

José Alberto Merino Bonilla

Consideraciones sobre
diagnóstico, tratamiento y
estadificación del cáncer de mama
en función de su procedencia:
programa poblacional de cribado o
consultas médicas

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Torres Tabanera, Mercedes
Ros Mendoza, Luis Humberto

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**CONSIDERACIONES SOBRE
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE
MAMA EN FUNCIÓN DE SU
PROCEDENCIA: PROGRAMA
POBLACIONAL DE CRIBADO O
CONSULTAS MÉDICAS**

Autor

José Alberto Merino Bonilla

Director/es

Torres Tabanera, Mercedes

Ros Mendoza, Luis Humberto

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2016



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

CONSIDERACIONES SOBRE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN FUNCIÓN DE SU PROCEDENCIA: PROGRAMA POBLACIONAL DE CRIBADO O CONSULTAS MÉDICAS

Autor

José Alberto Merino Bonilla

Directores

Mercedes Torres Tabanera

Luis H. Ros Mendoza

Facultad de Medicina
Pediatría, Radiología y Medicina Física
2015

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría,
Radiología y Medicina Física

Tesis Doctoral

**CONSIDERACIONES SOBRE DIAGNÓSTICO,
TRATAMIENTO Y ESTADIFICACIÓN DEL
CÁNCER DE MAMA EN FUNCIÓN DE SU
PROCEDENCIA: PROGRAMA POBLACIONAL
DE CRIBADO O CONSULTAS MÉDICAS**

José Alberto Merino Bonilla

Zaragoza, noviembre 2015

Directores:

Mercedes Torres Tabanera

Luis H. Ros Mendoza

Esta memoria forma parte de mis actividades para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza y no ha sido presentada previamente para la obtención de ningún otro título.

José Alberto Merino Bonilla

Noviembre de 2015

D.^ª MERCEDES TORRES TABANERA, Doctora en Medicina por la Universidad de Málaga, Profesora colaboradora doctora de Enseñanzas Clínicas de la Universidad San Pablo-CEU (Madrid).

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado “Consideraciones sobre diagnóstico, tratamiento y estadificación del cáncer de mama en función de su procedencia: programa poblacional de cribado o consultas médicas”, ha sido realizado por D. JOSÉ ALBERTO MERINO BONILLA bajo mi dirección, se corresponde con el Proyecto de Tesis aprobado y reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como tesis doctoral en esta Universidad.

Y para que conste a los efectos oportunos, expido el presente certificado.

En Zaragoza, a 2 de noviembre de 2015

Dra. Mercedes Torres Tabanera



Dr. LUIS HUMBERTO ROS MENDOZA, Profesor asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que D. JOSÉ ALBERTO MERINO BONILLA ha realizado bajo mi dirección el trabajo correspondiente a su Tesis Doctoral titulada “Consideraciones sobre diagnóstico, tratamiento y estadificación del cáncer de mama en función de su procedencia: programa poblacional de cribado o consultas médicas”, que se ajusta al Proyecto de Tesis presentado y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor, por lo que autorizo su presentación.

Y para que conste, firmo el presente certificado.

En Zaragoza, a 2 de noviembre de 2015

Dr. Luis H. Ros Mendoza

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de años de dedicación durante los cuales he tenido la fortuna de contar con la valiosa colaboración de un amplio grupo de personas que, generosamente, me han prestado su tiempo y su conocimiento. Sus aportaciones han sido fundamentales y han llegado siempre en el momento preciso, de manera que me han permitido solucionar cada una de las dificultades en este emocionante camino que he ido recorriendo. Cuando contemplo el manuscrito completo, una vez finalizado, me siento feliz y profundamente agradecido.

- Mercedes Torres ha sido mi directora y la piedra angular de este trabajo. Además, ha supuesto para mí una relación personal y profesional muy enriquecedora. Le debo un GRACIAS con mayúsculas por la ilusión que ha puesto desde el primer día al último, por todo lo que me ha enseñado, por su inagotable paciencia y esfuerzo, sin los cuales mi tesis no hubiera llegado a buen puerto. Ha sido un placer compartir estos años.

- A Luis Ros le tengo que agradecer mucho que, como director, apostara por mí para desarrollar un proyecto de este tipo y mantuviera siempre una actitud positiva cuando los avances eran más lentos. Su apoyo, consejos y estímulo han sido muy importantes. Con él he comprobado, de nuevo, lo crucial que resulta establecer lazos profesionales más allá de tu entorno habitual.

- José Miguel Cárdenas ha realizado el análisis estadístico y me ha resuelto las dudas con los números. Le agradezco de corazón su ayuda, simpatía y predisposición.

- Mercedes Sainz es otra persona fundamental en esta lista. Ella me ayudó a realizar mi primer estudio de investigación cuando yo era un residente novato, que más tarde se acabó convirtiendo en el germen de esta tesis. Por esa razón, pero también por lo que me ha transmitido con su cercanía y ejemplo, le guardo un cariño muy especial.

- La Unidad de Mama del Hospital San Pedro de Logroño dispone de una base de datos a la que han contribuido muchos radiólogos entre los años 2003-2011, y de la que yo he podido aprovecharme para este trabajo. Gracias a todos ellos por llevar a cabo esa

labor tan útil, y de forma particular a Jesús Martín por el papel relevante que ha tenido en mi formación.

- Muchas gracias a Araceli Baroja, epidemióloga del Programa de Cribado de Cáncer de Mama de La Rioja, por facilitarme los datos e historias clínicas que he necesitado.

- En mi actual centro de trabajo, el Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro, los miembros del Servicio de Radiología formamos una gran familia y he recibido el apoyo de todos ellos en los momentos difíciles. Estoy orgulloso de pertenecer a ese grupo.

- Gracias a Estíbaliz Ortiz, Belinda Reyes y Estefanía Arévalo, porque me han sacado de atascos puntuales en el campo de la anatomía patológica y la oncología. Las primeras me han facilitado también la imagen de microscopio que ilustra la portada.

- Javier Barbero y Santi Cuesta me han ayudado a solucionar problemas informáticos hasta el último día, tanto en horario laboral como fuera de él. Son unos colaboradores estupendos, a los que recurro con frecuencia desde hace años.

- Los ánimos de mi amigo Eugenio Delgado y sus consejos sobre maquetación han sido siempre bienvenidos. Además, ha sido el encargado de imprimir la tesis y de diseñar la portada.

- No puedo olvidar que fueron mis padres quienes, con su entrega, ilusión y esfuerzo, pusieron las bases para que yo pudiera llegar un día tal como hoy hasta aquí, y que les produce una alegría inmensa cada una de mis pequeñas conquistas. Gracias a ellos y, por supuesto, también a mis hermanos.

- Por último, hay una persona insustituible que siempre me acompaña, me comprende y sabe sacar lo mejor de mí. Laura, mi mujer, ha sufrido y se ha alegrado conmigo en las distintas etapas de este largo periodo de trabajo, y ha vuelto a ser mi soporte en esta ocasión, como lo es en todo lo demás. Gracias por aparecer en mi vida y quedarte a mi lado para hacerla mucho mejor.

A mi mujer, Laura
A mis hijas, Teresa y Ana

“No creo que el conocimiento acerca de lo que uno siente mitigue el dolor o intensifique el goce. Más bien al contrario, porque aleja del que sufre la esperanza e introduce en la felicidad el germen de la duda. Pero algo te da: la posibilidad de renacer entre las ruinas.”

Un calor tan cercano. Maruja Torres

“Escribir es un refugio extraordinario para encontrar la paz, la calma en momentos de gran desasosiego, de incertidumbre.”

Mario Vargas Llosa

Índice

Índice	I
Índice de Figuras	IX
Índice de Tablas	X
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.....	1
1.1.1 INCIDENCIA	1
1.1.2 MORTALIDAD	1
1.2 FACTORES DE RIESGO	2
1.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA.....	5
1.3.1 TIPOS HISTOLÓGICOS	5
1.3.1.1 Carcinoma ductal in situ	6
1.3.1.2 Carcinomas infiltrantes del epitelio ductal.....	7
1.3.1.2.1 Carcinoma ductal infiltrante no especificado (CDI NOS).....	7
1.3.1.2.2 Carcinoma tubular	7
1.3.1.2.3 Carcinoma mucinoso	8
1.3.1.2.4 Carcinoma medular	8
1.3.1.2.5 Carcinoma papilar.....	9
1.3.1.2.6 Carcinoma metaplásico	9
1.3.1.2.7 Enfermedad de Paget	9
1.3.1.2.8 Carcinoma inflamatorio	10
1.3.1.3 Carcinomas infiltrantes del epitelio lobular	10
1.3.1.3.1 Carcinoma lobulillar infiltrante	10
1.4 PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.....	11
1.4.1 FACTORES PRONÓSTICOS	11
1.4.1.1 Factores cronológicos.....	12
1.4.1.1.1 Tamaño tumoral	12
1.4.1.1.2 Estado de los ganglios linfáticos axilares	12
1.4.1.1.3 Metástasis a distancia.....	13

1.4.1.2 Factores histopatológicos.....	13
1.4.1.2.1 Tipo histológico	13
1.4.1.2.2 Grado histológico.....	14
1.4.1.2.3 Invasión vascular	14
1.4.1.3 Factores biológicos	15
1.4.1.3.1 Estado de los receptores hormonales	15
1.4.1.3.2 HER2/neu.....	15
1.4.1.3.3 Índice de proliferación Ki67	15
1.4.1.3.4 Otros marcadores	15
1.4.2 ÍNDICES PRONÓSTICOS.....	15
1.4.2.1 Índice pronóstico de Nottingham.....	15
1.4.2.2 Índice pronóstico de Van Nuys.....	16
1.4.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA	16
1.4.3.1 Luminal A-like	17
1.4.3.2 Luminal B-like	18
1.4.3.3 HER2 positivo (no luminal)	18
1.4.3.4 Triple negativo (ductal).....	18
1.5 IMPACTO PSICOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA.....	19
1.6 DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA.....	20
1.6.1 PROGRAMAS POBLACIONALES.....	20
1.6.2 CONTROVERSAS EN EL CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA.....	23
1.6.2.1 Población diana	23
1.6.2.2 Periodicidad del cribado	24
1.6.2.3 Densidad de la mama	24
1.6.2.4 Exploración física	25
1.6.2.5 Población con riesgo incrementado	25
1.6.2.5.1 Niveles de riesgo.....	25
1.6.2.5.2 Características del cáncer de mama hereditario.....	26
1.6.2.5.3 Protocolo de seguimiento.....	26
1.6.2.6 Falsos positivos.....	27

1.6.2.7 Falsos negativos y cánceres de intervalo	28
1.6.2.8 Sobrediagnóstico y sobretratamiento	29
1.6.2.9 Cáncer de mama inducido por radiación	30
1.7 SISTEMA BI-RADS®	30
1.7.1 LÉXICO	30
1.7.1.1 Semiología mamográfica	31
1.7.1.2 Semiología ecográfica	33
1.7.1.3 Semiología en RM	34
1.7.2 CATEGORÍAS DE SOSPECHA	35
1.8 INTERVENCIONISMO EN PATOLOGÍA MAMARIA	36
1.8.1 BIOPSIA PERCUTÁNEA	36
1.8.1.1 Técnicas de biopsia	36
1.8.1.1.1 Punción aspiración con aguja fina (PAAF)	36
1.8.1.1.2 Biopsia con aguja gruesa (BAG)	37
1.8.1.1.3 Biopsia asistida por vacío (BAV)	37
1.8.1.2 Guías de imagen	37
1.8.1.2.1 Guía ecográfica	37
1.8.1.2.2 Guía estereotáxica	38
1.8.1.2.3 Guía por RM	38
1.8.2 BIOPSIA QUIRÚRGICA	38
1.9 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA	38
1.9.1 ESTADIFICACIÓN LOCALREGIONAL	39
1.9.2 ESTADIFICACIÓN SISTÉMICA	40
1.10 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	42
1.10.1 TRATAMIENTO LOCAL QUIRÚRGICO	43
1.10.1.1 Cirugía de la mama	43
1.10.1.1.1 Cirugía conservadora	43
1.10.1.1.2 Mastectomía	44
1.10.1.2 Cirugía de la axila	45
1.10.1.2.1 Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)	45

1.10.1.2.2 Vaciamiento axilar	46
1.10.2 TRATAMIENTO LOCAL CON RADIOTERAPIA	47
1.10.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO	48
1.10.3.1 Tipos de tratamientos sistémicos.....	48
1.10.3.1.1 Quimioterapia.....	48
1.10.3.1.2 Hormonoterapia	48
1.10.3.1.3 Terapias biológicas	48
1.10.3.2 Intencionalidad del tratamiento sistémico	49
1.10.3.2.1 Neoadyuvancia	49
1.10.3.2.2 Adyuvancia	50
1.10.3.3 Elección del esquema de tratamiento.....	50
1.10.3.3.1 Cáncer de mama en estadio precoz.....	51
1.10.3.3.2 Cáncer de mama en estadio avanzado	51
1.10.4 SEGUIMIENTO.....	52
1.11 ESTADO ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN PROCEDA DEL PROGRAMA DE CRIBADO O DE OTROS SERVICIOS MÉDICOS	52
2. HIPÓTESIS	57
3. OBJETIVOS	61
4. MATERIAL Y MÉTODO	65
4.1 POBLACIÓN DE PACIENTES	65
4.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	65
4.1.1.1 Criterios de inclusión	65
4.1.1.2 Criterios de exclusión	65
4.1.2 GRUPOS DE ESTUDIO.....	66
4.2 PROCESO DIAGNÓSTICO	66
4.2.1 DESCRIPCIÓN DE LA UDPM EN EL PERIODO DEL ESTUDIO	66
4.2.1.1 Recursos humanos.....	67
4.2.1.1.1 Personal sanitario	67
4.2.1.1.2 Personal no sanitario	67
4.2.1.2 Equipamiento técnico de diagnóstico por imagen.....	67

1. Introducción



1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

1.1.1 INCIDENCIA

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública de primer orden a nivel mundial debido a su elevada incidencia, mortalidad y a las repercusiones físicas y psicológicas que causa en las mujeres que lo padecen.

Desde los primeros registros disponibles (1) se evidencia que la incidencia ha ido aumentando de manera ininterrumpida desde 1940, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, con un incremento anual aproximado del 1-4% (2). Esa tendencia ascendente ha sido aún más pronunciada en gran parte de Europa durante el periodo comprendido entre mediados de la década de 1990 y comienzos del siglo XXI (3), coincidiendo con la implantación progresiva de los programas de cribado poblacional. Actualmente, en muchos países avanzados se está produciendo una estabilización de las tasas de incidencia en las mujeres mayores de 44 años, e incluso un descenso en las mismas, como es el caso de España desde el año 2003 (4, 5).

A pesar de esta evolución epidemiológica favorable en los últimos tiempos, el cáncer de mama continúa siendo la neoplasia maligna más frecuente en la mujer. La probabilidad de padecerlo es del 8% hasta los 75 años (6) y del 11% hasta los 85 años (7). En 2012 se diagnosticaron 25.215 casos nuevos en España, 458.718 en Europa y 1.670.000 en el mundo (8), lo que representa el 25% del cáncer femenino, sólo superado por el carcinoma de pulmón si consideramos ambos sexos conjuntamente.

1.1.2 MORTALIDAD

Las tasas de mortalidad e incidencia de cáncer de mama han seguido históricamente una evolución paralela, con un largo período de crecimiento progresivo durante casi todo el siglo pasado que, en el caso de la mortalidad, tuvo su punto de inflexión al inicio de los años 90, momento a partir del cual comenzó a observarse un descenso en la mayoría de países europeos a un ritmo anual medio del 0,6-5,0% (3), así como un

incremento simultáneo en las tasas de supervivencia a los 5 años, que se situaron alrededor del 85% (9).

Esta tendencia positiva, que ha tenido lugar también en EE.UU. y Canadá y se mantiene hasta nuestros días, se justifica por el efecto combinado del diagnóstico precoz mediante mamografía de cribado y por la importante mejora que han experimentado los tratamientos sistémicos. Sin embargo, el cáncer de mama es en la actualidad la principal causa de muerte en la población femenina de entre 35 y 54 años de cualquier región, independientemente del grado de desarrollo económico, además del responsable de unos 521.000 fallecimientos anuales a nivel mundial y 131.347 en Europa (8). La probabilidad de que una mujer europea con cáncer de mama muera por esta enfermedad es del 30% (10).

En España, donde los tumores son la segunda causa de muerte tras las enfermedades del sistema circulatorio, el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer y la tercera en la población global, por detrás de las neoplasias de pulmón y colorrectal. En 2012 murieron 6.282 mujeres españolas a consecuencia del cáncer de mama (11), cifra que ascendió hasta 6.477 en 2013 (12), lo que supone un repunte del 3%. A nivel europeo, España presenta la segunda tasa de mortalidad más baja tras Finlandia (3) y tiene una supervivencia a los 5 años de las más altas.

1.2 FACTORES DE RIESGO

Aunque los numerosos avances científicos que se han producido en las últimas décadas nos permiten tener un conocimiento cada vez más preciso del cáncer de mama y de su historia natural, la mayoría de los casos son esporádicos y los factores de riesgo que se han conseguido identificar tan sólo se relacionan con el 20-30% del total. Los factores de riesgo con mayor evidencia son los siguientes:

- a) **Sexo:** Ser mujer constituye el factor de riesgo más importante, hasta el punto de que menos del 1% de los cánceres de mama se presentan en varones (13).

- b) Edad:** La incidencia de cáncer de mama es muy baja en las mujeres menores de 30 años y se incrementa de forma progresiva con la edad. El 75% de los casos se diagnostican a partir de los 50 años (14).
- c) Raza:** La prevalencia es mayor en las mujeres blancas que en las de raza negra. Sin embargo, entre las primeras el riesgo no es homogéneo y disminuye en este orden: caucásicas, hispánicas y asiáticas.
- d) Antecedentes personales:** La demostración en una biopsia percutánea o quirúrgica de determinadas lesiones proliferativas benignas de la mama es un factor de riesgo conocido. Así, la hiperplasia ductal atípica multiplica la probabilidad de padecer cáncer de mama ipsilateral por cinco (15) y el carcinoma lobulillar in situ por nueve veces, con la particularidad de que puede ser tanto ipsilateral como contralateral (16). Por otra parte, las pacientes que han sufrido un cáncer de mama tienen un riesgo mayor (equivalente a un 1% anual) que la población general de desarrollar de nuevo la enfermedad (17).
- e) Antecedentes familiares y genéticos:** Entre un 9-20% de los cánceres de mama presentan un componente hereditario (18) y en aproximadamente el 50% de ellos existe una mutación heredada, que afecta con mayor frecuencia a los genes BRCA1 y BRCA2 (19) y que puede detectarse mediante un estudio genético.

La mutación del BRCA1 incrementa el riesgo de cáncer de mama femenino al 55-85%, en especial del subtipo molecular triple negativo (20), y predispone al cáncer de ovario, mientras que la mutación del gen BRCA2 se asocia con un riesgo de neoplasia mamaria del 25-60% en la mujer e incrementa el riesgo medio en el varón. Se ha afirmado que, en este grupo de pacientes, una historia familiar de cáncer aumenta el riesgo de neoplasia de mama u ovario, más allá del riesgo asociado con la mutación únicamente (21).

Otras mutaciones menos comunes identificadas en relación con el cáncer de mama, cuyo papel para elevar el riesgo permanece en fase de estudio, ocurren en los genes p53, CHEK2, ATM, CDH1, PTEN o PALB2. En concreto, las mujeres

con síndrome de Cowden, que se debe a una mutación en el gen PTEN, tienen un 50% de probabilidades de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida, así como de desarrollar neoplasias malignas en otras localizaciones como el tiroides o endometrio (22).

Aparte de los casos hereditarios, existen situaciones de agregación familiar en las que aparecen varios cánceres de mama en diferentes miembros de la misma familia, pero no se consigue demostrar ninguna mutación genética asociada.

- f) Hormonales:** Las situaciones asociadas a una exposición prolongada a estrógenos endógenos como la menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad o edad tardía del primer embarazo a término, pueden actuar facilitando el mecanismo de la carcinogénesis y, por tanto, producen un aumento en la incidencia. Otro factor de riesgo es la terapia hormonal sustitutiva utilizada tras la menopausia (23), sobre todo la combinación de estrógenos y progestágenos (24, 25), cuyo efecto se incrementa con la duración del tratamiento, aunque no influye de la misma forma en todos los grupos poblacionales (26). La influencia negativa de los anticonceptivos orales no está demostrada, mientras que a la lactancia materna se le asigna un papel protector, independientemente de su duración y de la edad de la mujer (27).
- g) Densidad mamográfica:** La relación entre el cáncer de mama y los diferentes patrones tisulares ha sido un tema de profundo debate a lo largo del tiempo. Hoy en día se considera que las mujeres con un patrón denso en la mamografía tienen un riesgo 4 ó 6 veces mayor que aquellas con mamas de predominio graso (28, 29).
- h) Estilo de vida:** El sedentarismo, el consumo de alcohol y la obesidad aumentan el riesgo de cáncer de mama (30).
- i) Radiación:** Las pacientes que han recibido durante la infancia un tratamiento con radioterapia en la región torácica, especialmente para el linfoma de Hodgkin, tienen un riesgo relativo 7-17 veces mayor (31, 32, 33).

- j) **Químicos exógenos:** Algunos autores han relacionado el cáncer de mama con la exposición a numerosas sustancias químicas que se encuentran en el ambiente, pero todavía no hay certeza sobre ello.

Puesto que la mayor parte de estos factores no son modificables y que las actuaciones sobre aquellos en los que podemos influir no parecen tener un peso significativo en la incidencia, a día de hoy no es posible evitar la aparición del cáncer de mama mediante medidas de prevención primaria. Por ese motivo, el control de esta enfermedad se basa en las estrategias de detección precoz.

1.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA

1.3.1 TIPOS HISTOLÓGICOS

Desde un punto de vista anatómico, la mayoría de los casos de carcinoma de mama se originan en el epitelio que tapiza los conductos de la unidad terminal tubulolobulillar, donde tienen lugar una serie de alteraciones en el ADN de las células que desembocan en una transformación maligna, y que son favorecidas por los factores de riesgo.

El cáncer de mama se clasifica en dos grandes grupos:

- No infiltrante o in situ.
- Infiltrante.

El carcinoma ductal in situ (CDIS) consiste en una proliferación epitelial del conducto limitada por la membrana basal y que no presenta signos de invasión del estroma. Aunque clásicamente se ha considerado como precursora de la variedad infiltrante y se le atribuye un riesgo de progresión del 30% (34), su evolución es impredecible y, por tanto, su manejo clínico controvertido en ocasiones por los potenciales efectos adversos derivados del sobretratamiento.

Puesto que este apartado hace referencia al cáncer de mama, se incluye únicamente el carcinoma in situ originado en el epitelio ductal, ya que el carcinoma lobulillar in situ en la biopsia percutánea se considera una lesión de alto riesgo histológico

pertenece al grupo B3 de la clasificación patológica de Ellis (35, 36), posteriormente subclasificada como B3b para predecir con más exactitud el riesgo (37), que aumenta las posibilidades de cáncer de mama no sólo en el lado en que se diagnostica la lesión, sino también en el contralateral.

A diferencia del CDIS, el carcinoma infiltrante atraviesa la membrana basal e invade el estroma adyacente, pudiendo diseminarse a distancia por vía linfática o vascular. La mayor parte de los cánceres infiltrantes son adenocarcinomas, que se diagnostican aisladamente o coexisten junto con una lesión preinvasiva u otro subtipo histológico de lesión infiltrante. Existen dos categorías en función de que procedan del epitelio ductal o del lobular. Constituyen el 84% de los carcinomas invasivos de la glándula mamaria (38). Son los principales responsables de la mortalidad causada por las neoplasias que afectan a este órgano.

1.3.1.1 Carcinoma ductal in situ

La incidencia del CDIS ha aumentado de forma drástica debido a la introducción de la mamografía de cribado y representa el 20-30% de los tumores detectados en los programas poblacionales. En la mayoría de mujeres se diagnostica en una fase asintomática, mientras que los casos sintomáticos suelen manifestarse como una anomalía palpable, secreción patológica o enfermedad de Paget.

La mamografía es la técnica de mayor utilidad (39) debido a que lo más frecuente es que el CDIS se presente en forma de microcalcificaciones (72%), que adoptan distintos patrones y no son específicas de cada subtipo histológico: pleomórficas finas, ramificadas, lineales o amorfas con una distribución lineal, agrupada o segmentaria. En algunos casos existe una densidad sospechosa asociada (12%) o como único hallazgo (10%), e incluso puede no detectarse ninguna alteración en la mamografía (6%). En general, las microcalcificaciones no son visibles en ecografía, que se utiliza para valorar si hay otras alteraciones adicionales.

1.3.1.2 Carcinomas infiltrantes del epitelio ductal

1.3.1.2.1 Carcinoma ductal infiltrante no especificado (CDI NOS)

Conjunto heterogéneo de formas indiferenciadas de carcinoma que se originan en el epitelio ductal y que no muestran unas características propias que permitan otro nivel de clasificación. Suele producir una intensa reacción desmoplásica en el tejido normal adyacente. Es la neoplasia de mama más frecuente y supone el 65% del total (38).

La forma clínica más habitual de presentación es una lesión palpable con signos clínicos de sospecha, que se puede acompañar de alteraciones cutáneas o en el pezón. La generalización del cribado con mamografía ha hecho que la proporción de casos asintomáticos sea cada vez más significativa.

La forma de presentación mamográfica más frecuente es un nódulo hiperdenso de contorno espiculado o mal definido; sin embargo, en otras ocasiones el borde es lobulado, asocia retracción cutánea o del pezón, y tiene microcalcificaciones sospechosas que reflejan el componente intraductal del tumor. En cuanto a la ecografía, los hallazgos son variables pero lo más común es un nódulo sólido hipoecogénico de morfología irregular, sombra acústica posterior, y cuyo diámetro vertical es mayor que el horizontal (orientación no paralela). Se ha publicado que los carcinomas de alto grado histológico tienden a presentar en algunos casos una interfase microlobulada y abrupta, así como refuerzo acústico posterior (40).

1.3.1.2.2 Carcinoma tubular

Es un subtipo histológico bien diferenciado de adenocarcinoma que destaca por el gran número de elementos tubulares que contiene. Su prevalencia oscila entre el 1-8% de los cánceres de mama (41, 42) y tiene un pronóstico excelente ya que es un tumor de crecimiento lento y con una tasa de diseminación ganglionar baja (43, 44).

Mamográficamente suele aparecer como un nódulo irregular de pequeño tamaño con márgenes espiculados (43), que se detecta de manera incidental en una mamografía de cribado y que no es palpable en la exploración; en un pequeño porcentaje de casos se acompaña de microcalcificaciones (45, 46). La semiología habitual en la ecografía es

la de un nódulo hipoecogénico de contorno mal definido y con sombra acústica posterior (46).

1.3.1.2.3 Carcinoma mucinoso

También llamado carcinoma coloide, se caracteriza porque produce una cantidad variable de mucina. Se distingue una forma histológica pura y una forma mixta. La primera de ellas no suele asociar metástasis axilares y su pronóstico es más favorable que el de otros tumores menos diferenciados. Representa entre el 1-7% de los carcinomas invasivos de mama (47) y su frecuencia relativa se incrementa a medida que lo hace la edad de la mujer (48, 49).

El carcinoma mucinoso puro se manifiesta en la mamografía como un nódulo lobulado de márgenes circunscritos (48), que en ecografía tiene una estructura heterogénea, contorno microlobulado y refuerzo acústico posterior debido al alto contenido mucinoso (49). Por el contrario, la forma neoplásica mixta tiende a ser de mayor densidad mamográfica y con bordes peor definidos (50, 51), y su aspecto ecográfico en la mitad de las ocasiones es el de un nódulo complejo sólido-quístico (49).

1.3.1.2.4 Carcinoma medular

Se trata de un subtipo pobremente diferenciado de carcinoma. Desde el punto de vista histológico se clasifica en típico y atípico (52). Supone menos del 5% de los cánceres de mama y afecta a mujeres relativamente jóvenes (53). La forma típica tiene mejor pronóstico que la atípica.

Lo más habitual en la exploración física es encontrar una lesión blanda, móvil y de morfología redondeada o lobulada. Existen hallazgos comunes en las pruebas de imagen para ambas variantes histológicas, como el signo del halo mamográfico o una estructura hipoecogénica ecográfica, pero también otros más específicos de cada una de ellas. Así, mientras que el carcinoma medular típico es normalmente una masa bien delimitada en mamografía con refuerzo acústico posterior en ecografía, el atípico suele tener márgenes irregulares y sombra acústica posterior (54, 55).

1.3.1.2.5 Carcinoma papilar

Es una neoplasia maligna poco frecuente, alrededor del 1-2% de los carcinomas de mama (56). Se diagnostica principalmente durante la posmenopausia y, en general, su pronóstico es bueno. Puede presentar un patrón de crecimiento no invasivo con un crecimiento intraductal o intraquístico, o un patrón invasivo que predomina en la periferia de la lesión. En algunos casos es multifocal (57).

