

Artículo de investigación

Acceso abierto

Publicado: [13 de noviembre de 2018](#)

Evaluación de la osteopenia y la osteoporosis en supervivientes de cáncer de mama más jóvenes en comparación con mujeres sin cáncer: un estudio de cohorte prospectivo

- [Cody Ramin](#) ,
- [Betty J. May](#) ,
- [Richard BS Roden](#) ,
- [Mikiaila M. Orellana](#) ,
- [Brenna C. Hogan](#) ,
- [Michelle S. McCullough](#) ,
- [Dana Petry](#) ,
- [Deborah K. Armstrong](#) y
- [Kala Visvanathan](#)

[Investigación del cáncer de mama](#) volumen **20** , Número de artículo: 134 (2018) [Citar este artículo](#)

Resumen

Fondo

La osteoporosis, un indicador de una pérdida ósea significativa, se ha informado de forma constante entre las supervivientes de cáncer de mama de mayor edad. Los datos son limitados sobre la incidencia de osteopenia, un indicador temprano de pérdida ósea y osteoporosis en supervivientes de cáncer de mama más jóvenes en comparación con mujeres sin cáncer.

Métodos

Examinamos prospectivamente la pérdida ósea en 211 supervivientes de cáncer de mama (edad media al momento del diagnóstico de cáncer de mama = 47 años) en comparación con 567 mujeres sin cáncer en la misma cohorte con riesgo familiar de cáncer de mama. Se utilizaron

modelos de riesgos proporcionales de Cox con ajuste multivariable para estimar los HR y los IC del 95% de la incidencia de osteopenia y / o osteoporosis según el diagnóstico del médico.

Resultados

Durante un seguimiento medio de 5,8 años, el 66% de las supervivientes de cáncer de mama y el 53% de las mujeres sin cáncer informaron haber tenido un examen de densidad ósea y se identificaron 112 casos incidentes de osteopenia y / o osteoporosis. Las supervivientes de cáncer de mama tenían un 68% más de riesgo de osteopenia y osteoporosis en comparación con las mujeres sin cáncer (HR = 1,68, IC del 95% = 1,12–2,50). La asociación fue más fuerte entre los supervivientes recientes después de sólo 2 años de seguimiento (HR = 2,74, IC del 95% = 1,37–5,47). También se observó un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis entre los supervivientes \leq 50 años, los tumores con receptores de estrógeno positivos y los tratados con inhibidores de la aromataza solos o quimioterapia más cualquier terapia hormonal en comparación con las mujeres sin cáncer.

Conclusiones

Las sobrevivientes más jóvenes de cáncer de mama tienen un mayor riesgo de sufrir osteopenia y osteoporosis en comparación con las mujeres sin cáncer. Se necesitan estudios para determinar enfoques efectivos para minimizar la pérdida ósea en esta población.

Introducción

La osteopenia y la osteoporosis, ambas afecciones esqueléticas sistémicas asociadas con diversos grados de pérdida ósea, son prevalentes entre las sobrevivientes de cáncer de mama posmenopáusicas, con informes previos de hasta un 80% de pérdida de densidad ósea [1]. La pérdida ósea no tratada puede provocar una morbilidad significativa debido al dolor y las fracturas, así como a la muerte [2]. La osteopenia se diagnostica en personas con una densidad ósea inferior a la media, mientras que la osteoporosis se caracteriza tanto por una baja densidad ósea como por un deterioro de la arquitectura del tejido óseo [3]. Entre las sobrevivientes de cáncer de mama, los factores de riesgo relacionados con el cáncer para la osteopenia y la osteoporosis incluyen tanto el tratamiento como la menopausia prematura [4]. Es importante destacar que se desconoce el riesgo excesivo de osteopenia y osteoporosis entre las sobrevivientes de cáncer de mama, en particular las de una edad más joven, en relación con sus pares sin cáncer.

La osteopenia y la osteoporosis también son prevalentes en la población general. Entre las mujeres de 50 años o más en los Estados Unidos, aproximadamente el 15,4% tiene osteoporosis y el 51,4% tiene baja densidad ósea [5]. Además, se estima que 1 de cada 2 mujeres estará en riesgo de sufrir una fractura relacionada con la osteoporosis durante su vida [2 , 6]. Entre las mujeres sin cáncer, la pérdida de densidad ósea se asocia con la edad avanzada, deficiencia de estrógenos inducida por la menopausia, bajo peso corporal, falta de actividad física, consumo excesivo de alcohol, antecedentes familiares de fractura ósea, tabaquismo, bajo consumo de calcio y vitamina Deficiencia de D [4 , 7]. La pérdida de densidad ósea en los supervivientes de cáncer podría deberse a factores de riesgo similares además de los efectos relacionados con el tratamiento. Al comparar a los sobrevivientes de cáncer con individuos sin cáncer, estos factores de riesgo se pueden diferenciar.

Pocos estudios epidemiológicos han examinado la osteopenia y la osteoporosis en supervivientes de cáncer de mama en relación con mujeres sin cáncer dentro de la misma cohorte [8 , 9 , 10]. Un estudio anterior informó niveles significativamente más bajos de densidad mineral ósea [8], el estándar de oro para evaluar la pérdida ósea, y otros dos estudios anteriores observaron un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis [9 , 10] en comparación con las mujeres sin cáncer. Estos estudios se realizaron principalmente entre supervivientes de cáncer de mama mayores y a largo plazo y no diferenciaron en función de los subtipos de tumores y los

regímenes de tratamiento detallados. Una de las razones de la escasez de estudios entre las supervivientes de cáncer de mama más jóvenes es probablemente el desafío de identificar un grupo libre de cáncer comparable, porque las mujeres jóvenes sin cáncer no se someten de manera rutinaria a evaluaciones de salud ósea. Afortunadamente, descubrimos que este no era el caso en mujeres con riesgo familiar de cáncer de mama y, por lo tanto, pudimos examinar prospectivamente el riesgo de osteopenia y osteoporosis en una cohorte de riesgo familiar conocida como estudio del Servicio de Vigilancia de Ovario y Mama (BOSS).

