

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA COMO
MODIFICADOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN
MUJERES CON MUTACIÓN BRCA 1/2.**



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Presentado por

Luisa F. Tamayo Orjuela

Dirigida por

Dra. Ana Lluch Hernández

Dra. Isabel Chirivella González

FACULTAT D'INFERMERIA I PODOLOGIA



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ENFERMERÍA

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA COMO
MODIFICADOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN
MUJERES CON MUTACIÓN BRCA 1/2.**

Presentada por

Luisa F. Tamayo Orjuela

Dirigida por

Dra. Ana Lluch Hernández.

Dra. Isabel Chirivella González.

Valencia 2015



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultad de Enfermería y Podología.

Departamento de Enfermería.

Dra. **Ana Lluch Hernández**, Catedrática del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València y Jefa del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Dra. **Isabel Chirivella González**, responsable de la Unidad de Consejo Genético y Oncóloga del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

CERTIFICAN:

Que Dña. Luisa Fernanda Tamayo Orjuela, Diplomada en Enfermería por la Universitat de Valencia, ha realizado bajo su dirección la presente tesis doctoral titulada:

**ESTUDIO DE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA COMO
MODIFICADOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN
MUJERES CON MUTACIÓN BRCA 1/2.**

Para la obtención de título de Doctora.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación.

Fdo. Dra. Ana Lluch Hernández Fdo. Dra. Isabel Chirivella González

Valencia 2015.

Esta tesis ha sido realizada en la Unidad de Consejo Genético del Hospital Clínico Universitario de Valencia, en colaboración con el Plan de Prevención de Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana.

La siguiente ayuda ha permitido la realización de la presente Tesis Doctoral:

- Proyecto del Ministerio Instituto Carlos III. Beca FIS. N° expediente PS09/01721. “Densidad mamográfica, susceptibilidad genética y cáncer de mama en mujeres de alto riesgo (Proyecto DM-BRCA)”.

De Enero 2010 a Diciembre 2012.

A MI FAMILIA Y AMIGOS.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

Durante estos años de estudio son muchas las personas que me han ayudado de una manera u otra, a todos ellos que son muy importantes en mi vida, quiero agradecer.

A mis tíos, Nancy, Janeth, Sonia, mi Mary y Jaimito, por “abrirme” los ojos y hacer que amara el estudio, por sus enseñanzas, por convertirme en una persona constante y profesional, su especial dedicación y sobre todo por hacerme sentir especial.

A mi abuelita Cecilia por quererme siempre y darme su cariño incondicional, apoyarme en los buenos y malos momentos y sobre todo creer en mí.

A mi madre y a mi hermano Mario, que tomaron una decisión importante en mi vida y sin ellos no sería quien soy, por su esfuerzo e ilusión de sacarme adelante, por verme titulada y sobre todo por sus ánimos y apoyo.

A mi Juanito, por su paciencia, porque has vivido esta tesis como tuya, por soportar los cambios de humor, apoyarme día a día, por ver los obstáculos que se me han presentado como fórmulas de aprender y mejorar como persona y como profesional. Gracias por tu papel de “amo de casa”, llevar nuestra familia como un padre ejemplar y evitar que nuestra casa se nos “cayera” encima. Gracias por poder contar contigo siempre, por sacarme esa risa que me hace desconectar, por tu valentía, estar a mi lado y sobre todo por amarme. A mis hijos que son el pilar de mi vida. Gran parte de esta tesis os pertenece, por el tiempo que os he quitado. Os AMO.

Al resto de mi familia, primos, tíos, hermanos, sobrinos, cuñados y suegro por su empatía e interés en el desarrollo de esta tesis, por sus ánimos y continuas preocupaciones.

A mis directoras de tesis la Dra. Ana Lluch Hernández y la Dra. Isabel Chirivella González por su valioso asesoramiento, por su apoyo, su confianza en mí, su insistencia en conseguir el rigor y la calidad científica en esta investigación. Por sus aportaciones para ayudar a mejorar este trabajo y sus consejos para conseguir acabarlo. Gracias por vuestra disposición y valiosa colaboración.

Agradecimientos

Isabel te estoy muy agradecida por la oportunidad que me diste de trabajar en la Unidad de Consejo Genético del Hospital Clínico de Valencia. Sin ti esta tesis doctoral no existiría.

A Vicen por estar siempre dispuesta a ayudarme, gracias a tu experiencia en el departamento di mis primeros pasos en la ciencia.

A Pedro Medina por su paciencia en el asesoramiento estadístico.

Y por último, dar las gracias a todas las mujeres que participaron en este estudio, por confiar en la investigación como parte del futuro y de la ciencia y sobre todo en la confianza que han demostrado en la investigación como método de ayuda en el abordaje al cáncer de mama.

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y uno de los problemas de salud más importante por los índices de mortalidad y morbilidad asociados. Los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar esta enfermedad son la historia familiar y la edad de la mujer. En un 5-10% de la población con cáncer de mama se detecta un tumor hereditario debido a una mutación heredada de los padres.

Actualmente, la alta densidad mamográfica medida en las mamografías, se considera un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama en la población general, pero su efecto en las mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 no se conoce con claridad.

El propósito de este estudio es determinar si la densidad mamográfica medida en las mamografías constituye un factor de riesgo modificador de cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutación BRCA1/2. Además de analizar aquellos factores de riesgo relacionados con el desarrollo del cáncer de mama y su relación con la densidad mamográfica en este grupo de mujeres.

Para este estudio se obtuvieron las mamografías de 136 mujeres de familias con cáncer de mama hereditario debido a mutación en BRCA1 o BRCA2: 39 mujeres portadoras del gen BRCA1, 59 mujeres portadora de mutación BRCA2, 38 mujeres sin mutación pero pertenecientes a estas familias.

Se compararon distintas variables de las mujeres con mutación y diagnosticadas de cáncer de mama (casos) con las mujeres con mutación y sin cáncer de mama (controles), utilizando un programa estadístico de ordenador SPSS v.15.0, en el que, se introdujeron todas las variables y los factores de riesgos tenidos en cuenta en la entrevista que se realizó inicialmente.

Se observó que las mujeres que han sido diagnosticadas de cáncer de mama, son portadoras de mutación en el gen BRCA1 y con hijos, presentan un aumento de la densidad mamográfica medido en las mamografías ($p= 0.033$). La relación es específica sólo en mujeres portadoras de mutación BRCA1 (OR por categoría de MD: 4.485; IC del 95%: 4.053 a 4.917). Se asocia el tener hijos con el aumento de la densidad

mamográfica, pero no se puede asociar la edad del primer hijo con el aumento de la densidad mamográfica en estas mujeres ($p= 0.059$). Los resultados sugieren que el aumento de peso, edad a la mamografía y el IMC disminuye la densidad mamográfica, siendo la relación inversamente proporcional (según correlación de Pearson: El peso - 0.284, edad de la mamografía -0.292 e IMC -0.3962, respectivamente). La toma de anticonceptivos orales no está relacionada con la variación en la densidad mamográfica ($p= 0.619$). El estado menopáusico presenta relación con la densidad mamográfica ($p= 0.003$) concretamente las mujeres pre-menopáusicas presentan mayor densidad mamográfica que la mujeres post-menopáusicas.

Finalmente se sugiere que las mujeres con cáncer de mama, mutación en el gen BRCA1 y con hijos tienen una densidad mamográfica mayor y un aumento del riesgo por lo que se podría valorar la mastectomía bilateral profiláctica como tratamiento preventivo reductor del riesgo.

PALABRAS CLAVE: Densidad mamográfica, mutación BRCA1/2, mamografía.

ÍNDICE

ÍNDICE.

ABREVIATURAS.....	1
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Generalidades: Cáncer de Mama.....	7
1.1.1. Etiopatogenia del cáncer.....	8
1.1.2. Factores de riesgo.....	11
1.1.3. Detección precoz.....	13
1.1.4. Densidad de la mamografía.....	15
1.1.5. Tipos histológicos.....	19
1.1.6. Pronóstico y tratamiento.....	20
1.2. Cáncer de Mama Hereditario.....	22
1.3. Unidad de Consejo Genético.....	29
1.4. La enfermería y la educación sanitaria.....	33
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	37
2.1. Hipótesis.....	39
2.2. Objetivos.....	40
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	41
3.1. Material.....	43
3.1.1. Ámbito y Sujetos de estudio.....	43
3.2. Métodos.....	47
3.2.1. Recogida de Datos.....	47
3.2.2. Lectura de las Mamografías.....	49
3.2.3. Análisis Estadísticos de los Datos.....	49
3.2.4. Almacenamiento de los Datos.....	52
4. RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL.....	53
4.1. IDENTIFICAR LA RELACIÓN ENTRE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y SU PAPEL COMO FACTOR DE RIESGO DE	

DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES PORTADORAS DE MUTACIÓN BRCA1/2.....	72
4.2. DETERMINAR SI EL RIESGO RELATIVO ASOCIADO A LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA ES DIFERENTE EN LAS MUJERES CON MUTACIÓN EN BRCA1 DEL DE LAS MUJERES CON MUTACIÓN EN BRCA2.....	79
4.3. ESTABLECER Y CONTRASTAR POSIBLES VARIABLES COMO FACTORES DE RIESGO PARA PADECER CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES PORTADORAS DE MUTACIÓN BRCA1/2.....	81
4.4. CORRELACIONAR EL PATRÓN DE DENSIDAD MAMOGRÁFICA CON VARIABLES CLÍNICAS POSIBLEMENTE RELACIONADAS: PESO, TALLA, IMC, ESTADO MENOPAÚSICO, EDAD A LA MAMOGRAFÍA, EDAD AL PRIMER HIJO, TOMA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES, TRATAMIENTO HORMONAL PREVENTIVO Y TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO.....	84
5. CONCLUSIONES.....	91
6. ANEXOS.....	95
7. BIBLIOGRAFIA.....	103
8. ÍNDICE DE FIGURAS	
Figura 1.....	7
Figura 2.....	15
Figura 3.....	16
Figura 4.....	44
Figura 5.....	44
Figura 6.....	45
Figura 7.....	45

9. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	10
Tabla 2.....	24
Tabla 3.....	25
Tabla 4.....	56
Tabla 4.1.....	58
Tabla 4.2.....	59
Tabla 4.3.....	60
Tabla 4.4.....	61
Tabla 4.5.....	62
Tabla 4.6.....	64
Tabla 4.7.....	65
Tabla 4.8.....	66
Tabla 4.9.....	67
Tabla 4.10.....	68
Tabla 4.11.....	69
Tabla 4.12.....	70
Tabla 4.13.....	71
Tabla 5.....	73
Tabla 6.....	78
Tabla 7.....	80
Tabla 8.....	85
Tabla 9.....	86
Tabla 10.....	87
Tabla 11.....	88

10. ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I.....	97
Anexo II.....	99

ABREVIATURAS

ACOs	Anticonceptivos orales
ADN	Acido desoxirribonucleico
ATM	Gen Ataxia Telangiectasia Mutado
BRCA1	Cáncer de mama 1
BRCA2	Cáncer de mama 2
CDI	Carcinoma ductual infiltrante
CDIS	Carcinoma ductual in situ
CLI	Carcinoma lobulillar infiltrante
CLIS	Carcinoma lobular in situ
Cm	Centímetros
Cols.	Colaboradores
DM	Densidad mamográfica.
gl	Grados de liberación
HER 2	Receptor 2 del factor de crecimiento epitelial
HNPCC	Cáncer colorrectal hereditario de tipo no polipósico
HPV	Virus del papiloma humano
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa muscular
Kg	Kilogramos
LGS	Ley general de sanidad española
m ²	Metros cuadrados
MD	Media
MLPA	Amplificación de sondas dependiente de ligados múltiples
<i>N</i>	Número de población
N.P.	No procede
<i>p</i>	Nivel de significación estadística
P53	Proteína tumoral p53
PTEN	Homólogo de la fosfatasa y la tensina
Rayos X	Radiaciones electromagnéticas
RB / RB1	Retinoblastoma 1

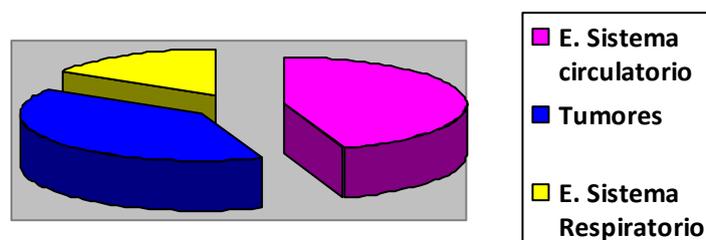
RMN	Resonancia magnética nuclear
Sig.	Significación
Típ.	Típico
UCG	Unidad de consejo genético

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA.

Las tres causas principales de muerte en España son las enfermedades del sistema circulatorio responsables de 31.2 muertes de cada 100 defunciones, los tumores son responsables de 27.3 muertes de cada 100 defunciones y las enfermedades del sistema respiratorio son responsables de 11.2 muertes de cada 100 defunciones. (**Figura 1**).

Figura 1. Relación de las tres primeras causas de muerte en España.



En los últimos años, ha continuado la tendencia ascendente de fallecimientos por tumores, un 1% más, mientras que han disminuido los casos de fallecimiento debido a los otros dos grupos, un 2.2% debido a las enfermedades circulatorias y un 2.1% debido a las enfermedades respiratorias.

Respecto a los distintos tumores, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres aumentando un 1.3% el número de casos con relación al 2008, seguido del cáncer de colon, descendiendo 1.1%. En los varones, después del cáncer de pulmón se sitúa el cáncer de colon en un 4.9% más de fallecidos y el cáncer de próstata en un 1.1% más de fallecidos [1].

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer en la Comunidad Valenciana, siendo el grupo de edad de mayor prevalencia entre los 65 y 70 años. La historia familiar de este tipo de tumor igual que la edad, son los factores de riesgo más frecuentes para desarrollarlo. Sin embargo, sólo el 5-10% se considera hereditario y por tanto debido a una mutación heredada de uno de los padres, y en el 15-20% existen casos de agregación familiar sin presentar un patrón de herencia autosómico dominante.

1.1.1. ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER.

El cáncer se caracteriza por un crecimiento excesivo y descontrolado de un grupo de células que invaden y dañan tejidos y órganos.

El cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: **el aumento de la proliferación de un grupo de células formando un tumor o neoplasia** y la posterior adquisición por parte de estas células de la **capacidad invasiva** permitiéndoles migrar desde su lugar de origen a otros tejidos u órganos, proceso conocido como metástasis.

Para entender o estudiar la carcinogénesis hay que tener en cuenta su alta complejidad, la cual se refleja en la gran heterogeneidad y variabilidad morfológica y pronóstico de los tumores y el gran número de alteraciones moleculares oncogénicas descritas. Las alteraciones moleculares seguirán aumentando conforme se avance en el conocimiento de nuevas moléculas o nuevas funciones de moléculas ya conocidas, cuya activación o inactivación puedan afectar a los procesos de proliferación y diferenciación celular, en cualquiera de las etapas del ciclo celular. El cáncer se considera una enfermedad genética esporádica, y de forma excepcional hereditaria.

El proceso de formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que forman dicho tumor. Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: en primer lugar, **cambios en la secuencia del ADN** y en segundo lugar, **cambios epigenéticos que afectan a la expresión de genes**, estas

alteraciones genéticas en el cáncer hereditario pueden afectar a genes supresores y a genes de reparación del ADN.

Las **alteraciones a nivel de secuencia** pueden ser deleciones de regiones cromosómicas, que implican *pérdida de genes* que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular, como es el caso de los genes supresores de tumores. *Mutaciones génicas* que pueden activar o inactivar distintas proteínas. *Amplificaciones génicas* que conllevan la sobreexpresión de genes específicos. E incluso, *pérdidas y ganancias de cromosomas enteros*, en cuanto a esta forma de alteración.

Las **alteraciones epigenéticas** pueden deberse a *genes reparadores del ADN* que aparecen en algunos casos de cáncer colorrectal hereditario de tipo no polipósico (HNPCC) [2] con mutaciones fundamentalmente en los genes *MSH2* y *MLH1*. Las alteraciones epigenéticas pueden deberse también *al silenciamiento de genes* causado por hipermetilación de las islas CpG localizadas en sus promotores, como es el caso de *p16INK4a*, el gen *MLH1* o el gen *BRCA1*.

Cuando estas alteraciones se encuentran en las células de la línea germinal se transmiten a la descendencia. Este es el caso del cáncer de mama, patología en la que aproximadamente un 5-10% de los afectados son consecuencia de la herencia por vía germinal de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* [3, 4].

También, encontramos alteraciones genéticas que transmiten una predisposición a desarrollar un tipo o varios tipos de tumores, como es el caso de la ataxia telangiectasia, cuya mutación afecta al gen *ATM* [4] que está implicado en los procesos de reparación del ADN, y sus pacientes desarrollan linfomas de tipo no Hodgkin, leucemias linfocíticas agudas, carcinoma de estómago y, además, poseen una alta predisposición para el cáncer de mama. (**Tabla 1**).

Tabla 1. Síndromes de cáncer hereditario más frecuentes.

SINDROME	TUMOR ASOCIADO	GEN IMPLICADO
RETINOBLASTOMA	RETINOBLASTOMA	RB1
HNPCC	COLORRECTAL Y ASOCIADOS	MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2
POLIPOSIS FAMILIAR	COLORRECTAL	APC
S. MAMA / OVARIO	MAMA/OVARIO	BRCA1 / BRCA2

Las causas del cáncer residen en fallos endógenos de procesos celulares y en agentes externos que pueden alterar nuestros genes. Estos agentes externos se pueden dividir en tres grupos: **agentes químicos**, algunos naturales, pero la mayoría producidos por la actividad industrial que causan entre un 80-90% de los casos; **agentes físicos** como radiaciones ionizantes, luz ultravioleta y fibras minerales (asbestos) que constituyen el 5% de los casos; y **los virus** responsables de un 5-10% de los cánceres tales como HPV-16, HPV-18 entre otros.

El crecimiento del cáncer de mama a menudo es regulado por los esteroides sexuales femeninos. La determinación de los receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, diferencian a las pacientes que podrán beneficiarse del tratamiento hormonal.

Los factores que determinan si un cáncer localizado diseminará células en el drenaje linfático o en la circulación general, no se conocen bien todavía; ni tampoco se conocen los factores que deciden si una célula maligna desarrollará una metástasis con éxito, aunque se conoce diversas formas de diseminación local del cáncer de mama como la infiltración directa del parénquima glandular por los conductos mamarios, y a través de los linfáticos de la mama.

Finalmente, tras conocer la evolución del cáncer se utiliza la teoría junto con los factores de riesgo del cáncer de mama y se analizan para determinar el pronóstico, el riesgo y decidir el tratamiento adecuado para cada paciente.

1.1.2. FACTORES DE RIESGO.

Conocer las causas o factores que inician el proceso de desarrollar cáncer, así como el tratamiento adecuado para su curación, son las claves para actuar y prevenir el cáncer de mama en las mujeres.