La mayoría de los carcinomas papilares son asintomáticos y se desarrollan en la región retroareolar, aunque se ha descrito que hasta el 22-34% asocian secreción hemática por el pezón (58). En la mamografía no hay hallazgos característicos, si bien las microcalcificaciones son habituales en la forma intraductal y el borde parcialmente obscurecido en la invasiva (56). El patrón intraquístico se valora mejor con ecografía y consiste en una lesión quística con proyecciones papilares hacia el interior o con septos internos (59), que requiere un análisis histológico para diferenciarla del papiloma intraductal.

1.3.1.2.6 Carcinoma metaplásico

Engloba un grupo heterogéneo de neoplasias ductales con cambios metaplásicos no glandulares, que representan menos del 5% del total de carcinomas mamarios y aparecen casi siempre en mujeres mayores de 50 años (60, 61, 62).

Lo habitual es que las pacientes consulten por una masa palpable de crecimiento rápido y que los ganglios axilares estén respetados (63). En mamografía suele verse como una lesión hiperdensa con márgenes bien circunscritos, obscurecidos o microlobulados, en función del tipo de diferenciación celular, mientras que la ecografía puede revelar la existencia de necrosis o degeneración quística (64).

1.3.1.2.7 Enfermedad de Paget

Un 2-3% de los carcinomas de mama corresponden a este subtipo de tumor, que se origina en el epitelio ductal y afecta a la epidermis del pezón (65). En una alta proporción de casos se desarrolla junto con un carcinoma intraductal con o sin componente invasivo, que en ocasiones es multifocal y se sitúa en cualquier lugar de la mama. Éste último es quien determina el pronóstico (66).

La mayoría de las veces se diagnostica en un estadio precoz debido a que causa una serie de manifestaciones clínicas particulares en el complejo areola-pezón: telorrea sanguinolenta, picor, eccema, eritema, erosión, ulceración, retracción o masa palpable (67). La mamografía puede ser normal o mostrar engrosamiento cutáneo, retracción del pezón, microcalcificaciones subareolares o difusas, o nódulos únicos o múltiples (68). Aunque la ecografía no está indicada para la valoración de la enfermedad de Paget del pezón, sí es de utilidad para estudiar las posibles anomalías asociadas.

1.3.1.2.8 Carcinoma inflamatorio

Es un subtipo infrecuente y agresivo de carcinoma, que supone el 1-4% de los cánceres de mama (69). Se define como una infiltración linfática difusa en la dermis y tiene una supervivencia bastante pobre. Aunque tiende a confundirse con los cambios inflamatorios que ocurren en el contexto de los carcinomas localmente avanzados, es una entidad distinta.

Los hallazgos clínicos son la base del diagnóstico y consisten en calor, eritema, edema, induración o piel de naranja. Lo más destacado en las pruebas de imagen es el engrosamiento cutáneo difuso, el aumento de densidad mamaria sin lesión focal definida, y las adenopatías axilares patológicas (70).

1.3.1.3 Carcinomas infiltrantes del epitelio lobular

1.3.1.3.1 Carcinoma lobulillar infiltrante

Ocupa el segundo lugar en incidencia en el grupo de las neoplasias invasivas de la mama, con una tasa del 8-10% (71, 72). En comparación con el carcinoma ductal infiltrante, la edad media de la población que lo padece es ligeramente superior, los casos múltiples o bilaterales son más frecuentes (73, 74), tiene un crecimiento tumoral característico en el que las células tumorales se disponen en “fila india” y se induce una escasa respuesta desmoplásica en el tejido adyacente, lo que dificulta la detección en técnicas de imagen antes del inicio de la clínica (75), a pesar de lo cual su pronóstico es algo más favorable (76).

Cuando la lesión es palpable, se describe como mal definida y de consistencia elástica (77). La mamografía tiene una elevada tasa de falsos negativos, y las principales formas

de presentación son la asimetría focal y la distorsión de la arquitectura (78). En un menor porcentaje de pacientes se observa un nódulo espiculado o microcalcificaciones aisladas que acompañan a alguno de los patrones anteriores (79, 80). Por último, el hallazgo ecográfico más común es una masa hipoecogénica heterogénea de bordes mal delimitados y con sombra acústica posterior, aunque también se han descrito nódulos bien circunscritos, sombras focales sin un componente sólido asociado y lesiones no visibles con esta técnica (73).

1.4 PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

El pronóstico del cáncer de mama ha experimentado una substancial mejoría en las últimas décadas gracias a dos pilares fundamentales, como son la incorporación de los programas poblacionales de detección precoz y los avances en los tratamientos.

No obstante, en la práctica clínica diaria resulta cada vez más necesario disponer de una información individualizada sobre las características de la enfermedad, con el objetivo de adoptar las decisiones terapéuticas más adecuadas en cada paciente en términos de eficacia y agresividad. Por esta razón, se han propuesto una serie de factores pronósticos que proporcionan información prospectiva del comportamiento biológico del cáncer de mama en ausencia de tratamiento, y permiten crear grupos de pacientes y estandarizar los esquemas de tratamiento. Además, algunos de estos factores tienen también un valor predictivo, es decir, aportan información sobre la respuesta en una paciente concreta a una terapia específica.

1.4.1 FACTORES PRONÓSTICOS

Aunque se han descrito una gran cantidad de factores pronósticos en el cáncer de mama, unos están más firmemente establecidos que otros y la utilidad de cada uno de ellos por separado es limitada, por lo que se han diseñado índices pronósticos de carácter clínico e histopatológico que evalúan varios factores en conjunto, los cuales han demostrado su validez para determinar el pronóstico en grupos de pacientes, pero no tanto cuando se trata de pacientes concretas. Más tarde, el desarrollo de técnicas más sofisticadas, como la genómica, ha hecho posible superar algunas de las

limitaciones tradicionales, a través de la identificación de numerosos genes en cada caso individual de cáncer de mama y la división del mismo en subtipos moleculares con implicaciones clínicas relevantes (81, 82, 83).

1.4.1.1 Factores cronológicos

1.4.1.1.1 Tamaño tumoral

En el carcinoma de infiltrante, existe una relación inversamente proporcional entre el diámetro máximo del tumor y la supervivencia, de modo que el pronóstico empeora a medida que el tamaño tumoral aumenta. Así, la supervivencia a los 10 años es del 95% cuando el tumor mide ≤ 1 cm de tamaño, del 85% en los de 1-2 cm y del 60% en los de 2-5 cm (84).

Por otra parte, la probabilidad de presentar metástasis en los ganglios de la axila se incrementa con el tamaño del tumor, y oscila desde el 10-20% en los tumores ≤ 1 cm hasta el 50% en los ≥ 5 cm (85, 86). Sin embargo, este patrón no se cumple en todos los subtipos de cáncer de mama y hay neoplasias de pequeño tamaño con afectación axilar extensa cuya tasa de mortalidad es mayor que la de tumores de tamaño superior, lo que se relaciona con una enfermedad con un comportamiento biológico más agresivo (87). Por tanto, es necesario profundizar en el conocimiento de las características moleculares del cáncer de mama, más allá de los rasgos anatómicos clásicos, para poder determinar con más precisión su nivel de agresividad en cada paciente. En esta línea, hay autores que defienden que el valor pronóstico del tamaño tumoral es más pobre en las mujeres con cáncer triple negativo (88, 89) o con mutación en el gen BRCA1 (90).

1.4.1.1.2 Estado de los ganglios linfáticos axilares

La afectación tumoral de los ganglios linfáticos locorregionales (cadenas axilar, mamaria interna y supraclavicular) en el momento del diagnóstico representa el factor pronóstico más importante (91) e indica que la enfermedad se encuentra en una fase sistémica. Los criterios aceptados para catalogar a un ganglio axilar como sospechoso en ecografía son un engrosamiento cortical focal hipoecogénico y la ausencia del hilio graso central en un ganglio completamente hipoecogénico (92).

Las pacientes con enfermedad localizada en la mama tienen una supervivencia media a los 10 años del 75% (93). Por el contrario, la presencia de metástasis regionales axilares influye negativamente en el pronóstico, eleva la probabilidad de recidiva y disminuye progresivamente la supervivencia conforme aumenta el número de ganglios infiltrados. Para el cáncer de mama triple negativo, cuyo pronóstico general es el más pobre entre todos los subtipos moleculares de cáncer de mama, la tasa de supervivencia a los 5 años es (94):

- 1-3 ganglios positivos: 65%
- 4-10 ganglios positivos: 48%
- >10 ganglios positivos: 44%

Además, la distribución anatómica de las adenopatías axilares también tiene una importante significación pronóstica, de manera que la supervivencia disminuye con la afectación progresiva de las cadenas de los niveles I, II y III.

1.4.1.1.3 Metástasis a distancia

El riesgo de metástasis a distancia se incrementa a medida que lo hace el tamaño del tumor primario y con la afectación ganglionar. Su existencia empobrece de forma significativa el pronóstico y condiciona una supervivencia relativa a los 5 años del 18-22% (95, 96).

1.4.1.2 Factores histopatológicos

1.4.1.2.1 Tipo histológico

A los tipos especiales de carcinoma ductal infiltrante bien diferenciados (tubular, mucinoso y papilar) se les atribuye un pronóstico más favorable que al resto de tumores indiferenciados del epitelio ductal (NOS, medular y metaplásico). En el extremo opuesto se encuentra el carcinoma inflamatorio, considerado como la forma más agresiva de cáncer de mama y con una tasa de supervivencia muy limitada.

Respecto al carcinoma lobulillar infiltrante, la mayoría de autores defienden que su pronóstico es ligeramente mejor que en el caso del CDI NOS (73, 76).

1.4.1.2.2 Grado histológico

A los carcinomas infiltrantes de mama se les asigna rutinariamente un grado histológico 1, 2 o 3 según el método modificado de Bloom-Richardson (97), que corresponden a una diferenciación histológica alta, moderada o baja. Para ello, es necesario analizar una serie de características morfológicas en cada tumor (formación tubular, índice mitótico y pleomorfismo nuclear). Esta variable tiene un gran valor como factor pronóstico a largo plazo (93, 98). Cuanto menor es el grado histológico, mejor es el pronóstico, lo que se traduce en unas tasas de supervivencia a los 16 años del 80% para el grado 1, del 50% para el grado 2 y del 40% para el grado 3 (99).

En las pacientes con cáncer de mama que no presentan afectación axilar ni invasión vascular y que no reciben tratamiento sistémico, se estima un riesgo de recaída a los 10 años $\geq 25\%$ y una tasa de mortalidad $\geq 10\%$ para los tumores grado 3 menores o iguales de 1 cm, grado 2 ó 3 de 1,1-2 cm, o mayores de 2 cm de cualquier grado (100).

Por último, el grado histológico no siempre permanece estable en el tiempo, sino que puede progresar hacia un mayor nivel de malignidad a medida que aumenta el tamaño del tumor (101). Otro hecho destacable es que los grados 1 y 3 presentan un perfil genético distintivo, mientras la que el grado histológico 2 tiene una expresión más heterogénea y asocia en ocasiones rasgos de alguno de los anteriores (grado 1-2 o grado 2-3), lo que condiciona el pronóstico (102).

1.4.1.2.3 Invasión vascular

La afectación tumoral de los vasos linfáticos o sanguíneos peritumorales se produce en el contexto de un carcinoma infiltrante de origen ductal o lobulillar.

Constituye el factor predictor independiente que con más fuerza se relaciona con la opción de presentar metástasis en los ganglios axilares al diagnóstico (103, 104). Además, incrementa el riesgo de recidiva locorregional tras cirugía conservadora y de muerte por la propia enfermedad (105). La probabilidad de que ocurra invasión vascular aumenta con el tamaño del tumor y disminuye con la edad (104).

1.4.1.3 Factores biológicos

1.4.1.3.1 Estado de los receptores hormonales

Los carcinomas infiltrantes de mama con receptores positivos para estrógenos y progesterona tienen mejor pronóstico y su supervivencia es la más alta (106). Cuando ambos receptores son positivos se logran tasas de respuesta a la terapia endocrina del 78%, que no alcanzan el 10% cuando son negativos (107), lo que da lugar a una significativa reducción de las tasas de recurrencia a los 5 años y mortalidad a los 15 años (108). Por tanto, su análisis proporciona información tanto pronóstica como predictiva de respuesta a tratamiento.

1.4.1.3.2 HER2/neu

Es un oncogén cuya positividad se asocia con un grado histológico alto, invasión linfática y un mayor tamaño tumoral (109), lo que supone un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad. Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo son sensibles al tratamiento con agentes biológicos, por lo que también tiene un carácter predictivo.

1.4.1.3.3 Índice de proliferación Ki67

La sobreexpresión de este antígeno nuclear se asocia con un pronóstico menos favorable para el cáncer de mama precoz (110, 111).

1.4.1.3.4 Otros marcadores

Además de los anteriores, otros de los biomarcadores reconocidos en el cáncer de mama, algunos de los cuales tienen un valor todavía incierto, son el p53, uPA / PAI-1, ciclina D1, ciclina E, p21 y timidin kinasa.

1.4.2 ÍNDICES PRONÓSTICOS

A continuación se describen dos de los índices pronósticos histopatológicos en el cáncer de mama que han sido más empleados a lo largo del tiempo:

1.4.2.1 Índice pronóstico de Nottingham

Este índice ha perdido importancia frente a otros más recientes. Se basa en una combinación de factores cronológicos y biológicos obtenidos del análisis histológico:

tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos regionales y grado histológico. La información que se obtiene de este índice se relaciona con la conveniencia o no de aplicar tratamiento adyuvante, y sirve para clasificar a las pacientes intervenidas de carcinoma de mama infiltrante en tres categorías según el pronóstico (112).

1.4.2.2 Índice pronóstico de Van Nuys

Valora el riesgo de recidiva local en las pacientes con carcinoma in situ a las que se les ha practicado una técnica quirúrgica conservadora. Consta de un sistema de puntuación que diferencia tres subtipos histológicos de carcinoma intraductal, mediante el análisis en la pieza quirúrgica del tamaño de la lesión, del estado de los márgenes de resección y de la clasificación patológica (113). A partir de esos datos, divide a las mujeres en tres grupos, con el objetivo de facilitar su manejo clínico.

1.4.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

A través de la experiencia acumulada a lo largo de los años se ha evidenciado que no todos los cánceres de mama tienen un comportamiento similar, sino que pacientes con la enfermedad en el mismo estadio pueden presentar respuestas muy heterogéneas frente a los tratamientos administrados y resultados clínicos variables.

En la actualidad, las novedosas técnicas disponibles, como son los microarrays de ADN, han permitido confirmar que existe una asociación entre la historia natural del cáncer de mama en cada paciente y el perfil de expresión genética de dicho tumor (81, 82). A raíz de ello, se ha establecido una nueva clasificación molecular en subtipos (Tabla 1) que supera algunas de las limitaciones de los criterios anatómicos clásicos (clasificación TNM) y permite una mayor aproximación al pronóstico y la individualización de los tratamientos (83).

	SUBTIPO MOLECULAR				
	Luminal A	Luminal B		Her2 sobreexpresión	Basal-like
Definición clínico- patológica	“Luminal A-like”	“Luminal B-like (HER2 negativo)”	“Luminal B-like (HER2 negativo)”	“HER2 positivo (no luminal)”	“Triple negativo (ductal)”
	RE positivo HER2 negativo Ki67 bajo RP alto	RE positivo HER2 negativo Ki67 alto RP bajo	RE positivo HER2 positivo Cualquier Ki67 Cualquier RP	HER2 positivo RE y RP ausentes	RE ausente RP ausente HER2 negativo

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama.

Cada subtipo molecular de cáncer de mama presenta un comportamiento tanto clínico como biológico característico, que da lugar a un patrón específico en las pruebas de imagen (114).

En la práctica diaria, los datos necesarios para diferenciar unos subtipos moleculares de cáncer de mama de otros se obtienen a partir del análisis inmunohistoquímico de la muestra histológica (115), o a través de pruebas moleculares de expresión genética (Oncotype® y MammaPrint®), que tienen un alto potencial pronóstico y predictivo.

1.4.3.1 Luminal A-like

Representa más del 50% de los cánceres de mama (114). Suele tener un grado histológico bajo y el pronóstico más favorable de todos, con una supervivencia a los 5 años mayor del 80% (83).

El hallazgo mamográfico más frecuente es una masa (45%), que en menos de un tercio de los casos se acompaña de microcalcificaciones y que ecográficamente tiene una forma irregular y unos márgenes microlobulados o angulares (116).

1.4.3.2 Luminal B-like

Su tasa de supervivencia a los 5 años es del 40% (83). Sus características en imagen no difieren de las de las neoplasias luminal A-like.

1.4.3.3 HER2 positivo (no luminal)

Supone el 15-30% del total (117). Son tumores de grado intermedio o alto, con un curso clínico agresivo, supervivencia a los 5 años del 31% y con alta probabilidad de recidiva (83). Las metástasis ocurren principalmente en el cerebro, mientras que en los anteriores se detectan sobre todo en el hueso (118).

En mamografía se observa la mayoría de las veces como una masa de márgenes espiculados con calcificaciones pleomórficas (117). En ecografía suele aparecer como una lesión sin masa asociada (32%) o como una masa hipoecogénica de bordes microlobulados o angulares y con una interfase abrupta (116).

1.4.3.4 Triple negativo (ductal)

Oscila entre el 12-17% de los cánceres mamarios y es más frecuente en mujeres jóvenes de raza negra y en portadoras de mutación en el gen BRCA1 (119). Presenta una estrecha relación con el carcinoma medular y metaplásico (120), lo que podría justificar su peor pronóstico, pero también con otros subtipos histológicos infrecuentes más favorables, como el adenoide quístico y secretor (121).

Entre las particularidades del cáncer de mama triple negativo respecto al resto de subtipos moleculares, destaca que el tamaño tumoral tiende a ser mayor al diagnóstico, las metástasis axilares más habituales, el grado histológico alto y el riesgo de recidiva a distancia superior durante los primeros años de seguimiento, sobre todo en el pulmón y cerebro (122), por lo que la supervivencia global es más pobre (114). Por otro lado, no muestran una relación directa entre el tamaño tumoral y la probabilidad de afectación de los ganglios axilares (89).

Una alta proporción de cánceres de intervalo corresponden a este subtipo (123), que la mayoría de las veces son detectados por las manifestaciones clínicas que originan (122). El aspecto típico en mamografía es el de una masa irregular no calcificada de márgenes mal definidos, que en ecografía es hipoecogénica y con una ecoestructura

heterogénea (116), aunque un 15-20% de los casos presenta hallazgos benignos como forma redondeada u oval, borde circunscrito y refuerzo acústico posterior (124).

1.5 IMPACTO PSICOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA

Además de ser el tipo de cáncer femenino más frecuente a nivel mundial, el cáncer de mama es una enfermedad grave que normalmente produce un impacto emocional que, en mayor o menor medida, afecta a la calidad de vida de las pacientes. Las principales causas son la ruptura brusca del ritmo de vida a nivel personal y familiar que supone el diagnóstico, la exigencia de someterse a tratamientos complejos y la incertidumbre que rodea a la mujer sobre la propia evolución clínica.

En términos generales, se cree que la prevalencia de trastornos mentales en los pacientes oncológicos es del 24-47% (125, 126), entre los cuales predominan los síntomas ansiosos y depresivos (127). En el caso particular del cáncer de mama, éstos afectan de forma similar a las pacientes con enfermedad precoz y avanzada (128). Entre los factores de riesgo identificados destacan la radioterapia previa, el tratamiento psicofarmacológico y la existencia de dolor (125).

Aunque no existe evidencia científica de que la intervención psicológica influya en la supervivencia al cáncer de mama (129), la detección temprana de este tipo de morbilidad es necesaria para facilitar la adaptación de las pacientes a la nueva situación y tratar de mejorar su bienestar físico y mental, ya que tiene efectos positivos en el campo afectivo, en el afrontamiento de la enfermedad a lo largo de sus diversas fases y en el control de algunos síntomas (130).

Por último, las repercusiones psicológicas del cáncer de mama a menudo se prolongan en el tiempo, de modo que algunas mujeres que lo padecieron manifiestan alteraciones emocionales incluso años después de haber finalizado los tratamientos y a pesar de encontrarse libres de la enfermedad.

1.6 DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA

1.6.1 PROGRAMAS POBLACIONALES

El cribado poblacional es una intervención de salud pública basada en la aplicación de técnicas de selección de grupos de personas aparentemente sanas para detectar aquellas que pueden padecer la enfermedad en una fase preclínica, con el objetivo principal de reducir la mortalidad (131). A las personas con pruebas positivas se les practican estudios complementarios para confirmar o descartar el diagnóstico. Una vez que se ha confirmado la enfermedad, se plantean medidas terapéuticas que, en una alta proporción de casos, resultan más eficaces, menos agresivas y proporcionan superiores expectativas de supervivencia que si el diagnóstico se hubiera realizado en una fase sintomática.

A diferencia de otros tipos de cribado, como el dirigido específicamente a la población de alto riesgo o el oportunista que surge de manera individualizada del acto médico, los programas organizados de cribado:

1. Actúan sobre poblaciones en riesgo medio (menor del 15%) que no han padecido previamente la enfermedad.
2. Disponen de una organización bien estructurada.
3. Están sometidos a una evaluación estricta de su proceso y resultados que garantice una atención de calidad en todas sus fases.

La mamografía es la única modalidad de imagen recomendada para el cribado de cáncer de mama en la población general (132), que tiene una sensibilidad del 70-90% (133, 134, 135, 136) y una especificidad del 90-92% (137, 138).

Los beneficios que se obtienen del cribado poblacional con mamografía han sido objeto de un intenso debate (139, 140), a pesar de que está ampliamente aceptado y de que su efectividad quedó patente en los resultados de ocho ensayos prospectivos randomizados (HIP, Malmö, Two-County, Edinburgh, Stockholm, NBSS-1, NBSS-2 y Gothenburg), en los que participaron más de 500.000 mujeres y que demostraron un descenso de la mortalidad en la población invitada del 20% tras un período de entre

13-20 años de seguimiento, que se incrementa hasta el 30-40% al ajustar el análisis a la población participante (141). Por otra parte, el pronóstico de una mujer diagnosticada de cáncer de mama en un programa de cribado es más favorable y sus probabilidades de morir por esta causa son un 50% menos que en el caso de que el diagnóstico se hubiera realizado en una fase sintomática (141), lo que se traduce en una significativa ganancia en años de vida. A la luz de estos datos, diversos organismos en el ámbito nacional e internacional recomendaron la puesta en marcha de programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama, ya que cumple todos los requisitos exigibles para ser incluido dentro de una estrategia de prevención secundaria (131), en lo relativo a la enfermedad y a la prueba de cribado (Tabla 2).

ENFERMEDAD	PRUEBA DE CRIBADO
Altas tasas de mortalidad y morbilidad	Permite detectar la enfermedad en personas asintomáticas
Elevado coste	Eficaz, segura y sencilla
Alta prevalencia e incidencia	Bajo coste
Historia natural es conocida	Aceptable para las mujeres que son invitadas a participar en el programa
Fase preclínica larga con alta prevalencia	
Tratamiento efectivo si se diagnostica precozmente	

Tabla 2. Características del cáncer de mama y de la mamografía como prueba de cribado.

En España los programas poblacionales de cáncer de mama comenzaron en Navarra en 1990, en el contexto del Programa Europa Contra el Cáncer. Son gestionados por las Comunidades Autónomas, lo que ha dado pie a un sistema descentralizado con una importante heterogeneidad de criterios, si bien todos los programas utilizan como referencia común la Guía Europea de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico (132) y comparten sus resultados.

Los programas de cribado poblacional se ejecutan por rondas o vueltas. Cada ronda tiene una duración de dos años, durante los cuales se cita a toda la población diana. La

primera vuelta corresponde a los dos primeros años de funcionamiento, mientras que cada mujer posee su primera ronda individual en el momento en que se incorpora al programa. La identificación de la población diana se lleva a cabo a través del censo, del padrón o la tarjeta sanitaria (de forma individual o combinada según la Comunidad Autónoma), y la comunicación de la cita se realiza por carta. Las mujeres invitadas deben recibir información suficiente sobre los beneficios y riesgos para poder tomar una decisión sobre su participación. Se excluyen de la población diana aquellas pacientes ya tratadas de cáncer de mama. El estudio mamográfico es realizado por personal técnico con formación específica, en unidades móviles o fijas, y consta de mamografía bilateral en doble proyección, que tiene una mayor sensibilidad para detectar cánceres que la proyección única y disminuye la tasa de recitación (132). A continuación, la mamografía es interpretada por radiólogos, para lo cual se han descrito múltiples modalidades de lectura (9):

- *Simple*: un solo radiólogo interpreta la prueba.
- *Doble independiente*: llevada a cabo por dos radiólogos independientes.
- *Doble con consenso*: interpretación por dos lectores independientes, que resuelven posteriormente los casos con hallazgos mediante consenso.
- *Doble con arbitraje*: se diferencia de la anterior en que la revisión de las mamografías con hallazgos es realizada por un tercer radiólogo.
- *Doble consecutiva de casos negativos*: la función del segundo lector es interpretar los estudios informados como negativos por el primero.
- *Doble consecutiva de casos con hallazgos*: al contrario que la anterior, las mamografías con hallazgos en un primer tiempo son interpretadas de nuevo por un segundo radiólogo.

De todos estos métodos de lectura, los que presentan un rendimiento más óptimo son la doble lectura con consenso o con arbitraje. Está aceptado que aumentan la sensibilidad para detectar cánceres un 5-15% respecto a la lectura simple (132), al tiempo que disminuyen la tasa de derivación para estudio diagnóstico (142).

Por otra parte, los sistemas CAD (computer-aided detection and computer-aided diagnosis) se han introducido en múltiples programas de cribado, con el objeto de aumentar la sensibilidad de la mamografía en la detección de carcinomas. La capacidad del CAD es superior para detectar microcalcificaciones que para los nódulos (86% frente al 73%) (143). Se ha publicado que un 32-67% de los cánceres de mama diagnosticados en cribado son visibles retrospectivamente en mamografías previas interpretadas como normales o con hallazgos benignos (144, 145), y que el beneficio del CAD ante este problema se traduce en un incremento de la sensibilidad del radiólogo del 1-21% (146, 147, 148, 149). Una desventaja del CAD es que aumenta el número de falsos positivos y, en consecuencia, disminuye la especificidad.

1.6.2 CONTROVERSIAS EN EL CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA

A pesar del tiempo transcurrido desde la introducción del cribado mamográfico, aún no se ha alcanzado un consenso definitivo en múltiples aspectos fundamentales del cribado de cáncer de mama, por lo que en la actualidad siguen siendo motivo de controversia e investigación. Los más destacados son:

1.6.2.1 Población diana

Constituye el principal tema de debate. Los ensayos clínicos confirmaron que la mayor reducción de la mortalidad por cáncer de mama se obtiene en el grupo de 50-69 años (141), por lo que su cribado está universalmente aceptado.

Al realizar un análisis por subgrupos, se observa que las mujeres en su sexta década de vida son las más beneficiadas, lo que se ha atribuido, por una parte, al incremento de la sensibilidad de la mamografía derivada de la disminución progresiva de la densidad mamaria y, por otra, a que la velocidad de crecimiento de los tumores a partir de esas edades es menor (31).

En cuanto a la edad ideal de inicio del cribado, todavía no se ha establecido una recomendación global, aunque numerosos estudios han probado su efectividad en las mujeres de entre 40 y 49 años (150, 151, 152). Así, a una reducción de la mortalidad estimada del 15-20%, en este rango de edad se añade una mayor ganancia en años de vida, lo que adquiere una relevancia especial. Los principales puntos de discusión son

la menor incidencia de cáncer de mama, la mayor velocidad de crecimiento de los tumores y la mayor densidad mamaria (153), que condiciona una disminución tanto de la sensibilidad como de la especificidad de la mamografía. Algunas guías clínicas se han posicionado en contra del cribado rutinario en este grupo de edad y defienden que es necesaria una valoración individualizada de los riesgos y de los beneficios (154, 155). La recomendación de la Guía Europea es la de comenzar a los 50 años.

No se han realizado estudios específicos suficientes sobre el grupo de mujeres con edad superior a 70 años. Normalmente no son incluidas entre la población invitada a los programas de cribado, a pesar de que presentan la tasa de incidencia de cáncer más elevada y de que la sensibilidad y especificidad de la mamografía son mayores. Por otro lado, la mayor comorbilidad e inferiores expectativas de vida son factores en contra a tener en cuenta.

Esta falta de unanimidad en el cribado en edades superiores e inferiores a los 50-69 años ha sido fuente de confusión y ha dado lugar a que una gran cantidad de las mujeres que son excluidas de los programas poblacionales sean sometidas constantemente a mamografías de cribado de carácter oportunista, ya sea por decisión propia o por indicación médica.

1.6.2.2 Periodicidad del cribado

Las pautas de muchas organizaciones están en desacuerdo en este punto. En Europa, la tendencia más aceptada es la de recomendar la mamografía bienal (132), puesto que según la evidencia científica el beneficio del intervalo anual no es superior (155).

1.6.2.3 Densidad de la mama

La composición anatómica de la mama es altamente variable. Está formada por tejido graso y fibroglandular en unas proporciones que difieren de unas personas a otras, y, además, sufre cambios con la edad que originan distintos grados de densidad en la mamografía. En términos generales, la relación entre la edad y la densidad mamaria es inversa (156).