Métodos

Población de estudio

El estudio BOSS es un estudio de cohorte prospectivo en curso que incluye a mujeres y hombres con riesgo familiar de cáncer de mama y / o de ovario [11]. Los participantes se inscribieron entre 2005 y 2013 principalmente en el Programa de Genética Clínica del Cáncer en el Centro Integral de Cáncer Johns Hopkins Sidney Kimmel en Baltimore, MD, EE. UU. Los participantes tenían ≥ 18 años con (1) antecedentes familiares de cáncer de mama y / o de ovario, (2) mutación documentada del *BRCA1 / 2*, (3) un diagnóstico de cáncer de mama a ≤ 40 años de edad sin antecedentes familiares de cáncer de mama, o (4) un diagnóstico de cáncer de ovario a cualquier edad sin antecedentes familiares de cáncer de ovario. Los participantes completaron un cuestionario de referencia para que se pudiera recopilar información sobre una variedad de factores demográficos, de estilo de vida y relacionados con la salud, incluida información detallada sobre el historial médico y el tratamiento del cáncer de mama. Posteriormente, se completaron cuestionarios de seguimiento cada 3-4 años a partir de entonces ($> 92\%$ ha completado al menos un cuestionario de seguimiento). Se está completando el segundo y tercer cuestionarios de seguimiento.

Para el presente análisis prospectivo, se incluyeron mujeres que completaron un cuestionario de referencia y al menos un cuestionario de seguimiento hasta el 30 de septiembre de 2017 ($n = 1173$). Se excluyeron las mujeres con un diagnóstico médico de osteopenia u osteoporosis al inicio del estudio ($n = 272$ en total; $n = 174$ solo con osteopenia; $n = 46$ solo con osteoporosis) o el uso de bisfosfonatos al inicio del estudio ($n = 5$). Además, excluimos a las mujeres con respuestas faltantes para la osteopenia u osteoporosis al inicio del estudio ($n = 1$) o durante el seguimiento ($n = 5$) cuestionarios. Para este análisis, las sobrevivientes de cáncer de mama se definieron como mujeres diagnosticadas con cáncer de mama (carcinoma ductal in situ [estadio 0] o cáncer de mama en etapas I-III) dentro de los 5 años anteriores a la inscripción. El grupo de comparación se limitó a mujeres sin antecedentes de cáncer al inicio del estudio, excepto cáncer de piel no melanoma o carcinoma cervical in situ. Después de estas exclusiones, 778 mujeres (211 sobrevivientes de cáncer de mama y 567 sin cáncer) se convirtieron en nuestra población de estudio analítico.

Asesoramiento de exposición

Los diagnósticos de cáncer se autoinformaron en el momento de la inscripción y se revisaron los registros de patología para confirmar todos los diagnósticos (según la Clasificación Internacional de Códigos de Enfermedades, Décima Revisión: cáncer de mama invasivo [C50]; carcinoma ductal in situ [D05.1] y carcinoma lobulillar in situ [D05.0]), así como el estadio y el estado del receptor hormonal (receptor de estrógeno [ER] / receptor de progesterona [PR] y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2]). El tratamiento del cáncer de mama se informó en los cuestionarios de referencia y los detalles se confirmaron mediante la revisión de la historia clínica (96% confirmado). La información sobre el tratamiento incluyó cirugía (ninguna, lumpectomía, mastectomía) y terapia adyuvante (quimioterapia, radiación y terapia hormonal). También se recopiló información detallada sobre el tipo de quimioterapia y terapia hormonal. Clasificamos el tratamiento del cáncer en categorías mutuamente excluyentes de cirugía solamente, terapia hormonal sola, quimioterapia sola y quimioterapia más terapia hormonal. La terapia hormonal se clasificó además como tamoxifeno o uso de inhibidor de la aromatasas.

Resultados de la valoración

Los diagnósticos de osteopenia y osteoporosis se determinaron en cuestionarios de referencia y de seguimiento. En cada cuestionario, se pidió a los participantes que indicaran si habían recibido un diagnóstico médico de osteopenia u osteoporosis y la fecha de ese diagnóstico. Los casos incidentes de osteopenia y osteoporosis se identificaron en cuestionarios de seguimiento. Nuestro resultado de interés fue un resultado compuesto que incluyó osteopenia incidente (es decir, masa ósea baja) y osteoporosis. Los participantes también informaron si alguna vez se habían sometido a un examen de densidad ósea y el año del examen en los cuestionarios de referencia y de seguimiento.

Determinación de covariables

Información sobre covariables (edad, raza, nivel educativo, estado menopáusico, edad en la menopausia, ooforectomía a una edad temprana, índice de masa corporal [IMC], actividad física basada en equivalentes metabólicos de la tarea [MET] por semana, consumo de alcohol, tabaquismo, uso de terapia de reemplazo hormonal [TRH, uso actual de bifosfonatos, uso de suplementos de vitamina D y uso de suplementos de calcio) estaba disponible en el cuestionario de referencia. La ooforectomía bilateral a una edad temprana se definió como la extirpación de ambos ovarios antes de los 45 años y se basó en el autoinforme. Calculamos la edad en el momento de la ooforectomía bilateral a partir de la fecha en que se extrajo el segundo ovario. Los procedimientos médicos y los exámenes de detección, incluidas las mamografías, las pruebas de Papanicolaou, la sigmoidoscopia y la colonoscopia, también se informaron en los cuestionarios de referencia y de seguimiento.

