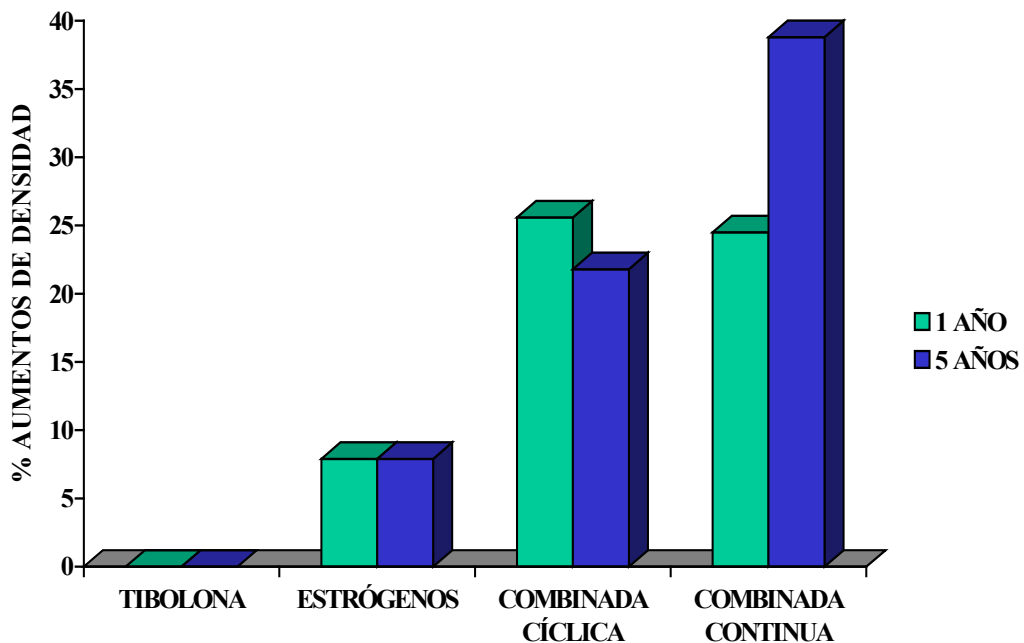
Si dividimos los casos en los que se ha producido un aumento de la densidad en las cuatro categorías que implican aumento y atendiendo al grupo de tratamiento, observamos los siguientes resultados (tabla 43):

Tabla 43. Cambio de densidad (método B) a los 5 años según grupo de tratamiento.

TRATAMIENTO	CAMBIO DENSIDAD 5 AÑOS						TOTAL
	No cambio	Aumento +1 focal	Aumento +1 difuso	Aumento +2 focal	Aumento +2 difuso	Disminuye	
ESTRÓGENOS	33 86,8%	2 5,3%	1 2,6%	0 0%	0 0%	2 5,3%	38 100%
ESTRÓGENOS + MDX CÍCLICA	56 71,8%	4 5,1%	11 14,1%	1 1,3%	1 1,3%	5 6,4%	78 100%
ESTRÓGENOS + MDX CONTINUA	26 53,1%	4 8,16%	10 20,4%	1 2%	4 8,16%	4 8,16%	49 100%
TOTAL	115 69,7%	10 6,1%	22 13,3%	2 1,2%	5 3%	11 6,7%	165 100%

Todos los casos que presentaron cambios considerables pertenecían a los grupos de terapia combinada (siendo más frecuentes en la terapia combinada continua que en la cíclica 10,2% frente 2,6%) y en ningún caso al grupo tratado con estrógenos solos. Estas diferencias entre la pauta cíclica y continua para los cambios de densidad considerables están cercanas a la significación estadística ($p=0,06$). Si agrupamos los cambios según sean focales o difusos tenemos que los cambios focales se produjeron en el 5,3%, 6,4% y 10,2% para el grupo con estrógenos, combinada cíclica y combinada continua respectivamente; los cambios difusos se produjeron en el 2,6%, 15,4% y 28,6% para el grupo con estrógenos, combinada cíclica y combinada continua respectivamente. No se han encontrado diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento atendiendo a si los cambios producidos eran difusos o focales.

Gráfico 8. Distribución porcentual del aumento de densidad mamaria al año y 5 años según grupo de tratamiento.



2.8. ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN EL PATRÓN DEL PARÉNQUIMA MAMARIO (CAMBIOS EN LA DENSIDAD MAMARIA SEGÚN MÉTODO A) ATENDIENDO AL TIEMPO DE TRATAMIENTO

2.8.1. Cambios en el patrón del parénquima mamario comparando patrón al año y a los 5 años de tratamiento

Si comparamos, para cada una de las pacientes, el patrón del parénquima mamario tras 1 año de tratamiento con el patrón a los 5 años de tratamiento obtenemos los siguientes resultados (tabla 44):

De los 153 casos que permanecieron sin cambios al año de tratamiento, 146 casos (95,4%) seguían sin cambios a los 5 años del mismo frente a 2 casos (1,3%) que aumentaron hacia un patrón más denso del parénquima mamario y 5 casos (3,3%) que disminuyeron el parénquima con el tiempo.

De los 15 casos que habían aumentado al año del tratamiento 11 casos (73,3%) mantuvieron el cambio hacia un patrón de mayor densidad frente a 4 casos (26,7%) que volvieron al patrón inicial a los 5 años , ninguno disminuyó el patrón con respecto a la mamografía basal a los 5 años.

De los 5 casos que habían disminuido de patrón al año de tratamiento, todas ellos mantuvieron dicha disminución en el patrón a los 5 años del tratamiento; habiendo en estos casos una concordancia del 100%.

Tenemos entonces entre los no cambios al año un 95,4% que se mantienen sin cambios a los 5 años frente al 1,3% que presentan un cambio hacia un patrón más denso a los 5 años y entre los que presentan aumento de densidad al año del tratamiento un 73,3% que mantiene dicho cambio frente al 26,7% que regresan al patrón inicial. Según estos resultados la mayoría de los cambios producidos por la terapia hormonal en cuanto al patrón del parénquima mamario se producen en el primer año de tratamiento hormonal siendo los cambios posteriores menos frecuentes (tabla 44).

Tabla 44. Cambio de patrón del parénquima mamario comparando cambios al año y a los 5 años de tratamiento.

		CAMBIO PATRÓN MAMARIO 5 AÑOS			TOTAL
		No cambio	Aumenta	Disminuye	
CAMBIO PATRÓN MAMARIO 1 AÑO	No cambio	146 95,4%	2 1,3%	5 3,3%	153 100%
	Aumenta	4 26,7%	11 73,3%	0 0%	15 100%
	Disminuye	0 0%	0 0%	5 100%	5 100%
TOTAL		150 86,7%	13 7,5%	10 5,8%	173 100%

2.8.2. Patrón del parénquima mamario comparando patrón basal y al año de tratamiento

Si comparamos, para cada una de las pacientes, el patrón del parénquima mamario tras 1 año de tratamiento con el patrón basal obtenemos los siguientes resultados (tabla 45):

De 42 casos que tenían mamas grasas al inicio del tratamiento, 33 (78,6%) seguían teniendo el mismo patrón mamario y 9 (21,4%) habían pasado a tener un patrón de predominio graso al año del tratamiento.

De los 83 casos que tenían mamas de predominio graso, 76 (91,6%) seguían teniendo el mismo patrón mamario, 1 caso (1,2%) había disminuido hacia un parénquima graso y 6 casos (7,2%) habían cambiado hacia un parénquima más denso: 4 casos (4,8%) hacia mamas de predominio denso y 2 casos (2,4%) hacia mamas densas.

De los 32 casos que tenían en la mamografía basal un patrón de predominio denso 30 (93,8%) permanecieron con dicho patrón, 2 (6,2%) presentaron un cambio hacia un patrón menos denso: 1 (3,2%) hacia mama de predominio graso y 1 (3,2%) hacia mamas grasas.

De los 16 casos de mamas densas, 13 (81,3%) permanecieron sin cambios en su patrón y 3 (18,8%) cambiaron hacia un patrón menos denso, pasando a mamas de predominio denso.

Considerando sólo los cambios hacia un patrón de mayor densidad el 21,4% de las mamas grasas habían presentado un cambio en el patrón mamario hacia un patrón más denso frente el 7,2% de las mamas inicialmente de predominio graso y el 0% de las mamas de predominio denso. Las mamas que cambian con más frecuencia hacia un patrón de mayor densidad son las grasas seguidas de las de predominio graso, siendo las diferencias entre estos dos grupos estadísticamente significativa ($p < 0,02$).

Los 15 cambios producidos en el parénquima mamario al año de tratamiento ocurrieron 9 (60%) desde mamas grasas que pasaron a mamas de predominio graso y 6 (40%) desde mamas de predominio graso que pasaron 4 a de predominio denso y 2 a densas (Tabla 45).

El patrón mamario más frecuente tanto en la mamografía basal como en la del año de tratamiento es el patrón de predominio graso pasando a ocupar el segundo lugar en frecuencia las mamas grasas en la basal y las de predominio denso al año de tratamiento (gráfico 2).

Tabla 45. Tabla comparativa entre el patrón mamario basal y al año de tratamiento.

		PATRÓN MAMARIO 1 AÑO				TOTAL
		Graso	Predominio graso	Predominio denso	Densas	
PATRÓN MAMARIO BASAL	Graso	33 78,6%	9 21,4%	0 0%	0 0%	42 100%
	Predominio graso	1 1,2%	76 91,6%	4 4,8%	2 2,4%	83 100%
	Predominio denso	1 3,1%	1 3,1%	30 93,8%	0 0%	32 100%
	Densas	0 0%	0 0%	3 18,8%	13 81,3%	16 100%
TOTAL		35 20,2%	86 49,7%	37 21,4%	15 8,7%	173 100%

2.8.3. Patrón del parénquima mamario comparando patrón basal y a los 5 años de tratamiento

Si comparamos, para cada una de las pacientes, el patrón del parénquima mamario tras 5 años de tratamiento con el patrón basal obtenemos los siguientes resultados (tabla 46):

De 42 casos que presentaban mamas grasas al inicio del tratamiento, 32 (76,2%) permanecieron con el mismo patrón mamario a los 5 años, 10 (23,8%) cambiaron hacia un patrón más denso 9 casos (21,4%) a patrón de predominio graso y 1 caso (2,4%) a de predominio denso.

De 83 casos que presentaban mamas de predominio graso al inicio del tratamiento, 78 (94%) permanecieron con el mismo patrón mamario, 3 (3,6%) cambiaron hacia un patrón de mayor densidad: 2 a patrón de predominio denso y 1 a patrón denso y 2 casos (2,4%) cambiaron hacia un patrón de menor densidad.

De los 32 casos que presentaban mamas de predominio denso 30 (93,8%) permanecieron con el mismo patrón de mama y 2 (6,2%) cambiaron hacia un patrón de menor densidad: 1 caso (3,1%) pasó a mamas de predominio graso y 1 caso (3,1%) a mamas grasas.

De los 16 casos de mamas densas, 10 casos (62,5%) permanecieron con el mismo patrón mamario, 6 (37,5%) cambiaron a un patrón de menor densidad: 4 (25%) mamas de predominio denso y 2 (12,5%) mamas de predominio graso.

Considerando sólo los cambios hacia un patrón de mayor densidad el 23,8% de las mamas grasas habían presentado un cambio en el patrón mamario hacia un patrón más denso frente el 3,6% de las mamas inicialmente intermedias y el 0% de las mamas heterogéneas. Las mamas que cambian con más frecuencia hacia un patrón de mayor densidad son las grasas seguidas de las intermedias, siendo las diferencias entre estos dos grupos estadísticamente significativa ($p < 0,0005$) (Tabla 46).

De los 13 casos que cambiaron hacia un patrón de mayor densidad tras 5 años de tratamiento hormonal 10 (76,9%) tenían inicialmente un patrón graso y cambiaron 9 casos a patrón de predominio graso y 1 caso a de predominio denso; los 3 casos restantes (23,1%) tenían inicialmente un patrón de predominio graso y cambiaron 2 a patrón de predominio denso y 1 a patrón denso. 10 casos disminuyen de densidad, 2 (20%) pasaron desde un patrón de predominio graso a uno graso, 2 (20%) inicialmente tenían un patrón de predominio denso y pasaron 1 a mamas de predominio graso y 1 a grasas, los 6 casos (60%) restantes tenían al

inicio un patrón denso y pasaron 4 a mamas de predominio denso y 2 a mamas de predominio graso (tabla 46).

El patrón mamario más frecuente tanto en la mamografía basal como en la de los cinco años es el patrón de predominio graso de la mama pasando a ocupar el segundo lugar en frecuencia las mamas grasas en la basal y las de predominio denso a los 5 años de tratamiento (gráfico 2).

Tabla 46. Tabla comparativa entre el patrón mamario basal y a los 5 años de tratamiento.

		PATRÓN MAMARIO 5 AÑOS				TOTAL
		Graso	Predominio graso	Predominio denso	Densas	
PATRÓN MAMARIO BASAL	Graso	32 76,2%	9 21,4%	1 2,4%	0 0%	42 100%
	Predominio graso	2 2,4%	78 94%	2 2,4%	1 1,2%	83 100%
	Predominio denso	1 3,1%	1 3,1%	30 93,8%	0 0%	32 100%
	Densas	0 0%	2 12,5%	4 25%	10 62,5%	16 100%
TOTAL		35 20,2%	90 52%	37 21,4%	11 6,4%	173 100%

2.9. ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN LA DENSIDAD MAMARIA SEGÚN MÉTODO B ATENDIENDO AL TIEMPO DE TRATAMIENTO

Si comparamos los cambios de densidad ocurridos al año de tratamiento con los ocurridos a los 5 años de tratamiento (ambos comparados con la mamografía basal) tenemos los siguientes resultados (tabla 47):

De los 134 casos que no cambian de densidad después de 1 año de tratamiento , 107 (79,9%) continúan sin cambios a los 5 años de tratamiento frente a 16 casos (11,9%) que presentan un aumento de densidad y 11 casos (8,2%) que presentan un descenso en la densidad del parénquima tras 5 años de tratamiento .

De los 35 casos que presentan un incremento de densidad al año de tratamiento mantienen dicho cambio 23 casos (65,7%) frente a 12 (34,3%) que vuelven a tener la misma densidad mamaria que en la mamografía basal.

De los 4 casos que disminuyen en densidad al año del tratamiento mantiene dicha disminución 1 caso (25%) y los 3 (75%) restantes vuelven hacia la densidad inicial (ésta vuelta a la densidad inicial implica un incremento de densidad entre la mamografía del año y la de los cinco años).

Tenemos entonces entre los no cambios al año un 79,9% que se mantienen sin cambios a los 5 años frente al 11,9% que presentan un incremento en la densidad a los 5 años y entre los que presentan aumento de densidad al año del tratamiento un 65,7% mantiene dicho cambio frente al 34,3% que regresan a la densidad basal. Según estos resultados la mayoría de los cambios producidos por la terapia hormonal en la densidad mamográfica se producen en el primer año de tratamiento hormonal siendo los cambios posteriores menos frecuentes (tabla 47).

Tabla 47. Cambio de densidad según método B comparando cambios al año y a los 5 años.

		CAMBIO DENSIDAD 5 AÑOS			TOTAL
		No cambio	Aumenta*	Disminuye	
CAMBIO DENSIDAD 1 AÑO	No cambio	107 79,9%	16 11,9%	11 8,2%	134 100%
	Aumenta*	12 34,3%	23 65,7%	0 0%	35 100%
	Disminuye	3 75,0%	0 0%	1 25,0%	4 100%
TOTAL		122 70,5%	39 22,5%	12 6,9%	173 100%

* Cualquiera de las 4 categorías que implican aumento de densidad.

2.10. COMPARACIÓN CARACTERÍSTICAS GENERALES AL INICIO DEL TRATAMIENTO HORMONAL ENTRE CASOS DE CÁNCER DE MAMA Y NO CASOS

Del total de 11 casos de cáncer de mama diagnosticados en nuestra Unidad de menopausia 7 de ellos se corresponden con pacientes que han realizado más de cinco años de tratamiento hormonal. Hemos comparado algunas características generales al inicio del tratamiento (consideradas como factores de riesgo de cáncer de mama) entre las usuarias de más de cinco años de tratamiento que desarrollaron cáncer de mama y las que no lo desarrollaron (tabla 48).

Tabla 48. Características generales basales casos y controles. Usuarias más de cinco años de tratamiento hormonal.

	No casos (n=166)	Casos ca. mama (n=7)	<i>p</i>
Edad (media)	50,2	51,3	<i>NS</i>
Paridad (mediana)	3	3	<i>NS</i>
Edad primer embarazo (media)	24,1	25,2	<i>NS</i>
IMC (media)	27,5	29,2	<i>NS</i>
Edad de la menopausia (media)	46,8	46,8	<i>NS</i>

2.11. COMPARACIÓN CAMBIOS DE DENSIDAD SEGÚN MÉTODO B AL AÑO Y A LOS CINCO AÑOS DE TRATAMIENTO HORMONAL ENTRE CASOS DE CÁNCER DE MAMA Y NO CASOS

Del total de 11 casos de cáncer de mama diagnosticados en nuestra Unidad de menopausia 7 de ellos se corresponden con pacientes que han realizado más de cinco años de tratamiento hormonal y cumplían los criterios de inclusión en nuestro estudio.