En las mamas de densidad alta la sensibilidad de la mamografía es menor (157). La posibilidad de introducir otras técnicas complementarias como la ecografía para

compensar este déficit es un tema controvertido porque, a pesar de mejorar la detección de tumores, incrementa el coste y los hallazgos falsos positivos (158, 159).

1.6.2.4 Exploración física

No existe evidencia suficiente del potencial beneficio de la exploración física mamaria en mujeres mayores de 40 años como técnica adicional de cribado, con independencia de que sea realizada por la propia mujer o por personal sanitario (155). Aún así, se piensa que podría tener valor en el caso de personas con mamas densas. Por el contrario, produce un incremento de los falsos positivos y del componente de ansiedad en la mujer.

1.6.2.5 Población con riesgo incrementado

El riesgo de padecer cáncer de mama no es homogéneo en toda la población, lo que obliga a diferenciar dos grupos de mujeres:

1. *Riesgo habitual*: mujeres con un riesgo menor del 15% (19).
2. *Riesgo incrementado*: mujeres que presentan al menos un factor que determina una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama (160).

1.6.2.5.1 Niveles de riesgo

La población con riesgo incrementado se estratifica en tres niveles (160):

- **Nivel 1**: portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, con un riesgo aproximado del 25-85% a lo largo de la vida.
- **Nivel 2**: le corresponde un riesgo del 30-50%. Este grupo está integrado por mujeres que se encuentran en una de las dos situaciones siguientes:
 - a. Familiares de primer grado de portadoras de la mutación BRCA1 o BRCA2, sin estudio genético propio.
 - b. Mujeres con tres o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama antes de los 60 años de edad, cáncer de ovario o cáncer de mama en varón.

- **Nivel 3:** mujeres con dos familiares de primer o segundo grado afectas de cáncer de mama antes de los 60 años de edad, cáncer de ovario o cáncer de mama en varón, cuyo riesgo de sufrir la enfermedad se calcula en un 15-30%.

1.6.2.5.2 Características del cáncer de mama hereditario

Por otro lado, en el cáncer hereditario se reconocen unas características propias (9), que son las responsables de que su supervivencia sea inferior a la de los cánceres de mama esporádicos:

- Mayor incidencia en edades tempranas (a partir de los 25 años).
- Mayor incidencia de tumores metacrónicos ipsilaterales y contralaterales (25-40% a los 10-20 años del diagnóstico del tumor inicial).
- Grado histológico alto.
- Elevada frecuencia de cáncer de mama triple negativo en las mujeres con mutación en el gen BRCA1 (20, 161).

De este modo, las mujeres jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama triple negativo son candidatas a estudio genético para BRCA1, independientemente de que cuenten o no con historia familiar de cáncer (162).

Otra particularidad de cáncer de mama hereditario es que presenta unos hallazgos en imagen que difieren de los habituales para las mujeres de riesgo medio e, incluso, tales características no son homogéneas en las distintas categorías en que se estratifica el riesgo (163).

1.6.2.5.3 Protocolo de seguimiento

El manejo de las mujeres con riesgo habitual basado en la mamografía bienal resulta insuficiente en las de riesgo incrementado (164). Por lo tanto, es imprescindible que sean identificadas e incluidas en una estrategia de vigilancia más estricta en unidades específicas. Las recomendaciones de la mayoría de guías nacionales e internacionales para incrementar la sensibilidad diagnóstica y reducir la tasa de cánceres de intervalo (165) consisten en adelantar la edad de inicio del cribado a los 25 años, utilizar la periodicidad anual e introducir otras pruebas de imagen.

Uno de los esquemas de seguimiento propuestos es (19):

- *Niveles 1 y 2 de riesgo:*
 - RM y ecografía anual en mujeres de 25-35 años.
 - RM y mamografía anual en mujeres > 35 años.
- *Nivel 3 de riesgo:*
 - Mamografía anual, con ecografía adicional si la mama es densa.

Una recomendación de algunos autores cuando el seguimiento de este grupo de mujeres se realiza con RM, consiste en que las lesiones pequeñas con realce que se detectan han de ser interpretadas como sospechosas y sometidas a biopsia o control en un intervalo de 6 meses (166).

1.6.2.6 Falsos positivos

Hallazgos en la mamografía de cribado que no se confirman como carcinoma en el tiempo equivalente a una vuelta. La probabilidad de obtener un resultado falso positivo es del 8-23% en las mujeres de 50-69 años que participan en 10 rondas bienales (167, 168, 169, 170).

Genera distintos grados de estrés psicológico de carácter transitorio derivado de la recitación y del estudio diagnóstico, y también morbilidad física cuando se indican técnicas intervencionistas (153, 171).

La mayor parte de los casos se resuelven con proyecciones mamográficas adicionales y/o ecografía (153), aunque entre el 1,2-2,5% de las pacientes precisan confirmación histológica mediante biopsia percutánea (167, 172). Únicamente el 0,9% requieren biopsia quirúrgica (173).

Por otro lado, la tasa de rellamada se considera aceptable cuando se sitúa en torno al 5% (133), cifra que representa un punto de equilibrio entre los falsos positivos y la sensibilidad diagnóstica del cribado.

1.6.2.7 Falsos negativos y cánceres de intervalo

Se denomina falso negativo al carcinoma que se identifica retrospectivamente tanto en la mamografía diagnóstica como en la de cribado, y cuya confirmación se produce en el tiempo equivalente a una vuelta del programa. Además, los falsos negativos se dividen en carcinomas de incidencia (diagnosticados en el programa) y carcinomas de intervalo (entre dos rondas).

A diferencia del anterior, el término cáncer de intervalo se usa para referirse a aquellos casos que son diagnosticados tras una prueba de cribado negativa, con o sin evaluación adicional, y antes de la siguiente invitación al programa. Aunque el cáncer de intervalo representa un problema inevitable de los programas de cribado, su número debe mantenerse lo más bajo posible para no disminuir la efectividad del cribado ni el potencial beneficio en la reducción de la mortalidad (36).

Las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado de Cáncer de Mama han clasificado el cáncer de intervalo en cinco categorías, dependiendo del resultado de la lectura de la mamografía de cribado y de diagnóstico (36):

1. Intervalo verdadero:

Se identifica en la mamografía diagnóstica pero no en la de cribado.

2. Intervalo oculto:

No se observa en la mamografía de cribado ni en la de diagnóstico.

3. Falso negativo:

Da lugar a un indeseado retraso en el diagnóstico. Se reconocen dos causas del falso negativo:

- *Error de lectura:* se divide en error de detección cuando la mamografía se informa como normal, y en error de interpretación cuando se describe el hallazgo pero es interpretado como benigno.

- *Error técnico*: el resultado negativo de la mamografía de cribado se debe a una deficiente calidad técnica o a un posicionamiento inadecuado de la mama durante la realización de la prueba.

Es más frecuente en las pacientes jóvenes y en las mamas de densidad alta (174). Las mujeres consultadas en una encuesta declararon que, ante un hallazgo anormal de nueva aparición en la autoexploración física, no retrasarían un examen médico a pesar de disponer de una mamografía negativa reciente (175). La tasa de falsos negativos no debe exceder del 20% del número total de cánceres de intervalo (36).

4. Signos mínimos:

Ocurre cuando un carcinoma de mama muestra unos signos de sospecha insuficientes (no alcanza el umbral mínimo de sospecha / hallazgo sutil) y, por tanto, la mamografía de cribado es catalogada como normal o con hallazgos benignos, a pesar de que retrospectivamente es posible reconocer una anomalía.

5. Inclasificable:

A este grupo pertenecen los carcinomas que carecen de una mamografía diagnóstica, independientemente del resultado en la etapa de cribado.

1.6.2.8 Sobrediagnóstico y sobretratamiento

Consiste en el tratamiento de carcinomas in situ o infiltrantes detectados en un programa poblacional que en su evolución natural no hubieran alcanzado un nivel de progresión suficiente como para manifestarse clínicamente y representar una amenaza vital para la paciente. Representa un importante perjuicio físico y psicológico. La tasa de sobrediagnóstico en Europa se encuentra entre el 1-10% (175).

Puesto que aún no es factible predecir el riesgo de progresión de cada tumor en el momento en que se diagnostica, este efecto adverso es inevitable en la actualidad.

1.6.2.9 Cáncer de mama inducido por radiación

Hasta el momento no se ha comunicado ningún caso de cáncer de mama producido por la acumulación de dosis de mamografías diagnósticas. La llegada de la tecnología digital ha permitido disminuir un 22% la dosis empleada respecto a la mamografía analógica (176).

A pesar de que los beneficios superan de forma notable a los posibles riesgos, la exposición debe limitarse siempre a la mínima imprescindible, sobre todo en las mujeres portadoras de los genes BRCA1 o BRCA2 que comienzan el cribado rutinario a una edad joven (177, 178).

1.7 SISTEMA BI-RADS®

El sistema BI-RADS® (“Breast Imaging Reporting And Data System”) es una herramienta de trabajo ampliamente aceptada entre la comunidad médica, que ha sido desarrollada en cinco ediciones sucesivas por el Colegio Americano de Radiología para facilitar la interpretación de los hallazgos mamarios en las pruebas de imagen, la comunicación con los clínicos y patólogos y el manejo posterior de las pacientes, tanto en un entorno de cribado como de diagnóstico. En el año 2013 se publicó la quinta edición de la clasificación BI-RADS®. A continuación se expone la cuarta edición (179, 180), que estuvo vigente desde el año 2003 y fue aplicada durante el periodo que comprende nuestro trabajo.

1.7.1 LÉXICO

El sistema BI-RADS® propone una terminología específica y establece unas recomendaciones para llevar a cabo la descripción de los hallazgos en cada modalidad de imagen (mamografía, ecografía y RM), con la finalidad de disminuir la variabilidad de vocabulario entre radiólogos, facilitar la reproductibilidad y estandarizar el informe.

1.7.1.1 Semiología mamográfica

La proporción entre tejido fibroglandular y tejido adiposo determina cuatro patrones mamográficos (Tabla 3), independientemente de que se acompañen o no de signos de patología: predominio graso, densidad media, heterogéneamente denso y denso. Respecto a la descripción semiológica de las lesiones en mamografía, se organiza según se trate de nódulos, microcalcificaciones u otros hallazgos asociados (Tablas 4, 5 y 6).

PATRÓN	COMPOSICIÓN TISULAR
Predominio graso	Menos del 25% de tejido glandular
Densidad media	Densidades parcheadas de tejido glandular (25% - 50%)
Heterogéneamente denso	Predominio del tejido glandular (51% - 75%)
Denso	Mama densa con más del 75% de tejido glandular

Tabla 3. Composición tisular en mamografía.

MORFOLOGÍA	MÁRGENES	DENSIDAD
Redondeada	Circunscritos	Densos
Ovalada	Microlobulados	Misma densidad
Lobulada	Ocultos	Baja densidad sin contenido graso
Irregular	Borrosos	Baja densidad con contenido graso
	Espiculados	

Tabla 4. Descripción semiológica de los nódulos en mamografía.

HALLAZGOS ASOCIADOS	
Retracción cutánea	Lesión cutánea
Retracción del pezón	Adenopatías axilares
Engrosamiento cutáneo	Distorsión de la arquitectura
Engrosamiento trabecular	Calcificaciones

Tabla 5. Hallazgos asociados en mamografía.

TIPO		PATRON DE DISTRIBUCIÓN
TÍPICAMENTE BENIGNAS	Cutáneas	Difusas Regional Agrupadas Lineal Segmentaria
	Vasculares	
	Groseras ("palomitas de maíz")	
	Voluminosas en forma de vara	
	Redondeadas	
	Centro radiotransparente	
	Cáscara de huevo/anillo	
	Lechada de cal	
	Suturas calcificadas	
	Distróficas	
SOSPECHA INTERMEDIA	Amorfas o indiferenciadas	
	Heterogéneas groseras	
ALTAMENTE SOSPECHOSAS	Pleomórficas finas	
	Lineales finas o lineales ramificadas	

Tabla 6. Descripción semiológica de las microcalcificaciones en mamografía.

1.7.1.2 Semiología ecográfica

Las Tablas 7 y 8 describen los hallazgos en ecografía, en lo relativo al tipo de lesión y también a las características del tejido circundante.

MORFOLOGIA	Ovalada Redondeada Irregular
ORIENTACION	Paralela No paralela
MARGENES	Circunscritos No circunscritos - Borrosos - Angulados - Microlobulados - Espiculados
LIMITES DE LA LESION	Límite o interfase abrupta Halo ecogénico
PATRON ECOGENICO	Anecoico Hiperecoico Complejo Hipoecoico Isoecoico
HALLAZGOS ACUSTICOS POSTERIORES	Sin hallazgos acústicos posteriores Refuerzo posterior Sombra acústica Patrón combinado o mixto

Tabla 7. Características semiológicas de los nódulos en ecografía.

TEJIDO CIRCUNDANTE	Conductos (calibre y/o ramificación anormal) Cambios en los ligamentos de Cooper Edema Distorsión de la arquitectura Engrosamiento cutáneo Retracción/irregularidad cutánea
---------------------------	--

Tabla 7. Características semiológicas de los nódulos en ecografía (continuación).

VASCULARIZACION
Presente o ausente en el nódulo
Presente inmediatamente adyacente al nódulo
Aumento difuso de la vascularización en el tejido circundantes

Tabla 8. Vascularización en ecografía.

1.7.1.3 Semiología en RM

El análisis de cada lesión se realiza desde un punto de vista morfológico y dinámico, por lo que requiere la administración de contraste intravenoso (Tablas 9, 10 y 11).

MORFOLOGIA	MARGENES	REALCE INTERNO
Redondeada	Bien delimitados	Homogéneo
Ovalada	Irregulares	Heterogéneo
Lobulada	Espiculados	Captación “en anillo”
Irregular		Septos internos hipointensos
		Septos internos que se realzan
		Realce central

Tabla 9. Descripción semiológica de los nódulos en RM.

HALLAZGOS ASOCIADOS	
Retracción o inversión del pezón	Adenopatías
Hiperseñal ductal precontraste	Invasión del músculo pectoral
Retracción cutánea	Invasión de la pared torácica
Engrosamiento cutáneo	Hematomas/Sangrado
Infiltración cutánea	Ausencia de señal anormal
Edema	Quiste

Tabla 10. Hallazgos asociados en RM.

DISTRIBUCION	PATRONES DE REALCE INTERNO	SIMETRICO/ASIMETRICO
Area focal	Homogéneo	Simétrico
Realce lineal	Heterogéneo	Asimétrico
Realce ductal	Puntiforme	
Realce segmentario	“En empedrado”	
Realce regional	Reticular/dendrítico	
Múltiples regiones de realce		
Realce difuso		

Tabla 11. Semiología del realce no nodular en RM.

1.7.2 CATEGORÍAS DE SOSPECHA

Tras analizar y describir adecuadamente los hallazgos en las pruebas de imagen practicadas, se clasifica cada caso en una categoría que oscila entre el 0 y 6, en función del grado de sospecha de malignidad, con recomendaciones de actuación asociadas (Tabla 12).

CATEGORIA	PROBABILIDAD DE CARCINOMA	RECOMENDACION
BI-RADS® 0	No determinada	Completar estudio
BI-RADS® 1	No incrementada	Evaluación a intervalo normal
BI-RADS® 2	No incrementada	Evaluación a intervalo normal
BI-RADS® 3	≤ 2%	Seguimiento a corto plazo
BI-RADS® 4	3% – 94%	Estudio histológico
BI-RADS® 5	≥ 95%	Estudio histológico
BI-RADS® 6	100%	Estadificación y planificación terapéutica

Tabla 12. Resumen de las categorías de sospecha de la clasificación BI-RADS®, con la probabilidad de carcinoma y la recomendación de actuación.

1.8 INTERVENCIONISMO EN PATOLOGÍA MAMARIA

Como se describe en el apartado anterior, en los casos en que los hallazgos mamarios en imagen son sospechosos de malignidad, o bien si esa posibilidad no puede ser excluida con seguridad con la información disponible y se descarta como actitud el seguimiento de los mismos para valorar su estabilidad, entonces es necesario recurrir a una biopsia, ya sea percutánea o quirúrgica.

1.8.1 BIOPSIA PERCUTÁNEA

En la actualidad, las guías clínicas sobre el manejo del cáncer de mama insisten en que es necesario disponer de un diagnóstico histopatológico definitivo mediante una biopsia percutánea guiada con pruebas de imagen antes de comenzar a planificar el tratamiento (181). El encargado de llevar a cabo esa tarea es el radiólogo, que cuenta con un amplio abanico de posibilidades de biopsia.

1.8.1.1 Técnicas de biopsia

1.8.1.1.1 Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Utiliza agujas 20G-25G para obtener células para el análisis citológico. Tiene un escaso rendimiento diagnóstico, con una tasa de material insuficiente del 30% (182), y es

altamente dependiente de la experiencia del patólogo (183), por lo que ha quedado relegada a un segundo plano.

1.8.1.1.2 Biopsia con aguja gruesa (BAG)

Este sistema usa una aguja de corte tipo trucut, cuyo grosor recomendado en patología mamaria es de 12-14G. Es la técnica de elección en los nódulos por su seguridad, rapidez, escasas complicaciones, bajo coste y elevada rentabilidad diagnóstica (182, 183). Su utilidad es menor en microcalcificaciones, distorsiones arquitecturales y lesiones papilares, debido a que existe una alta probabilidad de error de infraestimación. Las muestras son empleadas para el análisis histológico y la realización de técnicas de inmunohistoquímica.

1.8.1.1.3 Biopsia asistida por vacío (BAV)

Combina la aspiración de una bomba de vacío con el efecto de corte de un bisturí giratorio que está situado en el interior de la aguja, cuyos calibres oscilan entre 7G y 12G. El mecanismo de obtención de muestras y el mayor grosor de la aguja hacen posible que las muestras sean mejores en cantidad y calidad (182).

1.8.1.2 Guías de imagen

Por otra parte, para mantener un control de la aguja durante el proceso de punción se emplean dos sistemas de guía por imagen. La elección de uno u otro depende del tipo de lesión diana.

1.8.1.2.1 Guía ecográfica

Es la técnica deseable siempre que las lesiones sean visibles por ultrasonidos (nódulos, microcalcificaciones con componente sólido asociado, distorsiones de la arquitectura o adenopatías regionales).

Sus ventajas frente a la estereotaxia son múltiples: no usa radiaciones ionizantes, es más eficaz en el abordaje de lesiones en cualquier localización, permite el control en tiempo real de la aguja, es mejor tolerada por la paciente, tiene una disponibilidad mayor y su coste inferior (182, 183).

1.8.1.2.2 Guía estereotáxica

Se recurre a ella habitualmente en el caso de microcalcificaciones sin masa asociada o lesiones que son visibles sólo en mamografía (nódulos y distorsiones arquitecturales). El cálculo de la posición de la lesión diana se basa en la evaluación del desplazamiento de la misma en dos proyecciones mamográficas con una angulación a $\pm 15^{\circ}$ - 20° .

1.8.1.2.3 Guía por RM

Es el sistema de guía obligado ante un hallazgo visible sólo con RM. No obstante, su complejidad técnica, escasa disponibilidad y elevado coste determinan que no se recurra a ella con frecuencia (182). En ciertas ocasiones es preciso insertar en el lecho de biopsia un marcador metálico no ferromagnético.

1.8.2 BIOPSIA QUIRÚRGICA

La biopsia quirúrgica se reserva para aquellas situaciones concretas en que no es posible confirmar el diagnóstico mediante punción percutánea. Esto ocurre normalmente ante un resultado histológico no concluyente o cuando existe una lesión de alto riesgo. Su realización requiere de la participación del radiólogo si la lesión de interés no es palpable, que se convierte en el responsable de localizarla a través de la colocación preoperatoria de una guía metálica o arpón bajo guía ecográfica, mamográfica (parrilla fenestrada), estereotáxica o RM, así como del control posterior de la pieza quirúrgica para comprobar que la extirpación del área sospechosa ha sido completa.

1.9 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Un indicador fundamental en el manejo clínico de las pacientes con cáncer de mama es conocer con la mayor precisión cuál es la extensión anatómica de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La estadificación del cáncer de mama se basa en la clasificación TNM (Tumor, Node, Metastasis), que fue propuesta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC). Se han editado varias actualizaciones desde el inicio para adaptarla a los avances

experimentados en las pruebas de imagen y en los tratamientos. Permite la agrupación de las pacientes por estadios para facilitar el abordaje terapéutico locorregional y sistémico, además de proporcionar una valiosa información pronóstica relativa a la supervivencia, aunque no es posible predecir el curso clínico individual de cada mujer con certeza. Otra utilidad de este sistema es la de poder comparar los resultados obtenidos en los distintos centros.

Puesto que las características del tumor pueden ser evaluadas desde un punto de vista clínico e histológico (184), se distingue un estadio clínico y un estadio patológico (Tabla 13), que reflejan el conocimiento que se tiene del estado de la enfermedad en tres aspectos:

1. **T:** tumor primario.
2. **N:** afectación de los ganglios linfáticos regionales.
3. **M:** existencia o no de metástasis a distancia.

El estadio clínico se obtiene previamente a iniciar el tratamiento y se establece a partir de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio. En cambio, el estadio patológico se fija posteriormente y requiere un examen histológico exhaustivo de la pieza quirúrgica. De la combinación de las subcategorías de T, N y M surgen los estadios (0, I, II, III y IV) y sus subgrupos (Tabla 14). A medida que aumenta el estadio, disminuye la supervivencia.

1.9.1 ESTADIFICACIÓN LOCORREGIONAL

Se refiere a T y N, que incluye el tamaño del tumor, si es múltiple o bilateral, y el grado de afectación ganglionar, lo que resulta decisivo para seleccionar la técnica quirúrgica en la mama y axila, además del tratamiento inicial. Los exámenes recomendados son:

- **Historia clínica:** antecedentes personales y familiares de cáncer de mama, de ovario o en otros órganos, exploración física, hemograma, bioquímica y estado menopáusico (185).

- **Análisis histológico de la lesión por punción percutánea:** tipo tumoral, grado tumoral y determinación inmunohistoquímica del estado de los receptores para estrógenos, progesterona y HER2 (185).
- **RM:** es la técnica más exacta para evaluar el tamaño tumoral y la más sensible para detectar lesiones adicionales, extensión ductal, afectación del complejo areola-pezón y de la pared torácica (9). Sin embargo, tiene una alta proporción de falsos positivos y su aplicación rutinaria en todos los cánceres de mama aún está en discusión (186, 187).

Dos situaciones especiales son el carcinoma de mama localmente avanzado, donde se incluyen los estadios II B y III del AJCC, y el carcinoma oculto de mama, que se manifiesta como adenopatías axilares metastásicas de origen mamario sin evidencia de tumor primario en la mama en las pruebas de imagen convencionales.

1.9.2 ESTADIFICACIÓN SISTÉMICA

Las metástasis a distancia (M) se presentan en el 4% de los carcinomas de mama en el momento del diagnóstico (188) y afectan sobre todo al hígado y hueso, aunque también son frecuentes en el pulmón y cerebro. Su valoración está indicada en las pacientes con diagnóstico de enfermedad localmente avanzada, alteraciones analíticas o manifestaciones clínicas sospechosas de metástasis, para lo cual lo habitual es solicitar una radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea (185). En función de los hallazgos clínicos y en el resto de pruebas se puede ampliar el estudio de extensión con TC o RM, aunque aún no existe un protocolo bien definido.

TNM	CLÍNICO	PATOLÓGICO
T	<p>Tx-No determinable</p> <p>T0-No evidente</p> <p>Tis-Tumor in situ</p> <p>Tis(CDIS)-Carcinoma intraductal</p> <p>Tis(CLIS)-Carcinoma lobulillar in situ</p> <p>Tis(Paget)-Enfermedad de Paget sin tumor asociado (1)</p> <p>T1-Tumor ≤ 2 cm</p> <p style="padding-left: 20px;">T1mic-Microinvasión $\leq 0,1$ cm</p> <p style="padding-left: 20px;">T1a- $>0,1$ cm y $<0,5$ cm</p> <p style="padding-left: 20px;">T1b- $>0,5$ y ≤ 1 cm</p> <p style="padding-left: 20px;">T1c- >1 y ≤ 2 cm</p> <p>T2- >2 cm y ≤ 5 cm</p> <p>T3- >5 cm</p> <p>T4-Tumor de cualquier medida con extensión a pared torácica o piel (2)</p> <p style="padding-left: 20px;">T4a-Extensión a pared torácica.</p> <p style="padding-left: 20px;">T4b-Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos dérmicos satélites en la misma mama</p> <p style="padding-left: 20px;">T4c-Ambos (T4a y T4b)</p> <p style="padding-left: 20px;">T4d-Carcinoma inflamatorio</p>	
N	<p>Nx-No determinables (p.e. extirpación previa)</p> <p>N0-Ausencia de ganglios metastásicos</p> <p>N1-Ganglios axilares homolaterales (móviles)</p> <p>N2</p> <p style="padding-left: 20px;">N2a-Ganglios axilares homolaterales (fijos entre sí o a otras estructuras)</p> <p style="padding-left: 20px;">N2b-Ganglios de mamaria interna clínicamente evidentes, sin metástasis axilares clínicas</p> <p>N3</p> <p style="padding-left: 20px;">N3a-Ganglios infraclaviculares</p> <p style="padding-left: 20px;">N3b-Ganglios de la cadena mamaria interna y axila, ambos homolaterales y clínicamente evidentes</p> <p style="padding-left: 20px;">N3c-Ganglios supraclaviculares homolaterales</p>	<p>pNx-No determinables (p.e. extirpación previa)</p> <p>pN0-Ausencia de ganglios metastásicos</p> <p>pN0(-)-Histología e IHQ (3) negativas</p> <p>pN0(+)-Histología negativa e IHQ positiva</p> <p>pN0(mol-)-Histología y estudio moleculares negativos</p> <p>pN0(mol+)-Histología negativa y estudios moleculares positivos</p> <p>pN1-</p> <p style="padding-left: 20px;">pN1mi-Micrometástasis $<0,2$ cm</p> <p style="padding-left: 20px;">pN1a-1 a 3 ganglios axilares</p> <p style="padding-left: 20px;">pN1b-Ganglios mamarios internos (microscópicas en ganglio centinela, no clínicamente evidentes)</p> <p style="padding-left: 20px;">pN1c-Ambos (pN1a y pN1b)</p> <p>pN2-</p> <p style="padding-left: 20px;">pN2a-4 a 9 ganglios axilares (al menos un depósito >2mm)</p> <p style="padding-left: 20px;">pN2b-Ganglios mamarios internos clínicos, en ausencia de metástasis axilares.</p> <p>pN3-</p> <p style="padding-left: 20px;">pN3a- ≥ 10 ganglios axilares (al menos un depósito >2mm) o en ganglios infraclaviculares</p> <p style="padding-left: 20px;">pN3b-Ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicos y al menos 1 axilar, o >3 axilares y metástasis microscópica en mamaria interna en ganglio centinela (no clínicamente evidentes)</p> <p style="padding-left: 20px;">pN3c-Ganglios supraclaviculares</p>
M	<p>Mx-No determinables</p> <p>M0-Ausencia de metástasis a distancia.</p> <p>M1-Metástasis a distancia</p>	

Tabla 13. Clasificación TNM del cáncer de mama (6ª edición del AJCCancer).

ESTADIOS TUMORALES			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 14. Estadios tumorales del cáncer de mama según el sistema TNM (6ª edición del AJCC).

1.10 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

En la actualidad, el tratamiento del cáncer de mama tiene un carácter multidisciplinar e implica un doble enfoque dirigido a tratar de controlar la enfermedad a nivel locorregional y sistémico. Para ello, es imprescindible planificar individualmente cada caso mediante la combinación apropiada de las opciones terapéuticas disponibles (cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y radioterapia) y la elección de su secuencia, dependiendo del tipo de tumor y de los factores pronósticos, del

estadio tumoral, de la edad de la paciente y de su estado de salud basal, así como de sus preferencias personales en cuanto a conservación de la mama.

1.10.1 TRATAMIENTO LOCAL QUIRÚRGICO

El objetivo primordial de la cirugía es, por un lado, conseguir la extirpación completa del tumor primario y, por otro, permitir la estadificación patológica del tumor y de los ganglios regionales, lo que implica la obtención de una valiosa información de carácter pronóstico. En las últimas décadas existe una tendencia clara a favor de las técnicas conservadoras.

1.10.1.1 Cirugía de la mama

Está indicada en todas las pacientes con carcinoma de mama, excepto como práctica habitual en aquellas que presentan metástasis a distancia al diagnóstico. Se distinguen dos grupos de técnicas según su grado de agresividad. La relación entre el tamaño del tumor y el de la mama es determinante para decantarse por una u otra.

1.10.1.1.1 Cirugía conservadora

Lo más relevante de esta técnica es que permite a la paciente la preservación de la mama y, al mismo tiempo, disminuye la morbilidad respecto a la mastectomía, a pesar de que las tasas de supervivencia a largo plazo de ambas son equivalentes (189).

Entre las técnicas conservadoras de la mama se encuentran la cuadrantectomía y la tumorectomía. Requieren la escisión completa del tumor con un margen de seguridad de tejido normal alrededor. Se consideran aceptables unos márgenes de ≥ 2 mm de grosor en el análisis histológico de la pieza quirúrgica, siempre que se administren radioterapia y quimio/hormonoterapia adyuvantes (190).