Análisis estadístico

Las características basales de los supervivientes de cáncer de mama y las mujeres sin cáncer se compararon con distribuciones de frecuencia para las variables categóricas y medias (DE) para las variables continuas. Usamos modelos de riesgos proporcionales de Cox con la edad como escala de tiempo para calcular los HR y los IC del 95%. Las mujeres contribuyeron en tiempo personal desde la fecha de finalización del cuestionario inicial hasta la fecha del diagnóstico de osteopenia u osteoporosis o hasta el final del último seguimiento hasta el 30 de septiembre de 2017, lo que ocurra primero. La suposición de riesgos proporcionales se evaluó con gráficos log-log de supervivencia y residuos de Schoenfeld; Ninguno de los métodos indicó que se violó el supuesto de riesgos proporcionales. Los factores de confusión se identificaron a priori como variables que pueden estar asociadas tanto con la incidencia de cáncer de mama como con la osteopenia / osteoporosis.², ooforectomía bilateral <45 años (sí, no), actividad física (MET-h / semana), tabaquismo (alguna vez, nunca) y consumo de alcohol (g / d). Para dar cuenta de un pequeño porcentaje de datos faltantes (<1% faltantes) en las covariables, imputamos los datos faltantes con la categoría más común para las covariables categóricas y el valor mediano de las covariables continuas entre las mujeres sin cáncer.

Para identificar si la pérdida ósea difería según los subgrupos de supervivientes de cáncer de mama, examinamos el riesgo de osteopenia y osteoporosis en supervivientes estratificados por edad en el momento del diagnóstico, estado de la menopausia en el momento del diagnóstico, estado del tumor del RE y tratamiento del cáncer de mama en relación con las mujeres sin cáncer. Para los modelos que estratificaron a los sobrevivientes de cáncer de mama según el estado de ER, los supervivientes se limitaron al cáncer de mama invasivo porque el estado de ER no se midió de forma rutinaria en mujeres con un diagnóstico en estadio 0. No pudimos realizar análisis por estado de HER2 o cáncer de mama triple negativo, debido al pequeño número. Además, realizamos análisis por antecedentes familiares de cáncer de mama (sin antecedentes familiares, solo parientes de primer grado, parientes de primer y segundo grado) y un análisis exploratorio por *BRCA1 / 2* estado de portadora entre un subgrupo de mujeres con pruebas genéticas.

Finalmente, para examinar si el riesgo de osteopenia y osteoporosis variaba según el tiempo desde el diagnóstico, usamos el tiempo desde la inscripción como métrica de tiempo y restringimos los sobrevivientes a las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama dentro de 1 año antes de la inscripción. Luego, los modelos se estratificaron por tiempo de seguimiento (≤ 2 años y > 2 años) y se probó la heterogeneidad mediante la prueba de razón de verosimilitud.

Los análisis se realizaron utilizando el software SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.) Y Stata versión 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EE. UU.). Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y los valores de $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