Si comparamos los cambios de densidad según el método B después de un año de tratamiento entre las 7 pacientes que desarrollaron cáncer de mama y las que no lo desarrollaron, observamos que el 5,7% de las pacientes que presentaron aumento de la densidad mamaria al año de tratamiento desarrollaron posteriormente cáncer de mama frente al 3,6% de las pacientes que no presentaron ningún cambio al año. Aunque la frecuencia de cáncer de mama es mayor entre el grupo de pacientes que presentaron aumento de densidad al año de tratamiento que entre las que no cambiaron o disminuyeron la densidad 5,7% frente 3,6% no hay diferencias estadísticamente significativas (tabla 49).

Si comparamos los cambios de densidad según el método B después de 5 años de tratamiento entre las 7 pacientes que desarrollaron cáncer de mama y las que no lo desarrollaron, observamos que el 7,7% de las pacientes que presentaron aumento de la densidad mamaria a los 5 años de tratamiento desarrollaron posteriormente cáncer de mama frente al 3% de las pacientes que no presentaron ningún cambio. Aunque la frecuencia de cáncer de mama es mayor entre el grupo de pacientes que presentaron aumento de densidad a los 5 años de tratamiento que entre las que no cambiaron o disminuyeron la densidad 7,7% frente 3% no hay diferencias estadísticamente significativas (tabla 50).

Tabla 49. Cambios de densidad mamográfica al año (método B) en usuarias de más de cinco años de terapia hormonal comparando casos y controles.

CAMBIOS DE DENSIDAD MAMOGRÁFICA AL AÑO	CASOS CA MAMA	CONTROLES	TOTAL	<i>p</i>
NO CAMBIO-DISMINUYE	5 3,6%	133 96,4%	138 100%	<i>p</i> > 0,05 (NS)
AUMENTA*	2 5,7%	33 94,3%	35 100%	
TOTAL	7 4%	166 96%	173 100%	

* cualquiera de las 4 categorías.

Tabla 50 . Cambios de densidad mamográfica a los 5 años (método B) en usuarias de más de cinco años de terapia hormonal comparando casos y controles.

CAMBIOS DE DENSIDAD MAMOGRÁFICA A LOS 5 AÑOS	CASOS CA MAMA	CONTROLES	TOTAL	<i>p</i>
NO CAMBIO-DISMINUYE	4 3%	130 97%	134 100%	<i>p</i> > 0,05 (NS)
AUMENTA*	3 7,7%	36 92,3%	39 100%	
TOTAL	7 4%	166 96%	173 100%	

* cualquiera de las 4 categorías.

V. DISCUSIÓN

En España 240.000 mujeres llegan al estado posmenopáusico cada año, con una expectativa de vida de más de 35 años. Si los síntomas derivados de este estado son importantes y/o se produce de forma precoz, se considera una menopausia patológica. Debido a que existe un déficit hormonal, estas mujeres se pueden beneficiar de un tratamiento hormonal sustitutivo para controlar la sintomatología climatérica específica y mejorar tanto su calidad como expectativas de vida. Sin embargo, la oncofobia y en especial el miedo al cáncer de mama ha llevado tanto a los profesionales sanitarios como a pacientes a rechazar la THS en los últimos años. Por este motivo, es importante el desarrollo de estudios que aporten luz sobre la relación entre THS y cáncer de mama para poder, desde la evidencia científica, individualizar cada caso concreto y ofrecer a cada una de las pacientes la alternativa terapéutica (tipo de tratamiento y duración del mismo) que mejor se adapte a sus condiciones. Los esfuerzos deben ir dirigidos a identificar las mujeres con una respuesta más adversa al tratamiento y elegir el tratamiento con el menor efecto posible sobre la mama.

Se ha descrito en múltiples estudios que el incremento de la densidad en la mamografía es un efecto frecuente y no deseado del uso de la THS^{107,108}. Este incremento en la densidad mamográfica no es uniforme para las distintas pautas de tratamiento hormonal¹⁰⁹⁻¹¹³, por lo que es importante identificar el efecto sobre la mama de cada una de las pautas más usadas en la práctica clínica así como valorar su efecto a largo plazo. Actualmente, son pocos los estudios que han valorado el efecto de la THS sobre la densidad a largo plazo ya que la mayoría de los mismos solo han recogido un año de tratamiento hormonal¹¹¹⁻¹¹³.

Este cambio mamográfico producido por la THS tiene dos repercusiones importantes, por un lado puede disminuir la sensibilidad y especificidad de la mamografía de screening^{108-111,126,127}, sin embargo no hay guías ni protocolos específicos para mejorar el screening para el cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal; y por el otro lado se ha sugerido que el incremento en la densidad mamográfica podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama aunque la relación entre el cambio en la densidad producido por la terapia hormonal y el cáncer de mama continua siendo incierta¹²⁵ y aún no se ha trasladado a la práctica clínica¹⁴⁰.

1. TERAPIA HORMONAL Y CAMBIOS MAMOGRÁFICOS

1.1. MÉTODOS DISPONIBLES PARA MEDIR LA DENSIDAD MAMARIA

La densidad mamaria mamográfica se refiere a las áreas densas en la mamografía y es una medida de la cantidad de tejido fibroglandular de la mama. La densidad mamaria se puede cuantificar tanto por métodos subjetivos como objetivos.

1.1.1. Métodos subjetivos

En la actualidad las técnicas disponibles para determinar la densidad mamaria son frecuentemente subjetivas. Estos métodos subjetivos incluyen el sistema de clasificación de Wolfe¹²¹, Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)¹¹⁹ y el sistema de 6-categorías¹⁴¹.

-Clasificación de Wolfe

Según los criterios de Wolfe se clasifica el parénquima mamario en 4 categorías:

N1 parénquima compuesto predominantemente por tejido graso.

P1 parénquima compuesto principalmente por grasa con conductos prominentes que aparecen como densidades lineales y nodulares en no más de un 25% de la mama.

P2 parénquima compuesto por conductos prominentes en más de un 25% de la mama.

DY parénquima extremadamente denso

-Clasificación BI-RADS para la categorización de la densidad mamográfica

El American College of Radiology ha usado esta clasificación en un gran número de estudios y es la técnica más utilizada en Estados Unidos¹⁴². Como la clasificación de Wolfe clasifica el parénquima mamario en cuatro categorías:

- 1.- Predominantemente grasa
- 2.- Tejido fibroglandular disperso
- 3.- Heterogéneamente denso
- 4.- Extremadamente denso

-Sistema de 6 categorías

El grupo de Boyd¹⁴¹ desarrolló una escala de gradación similar a las anteriores pero con seis categorías en lugar de cuatro; estas categorías describen la fracción de tejido fibroglandular en la mama determinada subjetivamente por un observador.

- A.- Nada
- B.- <10%
- C.- 10-25%
- D.- 26-50%
- E.- 51-75%
- F.- >75%

Esta técnica se valoró usando mamografías de 354 casos y 354 controles incluidas en el programa de screening de cáncer de mama canadiense¹⁴¹. Para las mujeres de edades comprendidas entre 50 y 59 años, el riesgo relativo de cáncer de mama aumenta de 1.9 a 7.1 cuando el porcentaje de densidad se incrementa del 25% al 75% o más.

1.1.2. Métodos cuantitativos

Algunos métodos que tratan de cuantificar la densidad mamográfica son actualmente objeto de investigación; es probable que la medición cuantitativa de la densidad mamaria reducirá los errores de clasificación de los métodos subjetivos y fortalecerá la asociación entre densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama¹⁴². Estos métodos cuantitativos, salvo la planimetría, precisan de una digitalización previa de la imagen.

-Planimetría

Consiste en trazar sobre la mamografía áreas de tejido denso y posteriormente medir con un planímetro el área delimitada por el trazado. Se hace una medición similar del total del tejido mamario y la primera medida se divide entre la segunda obteniéndose el porcentaje de la mama que se considera como denso.

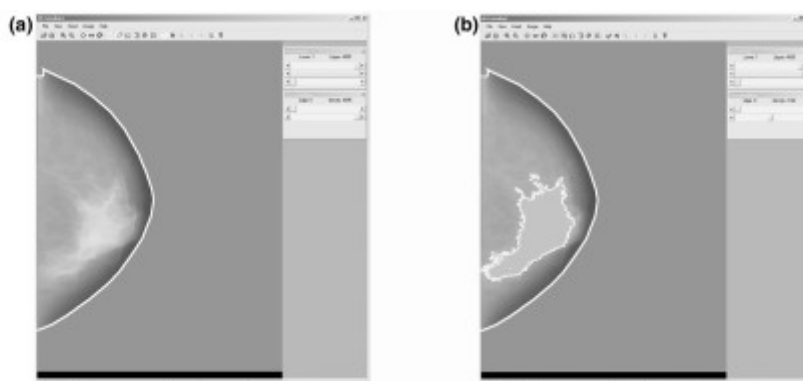
Se trata de una técnica muy laboriosa y cuando las áreas de tejido denso son pequeñas y aisladas suele ser poco práctico incluirlas en el trazado.

-Thresholding interactivo

La mamografía digital es inicialmente optimizada para que el tejido denso y el borde de la mama sean visibles. Un operador selecciona en primer lugar un umbral de escala de grises para identificar el borde de la mama y separarlo del tejido circundante (se segmenta la mama del tejido que la rodea) (figura 9a) y posteriormente establece un segundo umbral de escala de grises para identificar la región de tejido denso (se segmenta el área densa de la no densa) (figura 9b); para terminar se realiza una comparación cuantitativa entre las dos áreas segmentadas. Este es un procedimiento relativamente rápido y poco subjetivo de entrada. Aunque hay cierta subjetividad ya que depende de las decisiones del operador ;sobre todo hay variabilidad a la hora de determinar la segmentación del área densa de la no densa y además se puede complicar ya que la mama varía no sólo en su composición sino también en espesor y esto puede afectar la medición

de la densidad, especialmente alrededor de la periferia de la mama donde el espesor de la mama comprimida varía rápidamente.

Figura 9.



-Técnica volumétrica

Se trata de medir con esta técnica (actualmente en desarrollo) el volumen de densidad de la mama.

Aunque se ha encontrado una asociación fuerte entre el porcentaje del área de la densidad mamográfica y el cáncer de mama, es más lógico que el riesgo se relacione más directamente con el volumen de densidad. Hay estudios clínicos en curso que pretenden evaluar si el volumen de densidad puede ser un mejor indicador del riesgo de cáncer de mama que el área de densidad¹⁴³.

Se puede obtener el volumen de densidad a partir de la mamografía digital standard en dos dimensiones usando distintos métodos^{143,144}.

Hay otras técnicas en desarrollo para medir la densidad del tejido mamario basadas en otras pruebas de imagen que no usan radiaciones ionizantes como la ecografía, resonancia magnética y una adaptación de la densitometría (actualmente más comúnmente usada para medir la densidad ósea).

En nuestro trabajo hemos usado dos métodos, ambos subjetivos, para medir la densidad mamaria :

-Método A.

Basándonos en la clasificación BI-RADS para la categorización de la densidad mamográfica hemos clasificado las mamografías en cuatro categorías según el patrón estructural de la mama en condiciones basales, al año y a los cinco años de tratamiento (anexo):

- 1.-GRASO (la mama es fundamentalmente grasa)
- 2.-PREDOMINIO GRASO (con tejido fibroglandular disperso)
- 3.-PREDOMINIO DENSO (tejido heterogéneamente denso)
- 4.-MAMAS DENSAS (tejido mamario extremadamente denso)

-Método B.

Los cambios en la densidad del parénquima mamario en la mamografía al año y a los 5 años de tratamiento comparadas ambas con la basal los hemos registrado como¹⁴⁵:

- 1.-no cambio
- 2.-disminución de la densidad
- 3.-aumento difuso: leve
considerable
- 4.-aumento focal: leve
considerable

El aumento de densidad puede ser por tanto, desde un punto de vista cualitativo, difuso (implica gran parte de la mama) ó focal (implica una zona concreta de la mama).

Aunque en la actualidad hay relativamente pocos trabajos que hayan comparado las distintas técnicas para la medición de la densidad mamográfica y aún menos que comparen las distintas formas de medir la densidad con la

predicción del riesgo de cáncer de mama; los trabajos disponibles al respecto han encontrado grandes diferencias entre las evaluaciones basadas en los métodos cualitativos y cuantitativos. Además las evaluaciones cualitativas fueron menos reproducibles y tienden a sobreestimar el grado de densidad¹⁴⁶. A pesar de éstas afirmaciones nos hemos decidido por métodos de lectura cualitativos por distintas razones:

- Las técnicas cuantitativas, salvo la planimetría que desestimamos dado la laboriosidad de la técnica, exigen una digitalización previa de la imagen. Las mamografías de las pacientes incluidas en nuestro estudio eran placas analógicas ya que en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada no se comenzó con la mamografía digital hasta el año 2009 y nuestro estudio recoge pacientes que iniciaron el tratamiento a partir del año 1988 hasta 2003 de forma que en 2008 hubiesen todas realizado al menos 5 años de tratamiento y seguimiento. Aunque una opción hubiese sido digitalizar la imagen a partir del escaneo de la placas analógicas no nos pareció una buena opción ya que las técnicas cuantitativas de medición de la densidad mamaria no estaban aún suficientemente estandarizadas al inicio del estudio.

-La clasificación BI-RADS para la categorización de la densidad mamográfica (en la que hemos basado el método A de lectura) está avalada por el Colegio Americano de Radiología que ha usado ésta clasificación en un gran número de estudios (anexo). El grupo de Ooms¹¹⁹ trata de determinar la variabilidad interobservador para medir la densidad mamaria según los criterios BI-RADS, para ello cuatro radiólogos experimentados recibieron instrucciones para la clasificación de 57 mamografías según las categorías BI-RADS para la densidad; se concluye que la concordancia global entre observadores en la interpretación mamográfica de la densidad mamaria es substancial por lo que la clasificación BI-RADS para la densidad mamaria es un método útil para un estudio multicéntrico. Según el estudio de Ciatto¹⁴⁷ la categorización de la densidad mamaria de acuerdo con los criterios BI-RADS es factible y la consistencia es buena intra-observador y razonable inter-observador. La variabilidad inter- e intra-observador puede reducirse además con el entrenamiento^{142,147}. En nuestro caso la lectura se hizo por un solo radiólogo (A.B.D) muy experimentado.

-El método B de lectura¹⁴⁵ trata de complementar al método A. Esta forma de lectura recoge los cambios de una forma más sutil que la clasificación BI-RADS ya que a veces se visualiza un cambio en la densidad focal o difuso sin que esto implique un cambio en el patrón mamario. Además nos aporta información adicional sobre si el aumento de densidad ha sido cualitativamente difuso en toda la mama o ha aparecido una densidad focalizada (los demás métodos descritos no hablan de distribución de las densidades). La aparición de densidades difusas en toda la mama posiblemente esté en relación con una disminución en la sensibilidad de la mamografía mientras que la aparición de densidades focales puede implicar la necesidad de hacer estudios adicionales.

Somos conscientes que quizás usando un método cuantitativo aumentaría la consistencia de nuestros resultados por lo que proponemos un nuevo estudio en el que se comparen nuestros resultados con los resultados obtenidos mediante un método cuantitativo y mamografía digital.

1.2. CAMBIOS EN LA DENSIDAD DEL PARÉNQUIMA MAMARIO ASOCIADOS A LA TERAPIA HORMONAL

Los estudios publicados hasta el momento han señalado que el cambio mamográfico más común en la mujer postmenopáusica que recibe THS es un incremento en la densidad del parénquima mamario^{107,108}. En nuestro estudio se ha encontrado que el incremento en la densidad del parénquima mamario es un cambio mamográfico frecuente entre las pacientes incluidas en el estudio (todas ellas usuarias de terapia hormonal a largo plazo).

Considerando, en el total de pacientes, los cambios descritos en el patrón del parénquima mamario (clasificación densidad mamaria según método A) tenemos que el 8,7% presentó al año de tratamiento un cambio de densidad hacia un patrón de mayor densidad y el 7,5% a los 5 años de tratamiento. El patrón mamario más frecuente en la visita basal, al año y a los 5 años es el patrón de predominio graso siendo esta frecuencia del 48%, 49,7% y 52% respectivamente. Le sigue en frecuencia el patrón graso en la mamografía basal que es de 24,3% (decrece al 20,2% en la visita anual y 5 años) y el de predominio denso que es de

21,4% en la visita anual y 5 años (18,5% en la basal). De forma global vemos que se incrementan al año y a los 5 años de tratamiento los patrones intermedios y disminuyen el patrón graso y denso con respecto a la basal (tabla 6 y gráfico 2).