El tratamiento quirúrgico conservador es de elección en los estadios 0, I y II, pero está contraindicado en las siguientes circunstancias (186):

- Mamas de pequeño tamaño con una relación entre el tamaño mamario y el tamaño tumoral no favorable.
- Márgenes positivos tras la extirpación del tumor.

- Contraindicación de tratamiento radioterápico.
- Resultado pobre estéticamente predecible.
- Preferencia de mastectomía por parte de la paciente.

El carcinoma de mama multicéntrico ha sido considerado tradicionalmente una contraindicación, por el alto riesgo de recidiva local que presenta. Sin embargo, es posible ofrecer tratamiento conservador en casos específicos con menos de tres lesiones y sin componente intraductal extenso (191).

1.10.1.1.2 Mastectomía

Las técnicas de mastectomía más habituales hoy en día son:

- a) Mastectomía simple:** resección completa de la mama, con preservación de los músculos pectorales, que se acompaña de reconstrucción mamaria inmediata o diferida.
- b) Mastectomía con conservación de piel:** se diferencia de la anterior en que se extirpa el pezón y la areola pero se preserva el resto de la piel de la mama. Requiere reconstrucción inmediata.
- c) Mastectomía con conservación del pezón o de la areola:** en este caso, es posible respetar la areola o el complejo areola-pezón. También requiere reconstrucción inmediata de la mama.

Entre las indicaciones de la mastectomía se encuentran las situaciones en las que la cirugía conservadora no aporta suficientes garantías (186):

- Tumores de gran tamaño en pacientes con mamas pequeñas.
- Tumores de localización central o que afectan al pezón o la piel.
- Tumor multicéntrico o con CDIS extenso.
- Márgenes positivos después de tratamiento conservador.
- Contraindicación de tratamiento radioterápico.

- Preferencia de mastectomía por parte de la paciente.

Aunque el escenario ideal es que una paciente con cáncer de mama con indicación de cirugía conservadora sea sometida a un único acto quirúrgico en la mama para extirpar el tumor, en el 19-23% de los casos es necesaria una segunda cirugía (ampliación de márgenes o mastectomía) debido la mayoría de las veces a que, tras el análisis histológico de la pieza, se observa que los márgenes son positivos (192, 193) o que no ha logrado la extirpación completa de la lesión.

1.10.1.2 Cirugía de la axila

Aunque en el pasado se pensaba que la extirpación de los ganglios axilares afectados contribuía a prevenir la recidiva local, hoy en día este concepto no está claro y el papel primordial de la cirugía axilar es la estadificación de la enfermedad en las pacientes con carcinoma infiltrante, puesto que estudios actuales no ha encontrado evidencia que tenga un impacto significativo en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en las mujeres con carcinoma en fase precoz (T1) y axila clínicamente negativa (194, 195).

La información obtenida del análisis histológico de las adenopatías tumorales, que ha sido durante muchos años decisiva a la hora de adoptar decisiones posteriores sobre el tratamiento adyuvante, ya no se considera esencial y está siendo sustituida por la referente a los rasgos biológicos del tumor primario (196).

1.10.1.2.1 Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)

Consiste en la identificación intraoperatoria con linfogammagrafía y extirpación de aquel o aquellos ganglios axilares que reciben en primer lugar el drenaje del tumor primario, para discriminar qué pacientes tienen metástasis regionales y se beneficiarían de un vaciamiento axilar complementario.

Tiene una sensibilidad $\geq 90\%$ para detectar metástasis en los ganglios de la axila (36, 197) y es la modalidad de elección. Sus indicaciones son (198):

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, con axila negativa.
- Carcinoma intraductal con:

- Indicación de mastectomía.
- Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en los tumores con diámetro ≥ 3 cm, palpables, con alto riesgo histológico o con comedonecrosis.

También puede indicarse si existe una biopsia escisional previa, cirugía mamaria plástica, tumores multifocales o multicéntricos, cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma, y en mujeres gestantes o púerperas lactantes, tras retirar la lactancia 24 horas antes.

Sin embargo, está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Sospecha de metástasis axilares en ecografía y PAAF positiva.
- Carcinoma inflamatorio.
- Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
- Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

Se estima que la ecografía axilar preoperatoria tiene un valor predictivo negativo para las metástasis ganglionares del 80% (199), y que, en combinación con la PAAF, permite evitar la BSGC e indicar directamente vaciamiento axilar en el 31% de los casos con axila positiva (200).

1.10.1.2.2 Vaciamiento axilar

Los ganglios linfáticos de la axila se dividen en tres niveles anatómicos (niveles de Berg) según su localización, que en sentido caudo-craneal son (201):

- Nivel I: laterales al borde externo del músculo pectoral menor.
- Nivel II: entre los bordes externo e interno del músculo pectoral menor y los ganglios interpectores.
- Nivel III: mediales respecto al borde interno del pectoral menor.

El vaciamiento axilar convencional requiere la resección quirúrgica de los ganglios linfáticos de los niveles anatómicos I y II.

Ha sido la técnica utilizada tradicionalmente desde la descripción de la mastectomía radical hasta la aparición de la BSGC, que la ha desplazado a un segundo plano porque es más invasiva y asocia una mayor morbilidad en forma de seroma, infección y linfedema. Ambas son equivalentes en cuanto a la precisión para la estadificación (202, 203), supervivencia y tasa de recidivas tumorales en la axila durante el seguimiento (204).

El vaciamiento axilar se recomienda en las pacientes con:

- Metástasis en la BSGC y candidatas a mastectomía (205).
- Verificación preoperatoria de afectación ganglionar axilar, confirmada al menos en una citología (198).

En este momento permanece abierto un debate sobre el verdadero beneficio de realizar vaciamiento axilar secundario en las pacientes con carcinoma de mama T1-T2 tratado con cirugía conservadora y terapia adyuvante, que presentan metástasis en uno o dos ganglios centinelas pero no adenopatías palpables, ya que no las tasas de mortalidad, supervivencia libre de enfermedad, recidiva locorregional o a distancia de la BSGC sola no parecen ser inferiores a las del vaciamiento axilar (205, 206, 207, 208).

1.10.2 TRATAMIENTO LOCAL CON RADIOTERAPIA

La radioterapia adyuvante constituye un arma de gran valor en el tratamiento del cáncer de mama, tanto en los estadios precoces como en los casos de enfermedad diseminada, a pesar de sus efectos secundarios.

En las pacientes que presentan un tumor resecable y han recibido tratamiento quirúrgico en primer lugar, la acción de la radioterapia consiste en eliminar las células neoplásicas residuales para disminuir el riesgo de recidiva local y mejorar las tasas de supervivencia a los 15 años (189, 209, 210).

La radioterapia puede focalizarse en la mama y en el lecho tumoral, pero también en las cadenas ganglionares. En general, está indicada después de cirugía conservadora,

tanto en el carcinoma ductal intraductal como en el infiltrante, además de en determinadas circunstancias tras una mastectomía por un carcinoma infiltrante (185, 211).

1.10.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO

Es uno de los pilares fundamentales del tratamiento integral del cáncer de mama. Los avances producidos en el conocimiento de su biología se han traducido en la aparición de diversas terapias oncológicas que, mediante diferentes mecanismos de acción, actúan contra el cáncer a nivel sistémico, y se adaptan a la gran variabilidad de características que la enfermedad puede presentar en cada individuo.

1.10.3.1 Tipos de tratamientos sistémicos

1.10.3.1.1 Quimioterapia

Es un pilar fundamental del tratamiento. Su misión es combatir la enfermedad micrometástasica y las células tumorales circulantes. La selección del esquema de quimioterapia debe ajustarse con la mayor precisión al perfil de la paciente, ya que la toxicidad que ocasiona no es despreciable.

1.10.3.1.2 Hormonoterapia

Alrededor del 75% de los cánceres de mama son hormonosensibles, debido a que tienen receptores hormonales positivos y responden a los estímulos de los fármacos que actúan a ese nivel, por ejemplo el tamoxifeno. El beneficio se consigue al impedir la proliferación celular mediante la eliminación de la fuente estrogénica, el bloqueo de la unión del estrógeno con el receptor y los agentes antiestrogénicos (211). El enfoque es variable según el diagnóstico se produzca antes o después de la menopausia.

1.10.3.1.3 Terapias biológicas

Este tipo de tratamientos son más recientes. Introducen modificaciones en el sistema inmune y actúan sobre dianas moleculares específicas, entre otras cosas. El más utilizado es el trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor HER2. Una particularidad es que pueden aumentar la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia.

1.10.3.2 Intencionalidad del tratamiento sistémico

En función de la finalidad con la que se administran, los tratamientos sistémicos se clasifican en dos tipos.

1.10.3.2.1 Neoadyuvancia

Es un tratamiento sistémico prequirúrgico que se utiliza para reducir el tamaño tumoral en las siguientes situaciones (9):

- A. Tumores localmente avanzados que son irreseccables, para hacer viable la cirugía.
- B. Tumores operables en los que se indica mastectomía por su tamaño o localización, pero la paciente desea someterse a una técnica conservadora de la mama.

Otra aplicación importante de la neoadyuvancia, que además proporciona información de carácter pronóstico, es la valoración en vivo del grado de sensibilidad del tumor a la quimioterapia.

Antes del inicio de la neoadyuvancia se inserta un marcador permanente en la lesión primaria. El tratamiento en curso requiere un control clínico estrecho para descartar que se produzca progresión tumoral, y, una vez concluido, la valoración final de la respuesta por imagen se lleva a cabo mediante resonancia magnética preoperatoria, que tiene una mayor correlación patológica que la exploración física, mamografía y ecografía, si bien tiende a infraestimar la existencia de enfermedad residual en el 23% de las pacientes (212).

El resultado definitivo sobre la respuesta del tumor al tratamiento administrado se obtiene del análisis histológico de la pieza quirúrgica (213):

- *Completa*: no se identifica tejido tumoral residual.
- *Parcial*: disminución del tamaño del tumor.
- *No respuesta*: no existen cambios en el tamaño tumoral.

Por otra parte, la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante está considerada como un factor predictor independiente de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de mama en estadio II/III que reciben terapia adyuvante posterior (214).

1.10.3.2 Adyuvancia

Se denomina así a cualquier tratamiento antineoplásico que se administra después de la cirugía con el objetivo de disminuir la probabilidad de recidiva local o sistémica y aumentar la supervivencia y el periodo libre de enfermedad.

La evidencia científica afirma que la mejora en las terapias adyuvantes ha sido el segundo factor más decisivo de los implicados en el descenso de la mortalidad por cáncer de mama, por detrás del cribado poblacional con mamografía (108, 215, 216, 217, 218), aunque algunos autores discrepan y le atribuyen incluso el papel principal (219, 220).

Los tratamientos adyuvantes no siempre se administran con idéntico fin. Así, en las mujeres con enfermedad local o regional su intención es curativa y entre sus efectos están la disminución de la mortalidad y de la probabilidad de recidiva, además del aumento de la supervivencia a largo plazo (221, 222, 223, 224, 225). En cambio, son paliativos y tratan de optimizar la duración y calidad de vida de la paciente cuando hay metástasis a distancia (226).

Actualmente, se recurre a los tratamientos adyuvantes de forma rutinaria en casi todas las pacientes con carcinoma infiltrante, ya que está probado que no hacerlo empobrece el pronóstico, y es una opción aceptada en el CDIS con receptores para estrógenos positivos.

1.10.3.3 Elección del esquema de tratamiento

La elección del agente adyuvante más adecuado en cada paciente está determinada por el estadio tumoral y por las características moleculares del propio tumor, que se usan para predecir la sensibilidad a dicho tratamiento y la respuesta clínica.

1.10.3.3.1 Cáncer de mama en estadio precoz

Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) para los distintos subtipos moleculares, cuando el diagnóstico se produce en un estadio precoz, se exponen a continuación (185):

- **Luminal A-like:**

Hormonoterapia.

- **Luminal B-like (HER2 negativo):**

Hormonoterapia y quimioterapia en la mayoría de los casos.

- **Luminal B-like (HER2 positivo):**

Hormonoterapia, quimioterapia y anti-HER2.

- **HER2 positivo (no luminal):**

Quimioterapia y anti-HER2.

- **Triple negativo (ductal):**

Quimioterapia.

1.10.3.3.2 Cáncer de mama en estadio avanzado

Comprende el carcinoma localmente avanzado inoperable y el metastásico. La decisión debe tomarse teniendo en cuenta múltiples factores, como el estado de los receptores hormonales y de HER2, las terapias y toxicidades previas, el intervalo libre de enfermedad, la carga tumoral, edad biológica, comorbilidades, el estado menopáusico, la necesidad de un control rápido de los síntomas o de la enfermedad y componentes psicológicos. En general, la ESMO recomienda (226):

- **RE positivo / HER negativo:**

Hormonoterapia, con opción de administrar quimioterapia previa.

- **HER2 positivo:**

Anti-HER2, más hormonoterapia si los RE son positivos.

1.10.4 SEGUIMIENTO

Una vez concluida la cirugía de la mama, de la axila o ambas, el seguimiento evolutivo durante la administración de la terapia sistémica seleccionada y tras su finalización, se realiza habitualmente con mamografía anual, con la finalidad de detectar una posible recurrencia ipsilateral o un carcinoma primario en la mama contralateral (227, 228).

1.11 ESTADO ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN PROCEDA DEL PROGRAMA DE CRIBADO O DE OTROS SERVICIOS MÉDICOS

Transcurridas más de dos décadas desde la implantación de los primeros programas de cribado de cáncer de mama, la monitorización permanente de su funcionamiento y resultados una vez trasladados a la comunidad, ha confirmado en la mayoría de los estudios publicados que el descenso en la mortalidad por esta causa específica observado en la población diana es similar a lo pronosticado en el metaanálisis de los ensayos clínicos previos (150, 152, 165, 217, 229, 230, 231, 232, 233, 234) o incluso superior (160, 215, 235, 236, 237). Sin embargo, una minoría de autores discrepan de tal afirmación y defienden que, aunque es indudable que existe un cierto beneficio derivado del cribado poblacional, su efecto es mucho más modesto y lo cuantifican en un tercio de lo esperado (219, 238).

De este modo, uno de los puntos de mayor confrontación ha sido el determinar con exactitud la contribución real del cribado poblacional en la evolución de las tasas de mortalidad, y en qué medida éstas se encuentran influenciadas por factores externos como son el uso generalizado de la mamografía, la administración de tamoxifeno, el desarrollo de terapias adyuvantes más avanzadas, el manejo protocolizado y en equipos multidisciplinares del cáncer de mama, o la mayor facilidad actual para acceder a las pruebas de diagnóstico y a los tratamientos (229).

Por otro lado, se reconoce que el diagnóstico precoz del cáncer con mamografía es superior a otras técnicas de detección, como la exploración física, en un hecho trascendental como es la posibilidad de curar la enfermedad empleando tratamientos

con menor morbilidad. El debate en este punto se centra sobre todo en el potencial sobrediagnóstico y tratamiento posterior de casos que, en su historia natural, podrían haber tenido un curso clínico indolente.

De este modo, múltiples cuestiones de gran relevancia y sin una resolución definitiva persisten en torno al cribado mamográfico en mujeres asintomáticas, que han sido abordadas en diversos estudios con el fin de contrastar las ventajas e inconvenientes de detectar la enfermedad en un entorno de cribado o fuera de él, así como las características que el cáncer de mama presenta en cada una de esas circunstancias.

2. Hipótesis



2. HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es la siguiente:

“Los carcinomas de mama detectados en el programa de cribado presentan estadios más precoces que los diagnosticados en el resto de servicios médicos, en mujeres del mismo rango de edad pertenecientes a la misma población, por lo que pueden ser sometidas a tratamientos menos agresivos”.

3. Objetivos



3. OBJETIVOS

Los objetivos que hemos establecido son:

1. Realizar un estudio comparativo de las características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas de los carcinomas diagnosticados en el Programa Poblacional de Detección Precoz y los procedentes de otras consultas.
2. Analizar los estadios TNM en ambos grupos.
3. Comparar el tipo de tratamiento efectuado en cada uno de los grupos (quirúrgico, quimioterápico y/o paliativo).

4. Material y Método



4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 POBLACIÓN DE PACIENTES

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Para investigar la hipótesis de nuestro estudio se ha establecido como población diana la constituida por todas las pacientes en edad de cribado que fueron diagnosticadas de cáncer de mama en la Unidad Diagnóstica de Patología Mamaria (UDPM) del Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro-La Rioja, de Logroño, durante el periodo de 8 años comprendido entre 2003 y 2011. De entre ellas, se han seleccionado a las pacientes de acuerdo a unos determinados criterios.

4.1.1.1 Criterios de inclusión

- Cáncer de mama femenino.
- Rango de edad: 45-65 años (ambos incluidos).
- Cáncer de mama de origen epitelial con histología confirmada en biopsia percutánea o quirúrgica.

4.1.1.2 Criterios de exclusión

- Cáncer de mama masculino.
- Tumor no epitelial en la mama (linfoma, sarcoma y melanoma).
- Tumor metastásico en la mama (de origen mamario o no mamario).
- Recidiva de carcinoma de mama.
- Confirmación diagnóstica de carcinoma de mama, pero datos insuficientes en la historia clínica de la paciente sobre el tratamiento y/o estadificación, independientemente del motivo (traslado a otro centro, rechazo del tratamiento, etc.).

4.1.2 GRUPOS DE ESTUDIO

Una vez definidas las características de la muestra, la población se ha dividido en dos grupos en función del nivel asistencial desde el que se realizó la derivación a la UDPM:

1. Pacientes procedentes del Programa Poblacional de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PPDPCM) de la Comunidad Autónoma de La Rioja.
2. Pacientes procedentes de Atención Primaria o Atención Especializada (consultas externas hospitalarias, hospitalización, urgencias o terceros pagadores-mutuas).

El grupo de pacientes no procedentes del PPDPCM se subdividió a su vez en tres subgrupos, en función de la indicación del estudio diagnóstico:

- A. Clínica sospechosa de cáncer de mama.
- B. Clínica no sospechosa de cáncer de mama.
- C. Cribado oportunista.

4.2 PROCESO DIAGNÓSTICO

4.2.1 DESCRIPCIÓN DE LA UDPM EN EL PERIODO DEL ESTUDIO

Durante el periodo que comprende nuestro trabajo, la UDPM se ubicó en el Hospital de La Rioja entre los años 2003 y 2006, y en 2007 fue trasladada al Hospital San Pedro.

Desde su creación, la UDPM formó parte de la Unidad Multidisciplinaria de Patología Mamaria del Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro-La Rioja de Logroño, junto a los Servicios de Anatomía Patológica, Ginecología, Cirugía, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Radioterapia. La actividad asistencial de la UDPM a lo largo de este tiempo comprendió dos áreas independientes e interrelacionadas entre sí:

1. Estudios de cribado del PPDPCM de la Comunidad Autónoma de La Rioja.
2. Estudios diagnósticos de patología mamaria.

Los principales recursos humanos y materiales disponibles en la UDPM se describen a continuación.

4.2.1.1 Recursos humanos

Todos los profesionales fueron comunes para las dos áreas de trabajo, con amplia experiencia en sus respectivos campos de conocimiento y dedicación exclusiva a la UDPM en su mayor parte.

4.2.1.1.1 Personal sanitario

Estaba compuesto por:

- Médicos especialistas en Radiodiagnóstico: desde 2003 hasta 2011 participaron siete radiólogos con dedicación exclusiva al diagnóstico mamario y dos radiólogos generales entrenados durante al menos tres meses en lectura de mamografía de cribado del PPDPCM.
- Un médico epidemiólogo responsable de la gestión del PPDPCM.
- Técnicos especialistas en radiodiagnóstico.
- Personal de enfermería.

4.2.1.1.2 Personal no sanitario

Formado por personal administrativo.

4.2.1.2 Equipamiento técnico de diagnóstico por imagen

Engloba los distintos equipos de mamografía, ecografía y resonancia magnética.

4.2.1.2.1 Mamografía

Los equipos empleados para la realización de las mamografías tanto diagnósticas como de cribado en la UDPM se detallan a continuación:

- MAMMOMAT® 3000 Nova (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) analógico: 2003-2005.

- MAMMOMAT® 3000 Nova (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) / PROPECT CR Mammography System (Fuji Medical Systems, Tokyo, Japan) digital indirecto: 2003-2009.
- MAMMOMAT® Novation DR (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) digital directo con detector de selenio amorfo: 2006-2011.
- Sonographe Essential (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) digital directo con detector de silicio amorfo: 2009-2011.

Además, se dispuso de dos mamógrafos adicionales instalados en una unidad móvil destinados a estudios específicos del PPDPCM:

- Alpha RT (Instrumentarium Corp., Imaging Division, Tuusula, Finland) analógico: 2003-2009.
- Senographe Essential (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) digital directo con detector de silicio amorfo: 2009-2011.

4.2.1.2.2 Ecografía

Los ecógrafos disponibles en la UDPM estuvieron dotados de transductores lineales multifrecuencia y correspondieron a los siguientes modelos:

- Sonoline G-50 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany): 2003-2005.
- Dos equipos MyLab70 XVision (Esaote Biomedica, Genoa, Italy): el primero disponible desde el año 2005 y el segundo desde 2006. Ambos fueron utilizados hasta el año 2011.

4.2.1.2.3 Resonancia magnética

Los estudios de estadificación con RM se llevaron a cabo en dos equipos:

- Signa 1.5 T GEMSOW (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA): 2003-2006.
- MAGNETOM® Avanto 1.5 T (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany): 2006-2011.

4.2.1.3 Equipamiento técnico de intervencionismo

En este apartado se detallan los recursos materiales utilizados para las biopsias y otros procedimientos intervencionistas en la mama, además de los equipos de estereotaxia que se emplearon como guía.

4.2.1.3.1 Dispositivos de biopsia

Las distintas técnicas percutáneas realizadas en el periodo del estudio, para la confirmación histológica de las lesiones fueron:

a) Biopsia con aguja gruesa:

- Pistola automática reutilizable Magnum® (Bard® Biopsy Systems, Tempe, AZ, USA): con agujas de calibre 12G y 14G.
- Pistola automática desechable ACECUT® (TSK Laboratory, Japan): con aguja 14G.

b) Biopsia asistida por vacío:

- Mammotome® (Johnson & Johnson; Ethicon Endo-Surgery, Inc., Cincinnati, OH, USA): con agujas de calibre 11G y 8G.
- Vacora® (BARD® Biopsy Systems, Tempe, AZ, USA): con agujas de calibre 10G.
- EnCor® (BARD® Biopsy Systems, Tempe, AZ, USA): con agujas de calibre 10G.

c) Punción aspiración con aguja fina:

Punción citológica con agujas de calibre 20-25G y soporte para aspiración.

d) Localización prequirúrgica:

Arpones reposicionables de doble anclaje DuaLok® (BARD® Biopsy Systems, Tempe, AZ, USA).

e) Marcadores.

4.2.1.3.2 Técnicas radiológicas para guía de punción

La guía de punción se realizó con ecografía o estereotaxia, en función de que la lesión fuese identificable con una u otra técnica. Durante el periodo del estudio se dispuso de dos equipos de estereotaxia:

- Equipo de estereotaxia Digital vertical Opdima® (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany): 2003-2006.
- Mesa de estereotaxia digital prona Lorad Multicare® Platinum (Hologic, Inc., Bedford, MA, USA): 2006-2011.

4.2.1.4 Material informático

Los recursos informáticos disponibles han estado constituidos por distintos sistemas de información específicos y herramientas de Microsoft® Office (versión para Windows®), que se utilizaron durante la labor asistencial ordinaria para la elaboración de informes radiológicos, de acuerdo a la legislación vigente relativa a la protección de datos:

- a. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).
- b. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Todos estos sistemas y herramientas han sido empleados en la elaboración de nuestro estudio. Nos han permitido la explotación de la actividad realizada, la recogida de información de interés de cada paciente y facilitado las búsquedas específicas.

4.2.1.4.1 Sistemas de información

- Aplicación informática específica del PPDPCM de La Rioja de diseño propio.
- Sistema de información específico de diagnóstico mamario (UNIMAMA, Ingenia, Málaga) para la elaboración de informes y explotaciones estadísticas múltiples.

4.2.1.4.2 Herramientas de Microsoft® Office

- Microsoft® Excel 2003: se diseñaron hojas de cálculo específicas para la recogida de información de los procedimientos intervencionistas, además de un registro de tumores de la UDPM.

4.2.2 ESTUDIO DE MUJERES EN EL PPDPCM DE LA RIOJA

4.2.2.1 Características del Programa de Cribado en el periodo estudiado

La implantación del PPDPCM en La Rioja tuvo lugar en el año 1993. Al principio, su población diana estaba constituida por las mujeres asintomáticas pertenecientes a dicha Comunidad Autónoma con edades comprendidas entre los 45 y los 65 años. Desde 2006 se amplió el límite superior de forma progresiva hasta los 69 años, de modo que en 2009 ya estaba completamente cubierto el grupo de mujeres de 45-69 años de edad. Con el objeto de mantener la homogeneidad de la muestra, no se incluyeron las mujeres mayores de 65 años en el estudio.

El conjunto de años que recoge nuestro estudio corresponde a cinco fases consecutivas del PPDPCM de La Rioja (tres completas y dos parciales), que van desde abril de 2002 hasta diciembre de 2012. Durante ese periodo de tiempo, la población diana fue de 205.180 mujeres, de las cuales 198.695 fueron invitadas a participar en el programa y, finalmente, se les realizó mamografía de cribado a 162.594 mujeres, lo que equivale a una tasa de participación del 82%.

La identificación de la población diana se realizó mediante padrón y tarjeta sanitaria. En cuanto al estudio mamográfico, se practicó en dos Unidades, móvil o fija (ubicada en la UDPM), en función de las Áreas de Salud cribadas. La prueba de cribado comprendió la realización de una mamografía bilateral en doble proyección con frecuencia bienal.

La interpretación de los estudios se llevó a cabo en la UDPM de la siguiente manera:

- Lectura simple entre los años 2003-2004 y 2007-2011.
- Lectura doble independiente con arbitraje en el periodo 2005-2006.

- Se dispuso de un Sistema CAD Second Look® (Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) entre los años 2003 y 2006.

4.2.2.2 Interpretación de los estudios de imagen

El resultado de la lectura de la mamografía de cribado se estableció en base a la clasificación BI-RADS®, con el fin de estandarizar la descripción de los hallazgos y la asignación de las categorías de sospecha de malignidad (179):

1. Categorías BI-RADS® 1-2:

Recomendación de retorno al PPDCM con nueva mamografía en dos años.

2. Categoría BI-RADS® 3:

Recomendación de seguimiento de estabilidad a corto plazo o derivación para estudio diagnóstico, en función del tipo de lesión y/o la presencia de clínica referida por la mujer.

3. Categorías BI-RADS® 4-5:

Derivación para estudio diagnóstico en la UDPM.

No se consideró la categoría BI-RADS® 0 dentro del protocolo de lectura del PPDCM.

En el caso de recomendación de derivación para estudio diagnóstico en las categorías BI-RADS® 3, 4 y 5, las mujeres fueron citadas en una agenda específica de la UDPM, donde el estudio se llevó a cabo en Acto Único.

Una vez concluidas todas las pruebas tanto diagnósticas como intervencionistas que se considerasen oportunas en cada paciente, el resultado final se volvió a categorizar siguiendo las recomendaciones del sistema BI-RADS®:

1. Normal (categoría BI-RADS® 1) o hallazgos benignos (categoría BI-RADS® 2):

Retorno de la mujer al programa de cribado con nueva mamografía en 2 años.

2. *Lesión probablemente benigna (categoría BI-RADS® 3):*

Seguimiento de estabilidad en la UDPM hasta el alta al PPDPCM, según el protocolo descrito en la Figura 1.