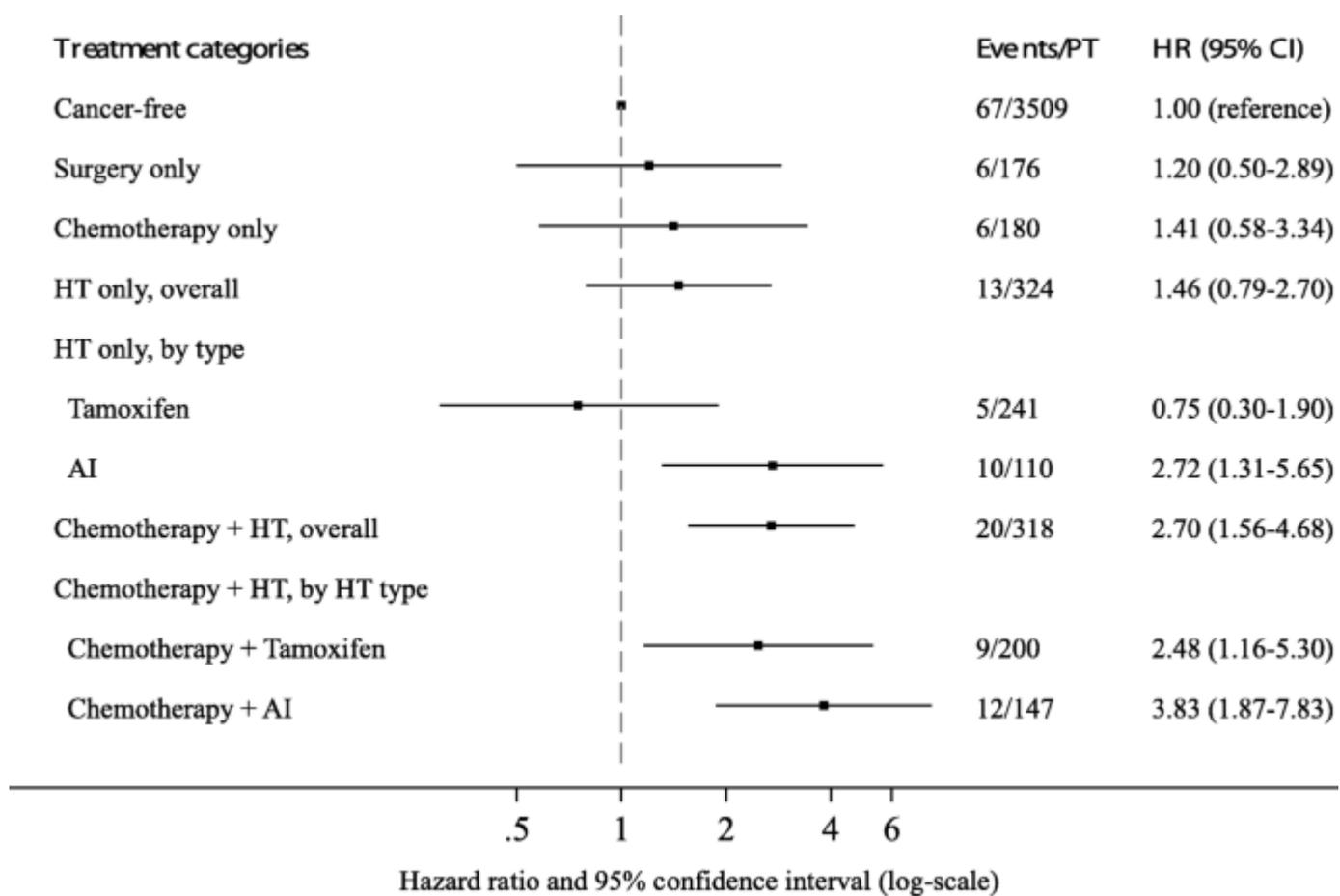
Se compararon las características basales ajustadas por edad y edad en supervivientes de cáncer de mama y mujeres sin cáncer. En comparación con las mujeres sin cáncer, las sobrevivientes de cáncer de mama tenían más probabilidades de ser un poco mayores, posmenopáusicas y usuarias actuales de vitamina D y menos probabilidades de haberse sometido a una ooforectomía bilateral a una edad temprana y antecedentes familiares de cáncer de mama. Tanto las mujeres supervivientes como las libres de cáncer eran predominantemente blancas y tenían un nivel educativo alto (≥ 4 años de estudios universitarios). Entre las supervivientes de cáncer de mama, el tiempo medio desde el diagnóstico hasta la inscripción fue de 1,4 años y la edad media en el momento del diagnóstico fue de 47 años. Más del 80% de los supervivientes de cáncer de mama fueron diagnosticados con un primer cáncer de mama invasivo y el 76% tenían tumores de mama ER positivos. Además, todas las supervivientes de cáncer de mama recibieron cirugía antes de la terapia adyuvante; El 65% de los supervivientes recibieron terapia hormonal (67% de tamoxifeno, 41% de inhibidores de la aromatasas); y el 50% de los supervivientes recibieron quimioterapia.

Durante un promedio de 5,8 años de seguimiento, el 66% de las supervivientes de cáncer de mama y el 53% de las mujeres sin cáncer informaron haber tenido un examen de densidad ósea, y hubo 112 casos incidentes de osteopenia y / u osteoporosis (75% de osteopenia solamente) Las tasas de incidencia de osteopenia y osteoporosis fueron 44 casos / 1000 personas-año entre las sobrevivientes de cáncer de mama y 19 casos / 1000 personas-año en sus pares sin cáncer. En general, las supervivientes de cáncer de mama tenían un 68% más de riesgo de osteopenia y osteoporosis que las mujeres sin cáncer (MV-HR = 1,68, IC del 95% = 1,12-2,50) . Los resultados fueron similares cuando restringimos nuestra población analítica a mujeres que informaron haberse realizado un examen de densidad ósea antes del inicio y durante el seguimiento (MV-HR = 1,90, IC del 95% = 1,08-3,34; MV-HR = 1,72, IC del 95% = 1,14-2,58, respectivamente). Los resultados también fueron similares cuando excluimos a las mujeres que tuvieron menopausia prematura secundaria a una ooforectomía bilateral a la edad < 45 años (MV-HR = 1.63, IC 95% = 1.08-2.46) y solo se atenuaron ligeramente cuando restringimos nuestro análisis a mujeres con ningún cambio en el estado de la menopausia durante el seguimiento (MV-HR = 1,57, IC del 95% = 0,93–2,63). Finalmente, los resultados no cambiaron cuando restringimos nuestra muestra analítica a mujeres sin uso actual de vitamina D al inicio del estudio (MV-HR = 1.68, IC del 95% = 1.08-2.61) y se atenuaron levemente entre las mujeres sin uso actual de calcio al inicio del estudio (MV-HR = 1,59, IC del 95% = 0,95-2,68).

El riesgo de osteopenia y osteoporosis en supervivientes de cáncer de mama estratificado por edad en el momento del diagnóstico, estado menopáusico en el momento del diagnóstico y estado de RE se comparó con el de las mujeres sin cáncer. Las supervivientes de cáncer de mama diagnosticadas a la edad ≤ 50 años tenían un riesgo casi dos veces mayor de osteopenia y osteoporosis en comparación con las mujeres sin cáncer (MV-HR = 1,98, IC del 95% = 1,21–3,24). Sorprendentemente, la asociación no fue significativa en mujeres mayores. Además, las supervivientes de cáncer de mama que eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico

tenían un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis en comparación con sus pares sin cáncer (MV-HR = 1,76, IC del 95% = 1,09-2,84), y este riesgo era similar pero atenuado entre las mujeres que eran posmenopáusicas en el momento del diagnóstico (MV-HR = 1,58, IC del 95% = 0,86–2,89). Por último, las mujeres con tumores ER positivos tenían un riesgo más del doble de osteopenia y osteoporosis en comparación con las mujeres sin cáncer (MV-HR = 2,10; 95% = 1,34–3,29). Aunque las mujeres con tumores ER negativos tenían un riesgo moderado de osteopenia y osteoporosis en comparación con sus pares sin cáncer, la asociación no fue estadísticamente significativa (MV-HR = 1,26; IC del 95% = 0,54–2,94). Los resultados se atenuaron pero no difirieron por los antecedentes familiares de cáncer de mama y Estado de la portadora *BRCA1 / 2* (datos no mostrados).