Considerando, en el total de pacientes, el cambio de densidad mamaria según el método de clasificación B, tenemos que el 20,2% presentó un aumento en la densidad mamográfica con respecto a la mamografía basal después de un año de tratamiento ; si analizamos solo este subgrupo de pacientes y atendiendo al tipo de cambios tenemos (tabla 8 y gráfico 3):

- 54,3% presentaron aumento leve difuso
- 34% presentaron aumento leve focal
- 11,4% presentaron aumento considerable difuso
- 0 casos de aumento considerable focal

El cambio que hemos encontrado con más frecuencia al año de tratamiento es una aumento en la densidad mamaria de forma leve difusa seguido del aumento leve focal, siendo menos frecuente el aumento considerable difuso y en ningún caso se describió, en este primer año de tratamiento, un aumento considerable focal. El 22,5% de las pacientes presentaron un aumento en la densidad mamográfica con respecto a la mamografía basal a los 5 años de tratamiento (tabla 8 y gráfico 3):

- 53,8% presentaron aumento leve difuso
- 28,2% presentaron aumento leve focal
- 12,8% presentaron aumento considerable difuso
- 5,1% presentaron aumento considerable focal

El cambio que se produce con más frecuencia a los 5 años de tratamiento es también el aumento leve difuso seguido del aumento leve focal. Los aumentos de densidad de forma considerable aunque se presentan con menor frecuencia que los leves son más frecuentes a los 5 años de tratamiento que al año del mismo.

El incremento en la densidad mamaria se observó según el método A en el 8,7% de las pacientes al año del tratamiento y en el 7,5% a los 5 años. Según el método B el incremento en la densidad ocurrió en el 20,2% al año y en el 22,5% a los 5 años. Según nuestros resultados, no todas las pacientes responden a la terapia hormonal con un incremento en la densidad mamaria, de hecho, en la mayoría de ellas las mamas se mantienen igual que en condiciones basales.

El cambio mamográfico que con más frecuencia hemos encontrado en nuestras pacientes tanto al año como tras 5 años de tratamiento hormonal ha sido un aumento de la densidad de forma leve difusa.

1.3. CLASIFICACIÓN BI-RADS DE LOS HALLAZGOS MAMOGRÁFICOS, CAMBIOS EN LA DENSIDAD DEL PARÉNQUIMA MAMARIO Y TRATAMIENTO HORMONAL

Según el estudio WHI, en la rama de terapia combinada, después de un año de tratamiento el porcentaje de mujeres con mamografías anormales fue de 9,4% en el grupo de terapia combinada versus 5,4% en el grupo placebo, diferencia que se mantuvo cada año⁷⁹. En la rama de estrógenos solos al año el 9,2% del grupo de estrógenos tenían mamografía anormales (requiriendo seguimiento) versus el 5,5% en el grupo placebo⁸². Se concluye que el tratamiento hormonal aumenta la frecuencia de la mamografía de screening requiriéndose intervalos de seguimiento más cortos⁸².

En nuestro estudio si consideramos como mamografías anormales todas aquellas que requieren de un seguimiento posterior adicional o prueba invasiva (BIRADS III, O y IV) tenemos en condiciones basales un 4,6% (8 casos) porcentaje que aumenta al 5,8% (10 casos) al año de tratamiento y al 6,9% (12 casos) a los 5 años de tratamiento. Como vemos **hay un incremento de mamografías que requieren seguimiento a medida que aumentan los años de terapia hormonal**, sobre todo se ve un incremento con respecto a la basal en los BIRADS 0 al año y los 5 años y en BIRADS IV a los 5 años (tabla 4).

Si analizamos las mamografías anormales según los grupos de tratamiento tenemos al año de tratamiento un 10,5% (4 casos) en el grupo de estrógenos, 10,2% (5 casos) en el grupo de terapia combinada continua y 1,3% (1 caso) en el grupo de terapia combinada cíclica siendo las diferencias significativas al año de tratamiento entre el grupo de estrógenos y terapia combinada cíclica ($p < 0,02$) y entre el grupo de terapia combinada continua y terapia combinada cíclica ($p < 0,02$) ; no se encuentran diferencias entre la terapia combinada continua y los estrógenos solos al año (tabla 27). A los 5 años de tratamiento tenemos un 10,2% (5 casos) de mamografías anormales en el grupo de terapia combinada continua, 6,4% (5 casos) en el grupo de terapia combinada cíclica y 5,3% (2 casos) en el grupo de estrógenos; aunque a los 5 años de tratamiento el porcentaje de pacientes con mamografías anormales es más frecuente en los grupos de terapia combinada que en el grupo tratado con estrógenos no se encontraron diferencias significativas (tabla 28). En el grupo tratado con tibolona todas las mamografías fueron clasificadas como BI-RADS I tanto al año como a los 5 años no precisando ninguna de éstas pacientes controles adicionales a la mamografía de control anual.

Si relacionamos las mamografías clasificadas como anormales (BI-RADS III-IV-0) con los cambios de densidad mamaria según el método de clasificación A y B vemos como al año de tratamiento, de los 10 casos clasificados como anormales un 10% tenía asociado un incremento en la densidad del parénquima mamario según el método A y el 50% según el método B. A los 5 años de tratamiento, de los 12 casos clasificados como anormales un 25% tenían asociado un incremento en la densidad del parénquima mamario según el método A y el 66,7% según el método B. Como vemos en nuestros resultados, **los aumentos de densidad del parénquima mamario son cambios descritos con frecuencia entre las mamografías clasificadas como anormales .**

Otra forma de ver la relación entre BI-RADS anormales y aumento en la densidad del parénquima mamario es ver el porcentaje de mamografías clasificadas como anormales entre los casos de la muestra en los que hemos descrito un incremento en la densidad frente a los casos en los que la densidad ha permanecido estable o ha disminuido. Según el método A al año de tratamiento la mamografía fue clasificada como anormal en el 6,7% de los casos que presentaron un incremento de densidad frente al 5,7% en los que la densidad no aumentó o

disminuyó no habiendo diferencias significativas (tabla 23). A los 5 años de tratamiento las frecuencias fueron de 23,1% de mamografías anormales para el grupo que presentó aumento de la densidad frente a 5,6% en el grupo de no cambio o disminuyó siendo las diferencias significativas ($p < 0,017$) (tabla 24). Según el método B al año de tratamiento la mamografía fue clasificada como anormal en el 14,3% de los casos que presentaron un cambio de densidad frente al 3,6% en los que la densidad permaneció estable o disminuyó siendo la diferencia significativa ($p < 0,015$). A los 5 años de tratamiento las frecuencias fueron de 20,5% de mamografías anormales para el grupo que presentó aumento de la densidad frente a 3% en el grupo de no cambio o disminuyó siendo las diferencias significativas ($p < 0,0001$).

Según los resultados obtenidos vemos como **el aumento de densidad mamográfico se asocia con las mamografías clasificadas como anormales, por lo tanto con un incremento en la necesidad de realizar pruebas invasivas y/o pruebas adicionales tanto al año de tratamiento como a los 5 años del mismo. La asociación entre BI-RADS anómalos e incremento de densidad es mayor en el tratamiento a largo plazo (5 años).**

Nos parece destacable de nuestro estudio que 2 de los casos de cáncer de mama diagnosticados ambos después de 5 años de tratamiento tuvieron mamografías clasificadas como BI-RADS 0 al año uno de los casos y al año y a los 5 años el otro caso; 1 de ellos también presentó incremento en la densidad del parénquima mamario desde el primer año de tratamiento (tabla 15).

A modo de resumen diremos que en nuestro estudio parece que la terapia hormonal (terapia combinada y terapia estrogénica) incrementa el número de mamografías clasificadas como anormales al año (al igual que el estudio WHI) y a los 5 años de tratamiento. Según los grupos de tratamiento el porcentaje de pacientes con mamografías anormales es significativamente mayor en la terapia combinada continua y estrogénica que en la cíclica al año y aunque es más frecuente a los 5 años en las terapias combinadas (cíclica y continua) que en la estrogénica no hay diferencias significativas. Hay una asociación en las usuarias de tratamiento hormonal entre los BI-RADS anómalos y el incremento en la

densidad del parénquima mamario y dicha asociación es mayor en el tratamiento a largo plazo (5 años).

1.4. CAMBIOS DESCRITOS EN LA DENSIDAD DE LA MAMA SEGÚN GRUPOS DE TRATAMIENTO

Nuestro estudio valora los cambios que sobre la densidad mamaria producen fundamentalmente 3 pautas distintas de tratamiento hormonal (estrógenos solos, estrógenos + medroxiprogesterona continua, estrógenos + medroxiprogesterona cíclica) administradas todas ellas durante un periodo ininterrumpido de 5 años en mujeres postmenopáusicas. También valora los cambios producidos por la Tibolona administrada durante ese mismo periodo de tiempo aunque al ser un grupo reducido de pacientes las que recibieron este tratamiento se comentarán los resultados al margen de los otros tres grupos.

Según estudios previos la asociación entre terapia hormonal y aumento de la densidad mamaria es más frecuente en las pautas combinadas (estrógeno más gestágeno) que cuando se administran estrógenos solos¹⁰⁹⁻¹¹³. En nuestro estudio se confirma dicha afirmación.

Atendiendo al cambio en la densidad (según método B) tenemos que un 25,2% de las pacientes tratadas con tratamiento combinado presenta un incremento en la densidad comparado con el 7,9% de las tratadas con estrógenos solos siendo esta diferencia significativa ($p < 0,022$). A los 5 años de tratamiento un 28,3% de las pacientes tratadas con tratamiento combinado presentan un incremento en la densidad comparado con el 7,9% de las tratadas con estrógenos solos siendo esta diferencia significativa ($p < 0,009$).

Si analizamos al cambio en el patrón mamario (método A) tenemos un 11,8% de cambio hacia un patrón de mayor densidad en la terapia combinada frente a 0 casos en la terapia solo con estrógenos siendo esta diferencia significativa ($p < 0,023$). Tras 5 años de tratamiento tenemos un 9,2% de cambio hacia un patrón de mayor densidad en la terapia combinada frente a 0 casos en la terapia solo con estrógenos siendo esta diferencia significativa ($p < 0,04$). Según el

método de lectura A, la totalidad de pacientes que presentan un cambio hacia un patrón de mayor densidad han sido tratadas con tratamiento combinado tanto al año como a los 5 años.

Por lo que **según nuestros resultados el tratamiento combinado presenta con más frecuencia un incremento en la densidad mamaria que el tratamiento con estrógenos solos siendo esta diferencia significativa tanto al año como a los cinco años de tratamiento** y para ambos métodos de lectura. Las diferencias encontradas entre la pauta con estrógenos y la pauta combinada siguen siendo significativas a los 5 años de tratamiento; nuestro estudio junto con el del grupo de Lundström¹¹⁰ y Erel¹⁰⁹ son los únicos en valorar los efectos de la exposición hormonal a largo plazo ya que el resto de estudios mencionados sólo recogen un año de tratamiento hormonal.

Aunque la mayoría de los estudios revisados concluyen que la pauta combinada (estrógeno + gestágeno) que más cambia la densidad de la mama es la pauta en la que se administra el gestágeno de forma continua^{110,111,114,148} hay algunas discrepancias entre los mismos. El grupo de Lundström¹¹⁰ concluye que el incremento en la densidad mamográfica es mucho mayor entre las mujeres que reciben estrógenos más gestágenos de forma continua que las que los reciben de forma cíclica (52 vs 13%). Pero este estudio tiene un sesgo de clasificación ya que incluye en el mismo grupo de tratamiento dos pautas combinadas cíclicas compuestas por estrógenos y gestágenos distintos. El grupo de Colacurci¹¹¹ también encuentra un incremento en la densidad mamográfica mayor en las pautas continuas que en las cíclicas (42% vs 35%) pero en menor proporción que Lundström¹¹⁰. El grupo de Erel¹⁰⁹ en un estudio en el que solo se usa un tipo de estrógeno y un solo tipo de gestágeno aunque se encuentran diferencias entre la pauta cíclica y continua (22% vs 35%) la diferencia entre ambas no es estadísticamente significativa. Este estudio recoge 4 años de tratamiento. El grupo de Greendale¹¹² en un estudio más reciente concluye que el mayor aumento mamográfico se asocia con el uso de estrógenos + gestágenos independientemente de cómo se asocie el gestágeno, pero no con el uso de estrógenos solos. Este estudio es el único de la revisión que incluye como gestágeno la progesterona natural.

En nuestro estudio si atendemos al cambio de densidad (según método B) tenemos que al año de tratamiento aumenta la densidad en el 25,6% de los casos en la pauta cíclica frente al 24,5% en la pauta continua no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos; si dividimos los casos en los que aumenta la densidad dentro de las cuatro categorías que implican aumento y analizamos los casos en los que el aumento de densidad ha sido considerable frente a aumento leve o no cambio, tenemos que en ningún caso el aumento ha sido considerable en la pauta cíclica frente al 8,16% en la pauta continua siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,019$); no hay diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a si el aumento ha sido focal o difuso. A los 5 años de tratamiento la densidad aumenta en el 21,8% de las pacientes que reciben tratamiento con gestágeno cíclico frente al 38,8% de la que reciben tratamiento con gestágeno continuo siendo esta diferencia entre ambas pautas significativa ($p < 0,039$); no hay diferencias entre ambos grupos en cuanto a si el aumento ha sido focal o difuso. Según estos resultados **no hay diferencias entre la pauta continua y la cíclica en el primer año de tratamiento salvo para los aumentos considerables que son significativamente más frecuentes en la pauta continua, la diferencia entre ambas pautas se hace evidente en el tratamiento a largo plazo (5 años). El aumento de densidad es mayor en las pautas continuas que en las cíclicas pero esta diferencia en la administración del gestágeno depende del tiempo de tratamiento.**

Sin embargo si atendemos al cambio de patrón de la mama (método A) tenemos que después de un año de tratamiento cambian hacia un patrón mamario más denso el 12,8% de los casos en la pauta cíclica frente al 10,2% de los casos en la pauta continua y después de 5 años cambian el 11,5% de los casos en la pauta cíclica y el 8,2% de los casos en la pauta continua siendo estas diferencias encontradas al año y a los 5 años no significativas. Por lo que no hemos encontrado diferencias en cuanto a la forma de administración del gestágeno para el cambio en el patrón del parénquima mamario ni al año ni a los 5 años de tratamiento.

Hemos encontrado diferencias significativas entre la pauta continua y cíclica para el aumento de densidad a los 5 años con el método B de lectura pero no con

el método A por lo que pensamos que el método B discrimina mejor los cambios de densidades que el método A.

Aunque aún son pocos los estudios en los que se comparan entre sí distintos tipos de gestágenos y distintas dosis del mismo, en algunos de los existentes hasta el momento se han encontrado diferencias entre los distintos preparados y la dosis administrada por lo que los cambios de densidad también parecen depender del tipo de gestágeno que se use y la dosis además de la forma de administración (cíclica o continua). El grupo de Sendag¹⁴⁸ encontró que el incremento en la densidad mamográfica fue mucho más frecuente en las pacientes que recibieron terapia hormonal combinada continua (31,1%) que en las que recibieron tratamiento solo con estrógenos (3,9%) , no encontraron cambios significativos en la densidad en las mujeres que recibieron tratamiento cíclico o tibolona. Dentro del grupo de terapia combinada continua en las que recibieron acetato de noretisterona el incremento en la densidad ocurrió en 34,1% frente a 23,5% de las que recibieron acetato de medroxiprogesterona. El grupo de Topal¹¹⁴ concluye que la densidad mamaria parece aumentarse en mayor medida con las dosis altas de gestágeno en comparación con las dosis bajas y con las administración continua del mismo.

Por el contrario, el grupo de Greendale¹¹² que incluyen entre los grupos de tratamiento de su estudio medroxiprogesterona administrada cíclica y continua y progesterona natural administrada de forma cíclica no encuentran diferencias en el aumento de la densidad entre estas pautas combinadas distintas. Por lo que además de no encontrar diferencias entre la administración del gestágeno cíclico o continua no encuentra diferencias entre administrar medroxiprogesterona o progesterona natural .

En nuestro estudio no podemos corroborar estos hallazgos ya que se ha usado uno solo tipo de gestágeno (medroxiprogesterona) y a todas la pacientes que cumplieron tanto la pauta continua como cíclica se le administró la misma dosis 2,5 mg en la continua y 10mg en la cíclica. No se incluyó en el estudio un grupo de progesterona natural ya que en nuestra Unidad de Menopausia aunque contábamos, en el momento que comenzamos nuestro estudio, con un número considerable de usuarias tratadas con éste gestágeno no disponíamos de un

número suficiente de pacientes que hubieran cumplido con al menos 5 años de tratamiento ininterrumpido con el mismo.

Las publicaciones revisadas coinciden en que el tratamiento con tibolona tiene un efecto mínimo sobre la densidad mamaria^{109,111,117,118,149,150}.

En el estudio de Valdivia y Ortega¹⁴⁹ no se encontró ningún incremento en la densidad mamaria en las pacientes tratadas con tibolona; el grupo de Erel¹⁰⁹ encontró en su estudio un incremento en solo un caso de 25 mujeres después de un año de tratamiento y el grupo de Lundström¹¹⁸ encontró un incremento en la densidad mamaria en un caso (2%) según la clasificación de Wolfe y en 3 casos (6%) según la clasificación de porcentaje de un total de 51 mujeres tratadas durante 6 meses .