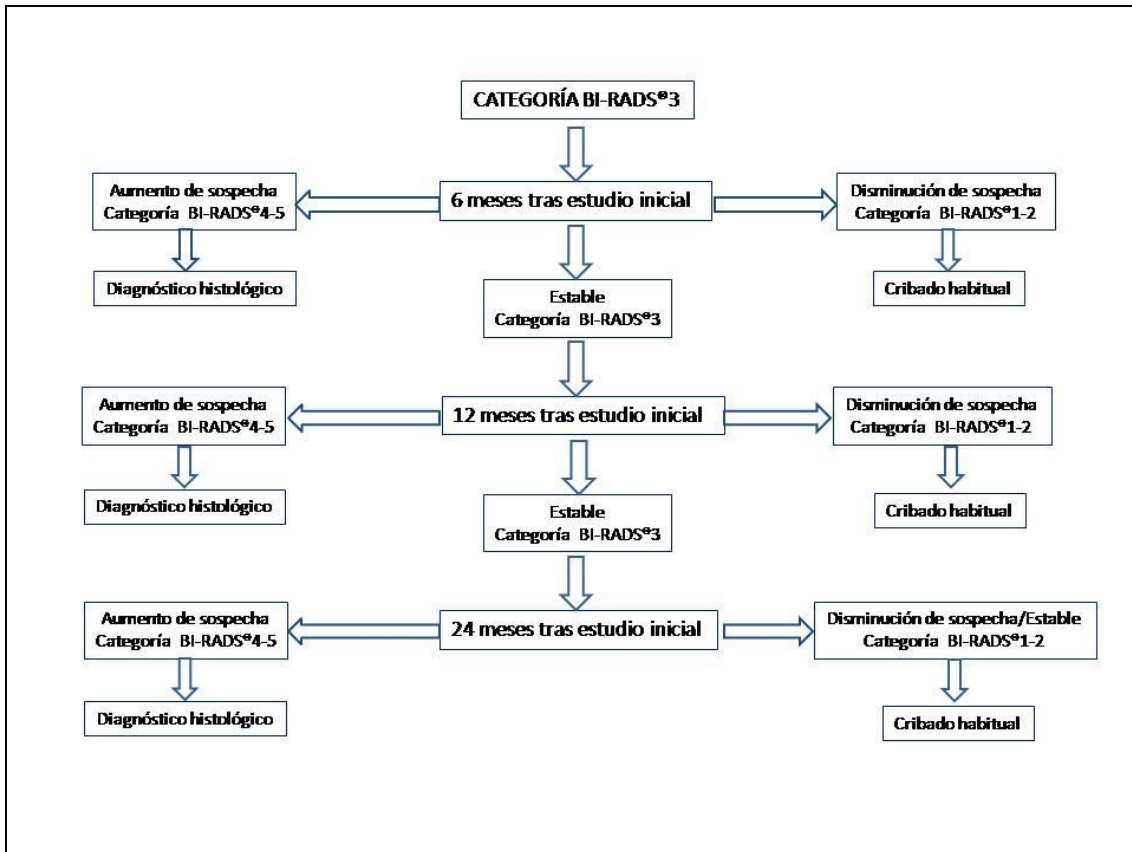


Figura 1. Protocolo de seguimiento en la UDPM de las lesiones BI-RADS® 3. El seguimiento a los 24 meses de la mamografía inicial, era coincidente con la siguiente vuelta de Programa de la mujer, para evitar duplicidad de estudios.

3. *Lesión de alto riesgo histológico tras el estudio anatomopatológico:*

La paciente no retorna al PPDPCM, sino que pasa a seguimiento hospitalario.

4. *Carcinoma confirmado:*

Estadificación locorregional y sistémica, con tratamiento planificado posterior.

4.2.3 ESTUDIO DE PACIENTES EN LA UDPM

Además de atender a las mujeres procedentes del PDPCM, la UDPM asumió el estudio de las pacientes de todos los grupos de edad que presentaron signos o síntomas de patología mamaria y fueron derivadas desde Atención Primaria, Especializada y de terceros pagadores, así como el cribado oportunista procedente de las consultas hospitalarias de mujeres que no participaban en el PPDPCM, independientemente de sus antecedentes personales o familiares de riesgo. Para evitar la duplicidad de estudios, las mujeres asintomáticas dentro del grupo de edad del programa a las que se solicitaba una prueba de cribado, fueron derivadas de forma activa al PPDPCM o bien el estudio mamográfico se realizó anualmente, de forma alternante, en el PPDPCM y en la UDPM en mujeres con riesgo incrementado ($\geq 20\%$).

En la organización de la UDPM se adoptaron los criterios recomendados en el Proceso Asistencial de Cáncer de Mama de la Junta de Andalucía, de forma específica en lo relativo a la definición de criterios de derivación, clasificación/priorización de derivaciones, organización de las agendas de trabajo y establecimiento del Acto Único diagnóstico.

4.2.3.1 Acto Único diagnóstico

El Acto Único diagnóstico comprendió la realización de todos los estudios de imagen (mamografía, proyecciones complementarias y/o ecografía) en la misma cita. Siempre que fue posible incluyó también la punción percutánea si estaba indicada. En caso contrario, se programó de forma directa en la UDPM, sin necesidad de que la paciente fuera remitida a la consulta de origen para cursar su solicitud. El objetivo del Acto Único fue gestionar e indicar directamente por la UDPM las técnicas de imagen e intervencionistas, de tal manera que, una vez finalizadas, la paciente fuese remitida con el estudio diagnóstico completo para la toma de decisiones en una única consulta clínica en la Unidad de Patología Mamaria.

4.2.3.2 Criterios de derivación de pacientes

Los criterios de derivación en las pacientes procedentes de atención primaria o atención especializada se agruparon en tres categorías.

4.2.3.2.1 Síntomas o signos clínicos sospechosos de malignidad

- Lesión palpable.
- Secreción patológica: unilateral y unipórica.
- Cambios en el complejo areola-pezones: inversión unilateral del pezón de corta evolución, ulceración, engrosamiento, edema o inflamación.
- Alteraciones cutáneas: retracción, edema, ulceración, cambios inflamatorios o nódulos cutáneos con signos clínicos de sospecha.

4.2.3.2.2 Síntomas o signos clínicos no sospechosos de malignidad

- Induración bilateral simétrica en relación con cambios cíclicos.
- Secreción uni o bilateral multipórica.
- Cambios en el complejo areola-pezones: inversión uni o bilateral de larga evolución o eccema de la areola.
- Mastalgia.
- Seguimiento de patología benigna, probablemente benigna o lesiones de alto riesgo en biopsia percutánea o quirúrgica ya conocida.
- Controles asintomáticos de pacientes intervenidas de cáncer de mama.

4.2.3.2.3 Cribado oportunista

- Mujeres asintomáticas.

4.2.3.3 Clasificación/priorización de derivaciones

El personal médico de la UDPM fue el encargado de valorar todas las solicitudes de derivación y de asignar la prioridad del estudio diagnóstico, en base a tres variables individuales:

- Edad de la mujer.
- Antecedentes familiares de cáncer de mama.
- Criterio de derivación.

Mientras que la edad y la existencia de antecedentes familiares determinaron el tipo de estudio de imagen inicial indicado (mamografía o ecografía), la prioridad se estableció en función del criterio de derivación aplicado (preferente, ordinario o cribado oportunista), de la siguiente manera:

4.2.3.3.1 Selección del estudio de imagen inicial

Se determinó a partir de la edad y los antecedentes familiares de riesgo:

A. Pacientes \leq 35 años sin antecedentes familiares de riesgo:

- Estudio de imagen inicial: ecografía.
- Estudios complementarios: mamografía en Acto Único en función de los hallazgos ecográficos.

B. Pacientes $>$ 35 años o de 30-35 años con antecedentes familiares de riesgo:

- Estudio de imagen inicial: mamografía.
- Estudios complementarios: proyecciones adicionales y/o ecografía en Acto Único según los hallazgos mamográficos.

4.2.3.3.2 Priorización en función del criterio de derivación

En la UDPM se diseñaron agendas diferenciadas según la prioridad, para evitar posibles interferencias que pudiesen repercutir en la atención de las pacientes.

1) Estudios preferentes:

Pacientes con síntomas o signos sospechosos de malignidad. Los estudios se realizaron en Acto Único con presencia de radiólogo.

2) Estudios ordinarios:

Pacientes con síntomas o signos clínicos no sospechosos de malignidad. Los estudios se realizaron en Acto Único con presencia de radiólogo.

3) Cribado oportunista:

Mujeres asintomáticas con o sin antecedentes familiares de riesgo. La mamografía se realizó sin presencia de radiólogo y la lectura posteriormente, con derivación para estudio complementario en un segundo tiempo, en caso de existir hallazgos mamográficos patológicos.

4.2.3.4 Interpretación de los estudios de imagen

Al igual que en el caso de las mujeres procedentes del programa de cribado poblacional, en la interpretación de los hallazgos en los estudios de imagen se utilizó la 4ª edición del sistema BI-RADS® (179):

1. *Normal (BI-RADS® 1) o hallazgos benignos (BI-RADS® 2):*

Retorno de la mujer a su consulta de origen, con recomendación de controles en función de edad y antecedentes de riesgo.

2. *Lesión probablemente benigna (BI-RADS® 3):*

Biopsia percutánea o seguimiento de estabilidad en la UDPM con el protocolo anteriormente descrito.

3. *Hallazgos probablemente malignos (BI-RADS® 4) o malignos (BI-RADS® 5):*

Indicación de biopsia percutánea, con gestión directa de la cita desde la UDPM.

4.2.4 ESTUDIO HISTOLÓGICO

4.2.4.1 Indicaciones

Durante el periodo de estudio, se indicó biopsia en la UDPM en las lesiones mamarias o axilares categorizadas como:

1. Probablemente malignas o malignas (BI-RADS® 4-5).
2. Probablemente benignas (BI-RADS® 3).

Aunque en las lesiones probablemente benignas la recomendación más aceptada es el seguimiento de estabilidad mediante técnicas de imagen, el estudio histológico se consideró indicado en los siguientes casos:

- Deseo explícito de filiación histológica por parte de la mujer o su médico peticionario.
- Dudas sobre el cumplimiento del protocolo completo de seguimiento.
- Lesiones palpables.
- Pacientes con antecedentes familiares y/o personales de alto riesgo.
- Diagnóstico concomitante con un carcinoma de mama reciente.
- Aumento de tamaño de la lesión durante el seguimiento.

4.2.4.2 Técnicas de biopsia

Las técnicas de biopsia protocolizadas en la UDPM se practicaron en condiciones de asepsia, previa administración de anestésico local y tras cumplimentar el protocolo de consentimiento informado de la Unidad.

4.2.4.2.1 Biopsia con aguja gruesa guiada con ecografía

- Nódulos identificables en ecografía: en todos los casos, con independencia de sus características de imagen y de la categoría de sospecha.
- Microcalcificaciones asociadas a lesión identificable en ecografía.
- Distorsiones arquitecturales con alta probabilidad de carcinoma, siempre que fueran visibles en ecografía.
- Adenopatías axilares, supra o infraclaviculares e intramamarias.

4.2.4.2.2 Biopsia asistida por vacío guiada con estereotaxia

- Microcalcificaciones sin lesión ecográfica asociada.
- Otros tipos de lesiones no visibles en ecografía.

4.2.4.2.3 Biopsia asistida por vacío guiada con ecografía

- Lesiones con resultado incongruente o de alto riesgo histológico en BAG previa.
- Distorsiones arquitecturales altamente sugerentes de cicatriz radial.
- Lesiones intraductales con o sin secreción patológica asociada.
- Lesiones intraquísticas (quistes complejos).
- Indicación terapéutica de nódulos benignos o probablemente benignos.

4.2.4.2.4 Punción aspiración con aguja fina guiada con ecografía

Se recurrió a la punción citológica de forma muy puntual durante el periodo del estudio. En general, se indicó para la evacuación de quistes simples y de quistes complicados sintomáticos, así como en lesiones concretas que planteaban dudas diagnósticas sobre su naturaleza sólida o quística.

4.2.4.2.5 Traslado del espécimen

Una vez obtenidas las muestras de tejido, se trasladaron al Servicio de Anatomía Patológica para su valoración, que incluyó la descripción macroscópica de la lesión, el tallado y la solicitud de técnicas, además de la elaboración del informe histológico. Éste se integró siempre en el informe radiológico, de forma que la información completa de la paciente estuviera contenida en un único informe radiopatológico, junto con la recomendación correspondiente en función de la congruencia de los resultados.

4.2.4.3 Actitud tras el resultado

La obtención de un resultado histológico de benignidad, malignidad o lesión de alto riesgo en la biopsia percutánea determinó la actitud posterior:

1. Lesión benigna:

Retorno de la mujer al PPDPCM o a la consulta de origen.

2. Diagnóstico de carcinoma:

Derivación a la consulta específica para estadificación y tratamiento.

3. *Resultado incongruente o lesiones de alto riesgo:*

Realización de un nuevo examen histológico con el fin de conseguir un diagnóstico definitivo. A las pacientes que fueron sometidas a una BAG se les indicó una BAV, mientras que la biopsia quirúrgica se reservó para aquellos casos en los que se había practicado una BAV anteriormente.

4.2.5 DERIVACIÓN DE LOS CARCINOMAS

Las pacientes con confirmación histopatológica de carcinoma de mama se derivaron de forma directa desde la UDPM a las consultas externas de cirugía, ginecología u oncología, para proceder a estadificar la enfermedad y planificar el tratamiento.

4.2.6 ESTADIFICACIÓN CLÍNICA Y POR TÉCNICAS DE IMAGEN

La estadificación se realizó según la sexta edición del sistema TNM, que fue publicado por el AJCC en el año 2003 (184). Para ello, se solicitaron las siguientes pruebas desde la consulta externa correspondiente:

4.2.6.1 Estudios analíticos

Hemograma, coagulación, bioquímica general, pruebas de función hepática y marcadores tumorales (CEA y CA 15,3).

4.2.6.2 Estudios de imagen

4.2.6.2.1 Estadificación locorregional

Se llevó a cabo mediante RM mamaria en todas las pacientes entre 2003 y 2006. En cambio, en los años posteriores se remitieron únicamente determinados casos seleccionados, debido a problemas organizativos en la UDPM y a la menor disponibilidad de la técnica en ese periodo.

Las regiones ganglionares axilares y supra-infraclaviculares fueron evaluadas con ecografía y punción de ganglios con criterios de sospecha.

4.2.6.2.2 Estadificación sistémica

El protocolo habitual en pacientes con carcinomas infiltrantes incluyó una radiografía de tórax, una ecografía abdominal y una gammagrafía ósea.

Adicionalmente, en las pacientes con alta sospecha de afectación metastásica a partir de los datos clínicos, analíticos o en las técnicas de imagen iniciales, se indicaron estudios avanzados como la RM o TC de cerebro y cuerpo.

4.3 PROCESO TERAPÉUTICO

La decisión sobre la opción de tratamiento inicial más adecuada en cada paciente fue tomada por la Unidad Multidisciplinaria de Patología Mamaria, en función del resultado de los estudios de estadificación.

A este respecto, es importante puntualizar que en este trabajo no hemos aplicado la clasificación molecular del cáncer de mama, ya que no se han recogido datos en nuestra población de estudio sobre los factores pronósticos, como son el estado de los receptores hormonales para estrógenos y progesterona, la positividad del receptor HER2 o el índice de proliferación Ki67.

4.3.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: SELECCIÓN DE LA TÉCNICA

Las técnicas quirúrgicas realizadas para el tratamiento del cáncer de mama en los Servicios de Ginecología y Cirugía del Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro-La Rioja, se han modificado a lo largo del periodo del estudio, con introducción de técnicas menos invasivas en los últimos años, como la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.

4.3.1.1 Técnicas quirúrgicas mamarias

Tanto las técnicas conservadoras de la mama como la mastectomía han sido de uso habitual desde el inicio del periodo analizado. Respecto a las técnicas de cirugía oncoplástica, no se han practicado durante el acto quirúrgico inicial para reconstrucción de la mama afecta y simetrización de la contralateral, aunque un cirujano plástico se encargaba de valorar la reconstrucción en un segundo tiempo en los casos que se estimaron indicados.

4.3.1.1.1 Cirugía conservadora

Se consideró la técnica de elección para el tratamiento del carcinoma de mama unifocal diagnosticado en un estadio temprano (0, I y II), seguida de radioterapia (239, 240, 241), con las siguientes excepciones:

- Multicentricidad.
- Márgenes positivos tras la extirpación del tumor.
- Contraindicación de tratamiento radioterápico.
- Resultado pobre estéticamente predecible.
- Preferencia de mastectomía por parte de la paciente.

4.3.1.1.2 Mastectomía

Se reservó para las mujeres que no eran candidatas a tratamiento conservador.

4.3.1.2 Técnicas quirúrgicas axilares

No todas las opciones quirúrgicas para el abordaje de los ganglios linfáticos axilares han estado disponibles simultáneamente durante todos los años que hemos evaluado. Así, la BSGC fue introducida en el centro en enero de 2006 y su fase de aplicación inicial correspondió a la fase de validación. Por lo tanto, entre los años 2003 y 2005 se practicó el vaciamiento axilar de forma habitual y como método único. A partir del año 2006, se realizaron tanto la BSGC como el vaciamiento axilar.

4.3.1.2.1 Biopsia selectiva del ganglio centinela

Se contempló como una opción para la axila en las pacientes intervenidas a partir del año 2006, de acuerdo a las recomendaciones establecidas en el documento de consenso vigente en cada momento. En la fase inicial sus criterios de inclusión fueron (242):

- T1-2N0 < 3 cm.
- Tis extenso o de alto grado N0.

A partir de septiembre de 2007, se establecieron como contraindicaciones (243):

- Sospecha de metástasis axilares en ecografía con o sin confirmación en punción percutánea.
- Existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa.
- Carcinoma inflamatorio.

Por último, en 2010 se actualizaron de nuevo los criterios de exclusión (244):

- No indicada antes o después de terapia sistémica primaria en el carcinoma localmente avanzado cuando hay afectación axilar.
- Sospecha de metástasis axilares en ecografía, con o sin confirmación en punción percutánea.
- Carcinoma inflamatorio.

4.3.1.2.2 Vaciamiento axilar

Previamente a que la BSGC estuviese disponible y validada, se realizó en todos los casos de carcinoma ductal infiltrante con o sin confirmación prequirúrgica por punción percutánea. A partir del año 2006 y tras la validación de la técnica de BSGC, se indicó en las pacientes con confirmación de metástasis axilar en punción percutánea o tras un resultado positivo en BSGC (inmediata en el mismo tiempo quirúrgico, o diferida en un segundo tiempo).

4.3.2 TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

Se consideró no indicada la cirugía como técnica inicial y, en consecuencia, se optó por las terapias sistémicas, en los siguientes casos:

1. Con intención neoadyuvante para reducir el tamaño de la lesión en tumores localmente avanzados de entrada irresecables, y hacer viable la cirugía posterior.

2. Con intención neoadyuvante en tumores operables en los que se indica mastectomía por su tamaño o localización, pero la paciente desea someterse a una técnica conservadora de la mama.
3. Con intención paliativa en las pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV).

4.4 PROCESO DE ESTADIFICACIÓN FINAL (pTNM)

A todas las pacientes tratadas con alguna técnica quirúrgica se les asignó el estadio patológico, de acuerdo a la sexta edición del sistema TNM del AJCC (184). En cambio, se ha considerado el estadio clínico como definitivo en aquellas mujeres que presentaban metástasis a distancia en el estudio de extensión y que recibieron tratamiento paliativo de carácter no quirúrgico.

4.5 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

4.5.1 DISEÑO

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de las pacientes de 45-65 años de edad diagnosticadas de carcinoma de mama en la UDPM de La Rioja desde enero de 2003 hasta diciembre de 2011.

4.5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el período que comprende este estudio, se diagnosticaron 797 mujeres de entre 45 y 65 años de carcinoma de mama en la UDPM, de las cuales 65 fueron excluidas al no disponer de datos suficientes en la historia clínica (28 casos) o porque la lesión correspondía a una recidiva tumoral (37 casos). De las 732 mujeres incluidas en nuestra población, 442 fueron atendidas en el PPDPCM, 283 se derivaron a la UDPM desde otros servicios médicos y, por último, en 7 mujeres que presentaron carcinoma de mama bilateral metacrónico se detectó uno de ellos en el PPDPCM y el

otro no. Por tanto, la población final que es objeto de nuestro estudio está formada por una cohorte de 758 carcinomas. De ellos, 457 tumores fueron detectados en el PPDPCM, mientras que en los 301 casos restantes las pacientes fueron derivadas desde otros servicios médicos (Figura 2).

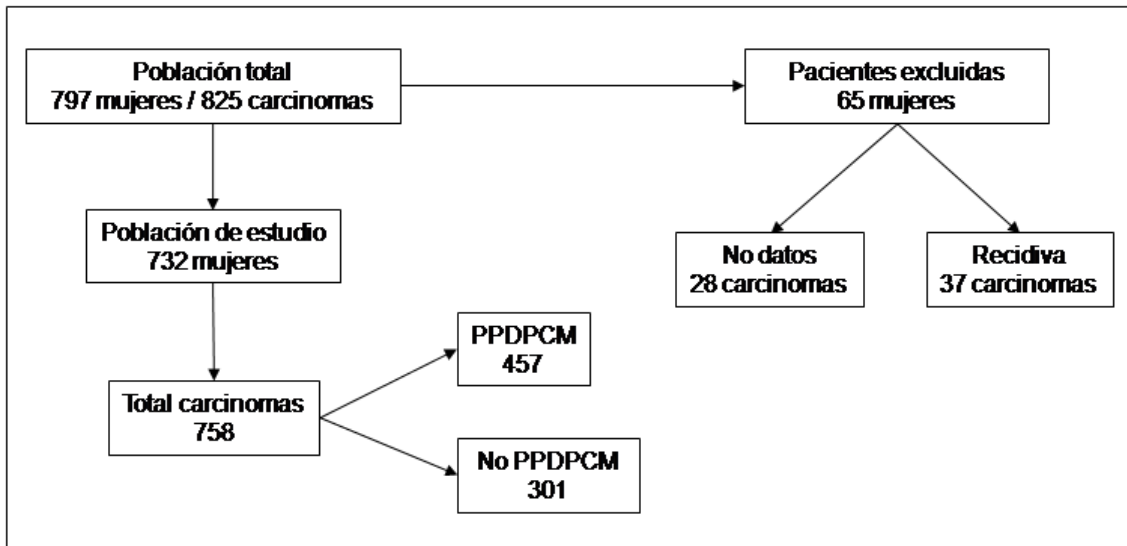


Figura 2. Población de estudio.

4.5.3 VARIABLES ESTUDIADAS

Se han analizado múltiples variables relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y el estadio tumoral, que hemos clasificado en dos grupos: principales y secundarias.

4.5.3.1 Variables principales relacionadas con el diagnóstico

4.5.3.1.1 Procedencia

- Programa Poblacional de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PPDPCM).
- Atención Primaria o Especializada.

4.5.3.1.2 Motivo de consulta

- Mamografía de cribado del PPDPCM con hallazgos que requirieron estudio de confirmación.
- Mujer asintomática remitida como cribado oportunista, sin o con antecedentes familiares de cáncer de mama.
- Clínica sospechosa de cáncer de mama.
- Clínica no sospechosa de cáncer de mama.

4.5.3.1.3 Hallazgos en la exploración física mamaria relacionados con la lesión confirmada como carcinoma

- Ausencia de hallazgos clínicos o hallazgos no sospechosos.
- Presencia de hallazgos clínicos considerados de sospecha:
 - a. Lesión palpable.
 - b. Alteraciones cutáneas.
 - c. Alteraciones en el pezón.

4.5.3.1.4 Clasificación BI-RADS®

Grado de sospecha en las pruebas de imagen.

4.5.3.1.5 Diagnóstico en la biopsia percutánea

Resultado del análisis cito-histológico:

- Concordancia con el resultado histológico de la pieza quirúrgica.
- Falso negativo (punción benigna con resultado de carcinoma en biopsia quirúrgica).
- Infraestimación de hiperplasia atípica (punción de hiperplasia atípica, con confirmación de carcinoma en la cirugía).
- Infraestimación de carcinoma intraductal (carcinoma intraductal en punción, con confirmación de infiltración en la cirugía).

- Carcinoma infiltrante en punción e in situ en cirugía.
- Resultado de carcinoma en la punción y ausencia de tumor en la cirugía.

4.5.3.2 Variables principales relacionadas con el tratamiento

4.5.3.2.1 Tratamiento inicial

- Quirúrgico.
- Quimioterapia neoadyuvante.
- Paliativo.

4.5.3.2.2 Técnica quirúrgica en la mama

- Cirugía conservadora.
- Mastectomía.
- Ninguna.

4.5.3.2.3 Grado histológico en la pieza quirúrgica

En el análisis histológico de la pieza quirúrgica:

- Bien diferenciado (1).
- Moderadamente diferenciado (2).
- Pobremente diferenciado (3).
- Combinación de 1-2.
- Combinación de 2-3.

4.5.3.3 Variables principales relacionadas con la estadificación

4.5.3.3.1 Estadío tumoral

Asignación del estadio tumoral patológico en función del TNM.

4.5.3.4 Variables secundarias relacionadas con el diagnóstico

4.5.3.4.1 Edad

Edad de la paciente en el momento del diagnóstico histológico de cáncer de mama, expresada en años.

4.5.3.4.2 Tamaño tumoral en mamografía

Expresada en milímetros, en las lesiones visibles con esta técnica.

4.5.3.4.3 Tamaño tumoral en ecografía

Expresada en milímetros, en las lesiones visibles con esta técnica.

4.5.3.4.4 Anatomía patológica en la biopsia percutánea

- Lesión benigna.
- Lesión maligna.
- Tipo histológico de carcinoma.
- Carcinoma infiltrante o in situ.
- Metástasis ganglionar axilar/supraclavicular.
- Punción no diagnóstica.

4.5.3.5 Variables secundarias relacionadas con el tratamiento

4.5.3.5.1 Técnica quirúrgica en la axila

- Vaciamiento axilar.
- Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.
- Combinación de ambas técnicas.
- Ninguna.

4.5.3.5.2 Número de intervenciones quirúrgicas

- Única.
- Reintervención debido a:
 - a. No disponibilidad de diagnóstico percutáneo, con confirmación diagnóstica en biopsia quirúrgica.
 - b. Márgenes positivos en la primera intervención.
 - c. Vaciamiento axilar en un segundo tiempo.
 - d. No extirpación del carcinoma en la primera intervención.
- Ninguna por estadio IV.

4.5.3.5.3 Tumor múltiple

Según el análisis histológico de la pieza quirúrgica:

- Unifocal.
- Multifocal/Multicéntrico.

4.5.3.5.4 Tumor bilateral

Independientemente del momento del diagnóstico:

- Sí.
- No.

4.5.3.5.5 Anatomía patológica en la cirugía

- Lesión benigna (carcinoma no confirmado en la pieza quirúrgica).
- Lesión maligna.
- Tipo histológico de carcinoma.
- Carcinoma infiltrante o in situ.
- Metástasis ganglionar axilar.

4.5.3.5.6 Tamaño tumoral en la cirugía

Expresado en milímetros, según el análisis histológico de la pieza quirúrgica.

4.5.3.5.7 Ganglios resecaados

Número de ganglios extirpados en la cirugía axilar.

4.5.3.5.8 Ganglios infiltrados

Número de adenopatías tumorales en la cirugía axilar.

4.5.4 RECOGIDA DE DATOS

La información de las pacientes que forman nuestra población de estudio se ha obtenido a partir de la historia clínica y procede de los informes médicos de radiodiagnóstico, anatomía patológica, medicina nuclear, oncología, ginecología y cirugía. Los datos de interés han sido introducidos en una tabla Excel de la versión Microsoft® Office 2003.

4.5.5 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se han utilizado dos paquetes estadísticos: PASW Statistics 20 para Windows® (SPSS Inc. 2006, Chicago, IL, USA) y STATGRAPHICS® Centurion XVI (Statpoint Technologies, Inc., Virginia, USA) para el cálculo de los intervalos de confianza de las diferentes proporciones.

4.5.5.1 Estadística descriptiva

Las diferentes variables que describen nuestra población han sido reflejadas a través de tablas y gráficas que expresan frecuencias y porcentajes.

4.5.5.2 Estadística analítica

Para realizar este estudio se ha empleado como contraste de normalidad el de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors y/o el de Shapiro-Wilks, para poder determinar con qué tipo de contraste se iba a trabajar, el paramétrico o el no paramétrico. Por otro lado, para la comparación de más de dos grupos se utilizó como prueba no paramétrica la de Kruskal-Wallis. Se ha establecido un $p < 0,05$ como nivel de significación.

Las relaciones entre las variables cualitativas se analizaron aplicando los tests de Chi-cuadrado de Pearson y el estadístico exacto de Fisher. Estos test contrastan la hipótesis de que las variables son independientes, frente a la hipótesis alternativa de que una variable se distribuye de modo diferente para los diversos niveles de la otra. Para el estudio de la significación estadística se han considerado como significativos valores de $p < 0,05$.

El grado de asociación entre las variables de interés se midió con el coeficiente de contingencia. Este coeficiente expresa la intensidad de la relación entre dos variables nominales u ordinales. Se basa en la comparación de las frecuencias efectivamente calculadas de dos características, con las frecuencias que se hubiesen esperado si realmente estas características fueran independientes.

5. Resultados



5. RESULTADOS

5.1 POBLACIÓN FINAL

La población de estudio está constituida por 732 mujeres de 45-65 años de edad que presentaron un total de 758 carcinomas de mama entre 2003-2011 en la Comunidad Autónoma de La Rioja. De ellos, 457 fueron detectados en el PPDPCM (60,3%) y 301 se derivaron para estudio diagnóstico desde consultas médicas (39,7%).

5.2 VARIABLES RELACIONADAS CON EL DIAGNÓSTICO

5.2.1 VARIABLES PRINCIPALES

5.2.1.1 Motivo de consulta

Los 457 carcinomas procedentes del PPDPCM se detectaron en mujeres inicialmente asintomáticas (100%), algunas de las cuales presentaron signos o síntomas mamarios en la exploración física clínica realizada dentro del estudio diagnóstico posterior (Tabla 15).

Respecto al grupo no procedente del PPDPCM, 218 tumores se confirmaron en pacientes que consultaron por clínica sospechosa de cáncer de mama (72,4%), 13 por clínica no sospechosa (4,3%) y 70 (23,3%) se diagnosticaron en estudio de cribado oportunista.