A continuación, el riesgo de osteopenia y osteoporosis en los sobrevivientes de cáncer de mama estratificados por tratamiento en comparación con las mujeres sin cáncer fue examinado (Fig. 1). Las supervivientes de cáncer de mama tratadas con quimioterapia más hormonoterapia tenían un riesgo más del doble de osteopenia y osteoporosis en comparación con las mujeres sin cáncer (MV-HR = 2,70; IC del 95% = 1,56–4,68). No se observó una asociación significativa para las sobrevivientes de cáncer de mama tratadas con cirugía, quimioterapia o terapia hormonal sola en comparación con las mujeres sin cáncer. Las supervivientes de cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasas solos y quimioterapia combinada más inhibidores de la aromatasas tenían un riesgo dos o tres veces mayor de osteopenia y osteoporosis en comparación con las mujeres sin cáncer (MV-HR = 2,72, IC del 95% = 1,31-5,65; MV -HR = 3,83, IC del 95% = 1,87 a 7,83, respectivamente). Además, las sobrevivientes de cáncer de mama tratadas con quimioterapia más tamoxifeno tenían un riesgo más del doble en comparación con las mujeres sin cáncer (MV-HR = 2,48,



Abreviaturas: HR multivariable (IC del 95%) para la osteopenia y la osteoporosis incidentes entre las sobrevivientes de cáncer de mama, estratificadas por tipo de tratamiento, en comparación con mujeres sin cáncer. Los modelos se ajustan para Los datos se ajustan por edad (años), estado menopáusico (premenopáusico, posmenopáusico), ooforectomía bilateral a la edad <45 años (sí, no), índice de masa corporal (kg / m²), actividad física (MET-h / semana), tabaquismo (nunca,

nunca), consumo de alcohol (g / d) y terapia de reemplazo hormonal (nunca, nunca). *Abreviaturas:* inhibidor de la aromatasa *AI*, terapia hormonal *HT*, tiempo de la persona *PT* en años

Finalmente, las sobrevivientes de cáncer de mama diagnosticadas dentro de 1 año antes de la inscripción tenían un riesgo mayor del doble de osteopenia y osteoporosis en comparación con sus pares sin cáncer dentro de los primeros 2 años de seguimiento (MV-HR = 2.74, 95% CI = 1,37-5,47) y un aumento no significativo del 85% del riesgo de osteopenia y osteoporosis después de 2 años de seguimiento (MV-HR = 1,85, IC del 95% = 0,98-3,51), aunque el valor de p para la heterogeneidad no fue significativo ($p = 0,44$) (Tabla [4](#)).

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa prospectivamente el riesgo de osteopenia y osteoporosis en sobrevivientes de cáncer de mama jóvenes y recientemente diagnosticadas, en comparación con sus pares sin cáncer en una cohorte familiar de alto riesgo. En este estudio prospectivo, la incidencia de osteopenia y osteoporosis fue casi dos veces mayor en las sobrevivientes de cáncer de mama que en las mujeres sin cáncer durante un promedio de 5,8 años de seguimiento. Los resultados también fueron similares cuando excluimos a las mujeres con menopausia prematura, lo que sugiere un efecto del tratamiento del cáncer sobre la salud ósea que es independiente de la menopausia precoz. Las sobrevivientes de cáncer de mama que eran más jóvenes, tenían tumores ER positivos, recibieron inhibidores de la aromatasa solos o recibieron quimioterapia combinada con inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno tenían un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis que las mujeres sin cáncer. En tono rimbombante,

La mayoría de los estudios anteriores han examinado la salud ósea en sobrevivientes de cáncer de mama sin un grupo de comparación libre de cáncer [[12](#), [13](#), [14](#), [15](#), [16](#), [17](#), [18](#), [19](#), [20](#)]. Varios estudios han encontrado un mayor riesgo de fractura en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama que en mujeres sin cáncer [[21](#), [22](#), [23](#)]; sin embargo, los resultados han sido inconsistentes [[24](#), [25](#)]. Incluso menos estudios epidemiológicos han evaluado el riesgo de osteopenia y osteoporosis en mujeres con cáncer de mama en comparación con sus pares sin cáncer dentro de la misma cohorte [[8](#), [9](#), [10](#)]. Además, estos estudios han incluido principalmente a supervivientes de mayor edad y a largo plazo. El primero de estos estudios se llevó a cabo en el Estudio de Observación de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI-OS). Este estudio comparó la prevalencia de osteoporosis y la tasa de pérdida ósea en sobrevivientes de cáncer de mama posmenopáusicas en comparación con mujeres sin cáncer [[8](#)]. Aunque los investigadores encontraron que las sobrevivientes de cáncer de mama tenían una mayor prevalencia de baja densidad ósea y osteoporosis al inicio del estudio, no tuvieron una mayor tasa de pérdida ósea en comparación con las mujeres sin cáncer durante el seguimiento. Sin embargo, se identificaron sobrevivientes de cáncer de mama a partir de los casos prevalentes en el momento de la inscripción en el estudio y no se informó el tiempo desde el diagnóstico de cáncer de mama hasta la inscripción en el estudio. Por lo tanto, es posible que la tasa de pérdida ósea se haya evaluado demasiado tarde después del diagnóstico del cáncer o del cese del tratamiento, particularmente si se produjo una pérdida sustancial de hueso poco después del diagnóstico o tratamiento.