La edad se ha considerado como factor de riesgo, estando ligado el diagnóstico a edad temprana con características biológicas de mayor agresividad. En general el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta a partir de los 45 años y por tanto es a partir de esta edad cuando más se vigila su posible aparición [5]. Es raro diagnosticar cáncer de mama a mujeres menores de 35 años; aproximadamente el 95% de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama lo son después de cumplir los 40 años, y un 45% son diagnosticadas más allá de los 65 años [6].

El cáncer de mama muestra una gran **influencia hormonal**, siendo este otro factor de riesgo muy presente en estos casos; pues muchas de las situaciones establecidas, como la menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad tardía del primer parto y la obesidad en mujeres posmenopáusicas, suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes por el aumento en el número de ciclos menstruales. Por otra parte la **terapia hormonal sustitutiva** aumenta el riesgo de cáncer de mama en las mujeres tratadas. Los estudios observacionales demuestran que la terapia con estrógenos más progestágenos incrementa el riesgo de cáncer de mama y este efecto desaparece tras abandonar su uso [7, 8]. También, el consumo de **anticonceptivos orales** se ha relacionado con un aumento en el riesgo de padecer cáncer de endometrio, mama, cuello de útero y de hígado, y con una disminución en el cáncer de ovario [9]. Los anticonceptivos orales parecen producir un

leve aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres consumidoras de ACOs durante muchos años, pero parece tener un corto efecto. En un meta análisis publicado se observó que en las consumidoras habituales de ACOs (que contenían estrógenos y progestágenos) existía un riesgo relativo de 1.24. Pero tras 10 años de suspender el consumo no existía diferencia en el riesgo (Riesgo Relativo 1.01) con respecto a las que no habían consumido ACOs.

Diversas exposiciones de riesgo investigadas en la literatura incluyen el **sedentarismo, la exposición precoz de radiaciones ionizantes, el consumo de alcohol, el alto consumo de grasa, el menor consumo de folatos, la exposición a plaguicidas organoclorados, el tabaco y los campos electromagnéticos de muy baja frecuencia** [10]. La distribución de estos factores en relación al **nivel socioeconómico** podría explicar la mayor incidencia observada en las mujeres de clase social más elevada. Determinadas profesiones (profesoras, farmacéuticas, trabajadoras sanitaria, empleadas de la industria química, trabajadoras de telefonía y radio y peluqueras) muestran también una incidencia mayor, aunque es difícil determinar la influencia de factores específicamente ocupacionales [11].

Los **antecedentes familiares** suponen un considerable aumento del riesgo. La historia familiar es uno de los factores de riesgo más importantes a la hora de desarrollar un cáncer de mama. La mayor parte de los cánceres de mama son esporádicos, mientras que alrededor de un 5-10% de los casos se producen en pacientes con una fuerte agregación familiar de cáncer de mama y con varios miembros afectados en las diferentes generaciones.

Las mujeres con historia familiar de cáncer de mama presentan un aumento de riesgo de enfermedad. Se ha estimado, que tener un familiar de primer grado afecto por cáncer de mama aumenta un 13.3% el riesgo y tener dos familiares de primer grado lo aumenta un 21.1%. Se estima que el 5-10% de los cánceres de mama son debidos a mutaciones en genes de alta penetrancia, de las cuales el 20-25% ocurre en BRCA 1 y 2, localizados en los cromosomas 17 y 13 respectivamente, con una frecuencia de 1.2 por 1000 mujeres. [7].

En algunos estudios epidemiológicos en población general parece que la **densidad de la mama medida en las mamografías** es un factor de riesgo para padecer cáncer de mama. Mujeres con una densidad mamográfica mayor o igual que el 75% tienen un riesgo de cáncer de mama de cuatro hasta seis veces mayor que el riesgo entre las mujeres con tejido poco denso o ninguno [12]. La densidad aumentada se asocia con un riesgo creciente del cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, con el riesgo persiste de padecerlo hasta 10 años después de la primera mamografía [13]. Sin embargo, no se ha demostrado de forma clara que la densidad mamográfica es un factor de riesgo en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama [14].

1.1.3. DETECCIÓN PRECOZ.

Se ha recurrido a la detección precoz como la mejor estrategia para mejorar el pronóstico de esta enfermedad. La mamografía es hoy la técnica más apropiada en la población general para reconocer lesiones en una fase inicial, lo que puede incrementar la tasa de diagnósticos en estadios localizados.

Existen dos tipos principales de mamografía: la mamografía convencional o **analógica** y la mamografía **digital**. Ambos tipos de mamografía se realizan mediante la misma técnica. La diferencia está en las imágenes que se obtienen: radiografías fotográficas o archivos digitales que se almacenan directamente en el ordenador.

En la mamografía convencional las imágenes están en blanco y negro sobre las hojas de película. En una mamografía digital las imágenes se almacenan directamente en el ordenador. Esto permite visualizar las imágenes en la pantalla del ordenador y agrandar o resaltar zonas específicas. Si se detecta alguna zona sospechosa, los médicos pueden utilizar el ordenador para analizarla con mayor detenimiento. Las imágenes también pueden transferirse electrónicamente desde una ubicación a otra.

Muchos estudios han mostrado que las mamografías convencionales y digitales son igualmente precisas a la hora de detectar cáncer de mama. Según un estudio realizado en México, la calidad de la imagen en el sistema analógico con un programa de control de calidad, fue igual o superior a los sistemas digitales sin programa de control de calidad.

Un estudio realizado en Estados Unidos [15], llegó a la conclusión que la mamografía digital facilita la detección del cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, mujeres con pechos muy densos o de densidad heterogénea y mujeres con menopausia o cercanas a ella. También se obtuvo que, la precisión diagnóstica del soporte analógico y del digital son similares si se tiene en cuenta la muestra total; pero, no obstante, ninguna de las dos técnicas fue capaz de detectar el 100% de los cánceres. Por lo que el resultado único de cualquiera de los dos tipos de mamografías no es suficiente para el diagnóstico de un cáncer, por lo que es imprescindible la realización de pruebas complementarias para establecer el diagnóstico definitivo.

La efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía ha sido muy estudiada. Los diversos ensayos controlados y aleatorizados realizados en varios países que incluyeron a más de 500.000 mujeres, han permitido demostrar una reducción de la mortalidad de entre un 20% y un 35%. Siendo las variables estudiadas la edad, los años de seguimiento o control, el número de mujeres y la periodicidad de la mamografía. Las mujeres que más se benefician del cribado mamográfico son las mayores de 50 años, siendo menor cuanto más jóvenes [16-18].

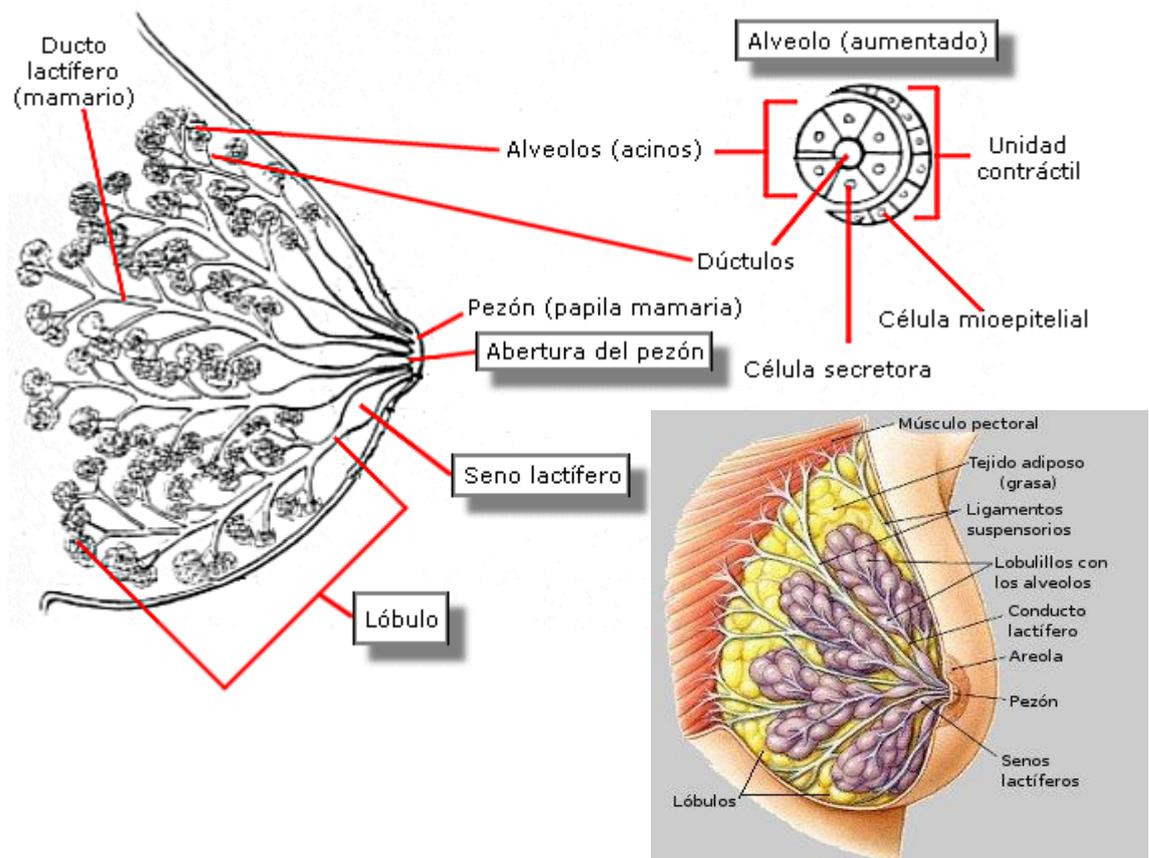
Respecto a otros métodos, como la autoexploración mamaria, se ha utilizado como complementaria a la mamografía y nunca como única prueba, debido a su baja sensibilidad [19].

Hoy en día, en la Comunidad Valenciana y dentro del plan de prevención del cáncer de mama se recomienda en la población general, la realización de mamografía cada dos años a partir de los 45 años hasta los 69 años.

1.1.4. DENSIDAD DE LA MAMOGRAFIA.

La glándula mamaria consiste en un disco cónico de tejido glandular y grasa. El tejido glandular está formado por entre 15 y 20 lóbulos unidos por una red de tubos delgados llamados ductos. Cada lóbulo a su vez se subdivide en lóbulos más pequeños (lobulillos) separados por bandas suspensorias fibrosas llamadas ligamentos de Cooper, que conectan la piel con la fascia (tejido conectivo) que cubre los músculos pectorales. Estos lobulillos están formados a su vez por entre diez y cien acinos o alveolos, cada uno con un conducto excretor denominado conducto terminal. Los acinos están estructurados por un conjunto de células secretoras que producen la secreción láctea y conforman una cavidad a la cual vierten dicha secreción. Éstos se encuentran rodeados de células mioepiteliales y capilares sanguíneos que participan activamente en el proceso de secreción y eyección de la leche (**Figura 2**).

Figura 2. Anatomía de la glándula mamaria.

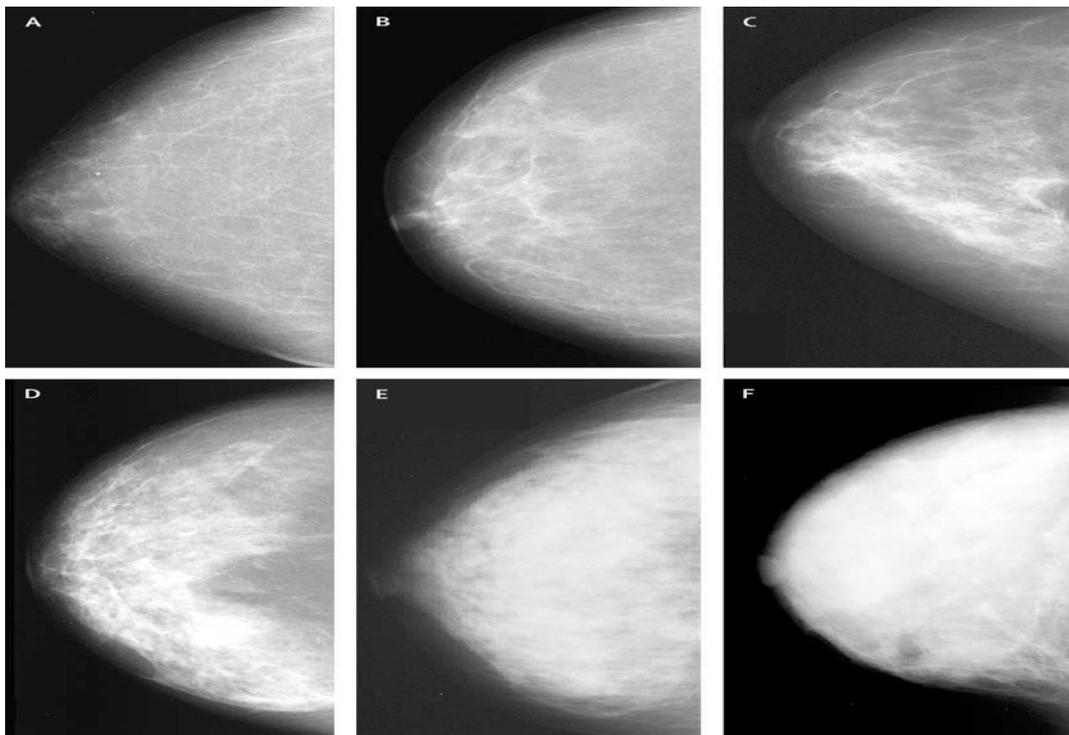


Aunque la exploración del tejido mamario mediante radiología se realiza desde hace más de 70 años, la mamografía tal y como la conocemos actualmente, existe sólo desde el año 1969, cuando aparecieron los primeros dispositivos específicos para esta prueba.

La mamografía de cribado es una exploración radiológica que utiliza una dosis baja de radiación para detectar cánceres de mama en estadio temprano en mujeres asintomáticas. El resultado positivo en la mamografía de cribado requiere la realización de pruebas de confirmación diagnóstica, consistentes en nuevas pruebas de imagen y biopsia mamaria.

El aspecto radiológico del tejido mamario se diferencia entre las personas debido a las variaciones en composición de los tejidos de las mamas, y las diferencias que se observan en los rayos X (propiedades de la grasa, el epitelio y el estroma). La grasa se ve oscura en una mamografía, mientras que el epitelio y el estroma aparecen claros o blancos, un aspecto al que nos referimos como densidad mamográfica. (**Figura 3**).

Figura 3. Patrones de densidad de las mamas según la escala semi-cuantitativa de Boyd: A) 0% B) <10% C) 10% - 25% D) 25% - 50% E) 50% - 75% F) >75% [20].



Así, cuanto mayor es el componente de grasa, menor es la densidad mamográfica. A la inversa, cuanto más alta es la proporción del epitelio y el estroma mayor es la densidad [21].

El cáncer de mama surge de las células epiteliales y el número, el estado de proliferación de estas células pueden influir tanto en la densidad radiológica de la mama como en la probabilidad de daño genético. Además, el colágeno y la matriz del estroma son productos de las células del estroma que pueden, por sus propiedades mecánicas, facilitar la invasión del tumor [22].

La mamografía puede identificar tumores de tamaño muy pequeño, todavía no palpables en la exploración de la mama, y puede detectar carcinomas ductales in situ (CDIS). Estas características la convierten en una prueba idónea para programas de cribado de cáncer de mama. Además, los patrones de imagen obtenidos mediante mamografía podrían ayudar a definir mejor el riesgo basal de cáncer de mama en las mujeres [20].

Uno de los avances más recientes en la mamografía ha sido la mamografía digital. La mamografía digital o computarizada, es similar a una mamografía estándar o analógica, pero añadiendo un receptor digital que permite convertir la imagen capturada por las radiaciones electromagnéticas (rayos X) en una imagen digital que se recoge en un monitor.

Esto permite introducir mejoras como la magnificación, orientación, brillo y contraste de la imagen, para que el radiólogo pueda ver ciertas áreas con mayor claridad. Hasta la fecha, los estudios realizados para comparar la mamografía estándar con la digital, han mostrado que su validez es similar en términos de detección de cáncer de mama. Además, pequeños estudios sugieren que la mamografía digital puede proporcionar beneficios adicionales tales como la disminución de la dosis de radiación y una mayor sensibilidad para los hallazgos anormales.

Los resultados del Digital Mammography Imaging Screening Trial (DMIST) indican que la mamografía convencional y la digital pueden ser complementarias, ya que cada técnica detecta lesiones malignas no visualizadas por la otra [15]. Por otra parte, la mamografía digital puede tener mayor utilidad en mamas densas, por las posibilidades de ajuste de la intensidad de la imagen, mejorando la sensibilidad de la prueba.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la densidad de la mama, medido en las mamografías es un factor de riesgo para padecer cáncer de mama. En el estudio de 1995 [23], los autores identificaron la densidad mamográfica como el indicador más importante relacionado con el cáncer de mama a diferencia de otros factores de riesgo; persistiendo el riesgo en 5 años después del inicio del cribado para los dos grupos de edad estudiados entre 40-49 y 50-59 años.

En un estudio para estimar el grado de relación entre los factores de riesgo y la densidad mamográfica entre los gemelos dicigotos y monocigotos de Estados Unidos y Canadá [24], los autores observaron que la relación de familiares con tejido denso puede aumentar el riesgo en familiares de primer grado explicando un 5% a 8% de agregación familiar; así pues, los genes responsables de la relación familiar con la densidad mamográfica podrían influir en la susceptibilidad de padecer cáncer de mama en la población.

En un estudio realizado en 2004 [25], observaron que los factores que contribuyen a disminuir la sensibilidad de la mamografía en mujeres de 40 a 49 años son la mayor densidad mamaria, la cual incrementa el riesgo de carcinoma de intervalo antes de los 12 meses del cribado inicial, y el rápido crecimiento del tumor asociado a la densidad de la mama, que aumenta la tasa de carcinomas de intervalo en los 24 meses posteriores al cribado.

La terapia hormonal sustitutiva parece inhibir la normal involución del tejido mamario, lo cual incrementa la densidad mamaria y puede disminuir la sensibilidad de la mamografía. Estos efectos han sido comprobados a partir de datos del ECA Women's Health Initiative. El incremento de la densidad en la mamografía fue del 6% anual,

además de multiplicarse por cuatro el riesgo de tener un resultado positivo en la mamografía [26].

En un estudio realizado por Boyd y Cols. del año 2007 [20], realizado en Canadá, indicó que las mujeres con extensa densidad mamográfica presentan un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama 12 meses después del inicio del estudio y en general el riesgo de padecer cáncer de mama persiste durante un periodo prolongado de 8 años después del inicio del cribado.

El problema existente en estos estudios es el escaso número de población estudiada, esto puede ser la causa del resultado de los mismos.

La densidad mamográfica puede ser un factor de riesgo a tener en cuenta en la realización de mamografías para el diagnóstico de cáncer de mama. Estudiar la densidad mamográfica puede ayudar a diferenciar el porcentaje de densidad y por lo tanto un posible factor de riesgo en estas pacientes.