PPDPCM	NO PPDPCM			Total
	Cribado oportunista	Clínica no sospechosa	Clínica sospechosa	
	70 (9,2)	13 (1,7)	218 (28,8)	301 (39,7)
457 (60,3)	301 (39,7)			758

Tabla 15. Distribución de los tumores diagnosticados por procedencia. Porcentajes entre paréntesis (referidos a la totalidad de la muestra)

5.2.1.2 Hallazgos en la exploración física mamaria relacionados con la lesión confirmada como carcinoma

Se comprobó que el 50,3% (381/758) de los cánceres de mama eran sintomáticos al realizar la exploración física. En orden descendente de frecuencia, los hallazgos más habituales fueron: lesión palpable en el 92,4% de los casos (352/381), alteraciones del complejo areola-pezones en el 4,7% (18/381) y lesiones cutáneas en el 2,9% (11/381).

En el grupo de pacientes del PPDPCM, la proporción de tumores sin clínica sospechosa asociada fue del 66,7% (305/457), a diferencia del grupo derivado desde Atención Primaria o Atención Especializada que en el 76,1% del total (229/301) presentó signos de sospecha (Tabla 16). Este resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

En cuanto a los subgrupos no procedentes del PPDPCM, se confirmó clínica de sospecha en el 92,7% (202/218) de los carcinomas del subgrupo remitido por clínica sospechosa, en el 38,5% (5/13) de los clasificados como clínica no sospechosa y en el 31,4% (22/70) de los remitidos como cribado oportunista. Estas diferencias alcanzaron significación estadística al comparar el primer subgrupo con los dos últimos, así como entre el subgrupo con clínica sospechosa y el grupo procedente del PPDPCM ($p < 0,001$).

CLINICA DE SOSPECHA ASOCIADA AL CARCINOMA				
		Sin clínica	Con clínica	Total
	PPDPCM	305 (66,7)	152 (33,3)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	48 (68,6)	22 (31,4)	70
	Clínica no sospechosa	8 (61,5)	5 (38,5)	13
	Clínica sospechosa	16 (7,3)	202 (92,7)	218
	No PPDPCM total	72 (23,9)	229 (76,1)	301
		377 (49,7)	381 (50,3)	758

Tabla 16. Clínica de sospecha asociada al carcinoma: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.2.1.3 Clasificación BI-RADS®

La categoría BI-RADS® 5 fue la más frecuente (57,2%, 434/758), seguida de la categoría BI-RADS® 4 (40%, 303/758) y de la categoría BI-RADS® 3 (2,8%, 21/758), tal y como se muestra en la Tabla 17.

En cuanto a la proporción de carcinomas asintomáticos, representó el 71,4% en la categoría BI-RADS® 3 (15/21), el 69% en la categoría BI-RADS® 4 (209/303) y el 35,2% en la categoría BI-RADS® 5 (153/434).

En el grupo de carcinomas del PPDPCM, a 241 se les asignó una categoría BI-RADS® 5 (52,7%), a 201 una categoría BI-RADS® 4 (44%) y a 15 una categoría BI-RADS® 3 (3,3%); en cambio, en el grupo no procedente del PPDPCM, 193 tumores se clasificaron como categoría BI-RADS® 5 (64,1%), 102 como categoría BI-RADS® 4 (33,9%) y 6 como categoría BI-RADS® 3 (2%). Estas diferencias no fueron significativas en el estudio estadístico ($p=0,07$).

Subgrupo de pacientes con clínica sospechosa

Se clasificaron 150 carcinomas como categoría BI-RADS® 5 (68,8%), 63 como categoría BI-RADS® 4 (29%) y 5 como categoría BI-RADS® 3 (2,2%) Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente al grupo procedente del PPDPCM ($p<0,001$) y al subgrupo de cribado oportunista ($p=0,001$).

Subgrupo de pacientes con clínica no sospechosa

En 12 carcinomas se asignó la categoría BI-RADS® 5 (92%) y en 1 la categoría BI-RADS® 4 (8%). El estudio estadístico demostró diferencias significativas frente al grupo del PPDPCM ($p=0,02$) y al subgrupo de cribado oportunista ($p=0,06$).

Subgrupo de pacientes de cribado oportunista

Se categorizaron 31 carcinomas como BI-RADS® 5 (44,3%), 38 como BI-RADS® 4 (54,3%) y 1 como BI-RADS® 3 (1,4%). No existieron diferencias significativas con el grupo de pacientes procedentes del PPDPCM ($p=0,225$).

CATEGORÍA DE SOSPECHA					
		BI-RADS® 3	BI-RADS® 4	BI-RADS® 5	Total
	PPDPCM	15 (3,3)	201 (44)	241 (52,7)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	1 (1,4)	38 (54,3)	31 (44,3)	70
	Clínica no sospechosa	0 (0)	1 (8)	12 (92)	13
	Clínica sospechosa	5 (2,2)	63 (29)	150 (68,8)	218
	No PPDPCM total	6 (2)	102 (33,9)	193 (64,1)	301
		21 (2,8)	303 (40)	434 (57,2)	758

Tabla 17. Categoría de sospecha de la clasificación BI-RADS®: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.2.1.4 Diagnóstico en la biopsia percutánea

El número total de carcinomas diagnosticados mediante biopsia percutánea (Tabla 18) fue de 731 (96,4%), considerando conjuntamente las punciones positivas con resultado quirúrgico concordante (690/731), las punciones malignas con resultado benigno en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica (23/731), los casos de infraestimación por CDIS en tumores realmente infiltrantes (13/731) y los carcinomas infiltrantes en la biopsia con resultado de carcinoma intraductal en la intervención (5/731).

Por el contrario, en 4 casos el resultado fue de benignidad (0,5%), 21 carcinomas fueron infraestimados como hiperplasia atípica en la punción (2,8%) y en 2 pacientes no se realizó punción percutánea (0,3%), por causas no determinadas.

Si analizamos los distintos grupos y subgrupos por separado, en todos ellos la biopsia fue positiva para carcinoma en la mayoría de los casos (95,71-100%), siendo las diferencias encontradas estadísticamente no significativas.

DIAGNÓSTICO EN LA BIOPSIA PERCUTÁNEA						
		Carcinoma	Benignidad	Infraestimación hiperplasia atípica	No biopsia	Total
	PPDPCM	440 (96,3)	2 (0,4)	15 (3,3)	0 (0)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	67 (95,7)	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0)	70
	Clínica no sospechosa	13 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13
	Clínica sospechosa	211 (96,8)	1 (0,5)	4 (1,8)	2 (0,9)	218
	No PPDPCM total	291 (96,7)	2 (0,6)	6 (2)	2 (0,7)	301
		731 (96,4)	4 (0,5)	21 (2,8)	2 (0,3)	758

Tabla 18. Resultado histológico en la punción percutánea: distribución por grupos y subgrupos.

Porcentajes entre paréntesis.

5.2.2 VARIABLES SECUNDARIAS

5.2.2.1 Edad

La edad media de las mujeres de nuestra serie fue de 54,4 años. Ha sido calculada tomando como referencia el momento en que se les realizó la biopsia percutánea (Figura 3). En aquellos casos que no fueron biopsiados, se ha considerado la fecha en que se inició el proceso diagnóstico en la UDPM. El grupo del PPDPCM presentó una edad media ligeramente superior a la del grupo procedente del resto de servicios médicos (54,6 vs 54 años), sólo superada por el subgrupo de cribado oportunista (55 años), mientras que la edad más baja correspondió a las pacientes que consultaron por clínica sospechosa (52,3 años). Las diferencias no son estadísticamente significativas.

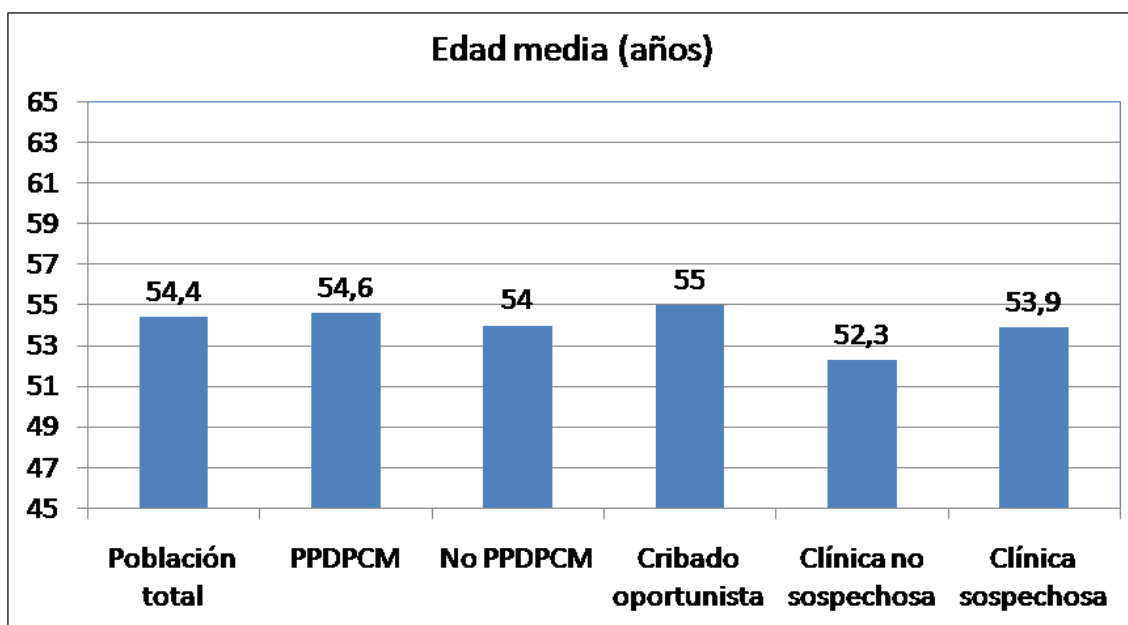


Figura 3. Edad media de la población total de estudio, en cada grupo y subgrupo.

5.2.2.2 Tamaño tumoral en mamografía

Los resultados sobre el tamaño mamográfico se exponen en la Tabla 19. Este dato estuvo disponible en 442 tumores procedentes del PPDPCM (96,7%) y en 248 tumores procedentes del grupo no PPDPCM (82,4%). De las 68 neoplasias sin tamaño especificado en mamografía, 43 correspondían a carcinoma ductal infiltrante, 10 a carcinoma lobulillar infiltrante y 4 a CDIS.

El tamaño medio de los carcinomas en mamografía fue similar en todos los grupos y subgrupos, independientemente de la procedencia. Sin embargo, el grupo del PPDPCM presentó la mediana más baja (15 mm), lo que significa que contiene el mayor número de tumores de menor tamaño de nuestra población de estudio, seguido por el subgrupo de mujeres de cribado oportunista (16 mm). Por el contrario, los subgrupos de mujeres con clínica sospechosa y no sospechosa tuvieron la mediana más alta (25 mm y 27,5 mm, respectivamente).

TAMAÑO TUMORAL EN MAMOGRAFÍA (mm)					
		Carcinomas	Media	Mediana	Rango
	PPDPCM	442 (96,7)	24	15	3-99
NO PPDPCM	Cribado oportunista	57 (81,4)	24,1	16	5-71
	Clínica no sospechosa	12 (92,3)	24,4	27,5	6-50
	Clínica sospechosa	179 (82,1)	24,1	25	5-100
	No PPDPCM total	248 (82,4)	23,9	22	5-100
		690 (91,0)	24	18	3-100

Tabla 19. Tamaño tumoral en mamografía: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

Si consideramos el número de tumores de tamaño mamográfico menor o igual a 1 centímetro (T1a-T1b), su frecuencia fue mucho más elevada en el grupo del PPDPCM (Tabla 20) que en el no procedente del PPDPCM (30,3% vs 10,1%). En los subgrupos no procedentes del PPDPCM, el mayor porcentaje correspondió al cribado oportunista (29,8%), mientras que el subgrupo con clínica sospechosa presentó la frecuencia más baja (3,3%).

TUMORES ≤ 1 cm EN MAMOGRAFÍA		
	PPDPCM	134 (30,3)
NO PPDPCM	Cribado oportunista	17 (29,8)
	Clínica no sospechosa	2 (16,7)
	Clínica sospechosa	6 (3,3)
	No PPDPCM total	25 (10,1)
		159 (23)

Tabla 20. Tumores ≤ 1 cm en mamografía: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.2.2.3 Tamaño tumoral en ecografía

La Tabla 21 recoge el porcentaje de carcinomas que fueron visibles en ecografía, así como el tamaño medio, la mediana y el rango, expresados en milímetros.

El 17,3% del total de carcinomas estudiados no disponían de datos sobre el tamaño ecográfico de la lesión (131/758). De ellos, 105 procedían del PPDPCM (80,2%) y 26 no (19,8%). El carcinoma ductal infiltrante representó el 63,6% en el primer grupo y el 38,5% en el segundo.

El tamaño tumoral medio en ecografía fue exactamente igual en los dos grupos principales de pacientes (20,1 mm). En cuanto a la mediana, en el grupo del PPDPCM fue inferior al resto (12 mm), mientras que en los subgrupos no procedentes de PPDPCM su valor aumentó en el siguiente orden: cribado oportunista (13 mm), clínica no sospechosa (19,5 mm) y clínica sospechosa (20 mm).

TAMAÑO TUMORAL EN ECOGRAFÍA (mm)					
		Carcinomas	Media	Mediana	Rango
	PPDPCM	352 (77)	20,1	12	3-67
NO PPDPCM	Cribado oportunista	54 (77,1)	19,3	13	5-41
	Clínica no sospechosa	12 (92,3)	19,3	19,5	5-40
	Clínica sospechosa	209 (95,9)	20,1	20	3-100
	No PPDPCM total	275 (91,4)	20,1	16	3-67
		627 (82,7)	20,1	14	3-100

Tabla 21. Tamaño tumoral en ecografía: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

Respecto a la frecuencia de tumores de hasta 1 centímetro de tamaño máximo en ecografía (Tabla 22), destaca el grupo de mujeres del PPDPCM frente a otras procedencias (45,5% vs 19,6%). Por último, entre los distintos subgrupos no

procedentes del PPDPCM, el de cribado oportunista presentó la frecuencia más alta (38,9%) y el que consultó por clínica sospechosa la más baja (14,4%).

TUMORES ≤ 1 cm EN ECOGRAFÍA		
	PPDPCM	160 (45,5)
NO PPDPCM	Cribado oportunista	21 (38,9)
	Clínica no sospechosa	3 (25)
	Clínica sospechosa	30 (14,4)
	No PPDPCM total	54 (19,6)
		214 (34,1)

Tabla 22. Tumores ≤ 1 cm en ecografía: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.2.2.4 Anatomía patológica en la biopsia percutánea

El tipo histológico de carcinoma más frecuente en la población de estudio fue el carcinoma ductal infiltrante (70,4%, 534/758), seguido del CDIS (14,4%, 109/758), del carcinoma lobulillar infiltrante (6,6%, 50/758) y del CDIS con microinvasión (2,5%, 19/758). En 21 casos el resultado de la biopsia percutánea fue de hiperplasia atípica (2,8%) y en cuatro casos de benignidad (0,5%), mientras que en dos pacientes (0,3%) no se realizó punción percutánea (Tabla 23).

Si analizamos la distribución según el tipo histológico tumoral en cada grupo, se observa un predominio del carcinoma ductal infiltrante en todos ellos, sobre todo en el grupo de carcinomas no procedentes del PPDPCM frente a los procedentes del mismo (76,1% vs 66,7%), así como en los subgrupos que consultaron por clínica sospechosa y clínica no sospechosa de cáncer de mama (79,3% y 100%, respectivamente). En cambio, el grupo del PPDPCM y el subgrupo de cribado oportunista presentaron la proporción más alta de carcinomas ductales in situ en nuestra población (18,6% en

ambos). Respecto al carcinoma lobulillar infiltrante, se detectaron casi el doble de casos en el conjunto de pacientes no procedentes del PPDPCM.

Grupo procedente del programa de cribado

En el 66,7% de los tumores el diagnóstico fue de carcinoma ductal infiltrante (305/457), el 18,6% de CDIS (85/457), el 4,8% de carcinoma lobulillar infiltrante (22/457), el 3,3% de CDIS con microinvasión (15/457), el 3,3% de hiperplasia atípica (15/457), el 1,1% de carcinoma tubular (5/457), el 0,9% de carcinoma lobulillar in situ (4/457), el 0,7% de carcinoma mucinoso (3/457), el 0,4% de benignidad (2/457) y el 0,2% de carcinoma inflamatorio (1/457).

Grupo no procedente del programa de cribado

El 76,1% de los tumores correspondieron a carcinoma ductal infiltrante (229/301), el 9,3% a carcinoma lobulillar infiltrante (28/301), el 8% a CDIS (24/301), el 2% a hiperplasia atípica (6/301), el 1,3% a CDIS con microinvasión (4/301) y el 0,3% a una metástasis ganglionar. Además, en el 0,7% el resultado fue de benignidad (2/301) y se diagnosticó un caso de los siguientes subtipos histológicos (0,3%, 1/301): carcinoma medular, carcinoma papilar, carcinoma metaplásico, carcinoma inflamatorio y carcinoma mixto ductal y lobulillar.

Subgrupo de pacientes con clínica sospechosa

Destaca el carcinoma ductal infiltrante con un 79,3% (173/218), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (9,6%, 21/218), CDIS (5%, 11/218) e hiperplasia atípica (1,8%, 4/218). El resto de resultados comprenden un caso (0,5%, 1/218) de carcinoma medular, carcinoma papilar, CDIS con microinvasión, carcinoma metaplásico, carcinoma inflamatorio, metástasis ganglionar y benignidad.

Subgrupo de pacientes con clínica no sospechosa

El 100% de los tumores correspondieron a carcinoma ductal infiltrante (13/13).

Subgrupo de pacientes de cribado oportunista

El 61,4% de las biopsias dieron como resultado carcinoma ductal infiltrante (43/70), el 18,6% CDIS (13/70), el 10% carcinoma lobulillar infiltrante (7/70), el 4,3% CDIS con microinvasión (3/70), el 2,8% hiperplasia atípica (2/70), el 1,4% carcinoma mixto ductal y lobulillar (1/70) y el 1,4% benignidad (1/70).

RESULTADO HISTOLÓGICO EN LA BIOPSIA PERCUTÁNEA			
Ca ductal infiltrante	534 (70,4)	Ca metaplásico	1 (0,1)
Ca ductal in situ	109 (14,4)	Ca inflamatorio	2 (0,3)
Ca ductal in situ con microinvasión	19 (2,5)	Ca mixto ductal y lobulillar	1 (0,1)
Ca lobulillar infiltrante	50 (6,6)	Metástasis ganglionar	1 (0,1)
Ca tubular	5 (0,7)	Ca lobulillar in situ	4 (0,5)
Ca medular	1 (0,1)	Benigno	4 (0,5)
Ca mucinoso	3 (0,4)	Hiperplasia atípica	21 (2,8)
Ca papilar	1 (0,1)	No punción percutánea	2 (0,3)

Tabla 23. Resultado histológico en la biopsia percutánea en la totalidad de las lesiones. Porcentajes entre paréntesis.

5.3 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

5.3.1 VARIABLES PRINCIPALES

5.3.1.1 Tratamiento inicial

Considerando que el tratamiento inicial menos agresivo es la cirugía, seguido de la terapia neoadyuvante y de los cuidados paliativos, nuestros datos evidencian que la agresividad de los tratamientos practicados es menor en el grupo de tumores procedentes del PPDPCM que en el resto de grupos y subgrupos (Tabla 24).

De este modo, el 97,2% (444/457) de los carcinomas detectados en el PPDPCM recibieron tratamiento quirúrgico inicial frente al 78,4% (236/301) del total de casos de otras procedencias y en ningún caso del PPDPCM el tratamiento paliativo fue de elección (0% vs 4,3%), siendo tales diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Subgrupo de pacientes con clínica sospechosa

Se trataron quirúrgicamente al inicio 162 casos (74,3%), mientras que 45 (20,6%) recibieron neoadyuvancia y 11 (5,1%) tratamiento paliativo, con diferencias estadísticamente significativas frente al grupo de tumores del PPDPCM ($p < 0,001$).

Subgrupo de pacientes con clínica no sospechosa

En 9 carcinomas (69,2%) se indicó tratamiento quirúrgico, en 2 (15,4%) terapia neoadyuvante y en los 2 restantes (15,4%) cuidados paliativos. El estudio estadístico demostró diferencias significativas frente al grupo del PPDPCM ($p < 0,001$).

Subgrupo de pacientes de cribado oportunista

Se trataron 65 tumores (92,9%) con cirugía inicial, 5 (7,1%) con neoadyuvancia y ninguno con tratamiento paliativo, resultado que establece una relación significativa con los subgrupos de pacientes con clínica sospechosa ($p = 0,003$) y no sospechosa ($p = 0,006$), y no significativa con el PPDPCM ($p = 0,077$).

TRATAMIENTO INICIAL					
		Quirúrgico	Quimioterápico	Paliativo	Total
	PPDPCM	444 (97,2)	13 (2,8)	0 (0)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	65 (92,9)	5 (7,1)	0 (0)	70
	Clínica no sospechosa	9 (69,2)	2 (15,4)	2 (15,4)	13
	Clínica sospechosa	162 (74,3)	45 (20,6)	11 (5,1)	218
	No PPDPCM total	236 (78,4)	52 (17,3)	13 (4,3)	301
		680 (89,7)	65 (8,6)	13 (1,7)	457

Tabla 24. Tratamiento inicial: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.3.1.2 Técnica quirúrgica en la mama

El orden de menor a mayor agresividad respecto a las técnicas quirúrgicas en la mama es el siguiente: cirugía conservadora, mastectomía y, por último, cirugía axilar en ausencia de tratamiento quirúrgico mamario. En base a ello, en nuestra población de estudio (Tabla 25) se observa que en los carcinomas detectados en el PPDPCM se realizaron con una mayor frecuencia las técnicas quirúrgicas conservadoras que en el grupo de tumores no procedentes del PPDPCM (75,5% vs 45,9%), mientras que en este último la proporción de mastectomías fue aproximadamente el doble que en el grupo del PPDPCM (49,5% vs 24,3%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Subgrupo de pacientes con clínica sospechosa

La opción más común fue la mastectomía (52,3%, 114/218), en 93 carcinomas se realizó tratamiento conservador (42,7%), 10 casos no fueron intervenidos (4,6%), y en una única ocasión se practicó cirugía axilar aislada (0,5%). Estos resultados han sido significativos frente al PPDPCM ($p < 0,001$) y no significativos frente al subgrupo de pacientes de cribado oportunista ($p = 0,093$).

Subgrupo de pacientes con clínica no sospechosa

Seis tumores fueron tratados con técnicas conservadoras (46,2%), 4 con mastectomía (30,8%) y 3 no se consideraron candidatos a cirugía mamaria (23,1%), lo que establece diferencias significativas en el estudio estadístico tanto con el PPDPCM ($p < 0,001$) como con el subgrupo de pacientes de cribado oportunista ($p = 0,003$).

Subgrupo de pacientes de cribado oportunista

Al igual que en el grupo procedente del PPDPCM, la cirugía conservadora fue de elección en la mayoría de casos (55,7%, 39/70), seguida de la mastectomía (44,3%, 31/70), si bien el análisis estadístico no encontró diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,02$).

TÉCNICA QUIRÚRGICA MAMARIA						
		Conservadora	Mastectomía	No CM+VA	No cirugía	Total
	PPDPCM	345 (75,5)	111 (24,3)	1(0,2)	0 (0)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	39 (55,7)	31 (44,3)	0 (0)	0 (0)	70
	Clínica no sospechosa	6 (46,2)	4 (30,8)	0 (0)	3 (23,1)	13
	Clínica sospechosa	93 (42,7)	114 (52,3)	1 (0,5)	10 (4,6)	218
	No PPDPCM total	138 (45,9)	149 (49,5)	1 (0,3)	13 (4,3)	301
		483(63,7)	260 (34,3)	2(0,3)	13 (1,7)	758

Tabla 25. Técnica quirúrgica mamaria: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis. CM – Cirugía mamaria. VA – Vaciamiento axilar.

5.3.1.3 Grado histológico en la pieza quirúrgica

Respecto al grado histológico del tumor en la pieza quirúrgica (Tabla 26), se evidencia una mayor frecuencia de grados histológicos de mejor pronóstico en el grupo de carcinomas detectados en el PPDPCM respecto al grupo no PPDPCM, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Así, en el PPDPCM se observa un 29,3% de

tumores grado 1 (134/457), un 31,5% grado 2 (144/457), un 5,9% grado 3 (13/457), un 2,9% grado 1-2 (13/457) y un 3,7% grado 2-3 (17/457), mientras que el grupo no procedente del PPDPCM tiene una menor proporción de tumores grado 1 (18,6%), similar de grado 2 (30,6%) y mayor de los grados histológicos 3 (13,9%), 1-2 (3,3%) y 2-3 (5%).

Subgrupo de pacientes con clínica sospechosa

El grado histológico más común fue el 2 (33,5%), seguido del 3 (15,6%) y del 1 (13,8%). Estas diferencias son significativas respecto al grupo del PPDPCM ($p < 0,001$).

Subgrupo de pacientes con clínica no sospechosa

Predomina el grado 2 (46,1%), aunque no existe ningún carcinoma grado 3 y tan sólo 2 carcinomas grado 1 (15,4%). Este resultado no es significativo frente al PPDPCM ($p = 0,484$).

Subgrupo de pacientes de cribado oportunista

El grado histológico más frecuente fue el 1 (34,3%), seguido por el 2 (18,6%), el 3 (11,4%) y, por último, la combinación 2-3 (7,1%). El estudio estadístico demostró diferencias significativas frente a los subgrupos con clínica sospechosa ($p = 0,01$) y no sospechosa ($p = 0,038$) de cáncer de mama, y no significativas con el grupo del PPDPCM ($p = 0,062$).

GRADO HISTOLÓGICO EN LA PIEZA QUIRÚRGICA								
		1	2	3	1-2	2-3	Desconocido	Total
	PPDPCM	134 (29,3)	144 (31,5)	27 (5,9)	13 (2,9)	17 (3,7)	122 (26,7)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	24 (34,3)	13 (18,6)	8 (11,4)	0 (0)	5 (7,1)	20 (28,6)	70
	Clínica no sospechosa	2 (15,4)	6 (46,1)	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	3 (23,1)	13
	Clínica sospechosa	30 (13,8)	73 (33,5)	34 (15,6)	9 (4,1)	9 (4,1)	63 (28,9)	218
	No PPDPCM total	56 (18,6)	92 (30,6)	42 (13,9)	10 (3,3)	15 (5)	86 (28,6)	301
		190 (25,1)	236 (31,1)	69 (9,1)	23 (3)	32 (4,2)	208 (27,5)	758

Tabla 26. Grado tumoral en el estudio histológico de la pieza quirúrgica. Porcentajes entre paréntesis.

5.3.2 VARIABLES SECUNDARIAS

5.3.2.1 Técnica quirúrgica en la axila

El vaciamiento axilar fue el tratamiento más empleado en todos los grupos y subgrupos de nuestra serie (Tabla 27), principalmente en las pacientes que consultaron por clínica sospechosa de cáncer de mama (61,9%). Por el contrario, el grupo del PPDPCM presentó el porcentaje más bajo de vaciamiento axilar, muy inferior al observado en el subgrupo con clínica sospechosa (44,2% vs 61,9%). En un lugar intermedio se encuentran las mujeres con clínica no sospechosa (46,1%) y el subgrupo de cribado oportunista (52,9%).

Respecto a la técnica del ganglio centinela, se llevó a cabo en 161 casos (21,2%), con mayor frecuencia en los tumores diagnosticados en el PPDPCM que en aquellos no procedentes del mismo (23,8% vs 17,3%). En este último destaca el subgrupo de pacientes de cribado oportunista, con el porcentaje más alto (24,3%), mientras que en el subgrupo con clínica sospechosa presentó el porcentaje más bajo (15,2%).

Al inicio del periodo de estudio, el vaciamiento axilar era la única técnica quirúrgica utilizada en la axila, mientras que en el año 2006 se introdujo la BSGC. La frecuencia de la BSGC fue aumentando de forma progresiva, a la vez que la del vaciamiento axilar disminuía, de modo que entre 2009-2011 la primera se convirtió en la más habitual (138/235 vs 97/235).

La proporción de casos que no requirieron cirugía axilar fue superior en el grupo del PPDPCM (17,1%, 78/457) que en el grupo no procedente del PPDPCM (12,3%, 37/301).

En las pacientes derivadas desde otros servicios médicos, e independientemente de la técnica, la frecuencia de cirugía axilar aumentó en el siguiente orden: clínica no sospechosa (76,9%), cribado oportunista (82,9%) y clínica sospechosa (89,9%).

CIRUGÍA AXILAR						
		VA	BSGC	VA+BSGC	No cirugía	Total
	PPDPCM	202 (44,2)	109 (23,8)	68 (14,9)	78 (17,1)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	37 (52,9)	17 (24,3)	4 (5,7)	12 (17,1)	70
	Clínica no sospechosa	6 (46,1)	2 (15,4)	2 (15,4)	3 (23,1)	13
	Clínica sospechosa	135 (61,9)	33 (15,2)	28 (12,8)	22 (10,1)	218
	No PPDPCM total	178 (59,1)	52 (17,3)	34 (11,3)	37 (12,3)	301
		380 (50,1)	161 (21,2)	102 (13,5)	115 (15,2)	758

Tabla 27. Técnica quirúrgica axilar: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis. VA – Vaciamiento Axilar. BSGC – Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.