El segundo estudio fue un estudio de registro retrospectivo en la Cancer Genetics Network realizado para evaluar los efectos tempranos y tardíos del tratamiento del cáncer [[9](#)]. En este estudio, los autores evaluaron el riesgo de osteopenia y osteoporosis basándose en el autoinforme en mujeres con y sin cáncer de mama invasivo y encontraron una asociación positiva significativa para ambos resultados (HR = 2,1, IC del 95% = 1,8-2,4 para la osteopenia; HR = 1,5, IC del 95% = 1,2-1,9 para la osteoporosis). Aunque este estudio incluyó a mujeres más jóvenes con riesgo familiar de cáncer, se identificaron sobrevivientes de cáncer de mama entre 1990 y 2009, y el historial de salud ósea se recopiló retrospectivamente en 2009. Entre estas

sobrevivientes de cáncer de mama, más del 70% fueron diagnosticadas ≥ 10 años antes de la evaluación de la salud ósea autoinformada en 2009 y, por lo tanto, el estudio fue susceptible a un sesgo de recuerdo sustancial.

El tercer estudio se llevó a cabo en la base de datos de investigación de práctica general del Reino Unido para examinar los resultados de salud a largo plazo entre los supervivientes de cáncer de edad avanzada y las personas sin cáncer (edad media general = 66,9 años, DE = 12,3 años) [10]. Los autores evaluaron el riesgo de osteoporosis, pero no de osteopenia, basándose en los registros médicos de las sobrevivientes de cáncer de mama y encontraron que las sobrevivientes tenían un 26% más de riesgo de osteoporosis que las mujeres sin cáncer (HR = 1,26, IC del 95% = 1,13-1,40). Ninguno de estos estudios ha evaluado estas asociaciones por subtipo de tumor ni ha incorporado información detallada sobre el tratamiento del cáncer y el historial del examen de densidad ósea. Además, sólo un estudio ha evaluado previamente el riesgo de osteopenia [9], una indicación anterior de pérdida ósea, que también se asocia con un alto riesgo de fractura.

La causa más común de pérdida ósea en las mujeres es la menopausia y el envejecimiento. El envejecimiento se asocia con una mayor resorción ósea y una menor formación de hueso, mientras que la menopausia induce una pérdida ósea acelerada debido a la disminución de los niveles de estrógeno endógeno [26]. Por lo tanto, una comparación sin cáncer de una edad similar y un estado menopáusico es importante al evaluar la pérdida ósea. Dado que aún observamos una pérdida ósea significativamente mayor en las sobrevivientes de cáncer de mama en comparación con sus pares sin cáncer después de tener en cuenta la edad y la menopausia, es probable que la pérdida ósea adicional se deba al efecto del tratamiento sobre la formación ósea.

Observamos un riesgo mayor que dos veces mayor de osteopenia y osteoporosis en mujeres diagnosticadas con tumores ER positivos, lo que probablemente se deba a la terapia hormonal más que a diferencias en la biología tumoral. Esto está respaldado por el hecho de que el mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis se encontró entre las sobrevivientes de cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa solos y quimioterapia más inhibidores de la aromatasa. Estos hallazgos concuerdan con la biología subyacente de los inhibidores de la aromatasa [27], así como con estudios en sobrevivientes de cáncer de mama [16 , 17 , 18 , 19 , 20] y mujeres de alto riesgo en ensayos de quimioprevención [28 , 29]. Los inhibidores de la aromatasa, recetados a mujeres posmenopáusicas con tumores ER positivos, bloquean la enzima aromatasa, lo que produce un estado hipoestrogénico asociado con la pérdida ósea [27]. No encontramos asociación entre las mujeres con el uso de tamoxifeno solo, un grupo que era principalmente premenopáusico al inicio del estudio (edad media al inicio del estudio = 46 años; 76% premenopáusico al inicio del estudio). Sin embargo, observamos un riesgo casi dos veces mayor de osteopenia y osteoporosis entre las mujeres con quimioterapia más tamoxifeno (edad media al inicio del estudio = 43; 50% premenopáusico al inicio del estudio). Aunque generalmente se piensa que el tamoxifeno, un modulador selectivo del RE, protege contra la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas [30], los informes sugieren que puede causar pérdida ósea entre mujeres premenopáusicas debido a la menopausia prematura [13 , 31]. La quimioterapia también puede causar pérdida ósea debido a la menopausia prematura inducida por el tratamiento en mujeres premenopáusicas [32] y puede tener efectos tóxicos directos sobre las células de formación ósea [27]. Además, los medicamentos prescritos comúnmente junto con la quimioterapia (p. Ej., Corticosteroides) también se han asociado con la pérdida ósea [33]. Por lo tanto, es biológicamente plausible que la quimioterapia más la terapia hormonal puedan tener un efecto deletéreo articular sobre la salud ósea al principio del tratamiento.