1.1.5. TIPOS HISTOLÓGICOS

Existen muchas clasificaciones anatomo-patológicas. La más utilizada es la presentada por la Organización Mundial de la Salud. La mayor parte de las neoplasias de la mama se originan en el epitelio de los conductos galactóforos (carcinoma ductales) y los restantes se forman en estructuras de los lobulillos mamarios (carcinomas lobulillares). Ambos grupos presentan variedades infiltrantes y no infiltrantes. Los tipos de neoplasia mamaria son:

- **Cáncer de mama no invasivo:**
 - Cáncer de mama ductal in situ: Se origina en células de las paredes de los conductos mamarios. Es un cáncer muy localizado que no se ha extendido a otras zonas ni ha producido metástasis. Se le considera

enfermedad “pre maligna” y se puede extirpar fácilmente. Representa aproximadamente entre el 10 y el 20% de los casos.

- Carcinoma lobular in situ: Se origina en las glándulas mamarias (o lóbulos). No se considera un verdadero cáncer ya que en principio es benigno, aunque aumenta el riesgo de desarrollar cáncer en el futuro. Es poco frecuente, representando entre el 1 y el 5% de los casos diagnosticados

- **Cáncer de mama invasivo:**
 - Carcinoma ductal infiltrante o invasivo: Se inicia en el conducto mamario pero logra atravesarlo y pasa al tejido adiposo de la mama desde donde puede extenderse a otras partes del cuerpo. Es el tipo más frecuente, siendo el diagnosticado en aproximadamente el 80% de los casos.
 - Carcinoma lobular infiltrante o invasivo: Representa entre el 10 y el 15 % de los carcinomas diagnosticados. En general está compuesto de pequeñas células uniformes que invaden el tejido parenquimatoso estructurándose en una sola fila y de forma concéntrica alrededor de los ductos. Comienza en las glándulas mamarias pero se puede extender y destruir a otros tejidos del cuerpo. Es difícil detectarlo con mamografías.

- **Carcinoma inflamatorio:**

Se caracteriza clínicamente por edema de la piel de la mama, enrojecimiento, calor e induración del tejido subyacente. Suele tener peor pronóstico.

1.1.6. PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los factores pronósticos estratifican criterios para comparar distintos tratamientos y conocer su evolución a lo largo del tiempo.

Varios parámetros influyen en el pronóstico de la enfermedad, algunos con mayor intensidad. Los factores más importantes son: la historia familiar, la edad en el diagnóstico, el tamaño del tumor, la afectación ganglionar axilar, tipo histológico, grado histológico, la sobre-expresión de proto-oncogén Her-2 y los receptores hormonales.

En las últimas décadas, la mortalidad ha disminuido. La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años, anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4%, siendo a los 5 años del diagnóstico un 82,8% en nuestro país [27, 28]. El aumento en la supervivencia se debe al cribado mediante la mamografía, que detecta tumores en estadios localizados y permite un tratamiento curativo.

El tratamiento de cáncer de mama normalmente es abordado mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia, y hormonoterapia. La correcta elección de un determinado tratamiento viene indicada por las características tumorales y el estado del paciente.

En general, **para tumores sin metástasis y localizados**, se utiliza la cirugía, mediante tumorectomía o mastectomía. En estos casos, la cirugía suele ir acompañada de un tratamiento de quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia adyuvante para disminuir el riesgo de desarrollar recurrencias locorregionales y a distancia.

Cuando la enfermedad **es metástasica**, el tratamiento de la enfermedad tiene fines paliativos. El tratamiento tiene por objeto mejorar la calidad de vida y prolongarla.

En este tipo de pacientes la media de supervivencia es baja, aunque algunas mujeres pueden sobrevivir durante mucho tiempo. El tratamiento para el cáncer metastásico suele comprender la quimioterapia, la hormonoterapia o ambas. La radioterapia y/o la cirugía sólo se utilizan en casos muy concretos dentro de este grupo de pacientes, por ejemplo ante una metástasis dolorosa, o ante problemas locales de dolor o hemorragia en la mama.

1.2. CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO.

La mayoría de los cánceres de mama son esporádicos, es decir, se generan por diversos cambios genéticos relacionados con la proliferación a nivel de las células somáticas, provocando una división celular descontrolada.

Sin embargo, un 5%-10% se considera hereditario, apareciendo una predisposición al cáncer [29, 30]. La mutación aparece a nivel de un gen que se hereda y confiere un mayor riesgo de padecer la enfermedad, pues está presente en todas las células del paciente.

En general, una de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida, pero en algunas familias el número de afectados es mayor. El síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario se caracteriza por la presencia de varios casos de cáncer de mama, o casos de cáncer de mama y ovario en una misma familia.

Históricamente, el cáncer de mama/ovario hereditario, se reconoció en familias con un modelo hereditario de transmisión autosómica dominante, a principios de 1970.

En los años 90 se detectaron las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 que confieren un elevado riesgo de cáncer de mama y ovario. Estos genes actúan como “genes supresores” de un antioncogen; en estos casos se necesita la supresión de dos alelos para que tenga lugar la aparición de la neoplasia. Esta teoría se deriva de las observaciones de Knudson en 1971 [31], sobre el estudio del retinoblastoma familiar y esporádico, y el análisis de la edad, esto le permitió proponer la “teoría de los dos hitos” que son necesarios para el desarrollo del retinoblastoma.

En individuos con la forma heredada, Knudson, en su **primer hito** propuso que la presencia de la mutación en la línea germinal, se encuentra en todas las células del cuerpo. Esta teoría, sería aplicable al cáncer de mama/ovario hereditario, y explicaría su aparición a edad más precoz. En el **segundo hito**, propuso que sería necesaria una segunda mutación somática en los dos alelos para producir la formación de un tumor,

(Pérdida del alelo sano para desarrollar la neoplasia), esta segunda mutación sería adquirida a lo largo de los años y explicaría la aparición de la enfermedad en la población general.

El aislamiento de estos genes se realizó gracias a estudios epidemiológicos que demostraron la predisposición genética al cáncer de mama. En 1990 se aisló el primer gen de susceptibilidad a esta enfermedad, analizando el ligamento de familias con múltiples casos de cáncer de mama [32].

El gen denominado BReast CAncer gen 1 o conocido como *BRCA1* se localizó en el cromosoma 17q12-q21 y fue clonado en 1994 [33]. Además parecía estar relacionado con el cáncer de ovario. *BRCA1* no sólo no explicaba la totalidad de los cánceres hereditarios [34], sino que, además, en un grupo de cánceres congénitos en los cuales aparecían casos de varones afectados no parecía encontrarse un ligamiento a este loci [35]. Por lo que se pensaba en la posibilidad de otros genes que estuviesen relacionados con esta patología. Usando familias que no presentaban ligamiento a *BRCA1* y con miembros varones con cáncer de mama, se localizó el BReast CAncer gen 2 (*BRCA2*) en el cromosoma 13q12-q13 en 1994 [4].

Aunque en un principio estos dos genes explicaban la mayor parte de los casos de cáncer hereditario [3, 4, 36], aún quedan muchos casos que no pueden ser explicados por alteraciones a nivel de *BRCA1* y *BRCA2* [37-40].

Hay otros genes relacionados con el cáncer de mama; como por ejemplo el gen PTEN en el síndrome de Cowden [41] o el gen p53 en el síndrome de Li-Fraumeni [42-44]. Estos genes se caracterizan por tener herencia autosómica dominante, alta penetrancia y baja frecuencia. (**Tabla 2**).

Tabla 2. Síndromes de cáncer hereditario que pueden desarrollar cáncer de mama.

SINDROME	TUMOR ASOCIADO	GEN IMPLICADO
S. COWDEN	MAMA Y TIROIDES	PTEN
S. LI-FRAUMENI	SARCOMA, MAMA	P53
BRCA1	MAMA Y OVARIO	BRCA1
BRCA2	MAMA Y OVARIO	BRCA2

Las mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2* no están solamente asociados con un aumento del riesgo del cáncer de mama, sino que también incrementan la susceptibilidad a cánceres de ovario, próstata, páncreas, y mama en hombres [45, 46].

En los estudios iniciales se observaron mutaciones en *BRCA1* en el 50% de las familias con cáncer de mama hereditario y en el 75% de las familias con cáncer de mama y ovario. Las mutaciones en *BRCA2* aparecían en el 15-30% de familias con cáncer de mama y en una proporción desconocida de familias con cáncer de mama y ovario. Múltiples estudios posteriores con una selección de las familias menos sesgadas de muy alto riesgo observaron una menor frecuencia de mutaciones.

El mayor estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en familias españolas incluyó a más de 400 familias y 200 pacientes sin antecedentes familiares [47].

El porcentaje mayor de mutaciones apareció en familias con 3 o más casos de cáncer de mama o de ovario, oscilando entre 50-70%, según del número de afectados. La presencia de cáncer de ovario fue un indicador de probabilidad de mutación heredada, incluso en familias con pocas mujeres afectas.

La proporción de mutaciones fue menor en familias sólo con neoplasias de mama, aunque aumentaba con el número de casos, 10% en familias con 2 casos y 17% en familias con 3 o más casos. Un alto porcentaje de familias con cáncer de mama masculino presentó mutaciones en *BRCA2* (59%).

En las mujeres con cáncer de mama y sin antecedentes familiares, el porcentaje de mutaciones fue inferior al 5%, en concordancia con los resultados obtenidos en otros estudios realizados en mujeres diagnosticadas antes de los 35-45 años, en las que el porcentaje de portadoras de mutación es cercano al 10% o inferior.

Estos resultados no difieren de los de otros países, aunque el porcentaje global parece algo más bajo. Existe una cierta especificidad poblacional, puesto que casi la mitad de las mutaciones halladas no se habían descrito con anterioridad o solamente en familias españolas.

A pesar del extenso estudio, no se detectaron mutaciones en más de la mitad de las familias con riesgo alto o moderado. Estos resultados concuerdan con estimaciones epidemiológicas que sugieren que la mayoría de agregaciones familiares de cáncer de mama está causada por otros múltiples genes de susceptibilidad y de baja penetrancia, cada uno de los cuales contribuye con una parte del riesgo total. (**Tabla 3**).

Tabla 3. Genes relacionados con el cáncer de mama hereditario

GENES	PROPORCION AL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (%)
BRCA1	20-40%
BRCA2	10-30%
p53	<1%
PTEN	<1%
Genes desconocidos	30-70%

Un estudio específico realizado en la Comunidad Valenciana [48], ha revelado que el espectro mutacional de cada área geográfica de nuestro país presenta sus peculiaridades; pues detectó nuevas mutaciones en BRCA1 y BRCA2 propias de la población de la Comunidad Valenciana no descritas con anterioridad, pudiéndose incluir

en aquellos múltiples genes de susceptibilidad y de baja penetrancia en la población con mutación.

Los estudios de asociación genética establecieron la predisposición de BRCA1 hacia el cáncer de mama y ovario, estimando un riesgo de cáncer de mama de 55% a los 70 años, y para el cáncer de ovario de un 39% a los 70 años en los portadores de mutación BRCA1. A su vez, las mutaciones de BRCA2 predisponen a un riesgo de cáncer de mama, 47% a los 70 años, pero a un riesgo inferior de cáncer de ovario, del 17% [49].

También existe el riesgo de otros tumores en portadoras de la mutación; las mujeres portadoras del gen BRCA1 presentan además de un riesgo elevado de cáncer de mama una mayor disposición al cáncer de ovario (porcentajes analizados anteriormente) y confiere un riesgo elevado a padecer cáncer de colon, próstata [50, 51], páncreas, endometrio y cérvix, según un estudio del Breast Cancer Linkage Consortium [45].

Y las mujeres portadora del gen BRCA2 están más relacionadas con el cáncer de mama y menos con el cáncer de ovario, aumentando el riesgo de otros tumores como próstata, carcinoma laríngeo [3, 50], páncreas, vesícula biliar y conductos biliares, estomago, melanoma maligno y cáncer de mama en varones [45, 52, 53].

Debido al alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama y de ovario de estas mujeres con mutación en los genes BRCA1/2, , la Sociedad de Oncología Médica Americana recomienda a estas pacientes, empezar el cribado mediante la exploración mamaria realizada por un experto desde los 25 años, RNM mamaria desde los 25 años y mamografía desde los 30-35 años. Esta última técnica se recomienda a esta edad y no desde los 25 años para intentar disminuir la radiación de la mamografía desde una edad tan temprana en estas mujeres. Este mismo seguimiento es el recomendado en la Comunidad Valenciana.

Debido al alto riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1/2 (entre un 47-55%) la cirugía profiláctica es una técnica aconsejada

ya que disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 90% según la técnica quirúrgica realizada. En estas mujeres debido al riesgo de cáncer de ovario (entre 17 y 39%) la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica también está indicada como se puede ver en las diferentes guías nacionales e internacionales [54].

La operación más común para reducir el riesgo de cáncer de mama es la mastectomía bilateral profiláctica. Esta intervención puede incluir extirpar completamente ambas mamas e incluso los pezones (mastectomía total), o puede incluir extirpar todo el tejido de la mama que sea posible dejando intactos los pezones (mastectomía subcutánea o conservadora del pezón).

La mastectomía subcutánea conserva el pezón, permite que las mamas se vean más naturales y facilita la de reconstrucción estética. Sin embargo, la mastectomía total proporciona la mayor reducción del riesgo de cáncer de mama porque extirpa más tejido que una mastectomía subcutánea, pudiéndose desarrollar cáncer de mama en un futuro [54].

La mastectomía bilateral profiláctica puede reduce el riesgo de cáncer de mama en un 95% de las mujeres que tienen una mutación en los genes BRCA1/2 y hasta 90% en mujeres que tienen antecedentes familiares de cáncer de mama [55].

La mastectomía bilateral profiláctica tiene posibles complicaciones o perjuicios, es una intervención irreversible y puede causar hemorragias o infecciones. También puede afectar el bienestar psicológico de una mujer debido a los cambios en la imagen corporal y a la pérdida de funciones normales de la mama. Aunque la mayoría de las mujeres que eligen hacerse esta operación están satisfechas con su decisión, pueden experimentar ansiedad y preocupación acerca de su imagen corporal [56, 57]. Los efectos secundarios psicológicos más comunes son las dificultades con la apariencia del cuerpo, con su sentido de femineidad y con sus relaciones sexuales [57].

Los factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación en los genes BRCA1/2 no están claramente establecidos, ya que el riesgo fundamental es debido a la presencia de la mutación.

No están claros el resto de factores de riesgo como pueden ser el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva, el uso de anticonceptivos orales, el tener hijos o la edad del primer hijo entre otros.

Respecto a la densidad mamográfica que parece que en la población general puede ser un factor de riesgo de cáncer de mama, en esta población con mutación en los genes BRCA1/2, esta asociación no está tan clara.

1.3. UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO

En el año 2005 se puso en marcha el Programa de Consejo Genético en Cáncer de la Comunidad Valenciana. Este programa está regulado por la Orden de 3 de marzo de 2005 de la Conselleria de Sanitat (DOGV-Núm.4.969, 18/3/2005).

La estructuración del Programa de Consejo Genético en Cáncer se organiza en diversos ámbitos con diferentes objetivos:

1. Grupo de asesoramiento en cáncer hereditario, para asesorar a la Conselleria de Sanidad en esta materia.
2. Unidades de Consejo Genético como unidades de gestión clínica dentro de los servicios de oncología médica de los hospitales.
3. Laboratorios que efectúan los estudios genéticos.
4. Los biobancos oncológicos, que garantizan la disponibilidad de las muestras biológicas de origen humano en condiciones idóneas para desarrollar los análisis genéticos.
5. Organización por niveles asistenciales: atención primaria y atención especializada, cuya función es la identificación de los casos y el seguimiento clínico después de la valoración de la Unidad de Consejo Genético identificando el bajo, medio y alto riesgo.

Este programa va dirigido a aquellas personas que tengan varios casos de cáncer mama/ovario entre sus familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos), o algún familiar que haya presentado cáncer de mama/ovario a una edad más temprana de lo habitual.

En general, la Unidad de Consejo Genético tiene como objetivo identificar aquellas personas y familias en las que uno de los factores de riesgo para la aparición del cáncer es el hereditario, para poder aplicar medidas preventivas encaminadas a evitar la aparición de la enfermedad o diagnosticarla precozmente en los miembros sanos de la familia, así como ofrecer asesoramiento genético y apoyo clínico y psicológico a pacientes y familiares de primer grado. Reduciendo a su vez, la incidencia y mortalidad por cáncer en aquellas personas.

Respecto al cáncer de mama, en casos que justifican remitir a una Unidad de Consejo Genético, debido a la alta probabilidad de detectar una mutación en los genes BRCA1/2, se basan en los siguientes criterios:

- **Familias con un único caso de cáncer de mama** (criterios para su estudio genético):
 - Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, o
 - Cáncer de mama primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores)
 - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente.

- **Familias con dos casos en familiares de primer grado** (criterios para su estudio genético):
 - Dos casos de cáncer de mama o cáncer de mama bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años,
 - Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad),
 - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad),
 - Un caso de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario en mujer (independientemente de la edad).

- **Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado.**

La Unidad de Consejo Genético en cáncer de mama/ovario sigue un **proceso o circuito** dividido en varias fases:

La **primera fase** es la recogida de los antecedentes personales y familiares para comprobar si se cumplen los criterios indicados anteriormente para su estudio (cáncer de mama o de ovario), con estos datos se realiza un árbol genealógico, si es posible comprendiendo tres generaciones consecutivas, incluyendo todos los datos familiares, sanos y afectados, edad al diagnóstico del cáncer, fecha y causa de muerte (si es posible, se confirma con los informes médicos y anatomopatológicos).

La **segunda fase** consiste en la clasificación de la familia en uno de los tres grupos: familia de bajo riesgo equivalente al de la población general, familia de alto riesgo para padecer cáncer de mama/ovario pero no se identifica un síndrome hereditario definido y familias de alto riesgo para padecer cáncer de mama/ovario con síndrome hereditario definido BRCA1/BRCA2.

La **tercera fase** consiste en la extracción de sangre periférica para el estudio de las mutaciones genéticas y de proporcionar las muestras de tejido tumoral en los casos que se precise para el estudio genético.

Se obtiene el resultado del rastreo pudiendo **ser positivo** para los casos que existe mutación patógena responsable del síndrome BRCA1/BRCA2, **no informativo**, cuando no se detectan mutaciones en los genes responsables del síndrome BRCA1/BRCA2 y aquellos con variantes de efecto clínico desconocido o **significado incierto**.

En el caso de detectar mutación se aconseja el estudio de la mutación en los familiares de primer grado y en algunos casos familiares de segundo grado. Los familiares en los que se detecte la mutación tendrán un riesgo mayor para padecer

cáncer de mama que la población general. En aquellos que no se detecte la mutación se pueden considerar como **verdaderos negativos** y con un riesgo similar, para el cáncer de mama, al de la población general.

La **cuarta fase** consiste en informar del resultado del estudio, el riesgo, alternativas de prevención, tratamiento preventivo y de enviar a su especialista el informe correspondiente, pues el seguimiento clínico se realiza en su hospital de área [58].