5.3.2.2 Número de intervenciones quirúrgicas

Las mayores tasas de reintervención se produjeron en el grupo del PPDPCM (Tabla 28), cuya proporción fue casi el doble que en el grupo procedente de consultas (10,3% vs 6%).

En términos generales, el principal motivo fue para vaciamiento axilar diferido (4%, 30/758), que incluye 7 carcinomas infiltrantes en la pieza quirúrgica que habían sido infraestimados en la biopsia percutánea como hiperplasia atípica (3/7) o carcinoma intraductal (4/7); por otro lado, 17 mujeres con vaciamiento axilar en un segundo tiempo fueron sometidas a BSGC previa, con resultado negativo en dos ocasiones. La segunda causa de reintervención fue la presencia de márgenes positivos al analizar la pieza quirúrgica (3,8%, 29/758).

Del total de casos sometidos a una segunda cirugía (65/758), 13 de ellos correspondían a CDIS, 5 a carcinoma ductal infiltrante con CDIS extenso y 4 a CDIS con microinvasión, de los cuales 14 presentaron márgenes positivos, 5 precisaron vaciamiento axilar diferido y en 3 no existía un diagnóstico en la biopsia percutánea. En conjunto, el 86,4% (19/22) fueron detectados en el PPDPCM y el 13,6% no (3/22). Además, 2 carcinomas infiltrantes reintervenidos procedentes del programa de cribado se infraestimaron como CDIS en la biopsia percutánea.

Por otra parte, 13 mujeres del grupo no PPDPCM (1,7%, 13/758) no fueron intervenidas por presentar estadio IV en el momento del diagnóstico, y se trataron de forma paliativa. La mayoría consultaron por clínica sospechosa (10/13), un menor número por clínica no sospecha (3/13), y en ninguna ocasión se trató de pacientes del subgrupo de cribado oportunista. Ninguna paciente del grupo del PPDPCM requirió tratamiento paliativo.

NÚMERO DE INTERVENCIONES							
		Una	Reintervención			Ninguna (Estadio IV)	Total
			Margen positivo	VA	No diagnóstico percutáneo		
	PPDPCM	410 (89,7)	22 (4,8)	23 (5)	2 (0,5)	0 (0)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	64 (91,4)	2 (2,9)	3 (4,3)	1 (1,4)	0 (0)	70
	Clínica no sospechosa	10 (76,92)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (23,08)	13
	Clínica sospechosa	196 (89,9)	5 (2,3)	4 (1,8)	3 (1,4)	10 (4,6)	218
	No PPDPCM total	270 (89,7)	7 (2,3)	7 (2,3)	4 (1,4)	13 (4,3)	301
		680 (89,7)	29 (3,8)	30 (4)	6 (0,8)	13 (1,7)	758

Tabla 28. Número de intervenciones quirúrgicas: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis. VA – Vaciamiento Axilar.

5.3.2.3 Tumor múltiple

La probabilidad de presentar un carcinoma múltiple (multifocal o multicéntrico) fue menor en las pacientes diagnosticadas en el PPDPCM (Tabla 29) que en las derivadas desde el resto de servicios médicos (14,4% vs 21,6%). Entre estas últimas destacan el subgrupo con clínica sospechosa (22%, 48/218) y el subgrupo de mujeres de cribado oportunista (21,4%, 15/70).

TUMOR MÚLTIPLE					
		No	Sí	No determinable	Total
	PPDPCM	391 (85,6)	66 (14,4)	0 (0)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	55 (78,6)	15 (21,4)	0 (0)	70
	Clínica no sospechosa	8 (61,5)	2 (15,4)	3 (23,1)	13
	Clínica sospechosa	160 (73,4)	48 (22)	10 (4,6)	218
	No PPDPCM total	223 (74,1)	65 (21,6)	13 (4,3)	301
		614 (81)	131 (17,3)	13 (1,7)	758

Tabla 29. Frecuencia de tumor múltiple (multifocal/multicéntrico): distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.3.2.4 Tumor bilateral

La tasa de carcinomas bilaterales fue inferior en el grupo del PPDPCM (Tabla 30) que en el grupo no procedente del PPDPCM (5% vs 12%), donde destaca en primer lugar el subgrupo de cribado oportunista (23,7%).

TUMOR BILATERAL					
		No	Sí	Total	
	PPDPCM	434 (95)	23 (5)	457	
NO PPDPCM	Cribado oportunista	52 (74,3)	18 (25,7)	70	
	Clínica no sospechosa	13 (100)	0 (0)	13	
	Clínica sospechosa	200 (91,7)	18 (8,3)	218	
	No PPDPCM total	265 (88)	36 (12)	301	
		699 (92,2)	59 (7,8)	758	

Tabla 30. Frecuencia de tumor bilateral: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.3.2.5 Anatomía patológica en la cirugía

Al igual que en la biopsia percutánea, el carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico predominante (68,6%, 520/758), seguido del CDIS (14,9%, 113/758), el carcinoma lobulillar infiltrante (6,2%, 47/758) y el CDIS con microinvasión (2,2%, 17/758). En 22 carcinomas confirmados por punción (2,9%) no se evidenció tumor en el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica (6 de ellos habían recibido quimioterapia neoadyuvante como tratamiento inicial), mientras que 13 casos no fueron intervenidos (1,7%) debido a que presentaban metástasis a distancia (Tabla 31).

Grupo procedente del programa de cribado

El 67,3% de los tumores correspondieron a carcinoma ductal infiltrante (308/457), el 19,3% a CDIS (88/457), el 4,4% a carcinoma lobulillar infiltrante (20/457), el 2,8% a CDIS con microinvasión (13/457), el 1,5% a carcinoma tubular (7/457), el 0,7% a carcinoma mucinoso (3/457), el 0,4% a carcinoma medular (2/457) y el 0,2% a carcinoma mixto ductal y lobulillar. Por otra parte, en el 3,1% de los casos no se encontró tumor en la pieza (14/457) y el 0,2% se diagnosticó de carcinoma lobulillar in situ (1/457). En este grupo todos los tumores fueron intervenidos. Entre los casos de carcinoma lobulillar infiltrante, el 30% eran múltiples (6/20) y el 10% bilaterales (2/20).

Grupo no procedente del programa de cribado

El carcinoma ductal infiltrante (70,4%) y el carcinoma lobulillar infiltrante (9%) se diagnosticaron en mayor proporción que en el PPDCM, al contrario que el CDIS (8,3%) y el CDIS con microinvasión (1,3%). También hubo 2 casos (0,7%) de carcinoma tubular, carcinoma papilar, carcinoma lobulillar in situ y carcinoma mixto ductal y lobulillar, y solamente un caso (0,3%) de carcinoma mucinoso, carcinoma metaplásico, carcinoma inflamatorio y metástasis ganglionar. En cambio, en el 2,7% no se detectó neoplasia en la pieza quirúrgica y 13 casos no fueron intervenidos (4,3%) porque se encontraban en estadio IV en el momento del diagnóstico.

Subgrupo de pacientes con clínica sospechosa

Destaca el carcinoma ductal infiltrante con el 72% (157/218), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (10,1%, 22/218), del CDIS (6,4%, 14/218) y del CDIS con microinvasión (1,4%, 3/218). Además, hubo 2 casos de carcinoma papilar (0,9%) y uno (0,5%) de carcinoma tubular, carcinoma metaplásico, carcinoma inflamatorio y metástasis ganglionar, así como 4 casos sin evidencia de tumor en la pieza (1,8%) y 2 con carcinoma lobulillar in situ (0,9%). En este subgrupo se incluye el mayor número de neoplasias con metástasis a distancia que no pudieron ser tratadas con cirugía (4,6%, 10/218).

Subgrupo de pacientes con clínica no sospechosa

Presenta la frecuencia más elevada de pacientes con carcinoma ductal infiltrante (76,9%, 10/13) y no contiene ningún caso de CDIS. El resto de casos, con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante en la punción percutánea, no disponen de estudio histológico de la pieza quirúrgica porque se encontraban en estadio IV y no fueron intervenidos (23,1%, 3/13).

Subgrupo de pacientes de cribado oportunista

De forma similar al grupo del PPDCM, se incluyen en este subgrupo un mayor número de CDIS (15,7%, 11/70) y menor de carcinomas ductales infiltrantes (64,3%, 45/70) que en los subgrupos anteriores; además, no se contraindicó la cirugía en ninguna ocasión. El carcinoma lobulillar infiltrante representó el 7,1% (5/70), el carcinoma mixto ductal y lobulillar el 2,9% (2/70), y el carcinoma tubular, carcinoma mucinoso y CDIS con microinvasión el 1,4% (1/70). Por el contrario, en el 5,7% de los casos (4/70) no se demostró tumor en la pieza quirúrgica. El 60% de casos de carcinoma lobulillar infiltrante eran múltiples (3/5) y el 20% bilaterales (1/5).

RESULTADO HISTOLÓGICO EN LA CIRUGÍA			
Ca ductal infiltrante	520 (68,6)	Ca metaplásico	1 (0,1)
Ca ductal in situ	113 (14,9)	Ca inflamatorio	1 (0,1)
Ca ductal in situ con microinvasión	17 (2,2)	Ca mixto ductal y lobulillar	3 (0,4)
Ca lobulillar infiltrante	47 (6,2)	Metástasis ganglionar	1 (0,1)
Ca tubular	9 (1,2)	Ca lobulillar in situ	3 (0,4)
Ca medular	2 (0,3)	No tumor en pieza	22 (2,9)
Ca mucinoso	4 (0,5)	No cirugía	13 (1,7)
Ca papilar	2 (0,3)		

Tabla 31. Resultado histológico en la cirugía. Porcentajes entre paréntesis.

5.3.2.6 Tamaño tumoral en la cirugía (pT)

La Tabla 32 recoge los datos sobre el tamaño tumoral obtenidos del análisis histológico de la pieza quirúrgica: número de carcinomas intervenidos y porcentaje en cada grupo, el tamaño medio, la mediana y el rango, expresados en milímetros.

Se observó una diferencia mínima respecto al tamaño tumoral medio entre el grupo procedente del PPDPCM y el no procedente del mismo (18,1 vs 18 mm), y la mediana del primero (14 mm) fue inferior a la del segundo (19 mm). En el grupo no procedente del PPDPCM, la media y la mediana más bajas se encontraron en los subgrupos de clínica no sospechosa (16,9 y 14 mm respectivamente) y cribado oportunista (17,7 y 14 mm respectivamente); en cambio, en las pacientes con clínica sospechosa de cáncer de mama estas cifras fueron las más elevadas (18,2 y 20 mm respectivamente).

TAMAÑO TUMORAL EN LA PIEZA QUIRÚRGICA (mm)					
		Carcinomas	Media	Mediana	Rango
	PPDPCM	390 (85,3)	18,1	14	1-80
NO PPDPCM	Cribado oportunista	61 (87,1)	17,7	14	2-85
	Clínica no sospechosa	10 (76,9)	16,9	14	6-40
	Clínica sospechosa	192 (88,1)	18,2	20	1-100
	No PPDPCM total	263 (87,4)	18	19	1-100
		653 (86,1)	18,1	15	1-100

Tabla 32. Tamaño tumoral en la pieza quirúrgica: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

En cuanto a la frecuencia de carcinomas de tamaño menor o igual a 1 centímetro en la pieza quirúrgica (T1a-T1b), su frecuencia también fue mayor en las mujeres del grupo del PPDPCM (39,7% vs 24,7%), mientras que en el grupo derivado desde consultas, el subgrupo de cribado oportunista presentó la frecuencia más alta (36,1%), como se observan en la Tabla 33. Por el contrario, la frecuencia más baja de tumores ≤ 1 cm ocurrió en el subgrupo de mujeres con clínica no sospechosa (20%).

TUMORES ≤ 1 cm EN LA PIEZA QUIRÚRGICA		
	PPDPCM	155 (39,7)
NO PPDPCM	Cribado oportunista	22 (36,1)
	Clínica no sospechosa	2 (20)
	Clínica sospechosa	41 (21,3)
	No PPDPCM total	65 (24,7)
		220 (33,7)

Tabla 33. Tumores ≤ 1 cm en la pieza quirúrgica: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

Por otra parte, los carcinomas ≤ 2 cm (pT1) fueron los más frecuentes en ambos grupos, si bien el porcentaje en el PPDPCM fue más elevado (64,1% vs 49,6%). Además, en el grupo del PPDPCM los carcinomas ductales in situ fueron más frecuentes que en el grupo no procedente del PPDPCM (19,5% vs 9,4%), el número de tumores de entre 2-5 cm (pT2) fue menor (10,5% vs 29,9%), tan sólo incluyó un tumor pT3 (0,2% vs 4,5%) y ninguno pT4 (0% vs 1,4%). En cambio, en el subgrupo de pacientes estudiadas por clínica sospechosa se obtuvieron cifras bajas de CDIS (7,7%), las más altas de tumores pT2 (35,1%) y pT3 (5,8%), y también fue el único en que se diagnosticaron casos pT4 (1,9%). Por último, en el subgrupo no PPDPCM con clínica no sospechosa los carcinomas pT1 y pT2 fueron un 80% y un 20%, respectivamente (Tabla 34).

TAMAÑO TUMORAL (pT)											
		pTis	pT1mic	pT1a	pT1b	pT1c	pT2	pT3	pT4	No en pieza	Total
	PPDPCM	89 (19,5)	12 (2,6)	22 (4,8)	118 (25,8)	153 (33,5)	48 (10,5)	1 (0,2)	0 (0)	14 (3,1)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunisto	11 (15,7)	2 (2,9)	7 (10)	12 (17,2)	22 (31,4)	11 (15,7)	1 (1,4)	0 (0)	4 (5,7)	70
	Clínica no sospechosa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	6 (60)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10
	Clínica sospechosa	16 (7,7)	3 (1,4)	9 (4,3)	26 (12,5)	60 (28,9)	73 (35,1)	12 (5,8)	4 (1,9)	5 (2,4)	208
	No PPDPCM total	27 (9,4)	5 (1,7)	16 (5,6)	40 (13,9)	88 (30,5)	86 (29,9)	13 (4,5)	4 (1,4)	9 (3,1)	288
		116 (15,6)	17 (2,3)	38 (5,1)	158 (21,2)	241 (32,3)	134 (18)	14 (1,9)	4 (0,5)	23 (3,1)	745

Tabla 34. Tamaño tumoral (pT): distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.3.2.7 Estado de los ganglios linfáticos regionales (pN)

La proporción de pacientes con metástasis ganglionares en la técnica de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (Tabla 35) fue menor en el grupo procedente del PPDPCM que en el no procedente del PPDPCM (21,5% vs 26,7%). En el subgrupo de cribado oportunista la frecuencia fue aún menor (14,3%), mientras que en aquellas con clínica no sospechosa (25%) y clínica sospechosa (31,1%) se confirmaron las tasas de positividad más altas.

BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA					
		Casos	Positivos	Ganglios aislados	Total
	PPDPCM	177 (38,7)	38 (21,5)	1-4	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	21 (3)	3 (14,3)	1	70
	Clínica no sospechosa	4 (30,8)	1 (25)	1	13
	Clínica sospechosa	61 (28)	19 (31,1)	1-4	218
	No PPDPCM total	86 (28,6)	23 (26,7)	1-4	301
		263 (34,7)	61 (23,2)	1-4	758

Tabla 35. Resultado de la BSGC: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

Los resultados respecto al vaciamiento axilar (Tabla 36) fueron similares a la biopsia de ganglio centinela. Así, el porcentaje de afectación ganglionar fue menor en el PPDPCM (24,8%) que en el grupo no PPDPCM (47,2%). Por subgrupos, la tasa de positividad aumentó en el siguiente orden: cribado oportunista (29,3%), clínica no sospechosa (50%) y clínica sospechosa (51,5%).

AFECTACIÓN GANGLIONAR EN VACIAMIENTO AXILAR					
		Casos	Positivos	Ganglios aislados	Total
	PPDPCM	270 (59,1)	67 (24,8)	0-42	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	41 (58,6)	12 (29,3)	2-22	70
	Clínica no sospechosa	8 (61,5)	4 (50)	8-26	13
	Clínica sospechosa	163 (74,8)	84 (51,5)	4-42	218
	No PPDPCM total	212 (70,4)	100 (47,2)	2-42	301
		482 (63,6)	167 (34,6)	0-42	758

Tabla 36. Afectación ganglionar en vaciamiento axilar: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

En cuanto al análisis patológico de los ganglios linfáticos regionales (pN), independientemente de la técnica quirúrgica practicada, los resultados más satisfactorios se obtuvieron en el grupo procedente del PPDPCM y en el subgrupo no PPDPCM de cribado oportunista (Tabla 37), que presentan tasas casi superponibles en todas las categorías: pN0 (74,9% vs 74,1%), pN1 (19,8 vs 20,7%), pN2 (2,9% vs 3,4%) y pN3 (2,4% vs 1,7%). En conjunto, en el grupo no procedente del PPDPCM se encontraron cifras muy superiores de pN1 (26,1%), pN2 (13,3%) y pN3 (5,3%), sobre todo debido a la contribución del subgrupo de pacientes con clínica sospechosa (27,5%, 15,8% y 6,6%, respectivamente); en el subgrupo con clínica no sospechosa se observó la proporción más elevada tanto de tumores pN1 (30%) como pN2 (20%), aunque no hubo ningún caso pN3.

GRADO DE AFECTACIÓN AXILAR (pN)						
		pN0	pN1	pN2	pN3	Total
	PPDPCM	284 (74,9)	75 (19,8)	11 (2,9)	9 (2,4)	379
NO PPDPCM	Cribado oportunista	43 (74,1)	12 (20,7)	2 (3,4)	1 (1,7)	58
	Clínica no sospechosa	5 (50)	3 (30)	2 (20)	0 (0)	10
	Clínica sospechosa	98 (50)	54 (27,5)	31 (15,8)	13 (6,6)	196
	No PPDPCM total	146 (55,3)	69 (26,1)	35 (13,3)	14 (5,3)	264
		430 (66,9)	144 (22,4)	46 (7,1)	23 (3,6)	643

Tabla 37. Afectación de los ganglios regionales (pN): distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis.

5.4 VARIABLES RELACIONADAS CON LA ESTADIFICACIÓN

5.4.1 ESTADIO TUMORAL

Teniendo en cuenta que los estadios tumorales iniciales (0, I, IIA) son más favorables desde un punto de vista pronóstico que los avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC), y que éstos últimos son más deseables al diagnóstico que la fase diseminada de la enfermedad (IV), podemos afirmar que, en la población de pacientes analizada, la frecuencia de carcinomas en estadios con mejor pronóstico es mayor en el grupo del PPDPCM que en grupo procedente del resto de servicios médicos (Tabla 38). Así, la mayoría de casos del PPDPCM fueron carcinomas infiltrantes en estadio I (51,9%), seguidos de CDIS (19,9%), estadio IIA (17,5%) y estadio IIB (3,7%); sólo se diagnosticaron 21 tumores en estadio III (4,6%) y un caso con metástasis a distancia (0,2%). En cambio, en el grupo de casos no detectados en el PPDPCM predomina el estadio I pero en menor proporción (32,6%), seguido por el estadio IIA (22,9%), el estadio IIIA (11,6%) y el estadio IIB (10,3%), mientras que el CDIS únicamente representa el 9% del total (27/301); por el contrario, la cifra de tumores en estadio IV asciende al 5,7% (17/301). Estos resultados fueron estadísticamente significativos al considerar cada estadio tumoral de forma independiente ($p < 0,001$).

Subgrupo de pacientes con clínica sospechosa

Se confirmaron 17 carcinomas en estadio 0 (7,8%), 58 en estadio I (26,6%), 56 en estadio IIA (25,7%), 25 en estadio IIB (11,5%), 47 en el conjunto de estadios III (21,5%) y 12 casos de enfermedad diseminada (5,5%). El estudio estadístico demostró diferencias significativas frente al grupo del PPDPCM ($p < 0,001$).

Subgrupo de pacientes con clínica no sospechosa

Los estadios iniciales fueron los más comunes, tanto el I (30,8%, 4/13) como IIA (30,8%, 4/13), seguidos por el estadio IV (23%, 3/13). Una pequeña proporción de casos correspondió a los estadios IIB (7,7%, 1/13) y IIIA (7,7%, 1/13), y no se diagnosticó ningún tumor en estadio 0, IIIB ni IIIC. Estos resultados son estadísticamente significativos frente al grupo del PPDPCM ($p < 0,001$).

Subgrupo de pacientes de cribado oportunista

La mayoría de carcinomas presentaron un estadio I (51,4%), seguidos del CDIS (14,3%), del estadio IIA (12,9%) y del estadio IIB (7,1%). Únicamente hubo 4 casos de estadio III (5,7%) y 2 con metástasis a distancia (2,9%). Estos resultados fueron estadísticamente significativos frente al subgrupo de pacientes con clínica sospechosa ($p < 0,001$) y no significativos frente al grupo del PPDPCM ($p = 0,14$); también alcanzaron significación estadística al comparar frente al subgrupo con clínica no sospechosa agrupando los datos por estadios (0-I-II-III-IV), con un valor de $p = 0,02$.

ESTADIOS TUMORALES											
		0	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	Desc.	Total
	PPDPCM	87 (19)	237 (51,9)	80 (17,5)	17 (3,7)	12 (2,6)	1 (0,2)	8 (1,8)	1 (0,2)	14 (3,1)	457
NO PPDPCM	Cribado oportunista	10 (14,3)	36 (51,4)	9 (12,9)	5 (7,1)	3 (4,3)	0 (0)	1 (1,4)	2 (2,9)	4 (5,7)	70
	Clínica no sospechosa	0 (0)	4 (30,8)	4 (30,8)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	3 (23)	0 (0)	13
	Clínica sospechosa	17 (7,8)	58 (26,6)	56 (25,7)	25 (11,5)	31 (14,2)	3 (1,4)	13 (5,9)	12 (5,5)	3 (1,4)	218
	No PPDPCM total	27 (9)	98 (32,6)	69 (22,9)	31 (10,3)	35 (11,6)	3 (1)	14 (4,6)	17 (5,7)	7 (2,3)	301
		114 (15)	335 (44,2)	149 (19,7)	48 (6,3)	47 (6,2)	4 (0,5)	22 (2,9)	18 (2,4)	21 (2,8)	758

Tabla 38. Estadios tumorales: distribución por grupos y subgrupos. Porcentajes entre paréntesis. Desc. – Desconocido.

6. Discusión



6. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en el mundo. La experiencia acumulada a lo largo de los años y el mejor conocimiento de su biología y su historia natural nos permiten saber con certeza que el pronóstico empeora de forma significativa cuando se diagnostica en un estadio avanzado. Aunque existe una amplia relación de factores de riesgo bien establecidos como la edad, menarquia precoz, menopausia tardía, historia familiar o predisposición genética, la mayoría son inmutables, y en la incidencia del cáncer de mama predominan con claridad los casos esporádicos, lo que impide que podamos actuar con una intención preventiva directamente sobre su etiología. Por tanto, a día de hoy, la detección precoz con mamografía se presenta, junto con las terapias sistémicas, como un arma de enorme valor para enfrentar con ciertas garantías el desafío que supone esta enfermedad.

El hecho inevitable de que los programas de cribado poblacional vayan dirigidos a personas sanas pero no estén exentos de riesgos y posibles efectos adversos (radiación, falsos negativos, falsos positivos o sobrediagnóstico) ha generado un intenso debate sobre su conveniencia o no (139, 220, 245, 246), aunque los datos científicos disponibles avalan su práctica y defienden que los beneficios derivados de diagnosticar el cáncer de mama precozmente superan con creces a los perjuicios (247). No obstante, se propugna que, para maximizar el beneficio del cribado mamográfico, es imprescindible tener en cuenta el perfil de riesgo de cada paciente y sus preferencias (248), de modo que las mujeres que son invitadas al programa deben disponer de información suficiente para que puedan valorar por sí mismas las ventajas y potenciales riesgos del cribado, antes de tomar una decisión definitiva sobre su participación (249, 250).

Múltiples publicaciones se han centrado en el estudio de la repercusión del método de detección en las características del tumor, y han concluido que el pronóstico es más favorable cuando el diagnóstico se realiza con mamografía de cribado (251, 252, 253, 254), en lugar de exploración física cuando la lesión es palpable, ya que tal circunstancia se asocia a tumores de menor tamaño, grado histológico inferior y menor frecuencia de afectación axilar, lo que se traduce en un estadio tumoral más bajo y

aumenta las posibilidades de que la mujer sea tratada con cirugía conservadora y biopsia selectiva del ganglio centinela; además, se relaciona con tasas de supervivencia más elevadas. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios han obtenido sus resultados de la comparación de grupos de pacientes con distintos rangos de edad, que eran muy reducidos o muy amplios, y en la búsqueda bibliográfica que hemos realizado no hemos encontrado ningún trabajo que haya seleccionado como población única de estudio aquella que por su edad estuviese invitada a participar en el programa de cribado, independientemente de cómo se detectó la enfermedad, para eliminar ese elemento de heterogeneidad y contrastar de una manera más efectiva las similitudes y diferencias del cáncer de mama en cada grupo de procedencia.

En línea con lo anterior, en nuestro trabajo hemos realizado un análisis retrospectivo del impacto de un Programa Poblacional de Detección Precoz de Cáncer de Mama en una región geográfica concreta, medido en cuanto a su efectividad para detectar tumores en un estadio temprano y favorecer la aplicación de tratamientos de baja agresividad. Como grupo de comparación hemos utilizado el formado por aquellas mujeres que, aunque también estaban invitadas a participar en el programa por pertenecer a la misma región geográfica y encontrarse en idéntico rango de edad, fueron diagnosticadas de cáncer de mama a través de otros servicios médicos porque presentaban signos o síntomas de patología mamaria, o en el contexto de cribado oportunista en consultas rutinarias de Ginecología. La serie que presentamos nos ha servido, además, para analizar distintas características de los cánceres diagnosticados desde el punto de vista clínico, radiológico e histológico, así como su distribución en ambos grupos. A continuación se exponen los aspectos más destacables de los resultados que hemos obtenido, organizados según afecten al proceso diagnóstico, al tratamiento o al estadio tumoral.

6.1 IMPACTO EN EL DIAGNÓSTICO

En la serie de nuestro estudio, el 60,3% de las pacientes con cáncer de mama procedían del Programa Poblacional de Detección Precoz de Cáncer de Mama de La

Rioja y el 39,7% restante de otros servicios médicos. Aunque en el pasado existía un claro predominio de tumores detectados en la exploración física, esa tendencia se ha ido invirtiendo progresivamente desde la llegada del cribado poblacional con mamografía. Así, en un estudio semejante con datos de 1990-1994 y una tasa de participación del 30-40%, sólo el 16% de los cánceres fueron detectados con mamografía en mujeres asintomáticas (255), mientras que en otra publicación posterior con una participación del 70% y referida al período 1990-2001, la proporción ascendió al 46,4% (251). La tasa de participación en nuestro trabajo, cuyo nivel deseable es >75% de las mujeres invitadas (36), es aún mayor (82%).

La población diana de la mayoría de los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama en España está constituida por mujeres sin signos ni síntomas de patología mamaria y sin antecedentes personales de cáncer mama de entre 50 y 65 años. Algunos amplían el límite superior hasta los 69 años o el inferior hasta los 45 años, aunque en la literatura científica existen discrepancias sobre la opción de incluir a las mujeres de 40-49 años (256, 257), y se preconiza que en este rango de edad es pertinente un análisis detenido de los riesgos y beneficios. La edad de las pacientes de nuestra serie, divididas en función de que el cáncer fuera detectado en la mamografía de cribado o en cualquiera de los demás servicios médicos, oscila entre los 45-65 años, con una media similar en ambos grupos (54 años). Llama la atención que las mujeres que consultaron por clínica sospechosa presentan la edad media más baja (52,3 años), lo que podría estar relacionado con la mayor densidad mamaria (258) y la mayor tasa de crecimiento tumoral entre los 45-49 años, que influyen negativamente y disminuyen la sensibilidad y la especificidad de la mamografía (259), dando lugar a un aumento de los falsos negativos y a que muchas neoplasias sean descubiertas con frecuencia durante la exploración física. Por otra parte, el establecimiento de los 50 años como edad de recomendación de cribado, como todo límite, es arbitrario ya que no existe una transición brusca entre los 49 y los 50 años (153). Como medidas para elevar la sensibilidad de los programas en el rango de edad de 40-49 años se ha planteado adoptar un intervalo anual de cribado (260), o introducir la ecografía como técnica adicional (134, 156), principalmente en las mujeres con mamas densas, porque es más efectiva que la exploración física para detectar neoplasias pequeñas y en un

estadio inferior (134), aunque no se ha demostrado que disminuya la mortalidad por cáncer de mama en mujeres sin factores de riesgo (261). Dentro de las técnicas más innovadoras, los resultados obtenidos con tomosíntesis parecen mejorar la sensibilidad y especificidad del cribado con mamografía (262), y el desarrollo de nuevas aplicaciones informáticas podría facilitar la obtención de una medida volumétrica objetiva de la densidad mamaria, que permitiera aclarar su efecto real como factor de riesgo (263).