Las fortalezas de este estudio incluyen el diseño del estudio prospectivo, la comparación directa con mujeres sin cáncer de la misma cohorte e información detallada sobre el tratamiento

del cáncer. También existen varias limitaciones para nuestro análisis. Primero, nuestro tamaño de muestra puede haber limitado nuestro poder para detectar asociaciones pequeñas a moderadas. En segundo lugar, la incidencia de osteopenia y osteoporosis se determinó sobre la base de un diagnóstico médico autoinformado y puede ser susceptible de clasificación errónea. Sin embargo, el 96% de las mujeres que informaron un diagnóstico de osteopenia u osteoporosis también informaron haber recibido un examen de densidad ósea. En tercer lugar, las sobrevivientes de cáncer de mama pueden tener una mayor vigilancia de la salud ósea y, por lo tanto, pueden tener más probabilidades que las mujeres sin cáncer de ser diagnosticadas con osteopenia y osteoporosis. En nuestra cohorte, Los supervivientes de cáncer de mama tenían un poco más de probabilidad que las mujeres sin cáncer de haberse sometido a un examen de densidad ósea al inicio del estudio (43% frente al 29%; 60% frente al 51% entre las mujeres \geq 45 años) y en el seguimiento (66% frente al 53%). Sin embargo, los análisis de sensibilidad para reducir aún más la posibilidad de casos incidentes o prevalentes no detectados encontraron que los resultados fueron similares cuando se restringieron a mujeres con exámenes de densidad ósea antes de la línea de base (MV-HR = 1.90, IC 95% = 1.08-3.34) y durante el seguimiento. (MV-HR = 1,72, IC del 95% = 1,14-2,58). Además, tanto las mujeres con y sin cáncer de mama de nuestra cohorte se sometieron a un estrecho seguimiento de su salud. Específicamente, el historial general de exámenes de detección de salud al inicio del estudio fue similar en las sobrevivientes de cáncer de mama en comparación con las mujeres sin cáncer (p. Ej., El 99% frente al 99% se había sometido alguna vez a una prueba de Papanicolaou; el 100% frente a las mujeres sin cáncer). El 98% se había realizado alguna vez una mamografía entre mujeres de 50 años o más). Finalmente, nuestros resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones, porque nuestra población de estudio estaba compuesta predominantemente por mujeres blancas y con un alto nivel educativo con alto riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, creemos que la biología subyacente del tratamiento del cáncer y su efecto sobre la salud ósea probablemente sean similares entre las etnias. La homogeneidad de nuestra población de estudio también mejora la validez interna de este estudio porque reduce la influencia de posibles factores no medidos. Creemos que la biología subyacente del tratamiento del cáncer y su efecto sobre la salud ósea probablemente sean similares entre las etnias. La homogeneidad de nuestra población de estudio también mejora la validez interna de este estudio porque reduce la influencia de posibles factores no medidos. Creemos que la biología subyacente del tratamiento del cáncer y su efecto sobre la salud ósea probablemente sean similares entre las etnias. La homogeneidad de nuestra población de estudio también mejora la validez interna de este estudio porque reduce la influencia de posibles factores no medidos.

Conclusiones

En resumen, nuestros resultados demuestran que la osteopenia y la osteoporosis incidentes son significativamente más altas en las supervivientes de cáncer de mama jóvenes a los pocos años del diagnóstico que en las mujeres sin cáncer y que el riesgo varía según el tratamiento del cáncer. Estos hallazgos brindan apoyo para una evaluación inicial de la densidad ósea y la evaluación del riesgo de fracturas cerca del diagnóstico de cáncer de mama, particularmente entre las sobrevivientes jóvenes que reciben tratamiento con quimioterapia y terapia hormonal combinadas, de modo que las estrategias de prevención y el monitoreo apropiado se puedan implementar temprano. Se necesitan estudios futuros para abordar la frecuencia de seguimiento en sobrevivientes de cáncer de mama por edades específicas y grupos de tratamiento.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Abreviaturas

IMC:

Índice de masa corporal

JEFE:

Servicio de vigilancia mamaria y ovárica

ER:

Receptor de estrógeno

HER2:

Receptor 2 del factor de crecimiento epidural humano

TRH:

Terapia de reemplazamiento de hormonas

MET:

Equivalentes metabólicos de tareas

Referencias

1.

Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. Guía de atención para la supervivencia del cáncer de mama de la Sociedad Americana del Cáncer / Sociedad Americana de Oncología Clínica. J Clin Oncol. 2016; 34: 611–35.

2.

Oficina del Cirujano General. Salud ósea y osteoporosis: un informe del Cirujano General. Rockville: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos; 2004.

3.

Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Salud ósea en pacientes con cáncer: Guías de práctica clínica de la ESMO. Ann Oncol. 2014; 25 (Supl 3): iii124–37.

4.

Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fournier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. Informe del grupo de trabajo de la NCCN: salud ósea en la atención del cáncer. J Natl Compr Cancer Netw. 2013; 11 (Supl. 3): S1–50.

5.

Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. La prevalencia reciente de osteoporosis y masa ósea baja en los Estados Unidos basada en la densidad mineral ósea en el cuello femoral o la columna lumbar. J Bone Miner Res. 2014; 29: 2520–6.

6.

Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. Detección de osteoporosis: declaración de recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 356–64.

7.

Karaguzel G, Holick MF. Diagnóstico y tratamiento de la osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010; 11: 237–51.

8.

Chen Z, Maricic M, Pettinger M, Ritenbaugh C, Lopez AM, Barad DH, et al. Osteoporosis y tasa de pérdida ósea entre supervivientes posmenopáusicas de cáncer de mama. *Cáncer.* 2005; 104: 1520–30.

9.