1.4. LA ENFERMERÍA Y LA EDUCACIÓN SANITARIA

La integración en 1977 de los estudios de Enfermería en la Universidad¹ supuso un punto de inflexión en la transición de la disciplina enfermera desde una etapa técnica a una profesional. La formación en Enfermería se ha ido adaptando a los cambios producidos en las Ciencias de la Salud, siendo la enfermera competente para desarrollar actividades de gestión, docencia e investigación en la propia disciplina.

El Ministerio de Educación y Ciencia publicó en 2006, las directrices del nuevo título de Grado en Enfermería² en las que se manifiesta que *“los enfermeros son expertos en proporcionar cuidados para satisfacer las necesidades de salud de las personas, las familias y los grupos sociales en las distintas etapas del ciclo vital y en situaciones derivadas de problemas de salud, identificando sus capacidades y estableciendo métodos de ayuda para compensar sus limitaciones, guiarles, apoyarles, enseñarles y promover un entorno favorable a su desarrollo”*. Así pues, el concepto de salud relacionado con la calidad de vida de las personas queda reflejado en los cuidados de enfermería [59].

La enfermera asume la gestión del cuidado, en donde debe aplicar competencias de liderazgo y gestión, estando relacionado directamente con el trabajo en equipo, la toma de decisiones, y la planificación, entre otros elementos [60].

La Ley General de Sanidad Española (LGS) en la que se indican los derechos de los ciudadanos a una atención sanitaria continuada, recoge en el artículo 65.3 que *“se establecerán medidas adecuadas para garantizar la interrelación entre los diferentes niveles asistenciales”* [61]. Este derecho, claramente enmarcado en el ámbito asistencial de la Salud Pública, debe ser abordado en los procesos de enseñanza-aprendizaje de las

¹ Real Decreto 2128/1977, de 23 de julio, sobre integración en la universidad de las escuelas de ayudantes técnicos sanitarios como escuelas universitarias de enfermería. B.O.E. núm. 200. 1977.

² Ficha técnica de propuesta de título universitario de grado según RD 55/2005.

enfermeras (educación sanitaria), dada la necesidad de ofrecer a la población cuidados profesionales integrales, integrados y continuados.

La educación sanitaria es una herramienta imprescindible para el fomento de la salud de la población y el logro de niveles óptimos de salud, aun en ausencia de enfermedad. No solamente aborda la transmisión de la información, sino también el fomento de la motivación, las habilidades personales y autoestima, necesarios para adoptar medidas destinadas a mejorar la salud. Para conseguir una “buena salud” es necesario analizar los problemas de salud prevalentes y sus factores causales.

La educación sanitaria es fundamental para que la población comprenda las bases científicas y la necesidad de los programas de salud pública, para que participe activamente en la toma de decisiones (detección de primeros síntomas, autoexamen y screening) e incluso diagnosticar de forma precoz las enfermedades crónicas, participar en el tratamiento de la enfermedad y entender y seguir las recomendaciones terapéuticas prescritas por los sanitarios.[62]

En la actualidad con la educación sanitaria se pretende lograr, que los individuos modifiquen los comportamientos insanos (prevención primaria) con el fin de reducir los factores de riesgo de las enfermedades o incluso mejorar el pronóstico de la enfermedad (prevención secundaria).

El profesional de enfermería debe de actuar como agente de educación sanitaria para el cáncer de mama en mujeres con mutación en los genes BRCA1/2, pues el 5% al 10% de los diagnósticos se consideran hereditarios. Para ello, es importante que enfermería investigue sobre el tema, conozca qué factores de riesgo están relacionados con la enfermedad, realice un seguimiento continuo a la población, identifique a los pacientes, el ambiente que les rodea y sus familiares para que la colaboración y la información sea estrecha.

La educación para la salud en este tema, supone alcanzar un nivel de conocimientos, habilidades personales y confianza que permitan adoptar medidas que

mejoren la salud personal y de la comunidad, por ejemplo enseñar a la población una correcta autoexploración mamaria o participar en el plan de prevención del cáncer de mama de la Comunidad Valenciana a partir de los 45 años (prevención primaria).

En el caso concreto de mujeres con mutación en los genes BRCA1/2, es importante buscar factores que puedan influir en el desarrollo del cáncer de mama y ayudar a cambiar el estilo de vida inadecuado y las condiciones personales de vida que pudieran mejorar el pronóstico de la enfermedad (prevención secundaria).

La relación de conocimientos clínicos y comunitarios permite la formación en competencias específicas y transversales (trabajo en equipo, liderazgo, toma de decisiones, capacidad crítica y autocrítica) adaptándonos a la realidad asistencial.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Aproximadamente un 5- 10% de todos los cánceres de mama son de tipo hereditario. El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida en mujeres con mutación BRCA1 es aproximadamente del 60% y en mujeres con mutación en BRCA2 del 50%. Por lo tanto, ser portador de la mutación en los genes BRCA1/2 confieren un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida.

Hoy en día, debido a este aumento del riesgo de cáncer de mama, se recomiendan diversas medidas de seguimiento como son las mamografías y resonancias magnéticas de la mama que permiten la mayor parte de veces un diagnóstico precoz; por el elevado riesgo de cáncer de mama también se recomienda la realización de mastectomía bilateral profiláctica para que no se desarrolle el cáncer, con los problemas físicos y psicológicos que puede conllevar. En un 40% de las mujeres con mutación en BRCA1 y en el 50% de las mujeres con mutación en BRCA2 esta medida no es necesaria, pero actualmente no sabemos qué mujeres son las que van a desarrollar cáncer de mama.

Hay estudios epidemiológicos que han demostrado que la alta densidad de la mama, medido en las mamografías es un factor de riesgo para padecer cáncer de mama en la población general. Mujeres con un aumento de la densidad mamográfica mayor o igual del 75% tienen un riesgo de cuatro a seis veces mayor de desarrollar cáncer de mama que las mujeres con tejido poco denso. Este riesgo se ha observado tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas, y este riesgo persiste hasta 10 años después de la realización de la primera mamografía.

Sin embargo, no se ha demostrado de forma clara que la densidad mamográfica sea un factor de riesgo en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y mutación en los genes BRCA1/2.

La hipótesis de este trabajo es, que la densidad mamográfica aumentada podría ser factor de riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutaciones en línea germinal de los genes BRCA1 y BRCA2, independientemente de otros factores hormonales.

Si la hipótesis se confirma podría ayudar a conocer qué mujeres con mutación en los genes BRCA1/2 tendrían mayor riesgo de cáncer de mama y así poder decidir de forma más segura la necesidad de una intervención quirúrgica mediante mastectomía bilateral profiláctica.

2.2. OBJETIVOS

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar la relación entre la densidad mamográfica y su papel como factor de riesgo de desarrollo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1/2.
2. Determinar si el riesgo relativo asociado a la densidad mamográfica es diferente en las mujeres con mutación en BRCA1 del de las mujeres con mutación en BRCA2.
3. Establecer y contrastar posibles variables como factores de riesgo para padecer cáncer de mama en las mujeres portadoras de BRCA1/2.
4. Correlacionar el patrón de densidad mamográfica con variables clínicas posiblemente relacionadas: peso, talla, IMC, estado menopáusico, edad de la realización de la mamografía, edad al primer hijo, toma de anticonceptivos orales, tratamiento hormonal preventivo y tratamiento hormonal sustitutivo.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. MATERIAL

Se realizó un estudio observacional, de carácter descriptivo con abordaje retrospectivo, de casos y controles, desarrollado en la Unidad de Consejo Genético del hospital Clínico Universitario de Valencia. En esta Unidad se identifican mujeres con alto riesgo de cáncer hereditario de mama y se realiza el estudio de los genes BRCA1/2 mediante secuenciación directa y estudio de grande reordenamientos.

3.1.1. Ámbito y sujetos de estudio.

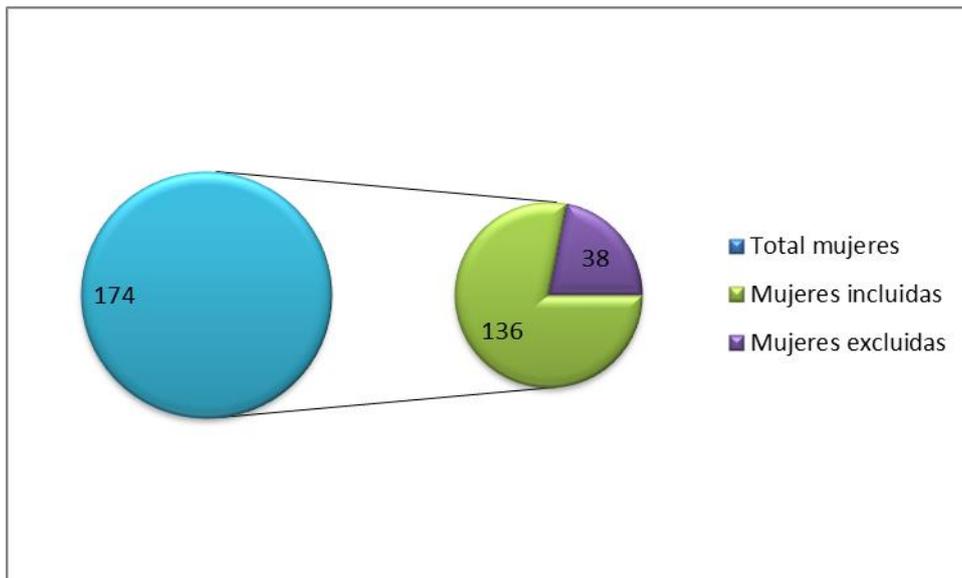
Las mujeres incluidas en el estudio son aquellas en las que el estudio genético se realizó desde el año 2005 hasta el año 2011. En este periodo se estudiaron 864 mujeres que cumplían criterios para el estudio de los genes BRCA1/2. Y de estas mujeres, se detectó la mutación en los genes BRCA1/2 en un total de 153 mujeres (17%). Para obtener los controles, se seleccionaron a aquellas familiares en las que se había podido estudiar a más de un miembro sin mutación, con cáncer de mama y sin cáncer de mama.

El número total de mujeres incluido en este estudio se tuvo que limitar al periodo de contratación del radiólogo especialista de la beca (enero 2010 a diciembre 2012).

En este estudio se incluyeron a 174 mujeres de familias con predisposición hereditaria a cáncer de mama. Las participantes eran mujeres de familias en las que se detectó mutación en los genes BRCA1/2 sanas o con diagnóstico de cáncer de mama/ovario, y mujeres de estas familias en las que no se detectó la mutación en BRCA1/2 (verdadero negativo para dicha mutación), cuyo riesgo de padecer cáncer de mama es similar al de la población general.

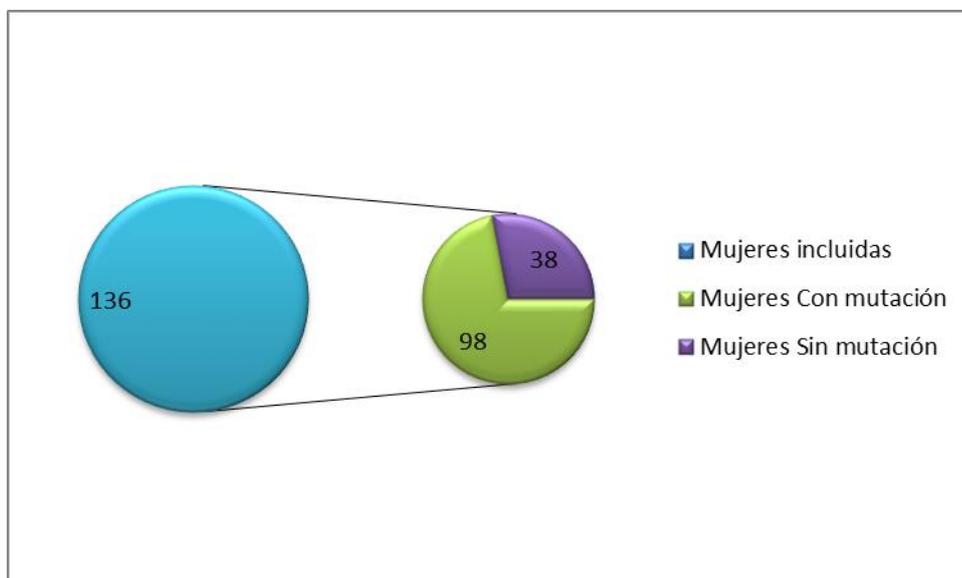
De las 174 mujeres iniciales que participaron en el estudio, se excluyeron 38 mujeres por diversos motivos: no localizar la mamografía, no tener mamografía hecha o la mamografía no cumplía las características técnicas que requería, participando finalmente 136 pacientes. (**Figura 4**).

Figura 4. Distribución de las mujeres participantes.



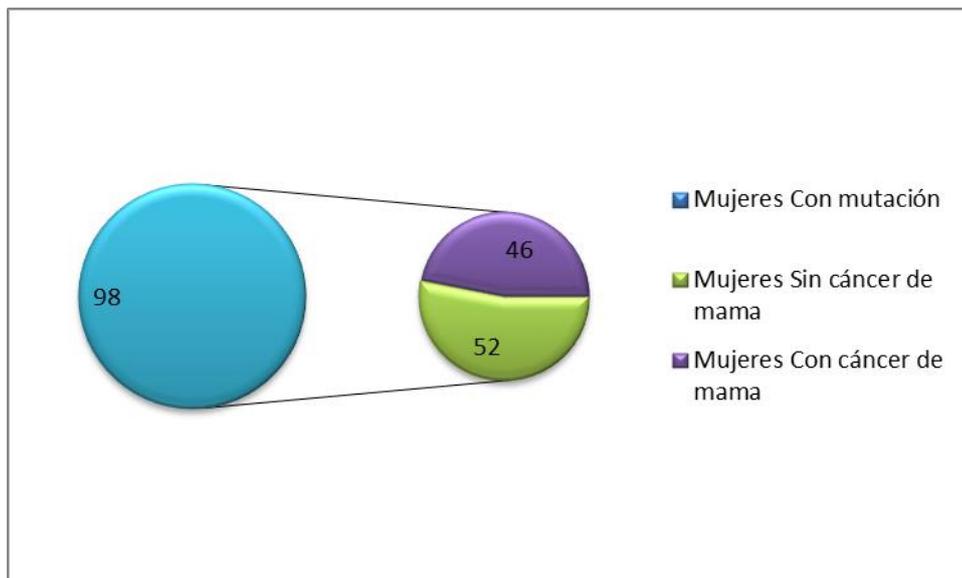
De las 136 mujeres, participaron 98 mujeres portadoras de mutación BRCA1/2 y 38 mujeres no presentan mutación BRCA1/2. (**Figura 5**).

Figura 5. Distribución de las mujeres incluidas en el estudio.



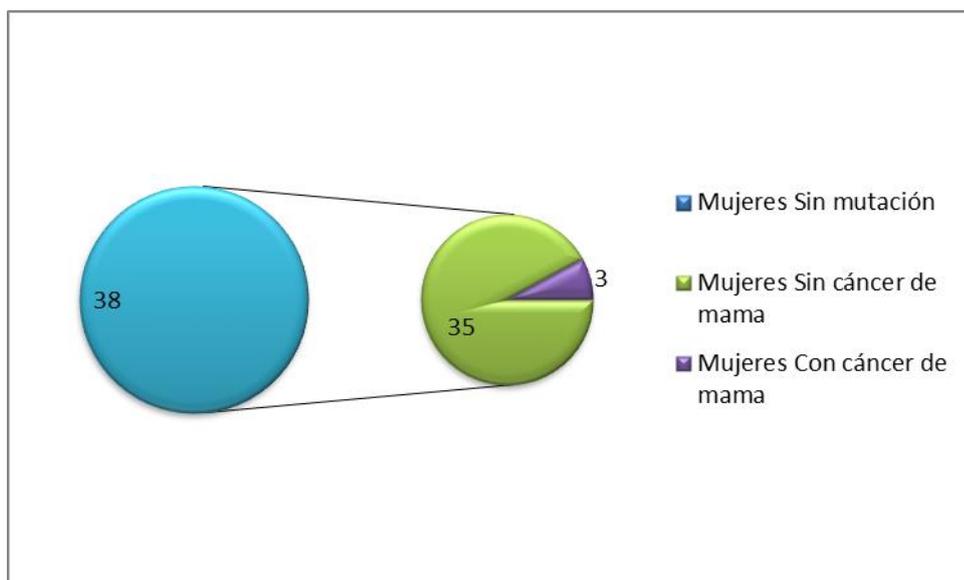
De las 98 mujeres portadoras de la mutación BRCA1/2, 52 mujeres no habían sido diagnosticadas de cáncer de mama y 46 mujeres si habían sido diagnosticadas de cáncer de mama. (**Figura 6**).

Figura 6. Mujeres portadoras de mutación BRCA1/2 con cáncer o sin cáncer de mama.



Y de las 38 mujeres sin mutación BRCA1/2, hay 35 mujeres que no han padecido cáncer de mama y 3 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. (**Figura 7**).

Figura 7. Distribución de las mujeres sin mutación BRCA1/2.



El muestreo del estudio no ha sido aleatorio, sino que la muestra ha sido tomada por su accesibilidad. En un estudio relacionado de casos controles [9], los resultados y las conclusiones en mujeres con similares factores de riesgo que probablemente pueden estar asociados a padecer cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación, presenta un número de muestra similar, ello no invalida los resultados obtenidos.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Recogida de datos.

Se citaron a las mujeres participantes del estudio en la consulta de la Unidad de Consejo Genético, desde enero de 2011 a marzo de 2012. Se les informó del objetivo del estudio y se realizó una entrevista para recoger la información necesaria: datos epidemiológicos, obtención de la mamografía que se obtuvo de la historia clínica y las características histológicas y el tratamiento recibido en caso de diagnóstico de cáncer de mama y la firma del consentimiento informado. (Ver **Anexo I**).

En la base de datos diseñada para el estudio se recogen unas variables clínicas y socio-demográficas:

- 1) Código identificador de la familia.
- 2) Fecha de nacimiento.
- 3) Fecha de realización de la mamografía (para determinar la edad a la que se la realizó).
- 4) Peso y talla para calcular el Índice de Masa Corporal (IMC).
- 5) Fecha de diagnóstico del cáncer de mama (si procede) y/o de otro tumor.
- 6) Estatus menopáusico: premenopausia, peri-menopausia y postmenopausia.
- 7) Antecedentes de ooforectomía y fecha.
- 8) Tratamiento hormonal preventivo.
- 9) Tratamiento hormonal sustitutivo.

Durante la entrevista se decidió cuál era la mamografía adecuada para el estudio y se buscó en la historia clínica, se solicitó que aportaran las mamografías que tenían en su casa o se solicitó la mamografía en las mujeres sanas, que no se la habían realizado hasta ese momento. Se contemplaron los siguientes parámetros para la elección de la mamografía correcta:

1. Mujeres con cáncer de mama:

a) Mujeres sin ningún tratamiento quirúrgico preventivo para el riesgo de cáncer de mama (ooforectomía) ni hormonal.

- **IDEAL PARA EL ESTUDIO:** Última mamografía disponible realizada entre 1 y 10 años antes del diagnóstico.