La tibolona es un esteroide con actividad tejido específica, que ejerce acciones estrogénicas, progestagénicas y androgénicas en función del sustrato tisular⁴⁰. Datos procedentes de ensayos tanto *in vitro* como en animales indican que el efecto de la tibolona sobre el tejido mamario es distinto al efecto que sobre la mama produce la terapia hormonal convencional. A diferencia de otros tejidos la mama cuenta con las enzimas necesarias para producir localmente estradiol a partir de estrona sulfato . La tibolona inhibe la conversión de estrona sulfato a estradiol al inhibir la enzima sulfatasa produciéndose un descenso local de los niveles de estradiol. Por otro lado la tibolona y sus metabolitos reducen la proliferación e incrementan la apoptosis de las células del epitelio mamario normal^{118,149,150}. Todo esto parece explicar el pequeño efecto descrito de éste fármaco sobre la densidad mamaria.

En nuestro estudio y aunque tenemos un número limitado de pacientes tratadas con tibolona , nos parece significativo que considerando el cambio de densidad, según método B, al año y a los 5 años en ningún caso se detectó incremento en la densidad mamaria en este grupo de pacientes y sólo se detectó un cambio a los 5 años y fue hacia una disminución en la densidad (siendo el único grupo de tratamiento en el que no se ha descrito ningún incremento en la densidad). Si consideramos el patrón del parénquima mamario (método A) no se describió ningún cambio en este grupo de tratamiento ni al año ni a los 5 años de

tratamiento. Estos resultados están en consonancia con lo dicho anteriormente, que **la tibolona produce mínimos cambios sobre la densidad mamaria**. Nuestro estudio (aunque valora un número reducido de pacientes) es el único junto con el del grupo de Erel¹⁰⁹ en sugerir que **el efecto de la tibolona sobre la mama sigue siendo mínimo a largo plazo** ya que el resto de estudios existentes sólo valoran 1 año de tratamiento con éste fármaco. Aunque parece claro el mínimo efecto que la tibolona produce sobre la mama y se ha propuesto éste tratamiento como una buena alternativa a la terapia hormonal convencional en las mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama^{109,111}, se necesitan estudios con un mayor número de pacientes que los existentes y que valoren el fármaco a largo plazo.

1.5. VARIACIONES DESCRITAS EN LA DENSIDAD DE LA MAMA SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO:

El grupo de Lundström¹¹⁰ sugiere que el incremento en la densidad se produce de forma temprana después de comenzar el tratamiento hormonal y que a largo plazo sólo se producen pequeños cambios en la mamografía. En la mayoría de las pacientes de este estudio el incremento en la densidad se registró en la primera visita después del comienzo de la terapia hormonal (la media de esta primera visita fue de 12 meses) y solo unas pocas pacientes (4 pacientes (2,3%): 3 tratadas con tratamiento combinado continuo y 1 tratada con tratamiento combinado cíclico) presentaron un incremento en la densidad posterior. En 8 pacientes (4,6%) se produjo una disminución en la densidad después de la primera visita. En este trabajo se incluyen varios tipos de estrógenos y gestágenos en el mismo grupo de tratamiento (no son grupos homogéneos) y por otro lado aunque se habla de tratamiento a largo plazo no se define el tiempo concreto de seguimiento de las pacientes del estudio.

El estudio de Erel¹⁰⁹ es el primero que compara el incremento en la densidad mamaria a largo plazo (seguimiento de 4 años) en distintos grupos de tratamiento homogéneos en cuanto a tipo de preparado hormonal y dosis administrada (evalúa cuatro grupos: 1. estrógenos conjugados equinos, 2. estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona continua, 3.estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona cíclica, 4.

tibolona). Se evalúan los cambios ocurridos en cuanto a la densidad mamográfica (según los criterios de Wolfe) al final de los 4 años de tratamiento encontrando que un incremento difuso en la densidad mamaria es más común en la terapia continua que en el resto de tratamientos (aunque la diferencia sólo es significativa si se compara con el grupo de tibolona) aunque al describir sólo los cambios al final del tratamiento desconocemos en que momento del mismo ocurren. Se concluye que la tibolona causa menos cambios en la densidad del parénquima mamario que el resto de grupos con los que se compara y que esta afirmación se mantiene durante el tratamiento prolongado (4 años).

Estos resultados no están contrastados con otros estudios ya que la mayoría de los mismos sólo evalúan 1 año de tratamiento.

Nuestro estudio al igual que el de Erel¹⁰⁹ evalúa a largo plazo (seguimiento de 5 años) distintos grupos de tratamiento homogéneos (se usa un solo tipo de estrógeno, el Beta-estradiol transdérmico, y un solo tipo de gestágeno, el acetato de medroxiprogesterona); a diferencia de éste estudio se hace una valoración separada de los cambios ocurridos en cuanto a la densidad mamográfica al año de tratamiento y a los 5 años del mismo.

Si comparamos los cambios ocurridos en la densidad al año y a los 5 años (según método B) para cada paciente del estudio tenemos que entre las que no presentan cambios al año de tratamiento un 79,9% se mantienen sin cambios frente un 11,9% que presentan un incremento en la densidad después de 5 años de tratamiento y entre los que presentan aumento de densidad al año del tratamiento un 65,7% mantiene dicho cambio frente al 34,3% que regresan a la densidad basal (tabla 47).

De la misma forma y atendiendo al patrón del parénquima mamario (método A) tenemos entre los no cambios al año un 95,4% que se mantienen sin cambios frente el 1,3% que presentan un cambio hacia un patrón más denso a los 5 años y entre los que presentan aumento de densidad al año del tratamiento un 73,3% que mantiene dicho cambio frente al 26,7% que regresan al patrón inicial, el 100% de los casos que cambian hacia un patrón menos denso al año mantienen dicho cambio a los 5 años de tratamiento (tabla 44).

Según estos resultados y coincidiendo en este aspecto con el estudio del grupo de Lunström¹¹⁰, **la mayoría de los cambios producidos por la terapia hormonal en cuanto a la densidad mamaria se producen en el primer año de tratamiento hormonal siendo los cambios posteriores menos frecuentes.**

Si consideremos los cambios en la densidad mamaria (método B) según los grupos de tratamiento tenemos que en los grupos con estrógenos y pauta combinada cíclica la frecuencia de aumento de la densidad son similares al año y a los 5 años (se mantiene en 7,9% en el grupo de estrógenos y 25,6% frente 21,8% en el grupo de combinada cíclica) sin embargo en el grupo de terapia combinada continua la frecuencia de aumento de la densidad es de 21,8% al año frente 38,8% a los 5 años; de esta forma y de acuerdo con el trabajo de Erel¹⁰⁹ tenemos que **a largo a plazo (a los 5 años en nuestro estudio) el aumento de densidad es más marcado en la terapia combinada continua que en el resto de los tratamientos** aunque en nuestro caso la diferencia es significativa con todos los demás grupos de tratamiento y no solo con la tibolona (gráfico 8) . En cambio en nuestro estudio al año de tratamiento las diferencias entre la pauta combinada cíclica y continua no son significativas.

Si atendemos cualitativamente a los cambios de densidad ocurridos (método B) al año y a los 5 años de tratamiento tenemos que el cambio que se produce con más frecuencia tanto al año como a los 5 años de tratamiento es el aumento leve difuso seguido del aumento leve focal; **los aumentos de densidad de forma considerable aunque se presentan con menor frecuencia que los leves son más frecuentes a los 5 años de tratamiento que al año del mismo** (gráfico 3) .

1.6. VALORACIÓN DE OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA

Según los estudios disponibles además de los tratamientos hormonales hay otros factores epidemiológicos que influyen en la densidad mamográfica como son la edad, paridad, status menopáusico e índice de masa corporal¹⁵¹. La densidad mamográfica también parece estar determinada por factores genéticos^{107,120,152}.

La densidad mamográfica cambia en la mujer a medida que aumenta de edad. El tejido glandular mamario es sustituido por tejido graso con el paso de los años y paralelamente la densidad mamaria pasa de un patrón de mayor densidad en mujeres jóvenes a uno de menor densidad en mujeres más mayores^{109,152}. A medida que aumenta la edad se hará mayor la diferencia en cuanto a densidad del parénquima mamario entre usuarias y no usuarias de tratamiento hormonal, en las mujeres menores de 55 años es difícil encontrar diferencias entre las usuarias de hormonas y las no usuarias^{154,155}. En nuestro estudio se compara la edad de cada una de las pacientes al inicio del tratamiento con su patrón del parénquima mamario basal y se concluye, coincidiendo con lo descrito en la literatura, que las mamas tienen significativamente un patrón de mayor densidad cuanto menos edad tienen las mujeres al comienzo del tratamiento ($p < 0,018$). No hay diferencias para la edad al comienzo de la terapia hormonal entre los distintos grupos de tratamiento administrados en nuestro trabajo siendo nuestra muestra homogénea para esta variable (tabla 17).

También analizamos el patrón del parénquima mamario según la paridad de las pacientes encontrando que las mamas tienen significativamente un patrón de menor densidad cuanto mayor es la paridad y un patrón más denso cuanto menor es la misma ($p < 0,006$); no se encontraron diferencias entre las mamas grasas e intermedias aunque sí en el resto. No se encontraron diferencias cuando analizamos el patrón del parénquima mamario según la edad de la menopausia. No se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento para la paridad ni para la edad de la menopausia.

El índice de masa corporal está inversamente asociado con la alta densidad mamaria¹¹⁹. En nuestro estudio comparando el IMC al inicio del tratamiento con el patrón mamario basal se concluye que las mamas tienen significativamente un patrón de menor densidad cuanto mayor es el IMC y más denso a medida que éste disminuye ($p < 0,001$). En nuestro trabajo si analizamos el IMC medio para cada uno de los grupos de tratamiento tenemos que el grupo de terapia combinada continua tiene más IMC medio que el resto de los grupos de tratamiento con una significación estadística ($p < 0,041$) pero sin embargo si comparamos el patrón del parénquima basal entre los grupos de tratamiento encontramos que no hay diferencias significativas para los distintos grupos; por lo que aunque las mujeres

del grupo de terapia combinada continua tengan un IMC medio mayor que el resto, la muestra es homogénea para el patrón del parénquima mamario antes de iniciar el tratamiento.

Según lo expuesto hasta el momento es poco probable que nuestros resultados con respecto a cambio en la densidad según los grupos de tratamiento sean debidos a estos otros factores que influyen sobre la densidad ya que los grupos de tratamiento eran homogéneos con respecto a edad media del inicio del tratamiento, paridad y edad de la menopausia. El IMC es el único factor cuya media era significativamente mayor en el grupo tratado con terapia combinada continua pero este grupo de tratamiento no tenía un parénquima mamario significativamente menos denso que el resto de grupos en condiciones basales.

El estudio de Laya¹⁰⁷ demuestra la relación entre la densidad del parénquima mamario en condiciones basales y el cambio en la densidad con el tratamiento hormonal. Según este estudio la relación es inversa; cuanto menor es la densidad basal mayor es el cambio producido por el tratamiento. Esto sugiere que quizás haya un punto fijado de máxima respuesta del tejido mamario al estímulo hormonal y que el porcentaje de cambio desde la mamografía basal dependerá de la densidad previa al tratamiento. Según nuestros resultados, al año de tratamiento comparado con la mamografía basal y considerando sólo los cambios hacia un patrón de mayor densidad el 21,4% de las mamas grasas habían presentado un cambio en el patrón mamario hacia un patrón más denso frente el 7,2% de las mamas inicialmente intermedias y el 0% de las mamas heterogéneas. Las mamas que cambian con más frecuencia hacia un patrón de mayor densidad son las grasas seguidas de las intermedias, siendo las diferencias entre estos dos grupos estadísticamente significativa ($p < 0,02$) (tabla 45). A los 5 años de tratamiento comparado con la mamografía basal y considerando sólo los cambios hacia un patrón de mayor densidad el 23,8% de las mamas grasas habían presentado un cambio en el patrón mamario hacia un patrón más denso frente el 3,6% de las mamas inicialmente intermedias y el 0% de las mamas heterogéneas. Las mamas que cambian con más frecuencia hacia un patrón de mayor densidad son las grasas seguidas de las intermedias, siendo las diferencias entre estos dos grupos estadísticamente significativa ($p < 0,0005$) (Tabla 46). Estos resultados coinciden con el estudio de Laya¹⁰⁷ que concluye que **el incremento en la**

densidad mamográfica es más pronunciado cuanto menor sea la densidad del patrón mamario basal.

1.7. TERAPIA HORMONAL Y SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD DE LA MAMOGRAFÍA DE SCREENING

Se define la SENSIBILIDAD de una prueba diagnóstica como la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

Se define la ESPECIFICIDAD de una prueba diagnóstica como la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.

Una de las desventajas o efectos adversos más importantes del cribado de cáncer de mama son los FALSOS POSITIVOS (FP), es decir, la recomendación de realizar pruebas complementarias debido a un resultado no negativo (posibilidad de enfermedad) con resultado final de no cáncer o benigno. Estos casos comportan un intervencionismo invasivo añadido para la paciente y en muchos casos un nivel importante de ansiedad y angustia ante el posible diagnóstico de cáncer¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. La American Collage of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) recomienda una incidencia de falsos positivos menor de un 10%^{146,159}. En España el porcentaje global de falsos positivos está entre el 6,9% y el 11,8%¹⁶⁰. Por otro lado están los FALSOS NEGATIVOS (FN), mujeres con enfermedad que son clasificadas como sanas, que lleva consigo un retraso en el diagnóstico de la enfermedad e influencia en el pronóstico de la misma.

La terapia hormonal se asocia con un incremento de la densidad mamaria y ésta con una reducción en la sensibilidad y especificidad del screening mamográfico^{108-111,126,127}. Al aumentar la densidad se pueden ocultar lesiones por

lo que disminuye la sensibilidad de la prueba aumentando el número de falsos negativos, también la seguridad del radiólogo puede disminuir ante una mama densa lo que puede dar lugar a una disminución de la especificidad y un incremento de los falsos positivos^{108,124,126}.

En nuestro estudio, al año del tratamiento tuvimos un 5,8% de mamografías positivas que tras las pruebas pertinentes fueron reclasificadas como no cáncer o benigna. Por tanto al año tuvimos un 5,8% de falsos positivos siendo la especificidad de la mamografía del 94,2%. A los cinco años del tratamiento tuvimos un 6,4% de falsos positivos siendo la especificidad de la mamografía del 93,6%. Éste índice de falsos positivos, tanto en la mamografía del año como en la de los cinco años, ésta dentro de la recomendación del American Collage of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) que recomienda una incidencia de falsos positivos menor de un 10%^{146,159} y por debajo del porcentaje global de falsos positivos en España que está entre el 6,9% y el 11,8%¹⁶⁰. Sin embargo nuestro porcentaje de falsos positivos está por encima del 4,52% de falsos positivos resultante de la evaluación del programa de detección precoz del cáncer en el distrito de Almería y por tanto nuestra especificidad es menor siendo la de éste programa del 96,8%¹⁶¹. Hemos encontrado una asociación significativa entre los BI-RADS anormales y el aumento de densidad por lo que podemos decir, al igual que en estudios anteriores, que el aumento de densidad disminuye la especificidad del screening mamográfico.

En nuestra Unidad de Menopausia hacemos a todas las pacientes usuarias de un tratamiento hormonal mamografías de screening anuales sin embargo actualmente no hay guías ni protocolos específicos para mejorar el screening para el cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal y se desconoce si suspender el tratamiento durante un corto espacio de tiempo mejora la sensibilidad de la mamografía¹²⁴. Aunque algunos estudios^{162,163} han sugerido que en las mujeres que responden con un aumento de la densidad mamaria, la suspensión del tratamiento va seguida de una disminución de la densidad se precisa de estudios más extensos y mejores para aclarar esta cuestión. en el Proceso Asistencial del Servicio Andaluz de Salud para la detección precoz del cáncer de mama se afirma que, basándose en los datos existentes, en general se considera que las mujeres que tienen THS no necesitan una mayor vigilancia mamográfica que el resto de las

mujeres, ni adelantar la edad del primer estudio mamográfico a la que se considere adecuada para la población general, y tampoco una mamografía basal antes del comienzo del tratamiento, ya que las modificaciones descritas en los patrones mamográficos no se han relacionado nunca con un aumento del riesgo de padecer un cáncer de mama¹⁶⁴.

En contraposición con lo expuesto en el proceso asistencial del SAS, nosotros proponemos un especial seguimiento tanto clínico como mamográfico en mujeres sometidas a THS (sobre todo en las usuarias de terapia combinada) ya que las modificaciones producidas por la terapia hormonal en la densidad reducen la sensibilidad y especificidad del screening mamográfico^{108-111,126,127}. Por lo que proponemos en las usuarias de THS una mamografía basal, previa al inicio del tratamiento, que nos servirá de referencia y un control mamográfico con periodicidad anual en lugar de bianual.