Hill DA, Horick NK, Isaacs C, Domchek SM, Tomlinson GE, Lowery JT, et al. Riesgo a largo plazo de enfermedades asociadas con el tratamiento del cáncer de mama. *Tratamiento para el cáncer de mama.* 2014; 145: 233–43.

10.

Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Resultados de salud a largo plazo en una cohorte británica de sobrevivientes de cáncer de mama, colorrectal y de próstata: un estudio de base de datos. *Br J Cancer.* 2011; 105 Suppl 1: S29–37.

11.

Gross AL, May BJ, Axilbund JE, Armstrong DK, Roden RBS, Visvanathan K. Cambio de peso en supervivientes de cáncer de mama en comparación con mujeres sin cáncer: un estudio prospectivo en mujeres con riesgo familiar de cáncer de mama. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2015; 24: 1262–9.

12.

Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Efectos del tamoxifeno sobre la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama. *N Engl J Med.* 1992; 326: 852–6.

13.

Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Efecto del tamoxifeno sobre la densidad mineral ósea medida por absorciometría de rayos X de energía dual en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas sanas. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 78–84.

14.

Sverrisdóttir Á, Fornander T, Jacobsson H, Schoultz EV, Rutqvist LE. Densidad mineral ósea entre mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano en un ensayo aleatorizado de terapia endocrina adyuvante. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3694–9.

15.

Zaman K, Thürlimann B, Huober J, Schönenberger A, Pagani O, Lüthi J, Simcock M, et al. Densidad mineral ósea en pacientes con cáncer de mama tratadas con letrozol adyuvante, tamoxifeno o secuencias de letrozol y tamoxifeno en el estudio BIG 1-98. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1474–81.

16.

Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Efectos esqueléticos del exemestano sobre la densidad mineral ósea, los biomarcadores óseos y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano que participan en el Intergroup Exemestane Study (IES): un estudio controlado aleatorizado. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 119–27.

17.

Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Efecto del anastrozol y el tamoxifeno como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama en estadio temprano: análisis de 10 años del ensayo ATAC. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1135–41.

18.

Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Efecto de un inhibidor de la aromatasa sobre la DMO y los marcadores de recambio óseo: resultados de 2 años del ensayo de anastrozol, tamoxifeno, solo o en combinación (ATAC) (18233230). *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1215–23.

19.

Lønning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Efectos del exemestano administrado durante 2 años versus placebo sobre la densidad mineral ósea, los biomarcadores óseos y los lípidos plasmáticos en pacientes con cáncer de mama temprano resecado quirúrgicamente. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5126–37.

20.

Pérez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, et al. Efecto del letrozol versus placebo sobre la densidad mineral ósea en mujeres con cáncer de mama primario que completaron 5 años o más de tamoxifeno adyuvante: un estudio complementario del NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3629–35.

21.

Chen Z, Maricic M, Aragaki AK, Mouton C, Arendell L, Lopez AM, et al. El riesgo de fractura aumenta después del diagnóstico de cáncer de mama u otros cánceres en mujeres posmenopáusicas: resultados de la Women's Health Initiative. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 527–36.

22.

Chen Z, Maricic M, Bassford TL, Pettinger M, Ritenbaugh C, Lopez AM, et al. Riesgo de fractura entre supervivientes de cáncer de mama: resultados del estudio observacional de la iniciativa de salud de la mujer. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 552–8.

23.

Tsa CH, Muo CH, Tzeng HE, Tang CH, Hsu HC, Sung FC. La fractura en mujeres asiáticas con cáncer de mama ocurre a una edad más temprana. *Más uno.* 2013; 8: e75109.

24.

Lamont EB, Lauderdale DS. Bajo riesgo de fractura de cadera entre ancianos sobrevivientes de cáncer de mama. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 698–703.

25.

Pawloski PA, Geiger AM, Haque R, Kamineni A, Fouayzi H, Ogarek J, et al. Riesgo de fractura en supervivientes mayores a largo plazo de cáncer de mama en estadio temprano. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61: 888–95.

26.

Demontiero O, Vidal C, Duque G. Envejecimiento y pérdida ósea: nuevos conocimientos para el médico. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012; 4: 61–76.

27.

Taxel P, Choksi P, Van Poznak C. El manejo de la osteoporosis en sobrevivientes de cáncer de mama. *Maturitas.* 2012; 73: 275–9.

28.

Cheung AM, Tile L, Cardew S, Pruthi S, Robbins J, Tomlinson G, et al. Densidad y estructura ósea en mujeres posmenopáusicas sanas tratadas con exemestano para la prevención primaria del cáncer de mama: un subestudio anidado del ensayo controlado aleatorio MAP.3. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 275–84.

29.

Sestak I, Singh S, Cuzick J, Blake GM, Patel R, Gossiel F y col. Cambios en la densidad mineral ósea a los 3 años en mujeres posmenopáusicas que recibieron anastrozol y risedronato en el subestudio óseo IBIS-II: un ensayo internacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1460–8.

30. Kristensen B, Ejlertsen B, Dalgaard P, Larsen L, Holmegaard SN, Transbøl I, et al. Tamoxifeno y metabolismo óseo en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama de bajo riesgo: un estudio aleatorizado. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 992–7.

31. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. El tratamiento con tamoxifeno después de la quimioterapia adyuvante tiene efectos opuestos sobre la densidad mineral ósea en pacientes premenopáusicas según el estado menstrual. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 675–80.

32. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. La insuficiencia ovárica después de la quimioterapia adyuvante se asocia con una rápida pérdida de masa ósea en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3306–11.

33. Pitts CJD, Kearns AE. Actualización sobre medicamentos con efectos esqueléticos adversos. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 338–43.