- En caso de no estar disponible, se utilizó la realizada en la mama contralateral en el momento del diagnóstico y antes del inicio de cualquier tratamiento no quirúrgico.

- En caso de haber recibido tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, se utilizó la mamografía de la mama contralateral y se recogió el tratamiento previo al tratamiento quirúrgico recibido.

b) Mujeres tratadas anteriormente con ooforectomía preventiva o tratamiento hormonal.

- **IDEAL PARA EL ESTUDIO:** Última mamografía disponible antes de dicho tratamiento.

- Si no estaba disponible, se utilizó la primera mamografía tras dicho tratamiento y se recogió el tratamiento previo.

2. Mujeres portadoras de mutación genética sin cáncer de mama:

- **IDEAL PARA EL ESTUDIO:** Última mamografía disponible antes de la ooforectomía preventiva y/o tratamiento hormonal.

- Si no estaba disponible, se utilizó la primera mamografía tras dicho tratamiento y se recogió el tratamiento previo.

3. Mujeres no portadoras de mutación en BRCA1/2 genética sin cáncer de mama:

a) Mujeres pre-menopáusicas; se utilizó la última mamografía disponible.

b) Mujeres postmenopáusicas; se utilizó la primera mamografía disponible un año después de la menopausia o la de los 50 años.

En el estudio se incluyeron tanto mamografías analógicas como mamografías digitales. En las mamografías digitales se tomó la imagen pre-tomada, dado que proporciona mejores resultados no dependientes del software de procesamiento. La proyección mamográfica de elección fue la craneocaudal y sólo en el caso que no estuviera disponible, la oblicua. La correlación del patrón de densidad en ambas proyecciones (como ya se mencionó en la introducción) es muy alta, superior al 90%.

3.2.2. Lectura de las mamografías.

La lectura del patrón de densidad mamaria se realizó de forma centralizada de acuerdo a la escala semi-cuantitativa de Boyd (ver en el punto 1.1.4. de la introducción) por un radiólogo experto de Valencia. El radiólogo desconocía cualquier información sobre el estatus de portador o diagnóstico de cáncer de mama de la paciente durante la totalidad del desarrollo del estudio.

3.2.3. Análisis estadísticos de los datos.

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizó el programa estadístico SPSS v.15.0, en el que, se introdujeron todas las variables y los factores de riesgos tenidos en cuenta en la entrevista.

Variabes dicotómicas:

- A) Presencia/ ausencia de cáncer de mama.
- B) Presencia/ ausencia de mutación en BRCA1/2.
- C) Tipo de gen mutación: mutación en el gen BRCA1 (tipo 1) versus mutación en el gen BRCA2 (tipo 2).
- D) Toma de anticonceptivos orales: Sí ha tomado o No ha tomado.
- E) Estado menopáusico: Al inicio del estudio se contemplaban tres valores ordenados en la dimensión temporal: antes de la menopausia, durante la menopausia y después de la menopausia. Se optó en los análisis por considerar el

grupo peri-menopáusico dentro del grupo postmenopáusica, debido a que sólo habían dos mujeres peri-menopáusicas. Por lo que resultó dos grupos finalmente, mujeres pre-menopáusica y mujeres postmenopáusicas. Siendo así la variable estado menopáusico una variable dicotómica.

VARIABLES CUANTITATIVAS:

- A) Peso corporal: obtenido en kilogramos (Kg) en el momento de la realización de la mamografía.
- B) Talla corporal: obtenido en centímetros (cm) en el momento de la realización de la mamografía.
- C) Índice de masa corporal (IMC): obtenido según la fórmula conocida:
$$\text{Peso en Kg} / (\text{talla en m}^2)$$
- D) Densidad mamográfica: se clasificó utilizando la escala semi-cuantitativa de Boyd en 6 valores: 0, <10, 10-25, 25-50, 50-75, >75.
- E) Número de partos: número de embarazos a término antes del diagnóstico de cáncer.
- F) Edad al primer hijo: obtenido en años.
- G) Edad de la realización de la mamografía: obtenida en años.
- H) Toma de tratamiento hormonal sustitutivo: Sí ha tomado o No ha tomado.
- I) Toma de tratamiento hormonal preventivo: Sí ha tomado o No ha tomado.

Todas estas variables, según la revisión bibliográfica realizada al respecto, pueden estar asociadas con el desarrollo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1/2.

El análisis estadístico se ha realizado teniendo en cuenta el tipo de variable a analizar y su correspondiente escala de medida. También se ha buscado obtener la mayor potencia estadística posible. Esto significa una mayor capacidad para detectar resultados estadísticamente significativos en el caso de que éstos existiesen.

Los cálculos estadísticos para estudiar la asociación entre variables dicotómicas, donde los *valores* comparados son *número de casos*, se han realizado mediante la

prueba de **chi-cuadrado**. En caso de que el resultado de dicha prueba no es el esperado (incumplimiento de supuestos estadísticos), se ha utilizado en su lugar el **estadístico exacto de Fisher**, en tablas 2x2.

En el caso de que una variable sea nominal y la otra variable sea cuantitativa, el análisis de elección ha sido el **análisis de la varianza (ANOVA)**. Es lo que ha ocurrido cuando se estudia la relación de la densidad mamográfica con el resto de las variables analizadas, donde los *valores* comparados son *medias aritméticas*. Cuando se han combinado varias variables nominales entre sí, actuando como variables independientes, se ha formado un ANOVA factorial (2x3x2). Dentro de los resultados del ANOVA factorial, se ha utilizado la **prueba de Dunnet** para comparar los promedios con el grupo control.

Finalmente, para estudiar la relación entre variables cuantitativas, se utilizó el **coeficiente de correlación lineal de Pearson**. El nivel de significación (*p*) escogido es de 0.05. Se ha procedido a calcular el tamaño del efecto en las correlaciones y en los ANOVA realizados.

Para las variables dicotómicas o cualitativas se ha utilizado métodos no paramétricos, pues estas variables no precisaban de ningún tipo de distribución previa.

Respecto a las técnicas paramétricas utilizadas como el ANOVA, se ha comprobado los supuestos de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra) y homoscedasticidad de la varianzas de error (prueba de Levenne). Todas ellas, siguen la distribución normal, excepto la talla ($p < 0,019$) y la densidad mamográfica ($p < 0,001$); En cuanto al supuesto de homoscedasticidad, se cumple en todos los análisis (prueba de Levenne; $p > 0,55$).

En los casos en el que el resultado no es el esperado (incumplimiento de los supuestos), se han realizado análisis no paramétricos alternativos (anova de Kruskal-Walis) y se ha comprobado que los resultados obtenidos en cuanto al nivel de significación (*p*) estadístico no variaba respecto a los análisis paramétricos.

3.2.4. Almacenamiento de los datos.

Toda la información recogida se analizaba de manera disociada, asignando un código a cada mujer participante que constituiría la única referencia disponible en la base de datos. La Unidad de Consejo Genético del hospital Clínico de Valencia era el único lugar donde se asociaban los datos con los códigos de referencia del estudio y donde se custodiaban los Consentimientos Informados.

El estudio respeta los principios éticos básicos de la investigación con muestras biológicas, y lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y su reglamento, la Ley 41/2002, reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Sanitaria, la Ley 14/1986, General de Sanidad y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

4. RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL.

En la tabla número 4, se describen todas las variables de las mujeres incluidas en el estudio y los resultados del análisis según la prueba chi-cuadrado. El valor de p es el nivel de significación estadística.

Se divide en dos grupos: **mujeres con mutación BRCA1/2** y el otro grupo **mujeres sin mutación BRCA1/2** (verdadero negativo para dicha mutación).

Estos dos grupos se dividen en dos subgrupos cada uno; mujeres con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama ($N= 52$), mujeres con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama ($N= 46$), mujeres sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama ($N= 35$), y mujeres sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama ($N= 3$).

El valor de p indica el estado de significación de cada grupo, de la comparación entre los subgrupos (casos y controles) y con la propia variable. Siendo el nivel de significación (p) escogido de 0.05.

La tabla aporta información concreta de cada uno de los casos según la variable que se contemple: mutación, porcentaje de densidad mamográfica, nulípara, edad al primer hijo, estado menopáusico, tipo de menopausia, tiempo sin menopausia, tipo de imagen mamográfica, edad de la mamografía, IMC, toma de anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, terapia hormonal preventiva y tipo histológico del cáncer de mama; en total son 14 variables examinadas. (**Tabla 4**).

Tabla 4. Características de las mujeres incluidas en el estudio.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Mutación							
	BRCA1	21(40.4%)	18(39.1%)	0.899			N.P
BRCA2	31(59.6%)	28(60.9%)					
Porcentaje de Densidad mamográfica				0.186			0.775
	A 0%	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
	B <10%	7(13.5%)	9(19.5%)		11(31.4%)	0(0.0%)	
	C 10-25%	6(11.5%)	9(19.5%)		9(25.7%)	1(33.3%)	
	D 25-50%	24(46.1%)	13(28.3%)		9(25.7%)	1(33.3%)	
	E 50-75%	12(23.1%)	8(17.4%)		5(14.3%)	1(33.3%)	
F >75%	3(5.8%)	7(15.2%)	1(2.9%)	0(0.0%)			
Nulípara				0.03			1
	Si	22(42.3%)	10(21.7%)		9(25.7%)	1(33.3%)	
	No	30(57.7%)	36(78.3%)		26(74.3%)	2(66.6%)	
Edad del primer hijo(4)				0.56			0.511
	>30	4(7.7%)	8(17.4%)		8(22.9%)	0(0.0%)	
	26-30	14(26.9%)	11(23.9%)		12(34.3%)	2(66.6%)	
	21-25	10(19.2%)	15(32.6%)		5(14.3%)	0(0.0%)	
<=20	2(3.9%)	2(4.4%)	1(2.8%)	0(0.0%)			
Estado Menopáusico(2)				0,7			0.519
	Premenopáusico	45(86.3%)	36(78.3%)		28(80%)	2(66.7%)	
	Postmenopáusico	7(13.5%)	10(21.7%)		7(20%)	1(33.3%)	
Tipo de menopausia(2,3)				0.537			N.P
	Natural	5(9.6%)	9(19.5%)		7(20%)	0(0.0%)	
	Cirugía	2(3.9%)	1(2.2%)		0(0.0%)	1(33.3%)	
Tiempo con menopausia(2,3)				0.547			N.P
	<=5 años	2(3.9%)	1(2.2%)		6(17.1%)	1(33.3%)	
	6-10 años	1(1.9%)	1(2.2%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
	>10 años	4(7.7%)	5(10.8%)		1(2.9%)	0(0.0%)	
	No recuerda	0(0.0%)	3(6.5%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Tipo de imagen mamográfica				0.001			0.229
	Analógica	10(19.2%)	31(67.4%)		10(28.6%)	2(66.6%)	
	Digital	42(80.8%)	15(32.6%)		25(71.4%)	1(33.3%)	
Edad a la mamografía							
	Media	44.1	42	0.067	41.7	43.3	0.778
IMC				0.396			0,257
	<18.5	3(5.8%)	1(2.2%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
	18.5-24.9	30(57.7%)	26(56.5%)		17(48.6%)	3(100%)	
	25-29.9	10(19.2%)	14(30.4%)		10(28.6%)	0(0.0%)	
	30-34.9	4(7.7%)	4(8.7%)		8(22.8%)	0(0.0%)	
>=35	5(9.6%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)			

Resultados y desarrollo argumental

Toma de Anticonceptivos orales	Si	16(30.8%)	21(45.6%)	0.224	16(45.7%)	1(33.3%)	0.55
	No	33(63.5%)	21(45.6%)		10(28.6%)	2(66.6%)	
	No recuerda	3(5.7%)	4(8.7%)		9(25.7%)	0(0.0%)	
Terapia hormonal sustitutiva	Si	0(0.0%)	2(4.3%)	0.218	0(0.0%)	0(0.0%)	N.P.
	No	52(100%)	44(95.7%)		35(100%)	3(100%)	
Terapia hormonal preventiva	Si	0(0.0%)	0(0.0%)	N.P.	0(0.0%)	0(0.0%)	N.P.
	No	52(100%)	46(100%)		35(100%)	3(100%)	
Tipo histológico del cáncer de mama	CDI		38(82.6%)	N.P		2(66.6%)	N.P.
	CLI		2(4.3%)			-	
	CDIS		0(0.0%)			1(33.3%)	
	CLIS		1(2.2%)			0(0.0%)	
	MEDULAR		3(6.5%)			0(0.0%)	
	OTROS		2(4.3%)			0(0.0%)	

- (1) Comparación.
 (2) Durante la mamografía.
 (3) Sólo mujeres postmenopáusicas durante la mamografía.
 (4) Sólo mujeres con hijos.

La variable mutación contempla 2 categorías: mutación en el gen BRCA1 y mutación en el gen BRCA2. Hay 39 mujeres con mutación BRCA1, 21 mujeres (40.4%) no han sido diagnosticadas de cáncer de mama y 18 mujeres (39.1%) han padecido cáncer de mama. Y de las 59 mujeres con mutación BRCA2, 31 mujeres (59.6%) han sido diagnosticadas de cáncer de mama y 28 mujeres (60.9%) no han padecido cáncer de mama. (**Ver tabla 4.1.**).

Según la prueba chi-cuadrado las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres sin cáncer de mama no existe diferencia entre tener la mutación en el gen BRCA1 o en el gen BRCA2. Siendo el valor de $p > 0.899$.

No se puede analizar la relación entre las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparada con las mujeres sin mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama debido a la falta de datos.

Tabla 4.1. Distribución de los casos según la variable mutación.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Mutación							
	BRCA1	21(40.4%)	18(39.1%)	0.899			N.P
BRCA2	31(59.6%)	28(60.9%)					

(1) Comparación.

La variable porcentaje de densidad mamográfica se analizará en el punto 4.1 de resultados y desarrollo argumental.

La variable nulípara contempla dos categorías: nulípara SI, informa de las mujeres sin hijos y nulípara NO, informa de las mujeres con hijos. (Ver tabla 4.2).

Se identifican, 22 mujeres (42.3%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que no tiene hijos, 10 mujeres (21.7%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama que no tienen hijos, 30 mujeres (57.7%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que tienen hijos y 36 mujeres (78.3%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama que tienen hijos.

Entre las mujeres sin mutación BRCA1/2, se identifican 9 mujeres (25.7%) sin cáncer de mama que no tienen hijos, 26 mujeres (74.3%) sin cáncer de mama que tienen hijos, 1 mujer (33.3%) con cáncer de mama que no tiene hijos y finalmente, 2 mujeres (66.6%) con cáncer de mama que tienen hijos.

Según la prueba chi-cuadrado se observa que entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparado con las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama existe una relación con la variable nulípara. El valor de $p < 0.03$.

Los cuatro valores ofrecen datos relevantes. Para que los valores no sean significativos, los porcentajes tendrían que rondar el 25%. Se observa que el mayor

porcentaje son las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama y con hijos (78.3%) y el porcentaje menor son las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama y sin hijos (21.7%). Concluyendo que tener hijos es un factor de riesgo para padecer cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1/2.

Según la prueba de Fisher se observa que las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparado con las mujeres sin mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama no existe una relación con la variable nulípara. El nivel de significación es $p= 1$.

Tabla 4.2. Distribución de los casos según la variable nulípara.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Nulípara	Si	22(42.3%)	10(21.7%)	0.03	9(25.7%)	1(33.3%)	1
	No	30(57.7%)	36(78.3%)		26(74.3%)	2(66.6%)	

(1) Comparación.

La variable edad del primer hijo, se clasifica en 4 categorías: mayores de 30 años, 26-30 años, 21-25 años y menores de 20 años. Teniéndose en cuenta sólo a las mujeres con hijos. (Ver tabla 4.3.)

Hay 4 mujeres (7.7%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que tienen su **primer hijo mayores de 30 años**; 8 mujeres (17.4%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 8 mujeres (22.9%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 14 mujeres (26.9%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que han tenido su **primer hijo en las edades comprendidas entre 26 y 30 años**, 11 mujeres (23.9%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 12 mujeres (34.3%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 2 mujeres (66.6%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 10 mujeres (19.2%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que han tenido su **primer hijo en las edades comprendidas entre 21 y 25 años**, 15 mujeres (32.6%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 5 mujeres (14.3%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Y por último, hay 2 mujeres (3.9%) con mutación BRCA1/2 y sin cancer de mama que han tenido su **primer hijo menor o igual a los 20 años** de edad, 2 mujeres (4.4%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 1 mujer (2.8%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Según la prueba chi-cuadrado no hay diferencias entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama en relación con la variable edad del primer hijo. Siendo el nivel de significación $p > 0.56$.

Las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres sin mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama tampoco tienen relación con la variable edad del primer hijo. El valor de $p = 0.511$.

Tabla 4.3. Distribución de los casos según la variable Edad al primer hijo.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Edad del primer hijo(4)	>30	4(7.7%)	8(17.4%)	0.56	8(22.9%)	0(0.0%)	0.511
	26-30	14(26.9%)	11(23.9%)		12(34.3%)	2(66.6%)	
	21-25	10(19.2%)	15(32.6%)		5(14.3%)	0(0.0%)	
	<=20	2(3.9%)	2(4.4%)		1(2.8%)	0(0.0%)	

(1) Comparación.

(4) Sólo mujeres con hijos.

La variable estado menopáusico contempla 2 categorías, pre-menopáusico y post-menopáusico durante la realización de la mamografía. (Ver tabla 4.4).

Hay 45 mujeres (86.3%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama en **estado pre-menopáusico**, 36 mujeres (78.3%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 28 mujeres (80%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 2 mujeres (66.7%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Y por último, hay 7 mujeres (13.5%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama en **estado post-menopáusico**, 10 mujeres (21.7%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 7 mujeres (20%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 1 mujer (33.3%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Según la prueba chi-cuadrado, no hay diferencia entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama en relación con el estado menopáusico. El valor de significación es $p > 0.7$.

Las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas las mujeres sin mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama tampoco tienen relación con el estado menopáusico. El nivel de significación es $p = 0.519$.

Tabla 4.4. Distribución de los casos según la variable Estado menopáusico.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Estado Menopáusico(2)	Premenopáusico	45(86.3%)	36(78.3%)	0,7	28(80%)	2(66.7%)	0.519
	Postmenopáusico	7(13.5%)	10(21.7%)		7(20%)	1(33.3%)	

(1) Comparación.

(2) Durante la mamografía

La variable tipo de menopausia contempla 2 clasificaciones: la menopausia de forma natural y la menopausia a través de la cirugía; teniéndose en cuenta que el estado menopáusico estudiado es en el momento de la mamografía. (**Ver tabla 4.5**).

Hay 5 mujeres (9.6%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama cuya **menopausia fue de forma natural**, 9 mujeres (19.5%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 7 mujeres (20%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Y por último, hay 2 mujeres (3.9%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama cuya **menopausia fue adquirida a través de la cirugía**, 1 mujer (2.2%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 1 mujer (33.3%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Según la prueba de Fisher, no hay diferencias entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparada con las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama respecto a la relación con la variable tipo de menopausia. El valor de $p= 0.537$.