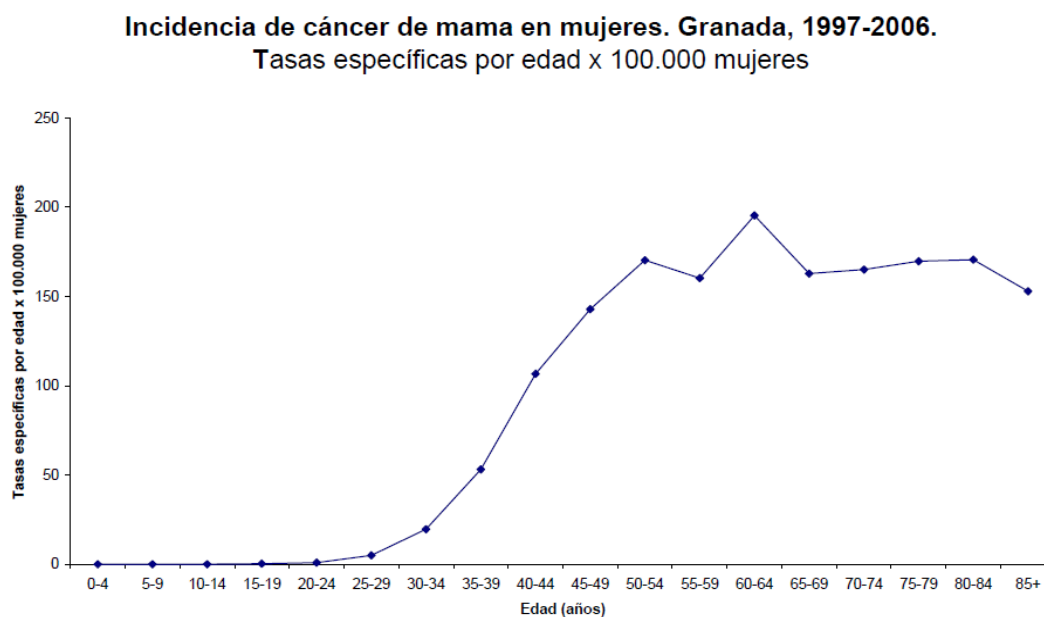
2. TERAPIA HORMONAL Y CÁNCER DE MAMA

2.1. INCIDENCIA CÁNCER DE MAMA

En nuestra Unidad de Menopausia se han diagnosticado un total de 11 casos de cáncer de mama. Hemos calculado la incidencia de cáncer de mama para cada año de tratamiento durante 10 años. Nuestro rango de incidencia para los primeros 10 años de tratamiento va desde un mínimo de 0 (al año, tres años, ocho años y 10 años de tratamiento) a un máximo de 0,29% a los 2 años de tratamiento (se diagnosticaron 2 casos) (tabla 10). Tenemos 3 casos diagnosticados después de 10 años de tratamiento (a los 11, 13 y 17 años).

Según datos procedentes del Registro de Cáncer de Granada, en el período 1997-2006 se registraron 3.265 casos de cáncer de mama, correspondientes a las mujeres residentes en la provincia de Granada, diagnosticadas por primera vez de cáncer de mama durante esos años, con una media de 327 casos nuevos anuales. El 20% del total de casos nuevos de cáncer en la mujer en Granada en el período 1997-2006 fueron cánceres de mama. Durante el periodo 1997-2006, la tasa bruta de incidencia media anual de cáncer de mama en Granada fue de 77,1 por 100.000 mujeres. Las tasas acumulativas calculadas hasta los 74 años fueron de un 5,9% lo que significa que, si las tendencias no se modifican, aproximadamente 1 de cada 17 mujeres residentes en Granada desarrollará un cáncer de mama antes de los 75 años. Las tasas específicas por edad inician un incremento a partir de los 15 años, si bien más del 70% de los casos nuevos se diagnostican en mujeres de 50 años o más. La incidencia en el rango de edad entre 45 y 69 años se mantiene por encima de 150 por 100.000 mujeres con una incidencia pico de 200 por 100.000 mujeres entre 60 y 64 años (figura 10)¹⁶⁵.

Figura 10. Incidencia cáncer de mama por rango de edad en la provincia de Granada

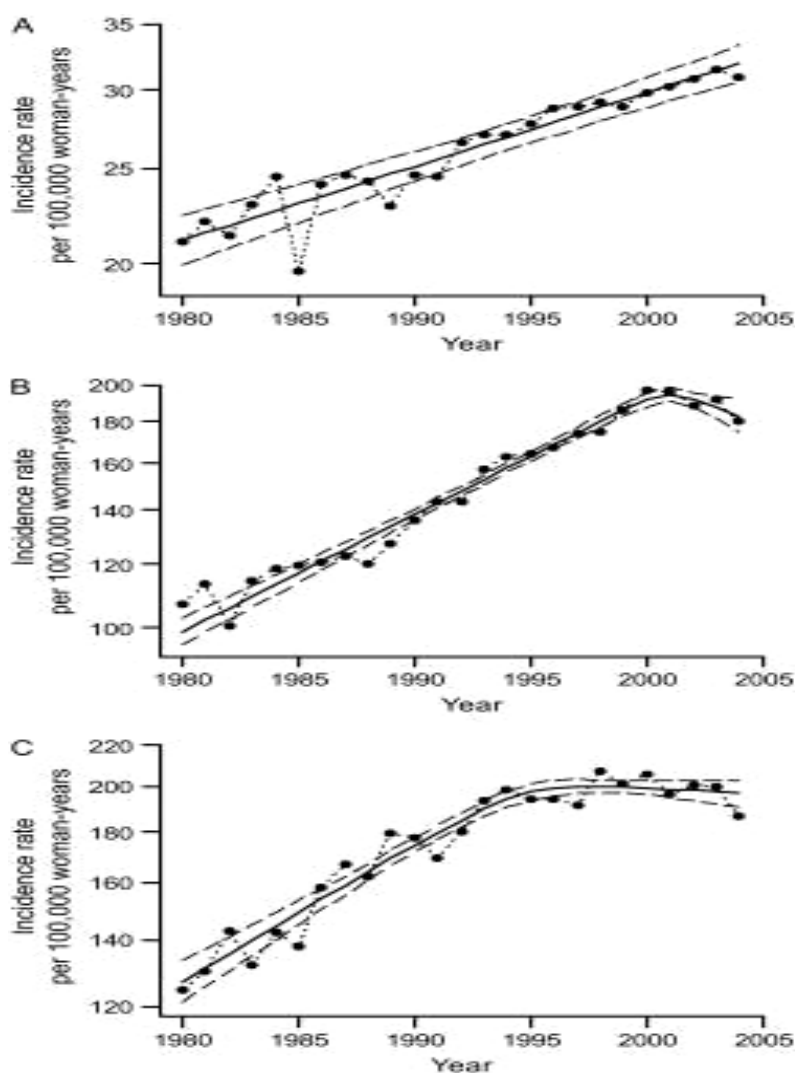


Fuente: EASP

La estimación de la incidencia de cáncer de mama en España, para el 2.008 y para mujeres entre 45 y 64 años es de 180,1 por 100.000 (se estima diagnosticar 180,1 casos nuevos al año por 100.000 mujeres en este rango de edad)¹⁶⁶. Datos similares a esta estimación, para el rango de edad entre 45 y 64 años, vemos a partir de 1.998 en un estudio en el que se valoran los cambios en la incidencia del cáncer de mama en España entre 1.980-2.004 (figura 11B)¹⁶⁷.

Según el número de casos de cáncer de mama aparecidos en nuestra Unidad para cada año de tratamiento, superaríamos la incidencia de cáncer de mama de 180 por 100.000 mujeres estimada para la población española entre 45-64 años, a los 2 años, 7 y 9 años de tratamiento (290 por 100.000, 210 por 100.000 y 190 por 100.000 respectivamente), permaneciendo por debajo de dicha incidencia en el resto de los años (tabla 10).

Figura 11. Incidencia cáncer de mama por rango de edad en España.



La edad y el registro de las tasas ajustadas de incidencia de cáncer de mama invasivo en el período 1980-2004 entre las mujeres que se incluyeron en todos los registros españoles. A) Las mujeres de 25-44 años. B) Las mujeres de 45-64 años. C) Las mujeres de 65 años.

Datos de: Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al. Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980–2004. *J Natl Cancer Inst.* 2009 ; 101(22): 1584–1591.

En el reanálisis de 51 estudios epidemiológicos que comprende un total de 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 mujeres sin cáncer de mama, se muestra que en una mujer usuaria de terapia hormonal su riesgo de cáncer de mama se incrementa un 2,3% por cada año de tratamiento⁷². Según los datos de nuestra Unidad de Menopausia, **no hemos observado un incremento en el número de casos de cáncer de mama a medida que aumentan los años de tratamiento**. La incidencia máxima la alcanzamos a los 2 años de tratamiento.

2.2. RIESGO CÁNCER DE MAMA SEGÚN TIPO DE TERAPIA HORMONAL

Según señalan los distintos estudios revisados el riesgo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal es distinto según se trate de terapia combinada (estrógenos + gestágenos) o de estrógenos solos. El estudio WHI muestra un aumento de riesgo para la terapia combinada (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona) (RR 1.26, 95% IC 1-1.59) sin embargo no se ha encontrado un incremento en el riesgo en la rama de estrógenos solos (RR 0.77, 95% IC 0.59-1.01)^{74,75,80,81}. Basándose en la rama de estrógenos solos del estudio WHI, la AEEM manifiesta que la monoterapia estrogénica no comporta riesgo a largo plazo para el cáncer de mama¹³². En una actualización del Nurses Health Study se encontró que sólo el uso prolongado de la terapia estrogénica se asocia con un incremento de riesgo estadísticamente significativo y no el uso durante un corto espacio de tiempo⁹⁶. En este sentido tenemos que del total de casos de cáncer de mama detectados en nuestra Unidad (11 casos) tenemos 1 caso que se correspondía con una usuaria de estrógenos solos (1 carcinoma inflamatorio detectado a los 9 años de tratamiento), siendo el resto de los 10 casos detectados en usuarias de distintas pautas de terapia combinada.

Dentro de las pautas de terapia combinada, el tipo de gestágeno también parece influir en el riesgo de cáncer de mama. En varios estudios se ha sugerido que la progesterona sintética se asocia con un exceso de riesgo de cáncer de mama en comparación con las pautas que contienen gestágeno natural^{101,102}. En el estudio WHI dónde se encontró un incremento de riesgo asociado a la terapia combinada el gestágeno utilizado fue la progesterona sintética, acetato de medroxiprogesterona⁷³. También se ha sugerido que influye en el riesgo la forma

de administración de la progesterona de forma que la progesterona dada de forma continua puede asociarse con un riesgo más elevado que las pautas que administran progesterona de forma cíclica^{98,103}, en el Million Women Study el riesgo es considerablemente mayor para el tratamiento combinado (estrógenos + progesterona) pero los resultados varían poco entre los distintos tipos de estrógenos y gestágenos y sus dosis o entre pauta cíclica y continua (este estudio aunque compara distintos tipos de gestágenos no incluye progesterona natural)^{85,99}. Analizando nuestros 10 casos de cáncer de mama aparecidos en usuarias de terapia combinada, tenemos 1 caso en usuaria de progesterona natural administrada de forma continua diagnosticado tras 17 años de tratamiento pero con la peculiaridad que los 7 primeros años se trató con medroxiprogesterona, el resto de los casos son en usuarias de terapia combinada con medroxiprogesterona administrada de forma cíclica o continua. No se ha detectado ningún caso de cáncer de mama entre la usuarias de la Unidad tratadas con progesterona natural cíclica ni con tibolona.

El análisis de los casos de cáncer de mama detectados en nuestra Unidad según el tipo de tratamiento utilizado, teniendo en cuenta nuestras limitaciones debido al poco número de casos de cáncer de mama analizados, parecen estar en consonancia con los estudios revisados en cuanto al mayor aumento de riesgo asociado a la terapia combinada con respecto a la monoterapia con estrógenos y dentro de la terapia combinada el mayor riesgo de la progesterona sintética con respecto a la natural.

2.3. RIESGO DE CÁNCER DE MAMA SEGÚN TIEMPO DE USO DE LA TERAPIA HORMONAL

Según los resultados de múltiples estudios, el riesgo de cáncer de mama no parece estar incrementado en mujeres que reciben terapia hormonal combinada durante menos de 4 o 5 años, éste riesgo se ve aumentado a medida que se prolonga el tratamiento^{69,95}. En el reanálisis de varios estudios epidemiológicos, se encontró que el riesgo relativo de cáncer de mama era de 1,35 para una mujer que ha usado hormonas durante 5 años o más en comparación con las que nunca han usado terapia hormonal⁷². En el estudio WHI también se notifica un incremento del

riesgo de cáncer de mama tras 5,2 años de seguimiento⁷⁴⁻⁷⁶. En cuanto a la terapia hormonal con estrógenos solos en el estudio WHI no se encuentra un aumento de riesgo de cáncer de mama tras 6,8 años de seguimiento⁷⁷; en una actualización del Nurses Health Study sólo el uso prolongado de la terapia estrogénica se asocia con un riesgo de cáncer de mama y no el uso a corto plazo (RR para el uso de más de 20 años de tratamiento de 1,42, 95% IC 1,13-1,77 y RR 1,48, 95% IC 1,05-2,07 para más de 15 años en los cánceres con receptores hormonales positivos)⁹⁶. Otro gran estudio en 5.692 mujeres postmenopáusicas tardías (Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause [WISDOM] Study) no observó diferencias estadísticamente significativas en el número de casos de cáncer de mama en las mujeres asignadas al azar a la THS o a placebo después de 12 meses (el estudio se detuvo antes de tiempo durante la inclusión, tras la publicación de los datos del WHI en 2.002)¹⁶⁸. Combinando los datos del WISDOM con los datos del WHI, se muestra que después de 1 año de tratamiento, las mujeres tratadas con hormonas tuvieron una incidencia de cáncer de mama menor estadísticamente significativa en relación con las tratadas con placebo; sin embargo, esto se revirtió después de 4 años de tratamiento, con una tendencia estadísticamente significativa de mayor riesgo de cáncer de mama con el mayor uso¹⁶⁹.

Las principales sociedades científicas basándose en la evidencia disponible también hacen una distinción en cuanto al riesgo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal según el tiempo de uso del tratamiento:

-La Agencia Europea del medicamento (EMA) afirma que la terapia hormonal con todos los tipos de estrógenos incrementa el cáncer de mama proporcionalmente al tiempo de uso de tratamiento¹²⁸.

-La North American Menopause Society (NAMS) afirma que el riesgo de cáncer de mama está incrementado con el uso de la terapia hormonal con estrógenos solos y mucho más con la terapia combinada sobre todo si se utiliza durante 5 años o más. Y manifiesta que hasta la fecha no existe evidencia acerca de la duración exacta en el que se ve incrementada la morbimortalidad^{129,130}.

-La AEEM-SEGO afirma que según la evidencia científica no hay un incremento de riesgo de cáncer de mama en mujeres usuaria de terapia hormonal estrogénica a largo plazo y que en las usuarias de terapia hormonal combinada

con medroxiprogesterona existe un discreto riesgo de cáncer de mama a partir del 5º año de uso, menor de un 0.1% al año¹³⁸.

Según la historia natural del cáncer se puede diferenciar una fase subclínica, cuya duración media es de 1 a 3 años, en la que el tumor es asintomático y clínicamente indetectable pero detectable por alguna técnica especial como la mamografía y una fase clínica en la que la manifestación más importante es la presencia de un bulto o tumoración, si bien pueden presentarse otros síntomas como retracción o aplanamiento del pezón, ganglios axilares, secreción del pezón y, con menos frecuencia agrandamiento de la mama, erosión, costra del pezón o picor del pezón⁶⁵⁻⁶⁷. La AEEM, basándose en la historia natural del cáncer de mama, asume que los tumores de mama diagnosticados durante el seguimiento del estudio Million Women, ya estaban presentes en el momento de reclutamiento, ya que el tiempo medio transcurrido entre la inclusión en el estudio y el diagnóstico de cáncer de mama fue de 1,7 años. Este corto espacio de tiempo implica que debieron ser tumores previos no detectados en la mamografía inicial previa a la inclusión en el estudio¹³⁶. **Una cuestión importante sin resolver es si el tratamiento hormonal sustitutivo inicia el crecimiento de nuevos cánceres de mama o si los resultados epidemiológicos reflejan un efecto en tumores preexistentes**¹⁷⁰.

Según lo expuesto hasta el momento ,sobre el riesgo de cáncer de mama según el tiempo de tratamiento hormonal, hemos dividido los cánceres de mama diagnosticados en nuestra Unidad en cánceres diagnosticados antes de 5 años de tratamiento y diagnosticados después de más de 5 años de tratamiento. De ésta forma tenemos 4 cánceres de mama diagnosticados antes de los 5 años y 7 cánceres después de los 5 años de tratamiento hormonal. Es destacable que de los 7 casos detectados en usuarias que hicieron más de 5 años de tratamiento 3 se dieron en usuarias de más de 10 años de tratamiento hormonal.

Si analizamos los 4 casos detectados antes de los 5 años de tratamiento tenemos que 3 de los mismos fueron cánceres de intervalo (detectados por la clínica antes de la siguiente mamografía de control) y sólo 1 de ellos se detectó en fase subclínica por la mamografía. Atendiendo a éstos cánceres de intervalo tenemos que 2 de ellos se correspondían con falsos negativos de la mamografía

basal (previa al inicio del tratamiento) y 1 se correspondía con un cáncer de intervalo verdadero (tumor de ritmo de crecimiento acelerado); por lo que de los 4 cánceres detectados en usuarias que hicieron menos de 5 años de tratamiento 2 casos (detectado a los 6 meses y a los 2 años y 3 meses) ya estaban presentes antes de iniciar el tratamiento . Por lo que reduciríamos a 2 casos los casos de cáncer de mama detectados en usuarias de menos de 5 años de tratamiento y posiblemente uno de ellos ,que es un cáncer de intervalo verdadero (detectado a los 4 años), su rápido crecimiento se explique por la acción de las hormonas sobre un tumor oculto preexistente en lugar de un tumor de nueva aparición (tabla 15 y 16).

Por lo que nuestros resultados, aunque limitados, parecen estar en consonancia con los estudios disponibles en cuanto a la seguridad de la terapia hormonal sustitutiva durante 5 años de tratamiento. Si consideramos el tratamiento hormonal por encima de 5 años de uso, al contrario de la bibliografía disponible, no hemos encontrado un aumento de la incidencia de cáncer de mama a medida que aumentan los años de tratamiento.

2.4. FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE MAMA

El tratamiento hormonal sustitutivo se asocia a un pequeño incremento del riesgo de cáncer de mama, mayor en las terapias combinadas. El incremento de riesgo de la terapia hormonal, se debe poner en el contexto de otros factores de riesgo reconocidos como antecedentes familiares positivos, sobrepeso después de la menopausia, menopausia tardía y edad tardía del primer embarazo. El incremento de riesgo asociado a la terapia hormonal es incluso menor que el asociado a estos otros factores de riesgo^{170,171}.

-Edad

La edad es el factor de riesgo identificado más importante. El riesgo aumenta a medida que aumenta la edad; aproximadamente el 85% de los cánceres de mama ocurren después de llegar las mujeres a los 50 años de edad¹⁷¹.

La media de edad al inicio del tratamiento en el estudio WHI en el subgrupo de terapia combinada es de 63,3 años con una desviación de 7,1 y un rango de edad entre 50 y 79 años⁷⁵ y en el Million Women Study es de 55,9 años con un rango entre 50 y 64 años; mientras que la media de edad al inicio del tratamiento en nuestro estudio considerando el total de la muestra (pacientes que han realizado al menos cinco años de tratamiento) es de 49,69 años con una desviación de 6,71 y un rango de edad entre 26 y 64 años y de 51,25 con una desviación de 4,96 y un rango entre 41 y 64 años para el subgrupo de terapia combinada. La media de edad al inicio del tratamiento de las pacientes de nuestro estudio es menor que la media de edad de los principales estudios en los que se ha descrito un incremento en el riesgo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal (WHI, Million Women Study).

Si comparamos en nuestro estudio la media de edad con la que se inició el tratamiento en las mujeres que hicieron al menos cinco años de tratamiento y que no desarrollaron cáncer de mama con la media de edad de los casos de cáncer de mama aparecidos después de cinco años de tratamiento tenemos que es de 50,2 años frente 51,3 años; aunque la medida de edad de las pacientes que desarrollaron cáncer de mama es mayor que la media de edad de las pacientes que no lo desarrollaron la diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa (tabla 48). Teniendo en cuenta que el número de casos es muy reducido (7 casos) quizás aumentando el tamaño podríamos encontrar diferencias significativas.

-Índice de masa corporal (IMC)

Se ha descrito un aumento en el riesgo de cáncer de mama asociado al elevado índice de masa corporal en la mujer postmenopáusica^{173,174}. Sin embargo en el metaanálisis publicado por el grupo de Steinberg⁵⁸ se analiza el riesgo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal sustitutiva (THS) según el índice de masa corporal encontrando que el aumento de riesgo que conlleva la THS sólo se da en mujeres delgadas. ¿Esto podría explicarse admitiendo que las mujeres delgadas tienen habitualmente niveles inferiores de estrógenos y, por tanto, son más sensibles al aumento que significa la THS?⁵⁹.

Si comparamos en nuestro estudio la media para el IMC con el que se inició el tratamiento en las mujeres que hicieron al menos cinco años de tratamiento y que no desarrollaron cáncer de mama con la media del IMC de los casos de cáncer de mama tras al menos cinco años de tratamiento tenemos que es de 27,5 frente 29,21; aunque la media del IMC de las pacientes que desarrollaron cáncer de mama es mayor que la media del IMC de las pacientes que no lo desarrollaron la diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa (tabla 48).

Como ya hemos comentado, en nuestro estudio, hemos observado que la densidad del parénquima mamario en condiciones basales es significativamente menor cuanto mayor es el IMC y a la inversa. Según esto, las mujeres con un menor IMC (más delgadas) tienen significativamente las mamas más densas en condiciones basales. Sin embargo, hemos encontrado que las mamas que más incrementan la densidad con el tratamiento son las de menor densidad al inicio del mismo.

-Antecedentes familiares y antecedentes personales de cáncer

Una historia familiar positiva para el cáncer de mama confiere un modesto aumento de riesgo para la mujer aunque éste factor solo se identifica en el 10% de las pacientes que desarrollan cáncer de mama. El riesgo aumenta cuanto mayor sea el grado de parentesco, más temprana la edad de diagnóstico y cuántos más familiares se encuentren afectados. En nuestro estudio del total de pacientes que realizaron más de 5 años de terapia hormonal solo un 2,9% tenían antecedentes familiares de cáncer de mama (ninguno de estos casos desarrolló cáncer de mama). En cuanto a los 11 casos de cáncer de mama descritos en nuestra Unidad de menopausia en ningún caso las pacientes refirieron una historia familiar positiva para cáncer de mama; estando este dato de acuerdo en que la mayoría de pacientes que desarrollan cáncer de mama no presentan antecedentes familiares del mismo.

Atendiendo a los antecedentes personales de cáncer, las pacientes tratadas por un cáncer de mama tienen un riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama de 3 a 5 veces más alto que la población general; también se ha relacionado con aumento de riesgo para el cáncer de mama los antecedentes de

carcinoma endometrial, ovárico y de colon. En nuestro estudio del total de pacientes que realizaron más de cinco años de tratamiento hormonal ninguna de ellas tenía como antecedente cáncer de mama, endometrio o colon y hay 1 caso (0,6%) que presentaba como antecedente carcinoma endometriode de ovario; 5 casos (2,9%) presentaban como antecedentes otras patologías tumorales no relacionadas con el aumento de riesgo para el cáncer de mama (1 caso carcinoma de cervix, 2 casos sarcoma uterino, 1 linfoma de Hodgkin y 1 carcinoma folicular de tiroides). En los casos de cáncer de mama descritos ninguno de ellos tenía como antecedente cáncer de mama previo siendo el único antecedente de patología tumoral 1 caso de carcinoma folicular de tiroides (caso incluido en el grupo de pacientes que realizaron más de cinco años de terapia hormonal).

-Menopausia tardía

La menopausia tardía (después de 55 años) se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama por una exposición más prolongada de las células mamarias a las hormonas ováricas^{173,174}.

En nuestro estudio si comparamos la media para la edad de la menopausia entre las mujeres que hicieron más de cinco años de terapia hormonal y que no desarrollaron cáncer de mama y los casos de cáncer de mama, tenemos que es de 46,8 para ambos grupos, por lo que no hay diferencia entre ellos (tabla 48).

No hemos encontrado diferencias en cuanto a la densidad del parénquima mamario basal según la edad de la menopausia.

-Paridad y edad del primer embarazo

Las mujeres que tuvieron su primer embarazo después de los 35 años o las que nunca tuvieron un embarazo a término corren más riesgo de padecer cáncer de mama. El embarazo puede actuar como protección contra el cáncer de mama porque empuja a las células mamarias hacia la última fase de maduración confiriendo a estas células una mayor resistencia a la transformación maligna¹⁷⁴.

En nuestro estudio si comparamos la media para la edad del primer embarazo en las mujeres que hicieron más de cinco años de terapia hormonal y que no desarrollaron cáncer de mama con los casos de cáncer de mama tenemos que es de 24,13 años frente 25,2 años respectivamente; aunque la media para la edad del primer embarazo sea mayor en el grupo que desarrolló cáncer de mama esta diferencia no es significativa. La mediana para la paridad es de 3 tanto para el grupo de pacientes que desarrollaron cáncer de mama como para el grupo que hicieron más de cinco años de tratamiento sin desarrollarlo por lo que no hay diferencia entre ellos (tabla 48).

Hemos encontrado que en condiciones basales las mamas tienen significativamente un patrón de menor densidad cuanto mayor es la paridad y un patrón más denso cuanto menor es la misma.

2.5. DENSIDAD MAMOGRÁFICA COMO FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

Son múltiples los estudios en los que la densidad mamográfica es considerada un factor independiente para el cáncer de mama de forma que un patrón mamográfico de alta densidad puede ser un predictor de riesgo de cáncer de mama^{108,109,121-124,175}. Los efectos de la edad, la paridad y la menopausia sobre la densidad mamaria son consistentes con que sea un marcador de susceptibilidad al cáncer de mama¹⁷⁶. Sin embargo, todavía es un factor tenido poco en cuenta en la práctica clínica como se refleja, por ejemplo, en la evaluación y análisis del programa de detección precoz de cáncer de mama en el distrito de Almería en la que faltaba la descripción del patrón del parénquima mamario en el 52,3% de los casos evaluados¹⁶¹.

En nuestro estudio, teniendo en cuenta sus limitaciones dado el pequeño número de casos de cáncer de mama, si comparamos el patrón mamario basal al inicio del tratamiento entre los casos de cáncer de mama aparecidos en la Unidad y el patrón mamario de las pacientes de nuestra muestra que no desarrollaron cáncer después de más de cinco años de tratamiento, tenemos que el porcentaje de mamas grasas e intermedias es mayor en el grupo control que en el de los

casos (24,7% frente 9,1% y 48,2% frente 45,5%) ocurriendo lo contrario con el porcentaje de mamas de predominio denso y densas que es mayor en el grupo de casos (36,4% frente 18,1% y 9,1% frente 9%). Las diferencias más marcadas se dan en las mamas grasas 24,7% en los controles frente 9,1% en los casos y en las mamas de predominio denso 36,4% en los casos frente 18,1% en los controles. Resultado que sugiere que las mamas son de base más densas en los casos que en los controles (tabla 13 y gráfico 4). **Por lo que el patrón mamario basal debería ser un factor a tener en cuenta cuando se decide iniciar en una paciente terapia hormonal sustitutiva ya que un patrón mamográfico de alta densidad parece ser un marcador de susceptibilidad de cáncer de mama.**

Aunque parece clara la identificación de la densidad mamaria como factor de riesgo para el cáncer de mama, la relación entre los cambios en la densidad mamaria que produce la THS y el cambio en el riesgo de cáncer de mama permanece incierto¹²⁵. La densidad mamaria en contraste con la mayoría de los otros factores de riesgo para el cáncer de mama puede cambiar y estos cambios pueden ser cuantificados. Además, muchos de los factores que se conocen que cambian la densidad mamaria también tienen un efecto similar sobre el riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, según la bibliografía, la terapia hormonal combinada incrementa ambos el riesgo de cáncer de mama y la densidad mamaria más que los estrógenos solos, el tamoxifeno reduce ambos y lo mismo ocurre con la paridad¹⁷⁵. Este dato sugiere que el efecto de una intervención sobre la densidad mamaria podría ser un predictor del efecto de dicha intervención sobre el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, en una revisión reciente¹⁷⁶, se describe la asociación de el porcentaje de densidad mamaria con cáncer de mama, la plausibilidad biológica de esta asociación, y se discute la medida en que el porcentaje de densidad mamaria cumple los criterios para ser un marcador indirecto de los efectos de las hormonas exógenas sobre el riesgo de cáncer de mama. Se constata que la evidencia disponible es insuficiente para concluir que el porcentaje de densidad mamaria se puede utilizar como un marcador del efecto de las hormonas exógenas sobre el cáncer de mama.

En nuestro estudio encontramos que el grupo de pacientes en los que se describió un aumento de densidad mamográfico (según la clasificación B) al año y/o a los 5 años de tratamiento desarrolló posteriormente con más frecuencia un cáncer de mama que el grupo de pacientes en los que la densidad no cambió o disminuyó; 5,7% frente 3,6% al año de tratamiento y 7,7% frente 3% a los 5 años de tratamiento (tabla 49 y 50) ; aunque no se han encontrado diferencias significativas entre estos dos grupos, por lo que no podemos decir que el incremento de densidad descrito al año o a los 5 años de tratamiento hormonal sea un factor de riesgo para el desarrollo posterior de cáncer de mama. Nuestros resultados son limitados dado el pequeño número de casos de cáncer de mama que surgieron en nuestra muestra (7 casos de cáncer de mama aparecieron entre las pacientes incluidas en el estudio) por lo que pensamos que estos resultados serían más significativos si aumentaran el número de casos , para ello sugerimos el realizar un estudio multicéntrico en el futuro.

El cambio según el método de clasificación B que hemos observado más frecuente entre las pacientes de nuestra muestra tanto al año como a los 5 años de tratamiento ha sido el aumento de densidad leve difuso; sin embargo si analizamos los cambios en la densidad mamaria descritos en los 11 casos de cáncer de mama diagnosticamos en la Unidad de Menopausia tenemos que de los 6 casos en los que se describe un aumento de densidad el cambio más frecuente es el aumento de densidad leve focal (3 casos) seguido del aumento considerable focal (2 casos) y por último el aumento leve difuso (1 caso) (gráfico 5). **El aumento de densidad focal (leve o considerable) se describe por tanto en 5 casos y es un signo radiológico que precede a la mamografía de diagnóstico en 4 de ellos (tabla 15). Según esto ¿podríamos considerar la aparición de un aumento de densidad focal, en un control mamográfico, en una paciente usuaria de THS como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de cáncer de mama? o ¿es el aumento de densidad focal un signo radiológico temprano que nos puede ayudar a hacer un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de THS? Precisaríamos de un estudio más amplio con un mayor número de casos de cáncer de mama para confirmar estas hipótesis.** El cambio en el patrón del parénquima mamario hacia un patrón de mayor densidad (método A) sólo se ha descrito en 1 caso del total de los cánceres de mama descritos.

Hoy día continua siendo una cuestión importante el conocer como el efecto de la terapia hormonal sobre la densidad mamaria puede darnos información sobre el riesgo para una usuaria concreta de desarrollar un cáncer de mama en el futuro. Son muchos los autores que intentan trasladar a la clínica éste importante pero desconocido factor de riesgo para el cáncer de mama¹⁴⁰.

2.6. CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO DE LOS CÁNCERES DE MAMA APARECIDOS EN USUARIAS DE TERAPIA HORMONAL

El efecto de la terapia hormonal en cuanto al pronóstico del cáncer de mama permanece incierto porque aunque varios estudios observacionales habían sugerido que el cáncer de mama tiene relativamente mejor pronóstico en las usuarias de terapia hormonal atribuible principalmente a que se detectan en estadios más iniciales y que son tumores mejor diferenciados, en la rama de terapia combinada del estudio WHI se sugiere lo contrario¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. En el estudio WHI los cánceres de mama diagnosticados en las usuarias de terapia combinada fueron similares a los del grupo placebo en cuanto al grado e histología pero detectados con un tamaño mayor (1.7 ± 1.1 cm vs 1.5 ± 0.9) y en un estadio más avanzado (ganglios linfáticos positivos en 25% vs 16% respectivamente). Una mayor supervivencia en usuarias de terapia hormonal se ha evidenciado en los estudios observacionales¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. No hay datos de supervivencia disponibles en el estudio WHI. Actualmente, se reconoce que las participantes en el estudio WHI representan una población posmenopáusica de edad avanzada; es más probable que esta población de edad avanzada presente tumores ocultos preexistentes que serían rápidamente detectables tras la estimulación hormonal. Además, el tejido mamario de las mujeres posmenopáusicas de edad avanzada pueden responder de modo diferente a la estimulación hormonal que el tejido mamario de las mujeres que se encuentran cerca de la menopausia. ¿Es posible que las diferencias entre los resultados del estudio WHI y del resto de los estudios radique en que se trata de una población de edad más avanzada?¹⁷⁰.

En el estudio WHI no se detectó diferencias en los tipos histológicos de cáncer de mama entre las usuarias de terapia combinada y placebo, lo que discrepa de los estudios de casos y controles que señalaron que el tratamiento con estrógenos-progestágenos se asociaba principalmente a un aumento de los tumores lobulillares invasivos^{180,181}.