Las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparada con las mujeres sin mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama no pudo determinarse una relación con la variable tiempo de menopausia por falta de datos en algunos subgrupos.

Tabla 4.5. Distribución de los casos según la variable Tipo de menopausia.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Tipo de menopausia(2,3)	Natural	5(9.6%)	9(19.5%)	0.537	7(20%)	0(0.0%)	N.P
	Cirugía	2(3.9%)	1(2.2%)		0(0.0%)	1(33.3%)	

- (1) Comparación.
 (2) Durante la mamografía.
 (3) Sólo mujeres postmenopáusicas durante la mamografía.

La variable tiempo con menopausia contempla 4 clasificaciones: menor o igual a 5 años, de 6 a 10 años, mayor de 10 años y no recuerda la información; teniéndose en cuenta el tiempo de la menopausia en el momento de la mamografía. (Ver **tabla 4.6.**).

Hay 2 mujeres (3.9%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que tienen un **tiempo con menopausia menor o igual a 5 años**, 1 mujer (2.2%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 6 mujeres (17.1%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 1 mujer (33.3%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 1 mujer (1.9%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que tienen un **tiempo con menopausia entre 6 a 10 años**, 1 mujer (2.2%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 4 mujeres (7.7%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que tienen un **tiempo con menopausia mayor a 10 años**, 5 mujeres (10.8%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 1 mujer (2.9%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Y por último, no hay ninguna mujer con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que **no recuerda el tiempo con la menopausia**, 3 mujeres (6.5%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Según la prueba chi-cuadrado, no hay diferencia entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparada con las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama en relación con la variable tiempo con menopausia. El valor de $p > 0.547$.

Las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparada con las mujeres sin mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama no se pudo analizar una relación con la variable tiempo con menopausia por falta de datos en algunos subgrupos.

Tabla 4.6. Distribución de los casos según la variable Tiempo con menopausia.

Variable	Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2			
	Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)	
Tiempo con menopausia(2,3)	<=5 años	2(3.9%)	1(2.2%)	0.547	6(17.1%)	1(33.3%)	N.P
	6-10 años	1(1.9%)	1(2.2%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
	>10 años	4(7.7%)	5(10.8%)		1(2.9%)	0(0.0%)	
	No recuerda	0(0.0%)	3(6.5%)		0(0.0%)	0(0.0%)	

(1) Comparación.

(2) Durante la mamografía.

(3) Sólo mujeres postmenopáusicas durante la mamografía.

La variable tipo de imagen mamográfica contempla 2 categorías importantes; mamografía analógica y mamografía digital, siendo estas dos técnicas las empleadas para la obtención de la densidad mamográfica. (Ver tabla 4.7).

Las mujeres que se realizaron la **mamografía analógica** eran 10 mujeres (19.2%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama, 31 mujeres (67.4%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 10 mujeres (28.6%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 2 mujeres (66.6%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Y las mujeres que se realizaron la **mamografía digital** eran 42 mujeres (80.8%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama, 15 mujeres (32.6%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 25 mujeres (71.4%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 1 mujer (33.3%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Según la prueba chi- cuadrado, las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama tienen una relación con la variable tipo de imagen mamográfica. El valor de $p < 0.001$. Hay más mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama que se realizaron la mamografía analógica que las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama.

Según la prueba de Fisher, no hay diferencias entre las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama en relación con la variable tipo de imagen mamográfica. El valor de $p = 0.229$.

Tabla 4.7. Distribución de los casos según la variable Tipo de imagen mamográfica.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Tipo de imagen mamográfica	Analógica	10(19.2%)	31(67.4%)	0.001	10(28.6%)	2(66.6%)	0.229
	Digital	42(80.8%)	15(32.6%)		25(71.4%)	1(33.3%)	

(1) Comparación.

La variable edad a la mamografía, informa de la media de edad de las mujeres cuando se realizaron la mamografía. (Ver tabla 4.8).

Las mujeres con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama, la **media de edad** cuando se realizaron la mamografía fue de 44.1 años. Mientras que las mujeres con mutación BRCA1/2 pero con cáncer de mama, la media de edad cuando se realizaron la mamografía fue de 42 años. El valor de $p > 0.067$, no hallándose relación entre ellas.

Y las mujeres sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama, la **media de edad** cuando se realizaron la mamografía fue de 41.7 años. Mientras que las mujeres sin

mutación BRCA1/2 con cáncer de mama, la media de edad cuando se realizaron la mamografía fue de 43.3 años. No se observa relación $p > 0.778$.

Tabla 4.8. Distribución de los casos según la variable Edad a la mamografía.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Edad a la mamografía							
	Media	44.1	42	0.067	41.7	43.3	0.778

(1) Comparación.

La variable IMC, contempla 5 categorías a destacar; menor de 18.4, entre 18.5 - 24.9, entre 25 - 29.9, entre 30 - 34.9 y mayor o igual a 35. (**Ver tabla 4.9**).

Hay 3 mujeres (5.8%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama con un **IMC menor de 18.4**, 1 mujer (2.2%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 30 mujeres (57.7%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama con un **IMC comprendido entre 18.5 - 24.9**, 26 mujeres (56.5%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 17 mujeres (48.6%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 3 mujeres (100%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 10 mujeres (19.2%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama con un **IMC comprendido entre 25 - 29.9**, 14 mujeres (30.4%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 10 mujeres (28.6%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 4 mujeres (7.7%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama con un **IMC comprendido entre 30 - 34.9**, 4 mujeres (8.7%) con mutación BRCA1/2 y con

cáncer de mama, 8 mujeres (22.8%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Y por último, hay 5 mujeres (9.6%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama con un **IMC igual o mayor a 35**, 1 mujer (2.2%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Según la prueba chi- cuadrado, no hay diferencias entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama en relación con la variable IMC. El valor de $p > 0.396$.

Según la prueba de chi-cuadrado, no hay diferencias entre las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama en relación con la variable IMC. El valor de $p > 0.257$.

Tabla 4.9. Distribución de los casos según la variable IMC.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
IMC	<18.5	3(5.8%)	1(2.2%)	0.396	0(0.0%)	0(0.0%)	0,257
	18.5-24.9	30(57.7%)	26(56.5%)		17(48.6%)	3(100%)	
	25-29.9	10(19.2%)	14(30.4%)		10(28.6%)	0(0.0%)	
	30-34.9	4(7.7%)	4(8.7%)		8(22.8%)	0(0.0%)	
	>=35	5(9.6%)	1(2.2%)		0(0.0%)	0(0.0%)	

(1) Comparación.

La variable toma de anticonceptivos orales contempla 3 categorías clasificatorias; sí que ha tomado anticonceptivos orales, no ha tomado anticonceptivos orales y no recuerda este dato. (Ver tabla 4.10).

Hay 16 mujeres (30.8%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que **sí han tomado anticonceptivos orales**, 21 mujeres (45.6%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 16 mujeres (45.7%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 1 mujer (33.3%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 33 mujeres (63.5%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que **no han tomado anticonceptivos orales**, 21 mujeres (45.6%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 10 mujeres (28.6%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 2 mujeres (66.6%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Y por último, hay 3 mujeres (5.7%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que **no recuerdan si han tomado o no anticonceptivos orales**, 4 mujeres (8.7%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 9 mujeres (25.7%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación y con cáncer de mama.

Según la prueba chi- cuadrado, las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama no tienen una relación con la variable toma de anticonceptivos orales. El valor de $p > 0.224$.

Según la prueba chi- cuadrado, no hay diferencias entre las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama en relación con la variable toma de anticonceptivos orales. El valor de $p > 0.55$.

Tabla 4.10. Distribución de los casos según la variable Toma de anticonceptivos orales.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Toma de Anticonceptivos orales	Si	16(30.8%)	21(45.6%)	0.224	16(45.7%)	1(33.3%)	0.55
	No	33(63.5%)	21(45.6%)		10(28.6%)	2(66.6%)	
	No recuerda	3(5.7%)	4(8.7%)		9(25.7%)	0(0.0%)	

(1) Comparación.

La variable terapia hormonal sustitutiva se divide en 2 categorías, mujeres que sí han tomado terapia hormonal sustitutiva y mujeres que no han tomado terapia hormonal sustitutiva. (Ver tabla 4.11).

No hay ninguna mujer con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que **sí haya tomado terapia hormonal sustitutiva**, 2 mujeres (4.3%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Hay 52 mujeres (100%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que **no han tomado terapia hormonal sustitutiva**, 44 mujeres (95.7%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 35 mujeres (100%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 3 mujeres (100%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

Según la prueba de Fisher, no hay diferencia entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparadas con las mujeres con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama en relación con la variable terapia hormonal sustitutiva. El valor de $p= 0.218$.

No hay mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama ni mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama por eso no se puede analizar la relación.

Tabla 4.11. Distribución de los casos según la variable Terapia hormonal sustitutiva.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Terapia hormonal sustitutiva	Si	0(0.0%)	2(4.3%)	0.218	0(0.0%)	0(0.0%)	N.P.
	No	52(100%)	44(95.7%)		35(100%)	3(100%)	

(1) Comparación.

La variable terapia hormonal preventiva se divide en 2 categorías, mujeres que sí han tomado terapia hormonal preventiva y mujeres que no han tomado terapia hormonal preventiva. (Ver tabla 4.12).

Hay 52 mujeres (100%) con mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama que **no han tomado terapia hormonal preventiva**, 46 mujeres (100%) con mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama, 35 mujeres (100%) sin mutación BRCA1/2 y sin cáncer de mama y 3 mujeres (100%) sin mutación BRCA1/2 y con cáncer de mama.

No hay ninguna mujer sin mutación BRCA1/2 que **tomara terapia hormonal preventiva**.

Debido a la falta de datos no se pudo comparar los valores los casos – controles.

Tabla 4.12. Distribución de los casos según la variable Terapia hormonal preventiva.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Terapia hormonal preventiva	Sí	0(0.0%)	0(0.0%)	N.P.	0(0.0%)	0(0.0%)	N.P.
	No	52(100%)	46(100%)		35(100%)	3(100%)	

(1) Comparación.

La variable tipo histológico del cáncer de mama se dividió en 6 categorías: que corresponde a las diferentes formas de cáncer de mama diagnosticadas a las mujeres que han padecido la enfermedad. (Ver tabla 4.13).

Hay 38 mujeres (82.6%) con mutación BRCA1/2 diagnosticadas de **cáncer de mama CDI** y 2 mujeres (66.6%) sin mutación BRCA1/2.

Hay 2 mujeres (4.3%) con mutación BRCA1/2 diagnosticadas de **cáncer de mama CLI** y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2.

No hay ninguna mujer con mutación BRCA1/2 diagnosticada de **cáncer de mama CDIS** y 1 mujer (33.3%) sin mutación BRCA1/2.

Hay 1 mujer (2.2%) con mutación BRCA1/2 diagnosticada de **cáncer de mama CLIS** y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2.

Hay 3 mujeres (6.5%) con mutación BRCA1/2 diagnosticadas de **cáncer de mama MEDULAR** y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2.

Hay 2 mujeres (4.3%) con mutación BRCA1/2 con **OTROS diagnósticos de cáncer de mama** y ninguna mujer sin mutación BRCA1/2.

Debido a la falta de datos no se pudo comparar los valores los casos – controles.

Tabla 4.13. Distribución de los casos según la variable Tipo histológico del cáncer de mama.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor-P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor-P(1)
Tipo histológico del cáncer de mama				N.P			N.P
	CDI		38(82.6%)			2(66.6%)	
	CLI		2(4.3%)			-	
	CDIS		0(0.0%)			1(33.3%)	
	CLIS		1(2.2%)			0(0.0%)	
	MEDULAR		3(6.5%)			0(0.0%)	
	OTROS		2(4.3%)			0(0.0%)	

4.1. IDENTIFICAR LA RELACIÓN ENTRE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y SU PAPEL COMO FACTOR DE RIESGO DE DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES PORTADORAS DE MUTACIÓN BRCA1/2.

La variable **porcentaje de densidad mamográfica** contempla 6 categorías de densidad mamográfica según la escala semi-cuantitativa de Boyd, pudiéndose ver la respectiva clasificación en la tabla 5.

Ninguna de las mujeres incluidas en el estudio presentan mamas no densas mamográficamente, es decir, con **densidad mamográfica A (0%)**.

Hay 7 mujeres (13.5%) con mutación y sin cáncer de mama con **densidad mamográfica 0-10% (B)**, 9 mujeres (19.5%) con mutación y con cáncer de mama, 11 mujeres (31.4%) sin mutación y sin cáncer de mama y finalmente, no hay mujeres sin mutación y con cáncer de mama (0%).

Hay 6 mujeres (11.5%) con mutación y sin cáncer de mama con **densidad mamográfica 10-25% (C)**, 9 mujeres (19.5%) con mutación y con cáncer de mama, 9 mujeres (25.7%) sin mutación y sin cáncer de mama y 1 mujer (33.3%) no tiene mutación y ha padecido de cáncer de mama.

Hay 24 mujeres (46.1%) con mutación y sin cáncer de mama con **densidad mamográfica 25-50% (D)**, 13 mujeres (28.3%) con mutación y con cáncer de mama, 9 mujeres (25.7%) sin mutación y sin cáncer de mama y 1 mujer (33.3%) no tiene mutación y ha sido diagnosticada de cáncer de mama.

Hay 12 mujeres (23.1%) con mutación y sin cáncer de mama con **densidad mamográfica 50-75% (E)**, 8 mujeres (17.4%) con mutación y con cáncer de mama, 5 mujeres (14.3%) sin mutación y sin cáncer de mama y 1 mujer (33.3%) no tiene mutación y tiene cáncer de mama.

Y por último, hay 3 mujeres (5.8%) con mutación y sin cáncer de mama con **densidad mamográfica >75% (F)**, 7 mujeres (15.2%) con mutación y con cáncer de mama, 1 mujer (2.9%) sin mutación y sin cáncer de mama y no hay mujeres sin mutación y con cáncer de mama.

Mediante la **prueba chi-cuadrado** que compara las diferentes densidades mamográficas entre las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama y las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama, no se obtuvo diferencias con la variable porcentaje de densidad mamográfica $p > 0.186$. En la comparación entre las mujeres sin mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama y las mujeres sin mutación BRCA1/2 con cáncer de mama, tampoco se obtuvo diferencias con la variable porcentaje de densidad mamográfica $p > 0.775$. (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución del número de casos según la variable
Porcentaje de densidad mamográfica.

Variable		Con mutación BRCA1/2			Sin mutación BRCA1/2		
		Sin Ca mama N: 52	Con Ca mama N: 46	Valor- P(1)	Sin Ca mama N: 35	Con Ca mama N: 3	Valor- P(1)
Porcentaje de Densidad mamográfica				0.186			0.775
	A 0%	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
	B <10%	7(13.5%)	9(19.5%)		11(31.4%)	0(0.0%)	
	C 10-25%	6(11.5%)	9(19.5%)		9(25.7%)	1(33.3%)	
	D 25-50%	24(46.1%)	13(28.3%)		9(25.7%)	1(33.3%)	
	E 50-75%	12(23.1%)	8(17.4%)		5(14.3%)	1(33.3%)	
F >75%	3(5.8%)	7(15.2%)	1(2.9%)	0(0.0%)			

(1) Comparación.

Según la prueba de chi-cuadrado, mediante la escala semi-cuantitativa de Boyd de densidad mamográfica, **tener alta o baja densidad mamográfica no es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama.**

En un estudio similar de casos y controles realizado a nivel español, en el que se incluyeron nuestras pacientes más las del resto de España siendo el número de mujeres

incluidas mayor, que comparó densidad mamográfica en mujeres portadoras de mutación BRCA1 / BRCA2 vs densidad mamográfica en mujeres no portadoras de mutación BRCA1/2 pero pertenecientes a estas familias, cuya finalidad era identificar el riesgo asociado entre cáncer de mama y densidad mamográfica; identificó que la densidad de las mamas observadas en la mamografía es un factor de riesgo independiente para padecer cáncer de mama entre las mujeres portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2 (OR por categoría de MD: 1,45; IC del 95%: 1,18 a 1,78; $p < 0,001$). Sin hallarse diferencias entre las mujeres portadoras de los genes BRCA1 y BRCA2 $p=0.48$. En este estudio se incluyeron un total de 920 mujeres [63].

Otro estudio de casos y controles que evalúan la asociación entre la historia familiar, la densidad mamográfica y el riesgo de cáncer de mama. Incluyeron una muestra de 2322 mujeres a partir de tres programas de cribado canadienses. En esa población, la densidad mamográfica explicó el 14% de la asociación de la historia familiar con el riesgo de cáncer de mama, siendo considerado un factor de riesgo para cáncer de mama. Por otra parte, las mujeres con densidad mamográfica mayor de 50% tenían tres veces más riesgo de cáncer de mama que aquellas con una densidad menor del 10% (IC del 95% 2.17 a 4.15) [64].

Otro estudio de casos y controles realizado en Canadá, en el que se incluyeron 462 mujeres con mutación BRCA1/2, de las cuales 245 mujeres eran portadoras de la mutación BRCA1 y 217 mujeres eran portadoras de la mutación BRCA2, los autores no detectaron una relación significativa entre la densidad mamográfica y el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutación BRCA1/2, siendo el nivel de significación $p= 0.51$ [9].

En nuestro estudio de casos y controles de las mujeres con riesgo de cáncer de mama por ser portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2, concluimos que **la densidad mamográfica no es un factor de riesgo independiente asociado al cáncer de mama según la prueba chi-cuadrado**. Posiblemente el número de casos incluidos es fundamental para poder detectar diferencias significativas (p) y el bajo número de familias que hemos podido incluir puede influir en este resultado negativo.

Las limitaciones de este estudio incluye el pequeño tamaño de la muestra en relación al cáncer de mama, aunque existen estudios similares con una muestra superior a la del presente estudio, el tamaño de la muestra influye en la significación estadística pero influye poco en el tamaño de efecto (eta cuadrado parcial). Si se tiene un tamaño de la muestra más grande, el tamaño del efecto sería más fiable, esto no quiere decir que este estudio no sea adecuado, sino que aconsejaría realizar futuras investigaciones con un número superior de muestra (N), para obtener información que en este estudio no se ha podido calcular por falta de datos en algunas variables.

Para profundizar en la relaciones entre variables y alcanzar la mayor potencia estadística posible, se utilizó el ANOVA para estudiar la asociación entre alguna de las variables dicotómicas anteriores y variables cuantitativas.

Se analizaron de nuevo las 14 variables de forma independiente a través de la **prueba ANOVA**, en aquellas variables cuantitativas donde los valores analizados son **medias aritméticas (MD)**, intentando obtener una mayor capacidad para detectar resultados estadísticamente significativos.

Se observó que los resultados relacionados con la densidad mamográfica eran las variables *presencia de cáncer*, *presencia de mutación* y *nuliparidad (ser o no nulípara)*. (En las Tablas del **Anexo II**, se describen las medias aritméticas y la relación entre dichas variables con la densidad mamográfica).