Analizando las características de los cánceres de mama detectados en nuestra Unidad tenemos que en cuanto a la histología de los mismo el 100% se correspondían con carcinomas ductales (10 de ellos infiltrantes y 1 in situ) no detectándose carcinoma lobulillar en ningún caso; según el grado histológico tenemos 3 casos grado I (bien diferenciado) y 8 casos grado II (medianamente diferenciado) no hay ningún caso de grado III (pobremente diferenciado). En cuanto al estadio en el que se detectó el tumor tenemos que 9 casos (81,8%) no tenían ganglios afectados y 2 casos (18,2%) tenían ganglios afectados no detectándose metástasis a distancia en ningún caso; en 5 casos (45,45%) el tumor fue inferior a 2cm, 5 casos (45,45%) entre 2-5cm y 1 caso (9.1%) se correspondía con un carcinoma inflamatorio (tabla 16). La supervivencia para estos casos es del 100%.

VI. CONCLUSIONES

1. Las mamas tienen significativamente un patrón de mayor densidad cuanto menos edad tienen las mujeres al comienzo del tratamiento, cuanto menor es el IMC y menor la paridad (y a la inversa).

2. El aumento en la densidad del parénquima mamario es el cambio mamográfico que se observa con más frecuencia entre las usuarias de THS (para cualquier grupo de tratamiento). El aumento leve difuso es el tipo de aumento más frecuente. No todas las pacientes responden aumentando la densidad, de hecho, en la mayoría las mamas se mantienen al año y a los cinco años de tratamiento igual que al inicio.

3. El tratamiento combinado (estrógenos + gestágenos) produce significativamente con más frecuencia un incremento en la densidad mamaria que el tratamiento con estrógenos solos, tanto al año como a los cinco años de tratamiento. No hay diferencias entre ambos grupos entre si el aumento de densidad ha sido focal o difuso.

4. En el tratamiento combinado, no hay diferencias entre administrar el gestágeno de forma continua o cíclica en el primer año de tratamiento. El aumento de densidad es significativamente más frecuente en la pauta combinada continua que en la combinada cíclica a los 5 años de tratamiento. Por lo que, la diferencia entre la administración cíclica o continua depende del tiempo de tratamiento. No hay diferencias entre ambos grupos entre si el aumento de densidad ha sido focal o difuso.

5. En ninguno de los casos tratados con tibolona se ha descrito incremento en la densidad de la mama ni al año ni a los 5 años de tratamiento. El grupo tratado con tibolona es el único en que todas las mamografías se han clasificado como BI-RADS I (normales) al año y a los 5 años. Se precisan estudios con mayor número de pacientes y a largo plazo para confirmar el escaso efecto de la tibolona sobre la mama.

6. La mayoría de los cambios producidos por la terapia hormonal en cuanto a la densidad mamaria se producen en el primer año de tratamiento hormonal siendo los cambios posteriores menos frecuentes. A largo a plazo, el aumento de densidad es más frecuente en la terapia combinada continua permaneciendo la frecuencia de aumento estable en el resto de los tratamientos.

7. Hay un leve incremento de mamografías clasificadas como anormales (BI-RADS III,IV,0) a medida que aumentan los años de tratamiento hormonal (para cualquier grupo de tratamiento) que implica un aumento en el número de falsos positivos y un descenso en la especificidad de la mamografía. Hay una asociación entre los BI-RADS anormales y el aumento de densidad mamográfico tanto al año como a los cinco años siendo ésta asociación más fuerte en el tratamiento a largo plazo.

8. Un patrón mamario basal de alta densidad parece ser un factor de riesgo para el cáncer de mama. Por lo que previamente al inicio de la terapia hormonal debería ser un factor a tener en cuenta como marcador de susceptibilidad de cáncer de mama al igual que otros factores de riesgo reconocidos.

9. El aumento de densidad focal (leve o considerable) es el tipo de aumento de densidad que se produce con más frecuencia entre los casos de cáncer de mama descritos en nuestra Unidad y es un signo radiológico que precede a la mamografía de diagnóstico en casi todos ellos. Según esto, ¿podríamos considerar la aparición de un aumento de densidad focal, en una paciente usuaria de THS, como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de cáncer de mama? ó ¿es el aumento de densidad focal un signo radiológico temprano que nos puede ayudar a hacer un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de THS? El aumento de densidad difuso o el cambio en el patrón del parénquima mamario no parecen tener relación con el desarrollo de cáncer de mama. Precisaríamos de un estudio más amplio con un mayor número de casos de cáncer de mama para confirmar estas hipótesis.

10. No hemos evidenciado un incremento en el número de casos de cáncer de mama con el uso de prolongado de la THS (10 años de tratamiento), la mayoría de los cánceres diagnosticados en los 5 primeros años de tratamiento fueron cánceres de intervalo, los casos fueron diagnosticados en estadios relativamente poco avanzados. Estas características de los cánceres de mama diagnosticados en nuestra Unidad de Menopausia nos hace pensar en la hipótesis de que el tratamiento hormonal actúe estimulando el crecimiento de tumores preexistentes en lugar de iniciar el crecimiento de nuevos cánceres de mama.

El cambio mamográfico que más comúnmente se produce en las mujeres que reciben THS es el aumento en la densidad del parénquima mamario, siendo el incremento leve difuso el tipo de aumento que se produce con más frecuencia tanto al año como a los cinco años de tratamiento. El aumento de densidad se produce de forma significativamente más frecuente en la terapia combinada que en el grupo de estrógenos solos. En el tratamiento combinado no hay diferencia en cuanto a la administración del gestágeno al año del tratamiento aunque el tratamiento combinado continuo produce significativamente un mayor número de incrementos de densidad que el tratamiento combinado cíclico a los cinco años del mismo. La mayoría de los cambios en la densidad producidos por la THS tienen lugar en el primer año de tratamiento siendo los cambios posteriores menos frecuentes. El cambio que se produce con más frecuencia en las usuarias de THS es el aumento leve difuso, sin embargo, es el aumento de densidad focal (leve o considerable) el que podría estar en relación con el desarrollo de cáncer de mama.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Dowd M, Philipp E. La menopausia. En: Historia de la Ginecología y la Obstetricia. Barcelona: Ed Edika Med; 1995.p.63-273.
2. Van Keep, RA. Consenso sobre investigación de la Menopausia. Actas del Primer Congreso Internacional sobre Menopausia; La Grande Motte: Francia; 1976.
3. Whitehead, MS. Atlas de Menopausia. Barcelona: Harofarma LTD; 1994.
4. Utian, WH. The International Menopause Society. Menopause related terminology definitions. Climateric 1999; 2: 284-86.
5. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The Menopause. Lancet 1999; 353: 571-80.
6. Becerra Fernández A. Endocrinología de la menopausia. En: La edad de la menopausia. Becerra-Fernández A, ed. Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2003. p. 31-44.
7. Speroff, L, editor. Menopausia y transición menopáusica. En: Endocrinología ginecológica e infertilidad. Barcelona: Ed Waverly Hispánica S.A.; 2000. p. 725-81.
8. Beyene Y. From Menarche to Menopause: Reproductive Lives Peasant Women in Two Cultures. Albany: State University of New York Press; 1989.
9. Lock M. Encounters with Aging: Mythologies of Menopause in Japan and North America. Berkeley: University of California Press; 1993.
10. Lock M. Menopause in culture context. Exp Gerontol 1994; 29: 307-10.

11. Moore B, Kombe H. Climateric symptoms in a Tanzanian community. *Maturitas* 1991; 14-7.
12. Martin MC, Block JE, Sánchez SD, Arnaud CD, Beyene Y. Menopause without symptoms: the endocrinology of menopause among rural Mayan Indians. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1839-42.
13. Robinson G. Cross-cultural perspectives on menopause. *J Nervous mental Dis* 1996; 184: 453-56.
14. Richters JMA. Menopause in different cultures. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1997; 18: 73-78.
15. Heidi D Nelson. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scient review. *JAMA* 2004; 291: 1610-1620.
16. Gonzalez Merlo J. *Ginecología*. 6ªed. Ed. Masson; 1995.p. 124-127.
17. Reid IR. Pharmacological management of osteoporosis in menopausal women: a comparative review. *Drugs Aging* 1999; 15(5):349-363.
18. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: result from the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
19. Nash D, Magder L, Lustberg M, et als. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal ans postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 1523-1532.
20. Whitehead M, Godfree V. Consecuencias de la deficiencia estrogénica. En: *Terapéutica hormonal sustitutiva*, editores Whitehead M y Godfree V. Madrid: Ed Harofarma S.A.; 1992. p. 13-37.

21. Kuhl H: Farmacokinetics of estrogen and progestogen. *Maturitas* 1990; 12:171-97.
22. Cuadros JL, López-Jurado R, Clares B, Higuera MT, Sabatel R, Cuadros AM. Estrógenos y bienestar físico. *Toko-gin Pract* 1997; 56: 450-54.
23. Gompel A, Bergeron C, Jondet M, et al. Endometrial safety and tolerability of AERODIOL (intranasal estradiol) for 1 year. *Maturitas* 2000; 36: 209-15.
24. Garnero P, Tsouderos Y, Istvan M, Pelissier C, Varin C, Delmas P. Effects of intranasal 17-beta-estradiol on bone turnover and serum insulin-like growth factor I in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84: 2390-97.
25. Sitruk-Ware R. Terapia hormonal sustitutiva: qué prescribir, cómo y durante cuánto tiempo. En: *Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo*. Barcelona: Ed Ancora S.A.; 1999. p. 287-311.
26. Ungar F. Bioquímica de las hormonas: receptores hormonales, hormonas esteroides y tiroideas. En: *Bioquímica, libro de texto con aplicaciones clínicas*, Devlin W editor. Barcelona: Ed Reverté S.A.; 1989. p. 707-48.
27. Hollih K-U. Terapia hormonal sustitutiva. En: *Menopausia y terapia hormonal sustitutiva*. Barcelona: Ed Grupo Aula Médica S.A.; 1998. p. 83-141.
28. Aerodiol: Investigators' brochure. Les Laboratoires Servier Paris. 2001.

29. Studd J, Porneil B, Marton I, et al. Eficacia y aceptabilidad del 17 beta-estradiol para los síntomas menopáusicos: estudio aleatorizado de dosis-respuesta. *The Lancet* 1999 (353); 9164: 1574-78.
30. North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10:113-32.
31. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167-70.
32. Schiff I, Sela HK, Cramer D, Tulchinsky D, Ryan KJ. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril* 1982; 37: 79-82.
33. Vilodre LC, osorio Wender MC, Sisson de Castro JA, dos Reis FM, Ruschel S, Magalhaes JA, Spritzer PM. Endometrial response to a cyclic regimen of percutaneous 17beta-estradiol and low-dose vaginal micronized progesterone in women with mild-to-moderate hypertension. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:323-8.
34. Spritzer PM, Vitola D, Vilodre LC, Wender MC, Reis FM, Ruschel S, Castro I. One year follow-up of hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and low- dose vaginal natural progesterone in women with mild to moderate hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 267-73.
35. Cicineli E, de Ziegler D, Galantino P, Pinto V, Barba B, Morgese S, Schonauer S. Twice-weekly transdermal estradiol and vaginal progesterone as continuous hormone replacement therapy in postmenopausal women: a 1-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:556-60.

36. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, Luotola H, Pekonen F, Ron-Sivula H, Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel system in postmenopausal women receiving oral estrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG*.2002; 109:136-44.
37. Varila E, Wahlstrom T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76:969-73
38. Bases para la individualización de tratamientos hormonales. En: Documentos de Consenso de S.E.G.O; 2003. p. 57.
39. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (5 Pt):1213-23.
40. Moore RA. Boltin, a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106 (suppl 19): 1-21.
41. Wender MC, Edelweiss MI, Campos L et al. Endometrial assesment in women using tibolone or placebo: 1 year randomized trial and 2 year observational study. *Menopause* 2004; 11(4): 423-429.
42. Fisiología y evolución madurativa de la mama. En: La mama paso a paso. Ed Ergón; 2002. p. 14-15.
43. Leake R. 100 years of the endocrine battle against breast cancer. *Lancet* 1996; 347: 1870-1881.

44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-1196.
45. Leygue E, Dotzlaw H, Watson PH, Murphy LC. Altered estrogen receptor alpha and beta messenger RNA expression during human breast tumorigenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 3.197-3201.
46. Cline JM, Soderqvist G, Von Shoultz E y cols. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Amer J Obst Gynecol* 1996; 174:93-100.
47. Cline JM, Soderqvist G, Von Shoultz E y cols. Effects of conjugate estrogens, medroxyprogesterone acetate and tamoxifen on the mammary glands of macaques. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48: 221-229.
48. Soderqvist G, Iskson E, Von Shoultz E y cols. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Amer J Obst Gyn* 1997; 176: 123-128.
49. Barrat J, Lignieres B, Marpeau L y cols. Effect in vivo de l'administration locale de progesterone sur l'activité mitotique des galactophores humains . *J Gynec Obst Biol Rep* 1990; 19:269-274.
50. Chang KJ, Lee TTY, Linares Cruz G y cols. Influence of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vitro. *Fertil Steril* 1995; 63:785-791.

51. Musgrove EA, Lee CSL, Sutherland RL. Progestins both stimulate and inhibit breast cancer cell cycle progression while increasing expression of transforming growth factor alfa, epidermal growth factor receptor , c-fos, and c-myc genes. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 5.032-5.043.
52. Groshong SD, Owen GL, Grimison B y cols . Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone : role of the cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27 (kip1). *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1.593-1.607.
53. Lange CA, Richer JK, Horwitz KB. Hypothesis: progestin primers breast cancer cells for cross-talk with proliferative or antiproliferative signals. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 829-836.
54. Plu-Bureau G, Le MG, Thalabard JC, Sitrukware R, Mauvais-Jarvis P. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: Result from a French Cohort Study of Premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Detect Prevent* 1999; 23: 290-296.
55. Wilson RM. Screening for breast and cervical cancer as a common cause for litigation. A false negative result may be one of an irreducible minimum of errors. *BMJ*. 2000; 320:1352-3
56. Pavelka James C, Li Andrew J, Korlan Beth Y. Cáncer de ovario hereditario. Evaluación del riesgo y estrategias de prevención. *Clínicas obstétricas y ginecológicas de Norteamérica* 2007; 34: 651-665.
57. Beral V. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50.302 women with breast cancer and 96.973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-95.

58. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. *Epidemiology*, 1994; 5:415-21.
59. Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Estrogen replacement therapy in women with history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999; 85: 1277-83.
60. BIARC (2008). World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
61. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence and mortality worldwide (IARC Cancer Bases N° 5). Lyon: IARC Press; 2000.
62. Lacey JV Jr, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ. Mol Mutagen* 2002; 39: 82-88.
63. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6:229-239.
64. Val Gil JM, López Bañeres MF, Rebollo López FJ, Utrillas Martínez AC, Minguillón Serrano A. Cáncer de mama y mastectomía. Estado actual. *Cir Esp* 2001; 69:56-64.
65. Cribado poblacional de cáncer de mama en España. Serie de informes técnicos N° 13. Subdirección Gneral de Epidemiología, Promoción y Evaluación para la Salud. Ministerio de Sanidad; 1998.
66. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. MSC, 2005 (consultado 07/03/07). Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf>

67. López Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M, Abaira V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España. 1978-1992. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2001.
68. Cribado del cáncer de mama. Protocolo SEGO 2005. Disponible en: www.sego.es
69. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1473.
70. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985.
71. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: The role of study design in meta-analysis. *Epidemiology* 1994; 5:415.
72. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350:1047.
73. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and observational study. *Controlled Clin Trials*. 1998; 19:61-109.1
74. NIH News release. NHLBI stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk, lack of overall benefit. July 2002. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/new/press/02-07-09.htm).

75. Writing group for the women`s health iniciative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women`s health iniciative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
76. Roussouw J. Realease of the results of the estrogen plus progesterin trial of th Women`s Health Iniciative: Findings and Implication. Press Conference Remarks. July 2002.
77. The Women`s Health Iniciative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701-171
78. Wassertheil-Smoller, Hendrix SL, Limacher M et als. Effect of estrogen plus progesterin on stroke in postmenopausal women. The Women`s Health Iniciative: A randomized trial. JAMA 2003; 289: 2673-2684.
79. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et als. Estrogen plus progesterin influence on breast cancer and mammography in Healthy Postmenopausal Women in the Women`s Health Iniciative Randomized Trial. JAMA 2003; 289(24): 3243-3253.
80. Hulley S, Grady D. The Women`s Health Iniciative –alone trial- do things look any better?. JAMA Editorials 2004; 291: 1769-1771.
81. ASRM Statement on the release of data from the Estrogen-only Arm of the Women`s Health Iniciative. ASRM Bulletin 2004; Volume 6, Number 23.
82. The Women`s Health Iniciative investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006 ;295(14):1647-57.