En la tabla 2 del Anexo II se describe que las medias más importantes se presentan en aquellas mujeres que han padecido cáncer de mama, tienen la mutación en el gen BRCA1 y tienen hijos. Según estos resultados, estas mujeres tienen mayor tendencia a tener las mamas más densas mamográficamente ya que la MD es de 5.67.

Y las mujeres que tienen menor tendencia a tener las mamas densas mamográficamente, son las mujeres con cáncer de mama, sin mutación en los genes BRCA1/2 y con hijos, ya que la MD es de 3.00.

Tras estos resultados, se realizó la **prueba ANOVA** tan solo con estas tres variables (*presencia de cáncer, padecer mutación BRCA1/2 y nuliparidad (ser o no nulipara)*) para identificar cuál de estas variables tiene relación con la densidad mamográfica de forma independiente.

Se utilizó la prueba ANOVA con estas tres variables para que el diseño de la tabla fuese adecuado respecto al tamaño y así evitar los problemas asociados de diseño desequilibrado y/o la dificultad en la interpretación de las interacciones entre variables que pudiesen surgir. (**Tabla 6**).

Como se describe en la tabla 6 **la densidad mamográfica no está relacionada** estadísticamente con las variables *presencia de cáncer* cuyo nivel de significación es $p > 0.442$, ni con la variable *nuliparidad* cuyo nivel de significación es $p > 0.147$. Mientras que la variable *presencia de mutación BRCA1/2* cuyo nivel de significación es $p < 0.048$ **tiene relación significativa con la densidad mamográfica**. Siendo el tamaño del efecto encontrado (Eta al cuadrado parcial) de 4.8%. Esto significa que el 4.8% de la variación de la densidad mamográfica se explica por la presencia de la mutación BRCA1/2.

Tras analizar las tres variables de forma independiente, se analizó la relación entre las propias variables cruzándose entre ellas con el fin de identificar cuál de ellas era la que tenía relación significativa.

En primer lugar se analizó las diferentes opciones de cruce entre dos variables y se observó que **no existe relación** entre las variables *presencia de cáncer* y *presencia de mutación BRCA1/2* ($p > 0.655$). **Tampoco existe relación** entre las variables *presencia de cáncer* y *nuliparidad* ($p > 0.631$). Ni entre las variables *presencia de mutación BRCA1/2* y *nuliparidad* ($p > 0.338$). Cuando se estudia la relación entre las tres variables *presencia de cáncer, presencia de mutación BRCA1/2 y nuliparidad (ser o no nulipara)* se observa que **sí existe relación con la densidad mamográfica** con un valor de $p < 0.033$, y siendo el tamaño del efecto encontrado (Eta al cuadrado parcial) de 5.4%. Esto significa que el 5.4% de la variación de la densidad mamográfica en las

mujeres se explica por la relación entre padecer cáncer de mama, tener mutación BRCA1/2 y tener hijos.

Un estudio de casos y controles realizado en España, analizó 920 mujeres con mutación BRCA1/2. De las cuales 341 mujeres eran portadoras del gen BRCA1, 350 mujeres eran portadoras del gen BRCA2 y 229 mujeres no eran portadoras de la mutación BRCA1/2. Los autores concluyeron que la densidad mamográfica es un factor de riesgo independiente para padecer cáncer de mama entre las mujeres portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2 (OR por categoría de MD: 1,45; IC del 95%: 1,18 a 1,78; $p < 0,001$). Sin hallarse diferencias entre las mujeres portadoras de los genes BRCA1 y BRCA2 $p=0.48$. [56].

Un estudio de casos y controles realizado en Canadá, analizó 462 mujeres con mutación BRCA1/2. De las cuales 245 mujeres eran portadoras del gen BRCA1 y 217 mujeres eran portadoras del gen BRCA2. Los autores concluyeron que no hay relación significativa entre la densidad mamográfica y el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutación BRCA1/2, siendo el nivel de significación $p=0.51$. Confirmando que la densidad mamográfica no debe considerarse un factor para la toma de decisiones con respecto a la cirugía profiláctica o la quimio-prevención [9].

En nuestro estudio de casos y controles de las mujeres con riesgo de cáncer de mama por ser portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2, concluimos que **la densidad mamográfica no solo está relacionada con padecer cáncer de mama, si no con la mutación BRCA1/2 y con tener hijos** ($p < 0.033$). Este resultado se debe al análisis de los datos a través de **la prueba ANOVA**. Los datos son significativos debido al estudio de las medias aritméticas que hacen que el resultado sea más preciso. Confirmando que la densidad mamográfica aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1/2 con hijos.

Tabla 6. ANOVA. Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: DENSIDAD MAMOGRAFICA

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada (alfa=0,05)
Cancer	,769	1	,769	,595	,442	,005	,119
Mutación	8,053	2	4,026	3,117	,048	,048	,590
Nuliparidad	2,749	1	2,749	2,128	,147	,017	,304
Cancer* Mutación	1,097	2	,549	,425	,655	,007	,118
Cancer * Nuliparidad	,300	1	,300	,232	,631	,002	,077
Mutación * Nuliparidad	2,827	2	1,413	1,094	,338	,017	,239
Cancer * Mutación * Nuliparidad	9,067	2	4,534	3,509	,033	,054	,645
Error	160,186	124	1,292				
Total	2131,000	136					
Total corregida	195,934	135					

4.2. DETERMINAR SI EL RIESGO RELATIVO ASOCIADO A LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA ES DIFERENTE EN LAS MUJERES CON MUTACIÓN EN BRCA1 DEL DE LAS MUJERES CON MUTACIÓN EN BRCA2.

Tras los resultados anteriores, se estudia si esa relación de la densidad mamográfica con la variable presencia de mutación BRCA1/2 se debe a la presencia de mutación en el gen BRCA1 o en el gen BRCA2 o a los dos por igual.

Se escoge una prueba más adecuada y más potente para este estudio: La **prueba de Dunnet** que compara los valores de las variables con un grupo control.

Esta tabla describe la comparación entre la mutación en el gen BRCA1 (identificado con el número 1), la mutación en el gen BRCA2 (identificado con el número 2) y el grupo control (identificado con el número 0). Se observa que la relación de la densidad mamográfica se debe a la mutación en el gen BRCA1. (**Tabla 7**).

La relación es específica sólo en mujeres portadoras de mutación BRCA1 (OR por categoría de MD: 4.485; IC del 95%: 4.053 a 4.917). Es decir, **las mujeres con mutación BRCA1 presentan un mayor riesgo de tener las mamas más densas mamográficamente y de padecer cáncer de mama.** (**Tabla 7 y tabla anexo II**).

Una revisión bibliográfica que analizó 10 estudios similares, concluyó que el riesgo de padecer cáncer de mama a los 70 años para el gen BRCA1 es del 57% (IC del 95%, 47% y 66%) y para el gen BRCA2 es del 49% (IC del 95%, 40% y 57%) [65].

En un estudio similar de casos y controles realizado en Reino Unido, en el que se incluyeron 237 familias de las cuales 64 familias tenían la mutación en el gen BRCA1 y 36 familias tenían la mutación en el gen BRCA2. Los autores estimaron que las familias con cáncer de mama se debía al gen BRCA1 en un 52% [95% CI 42% -62%], al gen BRCA2 en un 32% [95% CI 22% -43%], y debido a otros genes en un 16% [95% CI 6% -28%] [66].

Otro estudio de casos y controles realizado en Canadá, en el que se incluyeron 462 mujeres con mutación BRCA1/2, estimó que el riesgo asociado a la densidad mamográfica en mujeres portadoras de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 no tiene relación con padecer cáncer de mama [9].

En un estudio de casos y controles realizado en Estado Unidos, en el que se incluyeron 172 mujeres de familias con mutación, de las cuales 91 mujeres eran portadoras de la mutación BRCA1 y 52 mujeres eran portadoras de la mutación BRCA2, indicaron que el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación en los genes BRCA1/2, no está medida por un factor hereditario que regula la densidad mamaria [67]

En nuestro estudio de casos y controles de las mujeres con riesgo de cáncer de mama por ser portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2, se concluye que las mujeres portadoras de mutación en el gen BRCA1 presentan mayor riesgo de tener las mamas más densas mamográficamente MD: 4.485 y mayor riesgo de padecer cáncer de mama.

Tabla 7. Tipo de mutación.

Variable dependiente: DENSIDAD MAMOGRAFICA

Mutación	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
0	3,644	,365	2,922	4,367
1	4,485	,218	4,053	4,917
2	3,884	,164	3,560	4,207

Mutación: 0: Sin mutación, 1: BRCA1, 2: BRCA2.

4.3. ESTABLECER Y CONTRASTAR POSIBLES VARIABLES COMO FACTORES DE RIESGO PARA PADECER CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES PORTADORAS DE MUTACIÓN BRCA1/2.

En los puntos anteriores, se obtiene que la densidad mamográfica tiene relación con las tres variables relacionadas entre sí (*presencia de cáncer, presencia de mutación BRCA1/2 y nuliparidad (ser o no nulípara)*) con un valor de $p= 0.033$. (Ver punto 4.2).

La densidad mamográfica también tiene relación con la mutación en el gen BRCA1 (OR por categoría de MD: 4.485; IC del 95%: 4.053 a 4.917). (Ver punto 4.2). Siendo las mujeres portadoras de este gen las que presentan un mayor riesgo de tener las mamas más densas mamográficamente y por lo tanto de padecer cáncer de mama.

Una variable que posiblemente sea un factor de riesgo para padecer cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutación BRCA1/2, es la variable *nuliparidad (ser o no nulípara)*, sus datos aparecen relacionados con la densidad mamográfica en varias tablas. (Ver tabla 4.2, tabla anexo II y tabla 6).

Según la **tabla 4.2** la prueba de chi-cuadrado analiza y compara los números de casos y obtiene que **la variable nuliparidad (ser o no nulípara)** tiene relación entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama comparado con las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama. Siendo el valor de $p < 0.03$.

La **tabla Anexo II** indica que **la variable nuliparidad (ser o no nulípara)** también se refleja como variable relacionada a otras variables independientes (*padecer cáncer de mama y mutación BRCA1/2*). Se obtiene que las mujeres que han padecido cáncer de mama, tienen la mutación en el gen BRCA1 y tienen hijos, presentan mayor tendencia a tener las mamas más densas mamográficamente ya que la MD es de 5.67. Y las mujeres con cáncer de mama, sin mutación en los genes BRCA1/2 y con hijos,

presentan menor tendencia a tener las mamas densas mamográficamente ya que la MD es de 3.00.

La **tabla 6** mediante la prueba ANOVA indica que **la variable nuliparidad (tener o no tener hijos)** relacionada con las variables *presencia cáncer de mama* y *presencia de mutación BRCA1/2* tiene relación con la densidad mamográfica con un valor de $p < 0.033$.

Según los resultados anteriores, **ser o no nulípara** es una variable importante relacionada con tener las mamas más densas mamográficamente. **No se puede asociar la variable edad al primer hijo con la variable densidad mamográfica** cuyo $p > 0.059$. (**Tabla 8**).

Un estudio realizado en Canadá, reveló que la paridad aumenta el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres menores de 30 a 44 años, y se disminuye el riesgo entre las mujeres mayores. El aumento del riesgo de cáncer de mama está asociado a diversas características, entre ellas la relación genética. A pesar de las limitaciones de diseño, los casos fueron entrevistados en un entorno diferente de los controles y no parecían influir en las conclusiones. Aunque los resultados pueden haber sido sometidos a sesgo y por lo tanto deben ser interpretados con cautela. [62].

En nuestro estudio de casos y controles de las mujeres con riesgo de cáncer de mama por ser portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2, concluimos que tener hijos es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama en mujeres con mutación en el gen BRCA1 por el aumento de la densidad mamográfica en la mamografía (MD es de 5.67), independientemente de la edad del primer hijo $p > 0.059$

El análisis realizado a través de chi- cuadrado, concluyó que la mamografía analógica es la más frecuente entre las mujeres con mutación BRCA1/2 con cáncer de mama 67.4% (Ver tabla 4.7) comparando este valor con las mujeres con mutación BRCA1/2 sin cáncer de mama 19.2%. Mientras que en la mamografía digital es más frecuente entre los controles (80.8%) frente a los casos (32.6%).

Resultados y desarrollo argumental

Este resultado se debe a que el número de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama con mutación BRCA1/2 mediante la imagen mamográfica analógica es mayor comparado con el número de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama con mutación BRCA1/2 mediante la imagen mamográfica digital. Puede deberse al mayor uso de la mamografía analógica años anteriores para el diagnóstico de cáncer de mama.

4.4. CORRELACIONAR EL PATRÓN DE DENSIDAD MAMOGRÁFICA CON VARIABLES CLÍNICAS POSIBLEMENTE RELACIONADAS: PESO, TALLA, IMC, ESTADO MENOPAÚSICO, EDAD A LA MAMOGRAFÍA, EDAD AL PRIMER HIJO, TOMA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES, TRATAMIENTO HORMONAL PREVENTIVO Y TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO.

El análisis estadístico en este punto se realiza sólo con **las variables clínicas cuantitativas** y su relación con la densidad mamográfica utilizándose **el coeficiente de correlación de Pearson**. Variables cuantitativas: peso, talla, IMC, número de partos, edad al primer hijo, edad a la mamografía, toma de tratamiento hormonal sustitutivo y toma de tratamiento hormonal preventivo.

Existe una correlación estadísticamente significativa pero inversamente proporcional, entre las variables *peso*, *la edad a la mamografía* y el *índice de masa corporal* (IMC) con la densidad mamográfica. A mayor valor en cada una de estas variables, menor densidad mamográfica correspondiente. Si elevamos el valor resultante del cálculo de la correlación de Pearson al cuadrado obtenemos el tamaño del efecto (Eta al cuadrado). (Ver tabla 8).

El peso ($-0.284^2 = 0.081$) explica un 8.1% de la variación de la densidad mamográfica. **La edad a la mamografía** ($-0.292^2 = 0.085$) explica un 8.5% de la variación de la densidad mamográfica y **el IMC** ($-0.3962^2 = 0.157$) explica un 15,7% de la variación de la densidad mamográfica. Es decir, la variación de la densidad mamográfica se debe al 8.1% del peso, al 8.5% de la edad de la mamografía y al 15.7% del IMC.

En un estudio de casos y controles realizado en 2006, incluyó 1114 mujeres concluyó que el peso corporal esta inversamente asociado con el porcentaje de densidad mamográfica, debido a que el mayor peso está asociado con una mayor área de tejido no denso en la mamografía, el riesgo asociado con IMC aumenta de 1.04 (IC 95%, 0.8-1.4) a 1.60 (IC 95% 1.2 -2.2) en ambos estados menopáusicos [68].

Un estudio realizado en Estado Unidos en 2000 incluyó a 426 familias, los autores indicaron que un menor IMC se asocia con una mayor densidad tanto en mujeres pre-menopáusicas como en mujeres post-menopáusicas [69].

En un estudio realizado en 2004 en el que se incluyeron 28 familias portadoras de mutación BRCA1/2, comparó los diagnósticos de cáncer de mama con mutación en los genes BRCA1/2 con los casos de cáncer de mama esporádicos de la misma edad y concluyó que las mujeres jóvenes mamográficamente presentaban más densidad mamográfica [70].

Un estudio realizado en 2006 de casos y controles, en el que se incluyeron 3200 mujeres concluyeron los autores que padecer cáncer de mama no está relacionado con la edad, paridad y la toma de anticonceptivos orales [71].

En este estudio el resto de variables cuantitativas: número de partos, toma de tratamiento hormonal sustitutivo y toma de tratamiento hormonal preventivo no presentan relación con la densidad mamográfica y no se contemplan en la tabla. Se analizaron sólo las cinco variables que aparecen en la tabla, mediante la prueba ANOVA para que el diseño de la tabla fuese adecuado respecto al tamaño y así evitar los problemas asociados de diseño desequilibrado y/o la dificultad en la interpretación de las interacciones entre variables que pudiesen surgir. (**Tabla 8**).

Tabla 8. Correlaciones entre variables clínicas

Variable dependiente: DENSIDAD MAMOGRÁFICA.

		Peso	Talla	Edad a la mamografía	Edad al primer hijo	Índice de masa corporal
DENSIDAD MAMOGRÁFICA	Correlación de Pearson	-,284(**)	,149	-,292(**)	,059	-,396(**)
	Sig. (bilateral)	,001	,084	,001	,575	,000
	N	136	136	136	94	136

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Al alcanzar estos resultados, se procedió a realizar una prueba ANOVA relacionada con el resto de variables dicotómicas sin estudiar. Resultando un análisis de las variables *estado menopáusico* y *toma de anticonceptivos orales* y su relación con la variable *densidad mamográfica*. (Tabla 9).

En esta tabla se obtiene que la densidad mamográfica no está relacionada estadísticamente con la variable *toma de anticonceptivos orales* cuyo nivel de significación es $p > 0.619$. Mientras que la variable *estado menopáusico* cuyo nivel de significación es $p < 0.003$ tiene relación significativa con la densidad mamográfica. Siendo el tamaño del efecto encontrado (Eta cuadrado parcial) del 6.3%. Esto significa que el 6.3% de la variación de la densidad mamográfica se explica por el estado menopáusico. (Tabla 9).

Tabla 9. ANOVA (2X2) Pruebas de los efectos inter-sujetos.

Variable dependiente: DENSIDAD MAMOGRAFICA

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada(a)
Estado menopáusico	11,788	1	11,788	8,851	,003	,063	,840
Toma de Anticonceptivos orales	,332	1	,332	,249	,619	,002	,079
Estado menopáusico * Anticonceptivos orales	3,455	1	3,455	2,594	,110	,019	,359
Error	175,799	132	1,332				
Total	2131,000	136					
Total corregida	195,934	135					

a) Calculado con alfa = ,05

b) R cuadrado = ,103 (R cuadrado corregida = ,082)

Tras este resultado, se estudia si esa relación de la densidad mamográfica con la variable estado menopáusico se debe al estado menopáusico 1 (pre-menopáusico) o al

estado menopáusico 2 (post-menopáusico). El análisis utilizado se realiza a través de la prueba ANOVA. (Tabla 10).

Tabla 10. Estado menopáusico.

Variable dependiente: DENSIDAD MAMOGRAFICA

Estado menopausico	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
1	3,907	,110	3,691	4,124
2	3,143	,232	2,683	3,603

Estado menopáusico: 1: Pre- menopáusico, 2: Post- menopáusico

Se halló que la correlación entre la variable estado menopáusico y densidad mamográfica se debe en las mujeres que presentan un estado menopáusico 1 (pre-menopáusico) observándose que presentan mayor densidad mamográfica medida en las mamografías. La media obtenida es de **3.907** (OR por categoría de MD: 3.907; IC del 95%: 3.691 a 4.124). Y las mujeres en estado menopáusico 2 (post-menopáusicas) presentan menor densidad mamográfica medido en las mamografías. La media es de **3.143** (OR por categoría de MD: 3.143; IC del 95%: 2.683 a 3.603).