83. Menopausal Hormone Use: Questions and answers. National Cancer Institute. July 2002. (consultado 14-07-11). Disponible en: www.cancer.gov
84. Whi Results for Estrogen-alone Therapy. Journal Watch Cardiology 2004; 6:6.
85. Beral V;Million Women Study Collaborators.Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003 ; 362: 419-27.
86. Colditz GA, Stanpfer MJ, Willett WC, et al: Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. JAMA 1990; 264:2648.
87. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al: The use of estrogens and progesterins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 1995; 332:1589.
88. Hulley S, Grady D, Bush T et al. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Research Group. Randomized Trial of estrogen plus progesterin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280:5-618.
89. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288:49-57.
90. Furberg CD, et al. Subgroup Interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Circulation 2002; 105:917-922.
91. Cano A, Blüme J. El estudio HERS conmueve a la terapia de sustitución hormonal. Rev Med Chile 2000; 28 (1):98-104.

92. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407):453-455.
93. von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7):533-5.
94. Batur P, Blixen CE, Moore HC, Thacker HL, Xu M. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas* 2006; 53(2): 123-32.
95. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289:3254.
96. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027.
97. Zhang SM, manson JE, Rexrode KM, et al. Use of oral conjugated estrogen alone and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 524.
98. Tjonneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios. *Cancer* 2004; 100: 2328.
99. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: Estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328.

100. Jernstrom H, Bendahl PO, Linfeldt J, Linfeldt J, Nerbrand C, Agarch CD, Samsioe G. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: the women's health in the Lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2003; 14 (7): 673-80.
101. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103.
102. Fournier A, Berino F, Ribdi E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114(3): 448-54.
103. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2011; 128 (1): 144-56.
104. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-2097.
105. Bonnier P, Bessenay F, Sasco AJ, Beedassy B, Lejeune C, Romain S, Charpin C, Piana L, Martin PM. Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *Int J Cancer* 1998; 79:278-282.
106. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3115-3120.

107. Laya M.B, Gallagher J.C, Schreiman J.S, Larson E.B, Watson P. And Weinstein L. Effect at postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196: 433-437.
108. Leung W, Goldberg I, Zee B, And Stern E. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy. *Surgery* 1997; 122:669-673.
109. Erel C.T, Esenb G, Seyisugma H, Ettera K, Urasc C. and Alkusua M.F. Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens. *Maturitas* 2001; 40-2:151-157.
110. Lundström E., Wilczek B., von Paifty Z., Söderquist G., and von Schoutz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Different according to treatment. *Am. J. Obstet Gynecol* 1999; 181:348-52.
111. Colacurci N, Fornaroa F, De Franciscisa P, Palermod M. and del Vecchiob W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40-2:159-164.
112. Geendale G.A, Reboussing B.A, Slone S, Wasilonskos C, Pike M.C, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J. Natl. Cancer Inst* 2003; 95(1): 4-5.
113. Bulbul N.H, Ozden. S, Dayiacglu V. Effects of hormone replacement therapy on mamographic findings. *Arch Gynecol. Obstetr.* 2003; 268 (1):5-8.
114. Topal NB, Ayhan S, Topal U, Bilgin T. Effects of hormone replacement therapy regimens on mammographic breast density: the role of progestins. *J Obstet Gynecol Res* 2006; 32(3): 305-8.

115. McTiernan A et al; Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(18): 1366-76.
116. Ursin G, Palla SL, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Greendale GA. Post-treatment change in serum estrone predicts mammographic percent density changes in women who received combination estrogen and progestin in the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2842-8.
117. Chistodoulkos G.E., Lambrinoudaki I.V., Vouritsi A.D., Panoulis K.P., Kelekis D.A., Creatsas G.C. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002; 9:82-83.
118. Lunström E., Chistow A., Kersemakers W, et al. Effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am, J. Obst. Gynecol.* 2002; 86 (4): 717-722.
119. Ooms EA, Zonderland HM, Eikemans MJ, Kriege M, Mahdavian Delavary B, Burger CW, Ansink AC. Mammography: interobserver variability in breast density assessment. *Breast* 2007; 16(6):568-76.
120. Ziv E., Shepherd J., Smith-Bindman R., Kerlikow K. Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95(7): 556-8.
121. Wolfe JN. Breast patterns as a index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126:1130-9.
122. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37: 2486-92.

123. Hill.p. Breast density and cancer. J. Natl. Cancer Inst. 1997; 89:1721-1722.
- 124.Pantella A, Marziani R, Schippa A, Benedetti S, Mossa S, Mossa B. Breast density changes associated with hormone replacement therapy in postmenopausal women. Effects on the specificity and sensitivity of mammographic screening.Eur J Gyneacol Oncol 2005; 26(5): 485-90.
- 125.Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density: a hormonally responsive factor for breast cancer. J Br Menopause Soc 2006; 12(4): 186-93.
- 126.Banks E. Hormone replacement therapy and sensitivity and specificity of breast cancer screening: a Review.J.Med Screen. 2001; 8(1): 29-34.
127. Evans A. Hormone replacement therapy and mammographic screening. Clin Radiol 2002; 57(7): 563-4.
- 128.The European Agency for the evaluation of medical products. EMEA Public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. London: EMEA/33065/03; 3 December 2003.
- 129.The North American Menopause Society. Estrogen and progesterone use in peri- and postmenopausal women: september 2003 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society 2003; 10(6): 497-506.
- 130.North American Menopause Society. Role of progesterone in hormone therapy for postmenopausal women: Position statement of the north American Menopause Society. Menopause 2003; 10:113-132.

131. Palacios S. Posicionamiento de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM) frente al comunicado de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) del 3 de diciembre de 2003. Asociación española para el estudio de la Menopausia; 2005.
132. Terapia Hormonal Sustitutiva. En: Documentos de Consenso de S.E.G.O. ; 2003. p. 11-98.
133. Asociación Española para el estudio de la menopausia. Comunicado oficial de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM) sobre los resultados del estudio Women's Health Initiative Study. (Consultado 14/07/11). Disponible en:
http://www.accesomedia.com/display_html?id=10627.
134. Declaración de Santander. Declaración institucional de la SEGO y la AEEM sobre las últimas informaciones sobre la THS. (Consultado 25/11/05) Disponible en: www.aeem.es.
135. Asociación Española para el estudio de la Menopausia. Comunicado oficial de la Asociación Española para el estudio de la menopausia (AEEM) sobre los resultados del estudio Hormone Estrogen plus progestin Replacement Study. (Consultado 25/11/2005). Disponible en: www.aeem.es.
136. Asociación Española para el estudio de la Menopausia. Comunicado de la AEEM sobre el artículo publicado en The Lancet respecto la THS. (Consultado 25/11/2005). Disponible en: www.aeem.es.
137. Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:255-263.
138. Asociación Española para el estudio de la Menopausia. Comunicado de la AEEM-SEGO sobre TERAPIA HORMONAL. AEEM. Junio 2008.

139. Schneider, HPG. The view of the International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climateric* 2002; 5:211-216.
140. Couzin J. Dissecting a hidden breast cancer risk. *Cancer* 2005; 309: 1664-5.
141. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Trichler DL, Yaffe MJ. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87: 670-675.
142. Byng JW, Yaffe MJ, Jong RA, Shumak RS, Lockwood GA, Trichler DL, Boyd NF. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *Radiographics* 1998; 18:1587.1598.
143. Pawluczyk O, Augustine BJ, Yaffe MJ, Rico D, Yang J, Mawdsley GE, Boyd NF. A volumetric method for estimation of breast density on digitized screen-film mammograms. *Med Phys*. 2003; 30:352–364.
144. Kaufhold J, Thomas JA, Eberhard JW, Galbo CE, Trotter DE. A calibration approach to glandular tissue composition estimation in digital mammography. *Med Phys*. 2002; 29: 1867-1880.
145. Ardoy F, Garcia-Villanova P, Bosquet A, Jiménez M, Garófano M, Martín JL. Cambios mamográficos tras tratamiento hormonal sustitutivo. Comparación con menopausia sin tratamiento. XXII Congreso Nacional SERAM; Sept 1994. Santiago de Compostela.
146. Yaffe MJ. Mammography density measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res*. 2008; 10(3) :209.

147. Ciatto S, Houssami N, Apuzzese A, Bassetti E, Brancato B, Catarzi S, Lamberini MP, Marce Pellizzoni R, Pesce B, Risso G, Russo F, Scorsolini A. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast* 2005; 14(4) :269-27.
148. Sendag F, Cosan Terek M, Ozsener S, Oztekin K, Bilgin O, Bilgen I, Memis A. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001 ; 76(3): 445-450.
149. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone , estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000; 20:101-107.
150. Eden J. The need for tissue selective menopausal agents. *Gynecological Endocrinology* 2005; 21 (suplement 1): 22-27.
151. Jeon J-H, Kang J-H, Kim Y, Lee H-Y, Choi KS, Jun JK, Oh D-K, Lee ChY, Ko K, Park E-Ch. Reproductive and Hormonal Factors Associated with Fatty or Dense Breast Patterns among Korean Women. *Cancer Res Treat.* 2011 March; 43(1): 42–48.
152. Douglas J.A. , Roy-Gagnon M.H. , Zhou Ch. , Mitchell B.D., Shuldiner A.R. , Chan H-P., Helvie M.A. Mammographic Breast Density. Evidence for Genetic Correlations with Established Breast Cancer Risk Factors. *Cancer Epidemio Biomarker Prev* 2008;17(12):3509–16.
153. J.N Wolfe. Breast parenchymal patterns and their changes with age. *Radiology* 1976; 121 : 545-552.

154. El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT, Taplin SH. Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (United States). *Cancer Causes Control*. 2000; 11:955.
155. Stern EE, Zee B. Mammographic density changes in perimenopausal and postmenopausal women: is effect of hormone replacement therapy predictable?. *Breast Cancer Res Treat*. 2000; 59:125.
156. Mercedes Torres Tabanera. Los programas de cribado mamográfico el punto de vista del radiólogo. *SEMERGEN*, 2006; 32(1):27-30.
157. Castells X. Inconvenientes de los programas de Screening en cáncer de mama. Ponencia presentada al XXV Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Cáceres 2006. *Rev Senología Patol Mam*. 2006; 19(3):88-123.
158. Anderson BO. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer* 2007; 113: 2221–43.
159. American College of Radiology (ACR). ACR-BI-RADS -Mammography. 4th Edition. In: *Breast Imaging Atlas*. Reston VA. American College of Radiology 2003.
160. Castells X, Molins E, Maciá F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme . *J Epidemiol Community Health*. 2006; 60(4): 316-321.
161. José Luis Díez Vigil. Evaluación y análisis del programa de detección precoz de cáncer de mama y de los carcinomas de intervalo en el distrito de Almería entre los años 1995 y 2006 [Tesis Doctoral]. Granada: Facultad de Medicina. Universidad de Granada; 2010.

162. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001; 285: 171.
163. Colacourci N, Fornaro F, De Franciscis P, Mele D, Palermo M, del Vecchio W. Effects of a short-term suspensión of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertil Steril* 2001; 76: 451.
164. Terapia hormonal sustitutiva y cáncer de mama. Cáncer de mama. Detección precoz de cáncer de mama. Proceso asistencial integrado. 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2005. p. 151.
165. Información facilitada personalmente por el Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública.
166. Incidencia de cáncer de mama en España, mujeres entre 45-64 años. Globocan 2008. (consultado 01/07/2011).
Disponible en : <http://www.cancergranada.org/es/globocan.cfm>
167. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, Sánchez-Pérez M.J, et al. Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980–2004. *J Natl Cancer Inst.* 2009 ; 101(22): 1584–1591.
168. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ.* 2007; 335:239.
169. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2:CD004143.

170. Speroff L, Fritz M.A. Tratamiento hormonal posmenopáusico. En: Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 2ª ed. Madrid: Wolters Kluwer Health España ; 2006. p. 735-742.
171. Santen R. Menopausal hormone therapies: their effect on mammographic density and breast cancer risk. *Gynecological Endocrinology* 2005; 21 (suplement 1): 12-16
172. Suzanne W Fletcher. Screening for breast cancer. Uptodate May 2010.
173. Hsieh C. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46:796.
174. Costanza M. Epidemiology and risk factors for breast cancer. UpToDate. 2004.
175. Yafee M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: The radiological view. *Gynecological Endocrinology*, July 2005; 21 (Supplement 1): 6-11.
176. Martin LJ, Minkin S, Boyd NF. Hormone therapy, mammographic density and breast cancer risk. *Maturitas* 2009; 64(1): 20-6.
177. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7:449-457.
178. Schairer C, Gail M, Byrne C, Rosenberg PS, Sturgeon SR, Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 264-270.

179. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. A clinician's message for patients. *Endocrine*. 2000; 24:211-6.
180. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang M-T, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003; 289: 3254.
181. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer*. 2000; 88: 2570.

ANEXO

The American College of Radiology BI-RADS-MAMMOGRAPHY. Fourth Edition – 2003

Breast composition should be described for all patients using the following patterns:

1. The breast is almost entirely fat (<25% glandular)
2. There are scattered fibroglandular densities (approximately 25-50% glandular)
3. The breast tissue is heterogeneously dense, which could obscure detection of small masses (approximately 51-75% glandular)
4. The breast tissue is extremely dense. This may lower the sensitivity of mammography (>75% glandular).

ASSESSMENT CATEGORIES

A. Mammographic Assessment Is Incomplete

Category 0

Need Additional Imaging Evaluation and/or Prior Mammograms For Comparison:

Finding for which additional imaging evaluation is needed. This is almost always used in a screening situation. Under certain circumstances this category may be used after a full mammographic work-up. A recommendation for additional imaging evaluation may include, but is not limited to the use of spot compression, magnification, special mammographic views and ultrasound. Whenever possible, if the study is not negative and does not contain a typically benign finding, the current examination should be compared to previous studies. The radiologist should use judgment on how vigorously to attempt obtaining previous studies. Category 0 should only be used for old film comparison when such comparison is required to make a final assessment.

B. Mammographic Assessment Is Complete—Final Categories

Category 1

Negative:

There is nothing to comment on. The breasts are symmetric and no masses, architectural distortion or suspicious calcifications are present.

Category 2

Benign Finding(s):

Like Category 1, this is a “normal” assessment, but here, the interpreter chooses to describe a benign finding in the mammography report. Involuting, calcified fibroadenomas, multiple secretory calcifications, fat-containing lesions such as oil cysts, lipomas, galactoceles and mixed-density hamartomas all have characteristically benign appearances, and may be labeled with confidence. The interpreter may also choose to describe intramammary lymph nodes, vascular calcifications, implants or architectural distortion clearly related to prior surgery while still concluding that there is no mammographic evidence of malignancy.

Note that both Category 1 and Category 2 assessments indicate that there is no mammographic evidence of malignancy. The difference is that Category 2 should be used when describing one or more specific benign mammographic findings in the report, whereas Category 1 should be used when no such findings are described.

Category 3

Probably Benign Finding—Initial Short-Interval Follow-Up Suggested:

A finding placed in this category should have less than a 2% risk of malignancy. It is not expected to change over the follow-up interval, but the radiologist would prefer to establish its stability. There are several prospective clinical studies demonstrating the safety and efficacy of initial short-term follow-up for specific mammographic findings . Three specific findings are described as being probably benign (the noncalcified circumscribed solid mass, the focal asymmetry and the cluster of round [punctate] calcifications; the latter is

anecdotally considered by some radiologists to be an absolutely benign feature). All the published studies emphasize the need to conduct a complete diagnostic imaging evaluation before making a probably benign (Category 3) assessment; hence it is inadvisable to render such an assessment when interpreting a screening examination. Also, all the published studies exclude palpable lesions, so the use of a probably benign assessment for a palpable lesion is not supported by scientific data. Finally, evidence from all the published studies indicate the need for biopsy rather than continued follow-up when most probably benign findings increase in size or extent.

While the vast majority of findings in this category will be managed with an initial short-term follow-up (6 months) examination followed by additional examinations until longer-term (2 years or longer) stability is demonstrated, there may be occasions where biopsy is done (patient wishes or clinical concerns).

Category 4

Suspicious Abnormality—Biopsy Should Be Considered:

This category is reserved for findings that do not have the classic appearance of malignancy but have a wide range of probability of malignancy that is greater than those in Category 3. Thus, most recommendations of breast interventional procedures will be placed within this category. By subdividing Category 4 into 4A, 4B and 4C as suggested in the guidance chapter, it is encouraged that relevant probabilities for malignancy be indicated within this category so the patient and her physician can make an informed decision on the ultimate course of action.

Category 5

Highly Suggestive of Malignancy—Appropriate Action Should Be Taken:
(Almost certainly malignant.)

These lesions have a high probability ($\geq 95\%$) of being cancer. This category contains lesions for which one-stage surgical treatment could be considered without preliminary biopsy. However, current oncologic management may require percutaneous tissue sampling as, for example, when sentinel node

imaging is included in surgical treatment or when neoadjuvant chemotherapy is administered at the outset.

Category 6

Known Biopsy – Proven Malignancy—Appropriate Action Should Be Taken:

This category is reserved for lesions identified on the imaging study with biopsy proof of malignancy prior to definitive therapy.

El contenido de este anexo se publica con el permiso expreso del American College of Radiology.