En un estudio realizado en Canadá en 2002 en el que se comparaban las mamografías de las mujeres en estado pre-menopáusico con las mamografías de las mismas mujeres en estado post-menopáusico, los autores encontraron cambios significativos en la densidad mamográfica, siendo las mamas de las mujeres post-menopáusicas vista en la mamografía, menos densas en un 7% [72].

En un estudio realizado en Estados Unidos en 2010, en el que se incluyó 172 mujeres de familias portadoras de la mutación en los genes BRCA1/2, los autores relacionaron el estado pre-menopáusico con tener alta densidad mamográfica, siendo el valor de significación $p= 0.0002$ [67].

Finalmente, se concluye que **las mujeres con estado pre-menopáusicas presentan mayor promedio de densidad mamográfica que las mujeres post-menopáusicas. (Tabla 10).**

A la vez, en este estudio se analiza la relación entre las variables densidad mamográfica y la variable ha tomado anticonceptivos orales (1) o no ha tomado anticonceptivos orales (2). El análisis utilizado se realiza a través de la prueba ANOVA. **(Tabla 11).**

Tabla 11. Anticonceptivos orales.

Variable dependiente: DENSIDAD MAMOGRAFICA

Anticonceptivos orales	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
1	3,461	,173	3,119	3,803
2	3,589	,190	3,213	3,966

Anticonceptivos orales: 1: Si, 2: No.

En este estudio, se observa que **no hay relación** entre las mujeres que sí han tomado anticonceptivos orales y las mujeres que no han tomado anticonceptivos orales. La media obtenida para las mujeres que sí han tomado anticonceptivos orales es de **3.461** (OR por categoría de MD: 3.461; IC del 95%: 3.119 a 3.803) y la media obtenida para las mujeres que no han tomado anticonceptivos orales es de **3.589** (OR por categoría de MD: 3.589; IC del 95%: 3.213 a 3.966). (Tabla 11).

En un estudio realizado en Estados Unidos en 2008, en el que se incluyeron 1469 mujeres, concluyó que la toma de anticonceptivos orales no está relacionada con el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1/2; OR 0.55 (IC 95%, 0.22 - 1.39) para las mujeres portadoras del gen BRCA1 y OR 0.94 (IC 95%, 0.28 – 3.14) para las mujeres portadoras del gen BRCA2 [73].

Posiblemente existan muchos factores que afecten a la incidencia del cáncer de mama y que no hayan sido contemplados en este trabajo. Las relaciones causales sólo pueden ser deducidas mediante métodos indirectos, como los empleados en este estudio. Por lo que se deja la incertidumbre sobre las relaciones causales precisas de las variables no encontradas en este estudio.

El resultado obtenido en este estudio, es importante para que enfermería conozca qué factores de riesgo son relevantes y por lo tanto aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutación BRCA1/2, así desde la consulta enfermera se puede llevar a cabo un seguimiento continuo de los factores implicados en la enfermedad realizando educación sanitaria a la población, para detectar precozmente una posible alarma (factor de riesgo) y por lo tanto prevenir y diagnosticar de forma temprana el cáncer de mama.

5. CONCLUSIONES.

1. La densidad mamográfica puede considerarse un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutación en la línea germinal de los genes BRCA1/2 y que tienen hijos.
2. Es la mutación en el gen BRCA1 en las mujeres que han padecido cáncer de mama y tienen hijos, la que se asocia a una mayor densidad mamográfica.
3. Tener hijos es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama en mujeres con mutación en el gen BRCA1.
4. El peso, la edad a la mamografía y el IMC, se relacionan con la densidad mamográfica de forma inversamente proporcional.
5. Las mujeres pre-menopáusicas tienen una mayor densidad mamográfica.
6. La toma de anticonceptivos orales no está relacionada con la densidad mamográfica.
7. Tanto la mamografía digital como la mamografía analógica son adecuadas para valorar la densidad mamográfica en mujeres portadoras de mutación BRCA1/2.
8. Las mujeres con cáncer de mama portadoras de mutación en BRCA1 y con hijos tienen una densidad mayor, por lo que se podría aconsejar vigilar y controlar de forma aún más estrecha vs mastectomía bilateral profiláctica debido a su mayor riesgo.
9. La enfermería es un pilar clave para realizar educación sanitaria a la población, por lo que la información y el seguimiento continuo de los factores descritos podrían ayudar a diagnosticar de forma más precoz el cáncer de mama.

6. ANEXOS.

ANEXO I: consentimiento informado del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: **“ESTUDIO DE LA DENSIDAD MAMOGRAFICA COMO MODIFICADOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES CON MUTACIÓN BRCA 1/2.”**

Y cuyo investigador principal es: Dra. ISABEL CHIRIVELLA GONZÁLEZ Servicio de Hematología y Oncología Médica de la Unidad de Consejo Genético del Hospital Clínico de Valencia.

Yo, _____ he sido informado por el Dr. _____, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio sobre el efecto de la densidad mamográfica:

SI NO (marque lo que proceda)

Acepto participar y donar una muestra de sangre para que se realice el análisis genético (en caso necesario):

SI NO (marque lo que proceda)

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

SI NO (marque lo que proceda)

Acepto que las muestras derivadas de este estudio puedan ser utilizadas en futuras investigaciones (relacionadas con ésta), incluyendo los análisis genéticos:

SI NO (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio

SI NO (marque lo que proceda)

Autorizo a que las muestras obtenidas durante el proyecto de investigación sean utilizadas con fines científicos en otros proyectos de investigación que tengan por objeto el estudio de mi enfermedad y que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Sí No

Quiero que se me pida autorización previa para utilizar mis muestras biológicas para futuros proyectos de investigación

Sí No

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha:

ANEXO II: Estadísticos descriptivos y prueba de significación para ANOVA (2x3x2) para la relación con la variable dependiente: DENSIDAD MAMOGRAFICA.

Tabla 1. Factores inter-sujetos en Densidad Mamográfica.

		N
Cáncer	NO	87
	SI	49
Mutación	0	38
	1	39
	2	59
Nuliparidad	1	42
	2	94

Mutación; 0: sin mutación, 1: BRCA1, 2: BRCA2
Nuliparidad; 1: Si, 2: No.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos y pruebas de significación
ANOVA (2 x 3x 2)
Variable dependiente: DENSIDAD MAMOGRAFICA

Cáncer(si:1; no=0)	Mutación	Nuliparidad	Media	Desv. típ.	N
0	0	1	4,00	1,000	9
		2	3,08	1,129	26
		Total	3,31	1,157	35
	1	1	4,27	1,191	11
		2	4,20	1,135	10
		Total	4,24	1,136	21
	2	1	4,27	1,009	11
		2	3,50	,889	20
		Total	3,77	,990	31
	Total	1	4,19	1,046	31
2		3,43	1,110	56	
Total		3,70	1,142	87	
Cáncer(si:1; no=0)	Mutación	Nuliparidad	Media	Desv. típ.	N
1	0	1	3,00	.	1
		2	4,50	,707	2
		Total	4,00	1,000	3
	1	1	5,67	,577	3
		2	3,80	1,265	15
		Total	4,11	1,367	18
	2	1	4,14	1,464	7
		2	3,62	1,284	21
		Total	3,75	1,323	28
	Total	1	4,45	1,440	11
2		3,74	1,245	38	
Total		3,90	1,311	49	

Cáncer(si:1; no=0)	Mutación	Nuliparidad	Media	Desv. típ.	N
Total	0	1	3,90	,994	10
		2	3,18	1,156	28
		Total	3,37	1,149	38
	1	1	4,57	1,222	14
		2	3,96	1,207	25
		Total	4,18	1,233	39
	2	1	4,22	1,166	18
		2	3,56	1,097	41
		Total	3,76	1,150	59
	Total	1	4,26	1,149	42
		2	3,55	1,170	94
		Total	3,77	1,205	136

Cáncer; 0: No, 1: Si.

Mutación; 0: Sin mutación, 1: BRCA1, 2: BRCA2.

Nuliparidad; 1: Si, 2: No.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Goldman LD, Goldwyn RM: **Some anatomical considerations of subcutaneous mastectomy.** *Plast Reconstr Surg* 1973, **51**(5):501-505.
2. Holbro T, Civenni G, Hynes NE: **The ErbB receptors and their role in cancer progression.** *Experimental cell research* 2003, **284**(1):99-110.
3. Easton DF, Ford D, Bishop DT: **Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium.** *Am J Hum Genet* 1995, **56**(1):265-271.
4. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D *et al*: **Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13.** *Science* 1994, **265**(5181):2088-2090.
5. Boyle P, Ferlay J: **Cancer incidence and mortality in Europe, 2004.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2005, **16**(3):481-488.
6. Nattinger AB: **In the clinic. Breast cancer screening and prevention.** *Annals of internal medicine* 2010, **152**(7):ITC41.
7. Armstrong K, Eisen A, Weber B: **Assessing the risk of breast cancer.** *N Engl J Med* 2000, **342**(8):564-571.
8. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: **Epidemiology of breast cancer.** *Lancet Oncol* 2001, **2**(3):133-140.
9. Humans. IMotEoCRt: **Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy. Volumen 72. Lyon: IARC, 1999.**
10. Johnson-Thompson MC, Guthrie J: **Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma.** *Cancer* 2000, **88**(5 Suppl):1224-1229.
11. Pollan M: **[Breast cancer in women and occupation. A review of the evidence].** *Gac Sanit* 2001, **15 Suppl 4**:3-22.
12. Passaperuma K, Warner E, Hill KA, Gunasekara A, Yaffe MJ: **Is mammographic breast density a breast cancer risk factor in women with BRCA mutations?** *J Clin Oncol*, **28**(23):3779-3783.
13. Mitchell G, Antoniou AC, Warren R, Peock S, Brown J, Davies R, Mattison J, Cook M, Warsi I, Evans DG *et al*: **Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.** *Cancer Res* 2006, **66**(3):1866-1872.
14. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, Knight JA, Jong RA, Fishell E, Byng JW, Yaffe MJ, Tritchler DL: **Mammographic densities and risk of breast cancer among subjects with a family history of this disease.** *J Natl Cancer Inst* 1999, **91**(16):1404-1408.
15. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C *et al*: **Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening.** *The New England journal of medicine* 2005, **353**(17):1773-1783.
16. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S: **Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer.** *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**(20):1644-1656.
17. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL: **Efficacy of screening mammography. A meta-analysis.** *Jama* 1995, **273**(2):149-154.
18. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE: **Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials.** *Lancet* 2002, **359**(9310):909-919.
19. Kearney AJ: **Increasing our understanding of breast self-examination: women talk about cancer, the health care system, and being women.** *Qual Health Res* 2006, **16**(6):802-820.
20. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S *et al*: **Mammographic density and the risk and detection of breast cancer.** *The New England journal of medicine* 2007, **356**(3):227-236.

21. Gierach GL, Loud JT, Chow CK, Prindiville SA, Eng-Wong J, Soballe PW, Giambartolomei C, Mai PL, Galbo CE, Nichols K *et al*: **Mammographic density does not differ between unaffected BRCA1/2 mutation carriers and women at low-to-average risk of breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat*, **123**(1):245-255.
22. Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, Inman DR, White JG, Keely PJ: **Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion.** *BMC Med* 2006, **4**(1):38.
23. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Tritchler DL, Yaffe MJ: **Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study.** *J Natl Cancer Inst* 1995, **87**(9):670-675.
24. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, Tritchler D, Chiarelli A, Yaffe MJ *et al*: **Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer.** *N Engl J Med* 2002, **347**(12):886-894.
25. Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E: **Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years.** *J Natl Cancer Inst* 2004, **96**(19):1432-1440.
26. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, Wang CY, Brunner RL, Johnson KC, Manson JE *et al*: **Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial.** *J Natl Cancer Inst* 2005, **97**(18):1366-1376.
27. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I: **Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data.** *Lancet Oncol* 2007, **8**(9):784-796.
28. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, Berkowitz RS, Muto MG: **Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(14):2728-2732.
29. Newman B, Mu H, Butler LM, Millikan RC, Moorman PG, King MC: **Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women.** *Jama* 1998, **279**(12):915-921.
30. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ: **The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer.** *Cancer* 1996, **77**(11):2318-2324.
31. Knudson AG, Jr.: **Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971, **68**(4):820-823.
32. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC: **Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21.** *Science* 1990, **250**(4988):1684-1689.
33. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W *et al*: **A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.** *Science* 1994, **266**(5182):66-71.
34. Easton D, Ford D, Peto J: **Inherited susceptibility to breast cancer.** *Cancer Surv* 1993, **18**:95-113.
35. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S, Seal S, Wooster R, Friedman LS, King MC, Egilsson V, Devilee P, McManus R *et al*: **Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q.** *Nat Genet* 1994, **7**(1):103-107.
36. Tonin P, Ghadirian P, Phelan C, Lenoir GM, Lynch HT, Letendre F, Belanger D, Monte M, Narod SA: **A large multisite cancer family is linked to BRCA2.** *J Med Genet* 1995, **32**(12):982-984.
37. Szabo CI, King MC: **Population genetics of BRCA1 and BRCA2.** *Am J Hum Genet* 1997, **60**(5):1013-1020.

38. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, Dubois V, Tonin P, Shugart YY, Goldgar D, Narod SA, Lynch HT, Lenoir GM: **Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes?** *Am J Hum Genet* 1997, **60**(3):486-495.
39. Schubert EL, Lee MK, Mefford HC, Argonza RH, Morrow JE, Hull J, Dann JL, King MC: **BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: recurrent and novel mutations, variable expression, penetrance, and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2.** *Am J Hum Genet* 1997, **60**(5):1031-1040.
40. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA: **BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history.** *Jama* 1998, **279**(12):922-929.
41. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M *et al*: **Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome.** *Nat Genet* 1997, **16**(1):64-67.
42. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Jr., Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA *et al*: **Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.** *Science* 1990, **250**(4985):1233-1238.
43. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbaauer B, Rausch G, Shelton B, Prestigiacomo L, Vogelstein B, Davidson N: **Inherited p53 gene mutations in breast cancer.** *Cancer Res* 1992, **52**(10):2984-2986.
44. Borresen AL, Andersen TI, Garber J, Barbier-Piroux N, Thorlacius S, Eyfjord J, Ottestad L, Smith-Sorensen B, Hovig E, Malkin D *et al*: **Screening for germ line TP53 mutations in breast cancer patients.** *Cancer Res* 1992, **52**(11):3234-3236.
45. **Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium.** *J Natl Cancer Inst* 1999, **91**(15):1310-1316.
46. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, Menko FH, Gomez Garcia EB, Klijn JG *et al*: **Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary.** *J Med Genet* 2005, **42**(9):711-719.
47. Diez O, Osorio A, Duran M, Martinez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, Vega A, Campos B, Rodriguez-Lopez R, Velasco E *et al*: **Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects.** *Hum Mutat* 2003, **22**(4):301-312.
48. Esteban Cardenosa E, Bolufer Gilabert P, Palanca Suela S, Barragan Gonzalez E, Oltra Soler S, Chirivella Gonzalez I, Segura Huerta A, Guillen Ponce C, Martinez de Duenas E, Cuevas Cuerda D *et al*: **[BRCA1 and BRCA2 mutations in families studied in the program of genetic counselling in cancer of the Valencian community (Spain)].** *Medicina clinica* 2008, **130**(4):121-126.
49. Chen S, Parmigiani G: **Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(11):1329-1333.
50. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA: **The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews.** *N Engl J Med* 1997, **336**(20):1401-1408.
51. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage C: **Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2002, **11**(4):329-336.

52. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, Peng Y, Bogden B, Chen Q, Neuhausen S *et al*: **BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families.** *Nat Genet* 1996, **13**(1):123-125.
53. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, Ponder BA, Anton-Culver H: **Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population.** *Am J Hum Genet* 1997, **60**(2):313-319.
54. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, Gagel RF, Weitzel J, Morrow M, Weber BL *et al*: **ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006, **24**(28):4642-4660.
55. Moyer VA, Force USPST: **Medications to decrease the risk for breast cancer in women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.** *Annals of internal medicine* 2013, **159**(10):698-708.
56. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, Jurell G, Liljegren A, Lindblom A, Linden A, von Wachenfeldt A, Wickman M, Arver B: **Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008, **26**(24):3943-3949.
57. Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, Degnim AC, Johnson JL, Boughey JC: **Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits.** *Annals of surgical oncology* 2011, **18**(11):3110-3116.
58. Valenciana. G: **Guía Práctica Clínica en Cáncer Hereditario.** Valencia: Generalitat, Conselleria de Sanitat; 2008.
59. Martínez Martín ML: **30 años de evolución de la formación enfermera en España.** *Educación médica* 2007, **10**(2):93-96.
60. VeLiz Rojas L, Paravic Klijn T: **Coaching educativo como estrategia para fortalecer el liderazgo en enfermería.** *Ciencia y enfermería* 2012, **18**(2):111-117.
61. del Estado BO: **Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad.** *BOE de* 1986, **29**(4).
62. Salleras San Martí L: **Educación sanitaria : principios, métodos y aplicaciones,** 1a edn. Madrid: Díaz de Santos; 1988.
63. Ramon YCT, Chirivella I, Miranda J, Teule A, Izquierdo A, Balmana J, Sanchez-Heras AB, Llorca G, Fisas D, Lope V *et al*: **Mammographic density and breast cancer in women from high risk families.** *Breast cancer research : BCR* 2015, **17**:93.
64. Martin LJ, Melnichouk O, Guo H, Chiarelli AM, Hislop TG, Yaffe MJ, Minkin S, Hopper JL, Boyd NF: **Family history, mammographic density, and risk of breast cancer.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2010, **19**(2):456-463.
65. Chen S, Parmigiani G: **Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance.** *Journal of Clinical Oncology* 2007, **25**(11):1329-1333.
66. Ford D, Easton D, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop D, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J: **Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families.** *The American Journal of Human Genetics* 1998, **62**(3):676-689.
67. Gierach GL, Loud JT, Chow CK, Prindiville SA, Eng-Wong J, Soballe PW, Giambartolomei C, Mai PL, Galbo CE, Nichols K: **Mammographic density does not differ between unaffected BRCA1/2 mutation carriers and women at low-to-average risk of breast cancer.** *Breast cancer research and treatment* 2010, **123**(1):245-255.

68. Boyd NF, Martin LJ, Sun L, Guo H, Chiarelli A, Hislop G, Yaffe M, Minkin S: **Body size, mammographic density, and breast cancer risk.** *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006, **15**(11):2086-2092.
69. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA: **Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States).** *Cancer Causes & Control* 2000, **11**(7):653-662.
70. Hamilton L, Evans A, Wilson A, Scott N, Cornford E, Pinder S, Khan H, Macmillan R: **Breast imaging findings in women with BRCA1-and BRCA2-associated breast carcinoma.** *Clinical radiology* 2004, **59**(10):895-902.
71. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, Rosen B, Kim-Sing C, Isaacs C, Domcheck S: **Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study.** *The lancet oncology* 2006, **7**(5):402-406.
72. Boyd N, Martin L, Stone J, Little L, Minkin S, Yaffe M: **A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features.** *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2002, **11**(10):1048-1053.
73. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, Van Den Berg D, Bernstein L, Henderson BE, Ursin G: **Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study.** *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2008, **17**(11):3170-3178.