A pesar de que todas las mujeres asintomáticas en el rango de edad de cribado son citadas con una periodicidad bienal para realizarse una mamografía y de la importante conciencia social existente en torno a esta enfermedad, un número elevado de casos de cáncer de mama se continúan diagnosticando en la actualidad fuera de los programas poblacionales a raíz de las manifestaciones clínicas que originan, lo que se puede atribuir a diferentes causas. A este respecto, y pese a que pueda parecer paradójico, la utilidad de la exploración física mamaria aún no ha sido suficientemente demostrada y las guías clínicas internacionales no la recomiendan como una técnica válida adicional a la mamografía, aunque sí reconocen que, desde el punto de vista práctico, hay evidencia indirecta de que la exploración clínica es capaz de detectar una proporción significativa de tumores (155). Una revisión Cochrane de 2003 (264) se posicionó en contra de este método, independientemente de que sea llevada a cabo por la propia mujer o por profesionales, argumentando que incrementa los falsos positivos en forma de pruebas de imagen complementarias y biopsias innecesarias, y no tiene influencia sobre la supervivencia del cáncer de mama.

Aunque nuestro estudio no ha sido diseñado para evaluar el potencial beneficio de la exploración física mamaria, ya sea de forma aislada o combinada con la mamografía, el que el 28,8% de los cánceres se diagnosticaran porque la mujer percibió alguna anomalía física en la mama en su vida cotidiana (al ducharse, vestirse, etc.), que más tarde se catalogó como sospechosa de malignidad en la consulta médica, sugiere que el papel de la autoexploración física sistemática, a la que se le presupone un rendimiento superior para la detección, no es despreciable y que, de acuerdo con lo manifestado por otros autores (265, 266), al menos a nivel individual puede tener un impacto favorable en el pronóstico; además, esta técnica aporta información

complementaria a la mamografía de cribado. Por otra parte, muchos autores han llegado a la conclusión de que la biología de los tumores diagnosticados en una fase preclínica en mamografía de cribado es más indolente y su pronóstico mejor que el de los tumores sintomáticos (267, 268, 269), lo que se justifica en parte por las diferencias moleculares entre los distintos subtipos y que es conocido actualmente gracias a la información que aportan las pruebas genéticas (270); así, la incidencia de cánceres triple negativo y HER2 positivo, cuyo pronóstico es más pobre, podría ser la causa de que en determinadas áreas donde el cribado está extendido no se haya producido el descenso esperado en la tasa de cánceres avanzados (271, 272). Dos aspectos relevantes a considerar, porque son causa de retraso diagnóstico y afectan de forma negativa a la supervivencia, son la falsa seguridad que puede ocasionar en la mujer un resultado normal o benigno reciente en el cribado periódico ante un hallazgo incidental de nueva aparición en la autoexploración mamaria (273), y diversos factores sociodemográficos que se asocian con la ocultación de la clínica, como son la propia naturaleza de los síntomas mamarios, la edad avanzada o una actitud negativa hacia el médico de familia (274).

El porcentaje de tumores sintomáticos ha disminuido del 70-84% según datos de los años 1980-90 (255, 265, 275, 276, 277) al 36-51% en las dos últimas décadas (252, 278); nuestros datos (50,3%) están de acuerdo con la literatura actual aunque, a diferencia de los trabajos previos, en esa cifra incluimos no solo a las mujeres que consultaron por sintomatología mamaria, sino también las diagnosticadas en el PPDPCM o derivadas como cribado oportunista, y que presentaban clínica en la exploración física realizada en la UDPM. En la práctica asistencial diaria, la manifestación clínica sospechosa asociada al cáncer de mama más habitual es el nódulo palpable (265), aunque sólo el 10% de las anomalías palpables son malignas. Se ha comunicado que el hallazgo en la autoexploración de un nódulo palpable genera en la mujer un menor grado de ansiedad y síntomas depresivos comparado con una rellamada del programa de cribado (279). En nuestros datos se observa que la mayoría de los tumores con clínica corresponden a lesiones palpables (92,4%), seguido por las alteraciones del complejo areola-pezones (4,7%) y las alteraciones cutáneas (2,9%); por otra parte, confirman que la proporción de tumores asintomáticos en la exploración

física mamaria realizada en la UDPM es superior en el grupo de cribado poblacional respecto al precedente de otros servicios médicos (66,7% vs 23,9%), con diferencias estadísticamente significativas entre ambos, lo que a priori se considera satisfactorio porque ese método se relaciona con neoplasias de mejor pronóstico. Entre las causas de que un número variable de cánceres de mama escapen al cribado periódico se describen el encontrarse en un rango de edad donde éste no está recomendado, la decisión de la mujer de no participar en él o los falsos negativos de la mamografía, cuyo valor predictivo positivo en los casos asintomáticos varía con la semiología radiológica de la lesión pero que, a excepción de en los nódulos espiculados y microcalcificaciones lineales o ramificadas, suele ser inferior al 50% (36). Al analizar los resultados desde otro punto de vista, resulta llamativo que los carcinomas sintomáticos del PPDCM y de cribado oportunista son similares (33,3% vs 31,4%), pero en el segundo caso pasaron por una exploración mamaria previa en una consulta médica, una evidencia más de la escasa sensibilidad de esta técnica en tareas de cribado. A favor del papel de la exploración clínica está que, cuando se realiza en combinación con la mamografía, hace posible la detección de un 5% adicional de cánceres que no son visibles por imagen (280), aunque a costa de aumentar los falsos positivos.

La generalización de la aplicación en la práctica clínica de la clasificación BI-RADS® del Colegio Americano de Radiología (179, 281), ha hecho posible establecer criterios de sospecha en función de las características de imagen, con una probabilidad de carcinoma superior al 95% en lesiones consideradas dentro de la categoría BI-RADS® 5, con independencia del lector (282, 283). Sin embargo, su principal inconveniente radica en la variabilidad interobservador, inherente a cualquier sistema de descripción basado en la percepción individual (284), lo que da lugar a un notable solapamiento de las lesiones asignadas a cada categoría (285), más acentuado en las intermedias (BI-RADS® 3-4), y que se atribuye al distinto nivel de formación, experiencia, parámetros técnicos, presencia de clínica, cambios en la evolución o antecedentes de riesgo (282, 284).

En la serie de tumores que presentamos hemos encontrado diferencias significativas en la asignación de categorías BI-RADS® al comparar el grupo del PPDCM con el

procedente de otras consultas, así como con el subgrupo con clínica sospechosa y no sospechosa de cáncer de mama, pero no frente al subgrupo de cribado oportunista, una circunstancia que parece contradictoria pero que se ha tratado de explicar, entre otras razones, por las siguientes: 1) BI-RADS® no es un sistema de clasificación de lesiones de carácter objetivo; 2) en determinados casos, la decisión final al interpretar una mamografía o ecografía puede estar condicionada por el conocimiento que el radiólogo tiene de la existencia o no de clínica. Así, respecto a la última afirmación, se ha publicado que disponer de la historia clínica de la mujer o conocer sus factores de riesgo no siempre influye positivamente en la precisión en la lectura (286) e incrementa la tasa de falsos positivos, sobre todo cuando se evalúan mujeres jóvenes o sin una mamografía previa reciente (287), y, sin embargo, no se traduce en una mayor detección de tumores (288). Un dato de nuestro trabajo que podría apoyar esa hipótesis es el descenso progresivo en la frecuencia de carcinomas asintomáticos en las categorías 3, 4 y 5 (71,4%, 69% y 35,2%, respectivamente), aunque para establecer una conclusión definitiva hubiera sido necesario recoger los descriptores morfológicos de cada carcinoma en las pruebas de imagen y comprobar si se ajustan de forma adecuada a la descripción de las categorías del sistema BI-RADS®. Por otro lado, el subtipo molecular triple negativo podría ser el responsable, al menos en parte, de que al 2,8% de los tumores de la población estudiada se les asignara una categoría BI-RADS® 3, debido a que en ocasiones presenta unos hallazgos probablemente benignos en mamografía y ecografía, o bien indeterminados; Dogan et al. han afirmado que la RM posee una mayor capacidad de detección para el cáncer de mama triple negativo, así como un valor predictivo positivo para malignidad más elevado en estos casos (124).

Las guías clínicas actuales coinciden en señalar que lo ideal es que el diagnóstico de carcinoma de mama se realice mediante biopsia percutánea y se reserve la biopsia quirúrgica para casos concretos en los que el resultado de la punción es de benignidad pero no existe una adecuada correlación radiopatológica, para así evitar el efecto adverso que supone la cirugía en lesiones benignas y planificar preoperatoriamente el tratamiento del cáncer (183). En nuestra serie se realizó biopsia percutánea en el 99,7% de los casos, con confirmación histológica de carcinoma en el 96,4% del total, un

valor que supera el nivel deseable establecido por las Guías Europeas (132). Únicamente en dos casos (0,3%) se practicó biopsia quirúrgica de inicio, sin poder determinar el motivo por el que no se efectuó punción percutánea previa. El resto de resultados de la punción corresponden a falsos negativos (0,5%) e infraestimación para hiperplasia atípica (2,8%), que son más frecuentes en las lesiones tipo masa y microcalcificaciones, y cuyas tasas se sitúan en valores mínimos respecto a los publicados del 0,4-4,4% para el primero (289) y el 10-65% en el segundo (290, 291); la variabilidad en las tasas descritas para ambos resultados depende en gran parte de la técnica de punción utilizada. La hiperplasia atípica, que puede coexistir con un CDIS o infiltrante, tiene una prevalencia media del 2-5% considerando todas las biopsias y alcanza el 20% en el caso de microcalcificaciones amorfas (291, 292). Respecto a la infraestimación para CDIS (confirmación de carcinoma infiltrante en la pieza quirúrgica), representa el 1,7% del total, una cifra inferior al 4-67% comunicado por otros autores (183, 293, 294). No hemos hallado diferencias significativas en los distintos grupos analizados en relación con este parámetro.

El método de biopsia más utilizado en nuestra población de pacientes es la BAG, que es la más coste-eficiente y tiene una sensibilidad del 95% en los nódulos (295). Si bien la rentabilidad de la BAG y de la BAV depende del calibre de la aguja, del número de muestras y del tipo de lesión, se piensa que es equiparable a la biopsia quirúrgica cuando el procedimiento cumple unos criterios técnicos óptimos (36). Por otra parte, se ha estudiado la influencia en el resultado histológico final de determinados factores relacionados con el proceso diagnóstico, y se ha evidenciado que indicar una biopsia de mama en pacientes con síntomas en la autoexploración física no se asocia con una mayor tasas de detección de tumores (296), y que aquellas mujeres que son sometidas a mamografía y ecografía diagnósticas el mismo día de la mamografía de cribado tienen más probabilidades de realizarse una biopsia y de que el resultado sea de carcinoma (297).

Tras analizar la pieza quirúrgica, el subtipo histológico de carcinoma de mama más frecuente en todos los grupos y subgrupos evaluados es el ductal infiltrante (68,6%), que tradicionalmente presenta la incidencia más alta en las mujeres de cualquier edad. Sin embargo, la diferencia más destacable reside en que el grupo procedente del

PPDPCM y el subgrupo de cribado oportunista muestran la mayor proporción de CDIS (19,3% y 15,7%, respectivamente), muy superior al 6,4% diagnosticado en el subgrupo de mujeres derivadas por clínica sospechosa, donde el carcinoma lobulillar infiltrante ocupa la segunda posición (10,1%). El CDIS, que en la época anterior al cribado poblacional representaba menos del 5% de las neoplásicas mamarias (298), supone en la actualidad el 20-25% del total de tumores de los programas (299, 300) y en el 79% de los casos se detecta mediante mamografía de cribado en el rango de edad de 50-70 años (301), como también hemos constatado en nuestros resultados (77,9%). Además, la proporción de CDIS se ha convertido en un excelente indicador para evaluar el correcto funcionamiento de los programas, en cuanto a la calidad de imagen y lectura por parte del radiólogo, de tal manera que se establece una tasa > 15% como nivel deseable, que es superada con un 19,3% por el PPDPCM en nuestra serie (36). Esta evolución histórica en la incidencia del CDIS ha sido utilizada por diversos autores para denunciar el importante sobrediagnóstico causado por el cribado periódico (173, 272). Se consideran sobrediagnóstico, los CDIS e infiltrantes que no van a evolucionar y, en consecuencia, no van a ser causa de muerte en la mujer. Las tasas estimadas son de 4-71% para las mujeres entre 40-49 años, de 1,7-54% para las de 50-59 años y de 7-21% para las de 60-69 años (302), aunque existen dudas sobre los métodos matemáticos usados y se han identificado algunos sesgos que podrían haber magnificado unas cifras que otras publicaciones sitúan en el 1-10% (175). Si bien se reconoce que el CDIS contribuye en cierta medida a este efecto adverso, dos hechos a favor del cribado de cáncer de mama son que la extirpación del CDIS, sobre todo del subtipo histológico de alto grado, participa en el descenso de la mortalidad a largo plazo (36), y que en las mujeres de 42-49 años el riesgo de sobrediagnóstico no es significativo debido a que la mamografía de cribado se asocia con tasas de supervivencia más altas y la ganancia en años de vida en este rango de edad es mayor (303).

El grado de diferenciación tumoral, que se correlaciona con la mayor o menor agresividad del carcinoma infiltrante y aporta información pronóstica, tiende a infraestimarse en un cuarto del total de biopsias percutáneas. Aunque el nivel de precisión de la estimación del grado de diferenciación tumoral no es homogéneo en todos los casos, se relaciona inversamente con el tamaño de la lesión y oscila desde el

60% para los grados 1 y 2 hasta el 84-86% para el grado 3 (304, 305). En nuestro trabajo hemos recogido este dato a partir del resultado histológico definitivo de la pieza quirúrgica y, de acuerdo con lo publicado (251, 300, 306), hemos comprobado que el grupo de mujeres con carcinoma de mama detectado en el programa de cribado presenta una mayor frecuencia de grado histológico 1 que el grupo procedente de consultas (29,3% vs 18,6%), y que dicha relación es estadísticamente significativa, lo que confiere un mejor pronóstico a las primeras; tales diferencias persisten en la comparación de los tumores del PPDPCM con los que debutaron con clínica sospechosa, así como entre el subgrupo de cribado oportunista y los dos subgrupos de pacientes sintomáticas, de forma similar a los resultados que hemos descrito respecto a las manifestaciones clínicas. Los carcinomas infiltrantes grado 2, que representan el 34,1% del total y predominan en todos los grupos (252), excepto en el de cribado oportunista, son señalados junto con los de grado 1 (25,1%) y el CDIS (14,9%) como los principales implicados en el sobrediagnóstico intrínseco a los programas poblacionales (301), aunque es probable que en menor medida que estos dos últimos. Por otro lado, aquellas pacientes no diagnosticadas en el PPDPCM que consultaron por clínica sospechosa presentan la mayor incidencia de tumores grado 3 (19,7%), los cuales muestran una estrecha relación con el cáncer de intervalo (301) y son más habituales en mujeres jóvenes (307, 308, 309). Por último, resulta contradictorio que el porcentaje de carcinomas de mama grado 3 sea el doble en el cribado oportunista que en el PPDPCM (18,5% vs 9,6%), en base a las similitudes que, a priori, se les presuponen a las pacientes que pertenecen a ambos grupos, aunque otros estudios de investigación han concluido previamente que el beneficio de ambas estrategias de prevención secundaria no es equivalente (310).

6.2 IMPACTO EN EL TRATAMIENTO

Uno de los objetivos primordiales de la detección precoz es que las pacientes que desarrollan un cáncer de mama puedan recibir tratamientos menos agresivos que en el supuesto de que la enfermedad se hubiera detectado en un estadio más avanzado. El análisis de nuestros resultados confirma este razonamiento y se traduce en que el

97,2% de los carcinomas diagnosticados en el programa de cribado fueron sometidos a técnicas quirúrgicas inicialmente, muy similar al 98,9% descrito por García et al. (300), y no se indicó tratamiento sistémico paliativo en ningún caso porque no se descubrieron al diagnóstico neoplasias con diseminación a distancia, frente al 78,4% y 4,3% respectivo observado en el conjunto de tumores procedentes de otros servicios médicos. Estas diferencias son significativas y en la literatura se justifican por el inferior tamaño tumoral y menor probabilidad de afectación de los ganglios regionales cuando el diagnóstico se produce en mamografía de cribado poblacional, en lugar de en la exploración física (255, 267, 278, 311). En cambio, el empleo de terapias neoadyuvantes en nuestra serie representa el 2,8% en el PPDPCM y el 17,3% en el grupo de mujeres remitidas desde consultas, en un punto intermedio entre el 0,4-3,5% en mamografía de cribado y el 7,1-19,6% en los casos detectados clínicamente que refieren otros estudios (300, 306, 312). Un dato previsible y estadísticamente significativo frente al PPDPCM en las dos primeras situaciones, es que la tasa de neoadyuvancia desciende progresivamente en las pacientes con clínica sospechosa (20,6%), no sospechosa (15,4%) y cribado oportunista (7,1%). Por último, en 5 carcinomas con procedencias variables se indicó cirugía de inicio aunque posteriormente se evidenció que correspondían a un estadio IV, lo que según la evidencia científica no se traduce en una mejora en la supervivencia (313).

En el estudio que hemos llevado a cabo se demuestra que la detección del cáncer de mama en el programa de cribado se asocia con un número menor de mastectomías (24,3%) y mayor de cirugías conservadoras (75,5%), éste dentro del 70-80% que recomiendan las Guías Europeas (36); ese resultado es significativo respecto al grupo no procedente del PPDPCM, donde tales técnicas suponen el 45,9% y 49,5%, respectivamente, y también al comparar con los subgrupos de mujeres que presentaban clínica sospechosa o no de malignidad. La mayoría de los trabajos publicados se han pronunciado en el mismo sentido y declaran unos porcentajes de cirugías conservadoras del 35,3-83,6% en las pacientes diagnosticadas en mamografía de cribado y del 20,9-57,7% en las diagnosticadas clínicamente (252, 275, 277, 300, 306, 312), con unas tasas de supervivencia similares a la mastectomía (241, 314) pero menor iatrogenia (237); en algunos de ellos, los resultados sobre la técnica empleada

son especialmente beneficiosos en los grupos de edad extremos, de 40-49 años y mayores de 70 años, en torno a los cuales se concentra gran parte del debate (251, 278). Sin embargo, aunque no se pone en duda que el cribado mamográfico permite detectar una proporción más elevada de tumores de pequeño tamaño y, en muchas ocasiones, con características más favorables, no en todos los casos se ha traducido en un incremento de los tratamientos menos agresivos (315, 316), y determinados trabajos críticos afirman que esta estrategia de prevención ha originado un incremento de la probabilidad de mastectomía, tumorectomía y radioterapia, por la simple razón de que ahora se detectan más neoplasias mamarias (317), en clara alusión al sobrediagnóstico y sobretratamiento. Por otro lado, un resultado inesperado ha sido comprobar que en el subgrupo de cribado oportunista se practicó mastectomía en el 44,3% de los casos, únicamente superado por los carcinomas que asociaban clínica sospechosa (52,3%) y muy por encima de lo ocurrido en el programa de cribado, frente al cual presenta una relación estadísticamente significativa; estas diferencias, que no se observan en cuanto a la elección del tratamiento inicial ni en el tamaño tumoral, plantean varias hipótesis: 1) un posible sesgo relacionado con la distinta procedencia de las pacientes, que parece improbable ya que los criterios para la planificación del tratamiento son comunes en todos los escenarios; 2) que sean secundarias a que intervinieran dos equipos quirúrgicos diferentes formados por ginecólogos o cirujanos; 3) aunque lo más plausible es que el principal responsable sea la mayor incidencia de tumores múltiples en el cribado oportunista que en el PPDPCM (21,4% vs 14,4%), a lo que contribuye en parte la proporción de carcinoma lobulillar infiltrante en cada uno de ellos (7,1% vs 4,4%), que presenta el doble de casos de carácter múltiple en el cribado oportunista que en el poblacional (60% vs 30%) y el mismo ratio de bilaterales (20% vs 10%), y esa multiplicidad constituye una de las contraindicaciones de la cirugía conservadora.

En cuanto a la técnica quirúrgica en la axila, los resultados que presentamos concuerdan con lo descrito para la cirugía de mama y refuerzan la idea de que la detección con mamografía de cribado poblacional tiene un impacto favorable en el pronóstico (252), ya que la adopción de una modalidad conservadora como la BSGC es más frecuente en este grupo de pacientes que en el remitido de consultas (23,8% vs

17,3%). Aunque el vaciamiento axilar predomina en todos los grupos y el porcentaje de BSGC es inferior respecto al 73,4% en las mujeres sometidas a cribado y 49,6% en las no cribadas que recoge otro trabajo (300), nuestro caso está condicionado por el hecho de que esta última técnica comenzó a practicarse en el año 2006 en la población de estudio, mientras que durante los tres años previos registrados el vaciamiento axilar se empleó como método único. Dos datos de suma importancia que afectan al grupo detectado en el programa de cribado son, por una parte, que asocia la mayor proporción de carcinomas en los que no se consideró necesario intervenir la axila (17,1%), lo que se relaciona con la incidencia más elevada de CDIS, y, por otra parte, presenta la frecuencia más baja de vaciamiento axilar (44,2%), como probable reflejo de que el diagnóstico se realizó en una fase más precoz y muchos tumores infiltrantes tuvieron un resultado negativo en la BSGC porque estaban todavía localizados exclusivamente en la mama. Los porcentajes en las mujeres no procedentes del PPDPCM son más pobres, especialmente si nos referimos a las mujeres con clínica sospechosa de malignidad, de las que el 10,1% no fueron intervenidas en la axila y el 61,9% recibieron vaciamiento axilar; incluso, se observa una mayor frecuencia de vaciamiento axilar en el subgrupo de cribado oportunista (52,9%) que en el programa poblacional, a pesar de que al comparar el estado de los ganglios axilares (pN) tales diferencias no persisten, un hallazgo que no es posible explicar con nuestros datos pero que viene a ser una demostración más de que ambos tipos de cribado no son homogéneos en sus resultados.

Una diferencia destacable entre los carcinomas detectados en el PPDPCM y los procedentes de consultas es la proporción de casos en los que se indicó una segunda cirugía, que tiene un impacto psicológico y físico no despreciable. El porcentaje de reintervenciones fue el doble en el primer grupo que en el segundo (10,3% vs 6%), aunque el vaciamiento axilar diferido se realizó con una frecuencia similar en el cribado poblacional y oportunista. En nuestra serie, las dos causas principales de reintervención son el vaciamiento axilar diferido (46,2%) y los márgenes positivos tras cirugía conservadora (44,6%). La afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica es el factor pronóstico más importante relacionado con la aparición de recidiva local (193), y también se ha propuesto manejarlo con radioterapia intraoperatoria para evitar otra

intervención (318). En un tercio de las reintervenciones que hemos observado estuvo implicado el CDIS, ya sea aislado o en combinación con microinvasión o con la variedad infiltrante, donde se incluyen 14 casos con márgenes positivos, 5 casos para vaciamiento axilar diferido y 3 casos sin un diagnóstico percutáneo disponible; de ellos, el 86,4% se detectaron con mamografía de cribado poblacional y el 13,6% porque asociaban clínica sospechosa. Adicionalmente, el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante se infraestimó como CDIS en la biopsia percutánea en dos pacientes del PPDPCM. De este modo, el CDIS, que tiende a ser multifocal (193), no palpable, a menudo resultado de infraestimación en la punción y cuya extensión se valora de forma imprecisa en la fase preoperatoria cuando se presenta como microcalcificaciones en la mamografía, es una causa habitual de vaciamiento axilar diferido y supone un reto a la hora de obtener unos márgenes quirúrgicos adecuados (251, 319). La confirmación de CDIS en la punción percutánea o en los márgenes quirúrgicos constituye un factor predictor de aparición de tumor residual en la segunda cirugía (193).

El tamaño tumoral en el cáncer de mama es un potente factor predictor de la supervivencia a cualquier edad. Así, una mujer menor de 50 años con un tumor > 2 cm tiene 3,5 veces más probabilidades de morir por esta causa que otra con un tamaño tumoral ≤ 1 cm (269), por lo que detectar la enfermedad con el menor tamaño posible parece un objetivo irrenunciable para reducir la mortalidad. Al analizar nuestra población de pacientes se observa que los carcinomas ≤ 2 cm (pT1) predominan en los dos grupos principales de estudio, aunque su proporción es mayor en el procedente del PPDPCM que en el de consultas (66,7% vs 51,7%); este resultado está dentro del rango publicado en la literatura (252, 276, 278, 300, 306) para tumores pT1 en cribado mamográfico (66-83%) y en mujeres sintomáticas (36-57%). Por el contrario, esa relación se invierte en nuestro estudio para los cánceres de mama pT2 (10,5% vs 29,9%), pT3 (0,2% vs 4,5%) y pT4 (0% vs 1,4%), siendo incluso algo más propicia al programa que lo comunicado por otros autores (278, 300). Esto significa, en definitiva, que la detección precoz con mamografía en mujeres asintomáticas de 45-65 años de edad proporciona un mayor beneficio en cuanto al pronóstico, que es especialmente desfavorable en el subgrupo remitido por clínica sospechosa, el cual presenta las tasas

más altas de tumores pT2 (35,1%), pT3 (5,8%) y pT4 (1,9%). Un dato relevante es que el porcentaje de pT2 es mayor en los carcinomas detectados en cribado oportunista que en poblacional (15,7% vs 10,5%), cuya causa podría residir en la superior incidencia de tumores grado 3 en el primer caso, los cuales, además alcanzar un mayor tamaño al diagnóstico, se asocian con más frecuencia a metástasis en los ganglios linfáticos axilares. Por otro lado, la proporción de neoplasias de pequeño tamaño constituye un indicador del funcionamiento de un programa de cribado, de manera que para garantizar un impacto positivo es deseable que al menos el 50% del total de carcinomas infiltrantes detectados con mamografía sea ≤ 14 mm (237), o que $\geq 25\%$ de los carcinomas infiltrantes detectados con mamografía midan ≤ 10 mm (36). El PPDPCM de La Rioja en el periodo 2003-2011 cumple con este criterio de calidad, ya que el 30,6% de los cánceres infiltrantes detectados en las mujeres participantes tenían un diámetro ≤ 10 mm, a diferencia de lo ocurrido en el grupo procedente de otros servicios médicos (19,5%), unos datos que concuerdan con el 28-39% vs 7-21,2% descrito en otros trabajos (251, 275, 276, 277, 300). Si en lugar de referirnos al tamaño tumoral máximo en la pieza quirúrgica lo hacemos a la media, los resultados en todos los grupos y subgrupos son muy similares y oscilan entre 16,9 mm y 18,2 mm; sin embargo, el análisis de la mediana, que se refiere al valor central en una serie numérica, nos aporta información más útil en este caso porque confirma que existe una mayoría de tumores diagnosticados en el PPDPCM con un tamaño tumoral inferior a los del grupo procedente de consultas (14 mm vs 19 mm), dentro del rango publicado de 12-16 mm para mamografía de cribado y 19-22 mm en mujeres sintomáticas (251, 252, 275, 276). En este último grupo destaca que el cribado oportunista tiene la mediana más baja (14 mm) y el subgrupo con clínica sospechosa la más alta (20 mm), lo que se corresponde con el pronóstico mejor y peor, respectivamente. Al comparar en cada paciente el tamaño tumoral medio registrado en la pieza quirúrgica, mamografía y ecografía, se observa un evidente efecto de sobreestimación en las pruebas de imagen, más marcado para la mamografía (media de 6-7 mm por encima del tamaño histológico) que para la ecografía (media de 2 mm superior); esta falta de correlación radiopatológica es conocida y ha sido objeto de múltiples estudios en la literatura aunque, a diferencia de nuestra serie, la mayor parte de las publicaciones han detectado un problema de infraestimación, sobre todo en los

carcinomas del epitelio lobular, si bien no hay acuerdo sobre si la mamografía se aproxima con mayor exactitud al tamaño real de lesión (320, 321) o, como hemos expuesto en base a nuestros resultados, la ecografía es más precisa (322). En cambio, existe consenso en cuanto a que la resonancia magnética es más precisa que las técnicas convencionales para valorar el tamaño del tumor y detectar enfermedad multicéntrica y multifocal (178, 323), por lo que está indicado su empleo para monitorizar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Por último, el tamaño tumoral ha perdido parte de su trascendencia como factor pronóstico en favor de los rasgos moleculares del carcinoma de mama en cada individuo (301), a través de los cuales se intenta explicar por qué tumores de un tamaño similar en el momento del diagnóstico presentan cursos evolutivos distintos, que se manifiestan en forma de diferentes niveles de agresividad en la afectación metastásica regional o a distancia, en el grado histológico o en la supervivencia (324); de igual forma, existe consenso en la actualidad en cuanto a que esa biología particular del cáncer de mama ha de ser un criterio fundamental para guiar la selección del tratamiento.

Respecto al estado de los ganglios linfáticos axilares, que permanece en la actualidad como el principal factor pronóstico y tiene una alta correlación con la existencia de invasión vascular en el análisis histopatológico del tumor primario (275), lo más destacable en nuestra serie es que, independientemente de la técnica quirúrgica realizada, el grupo procedente del programa de cribado presenta una menor tasa de afectación axilar que el conjunto de pacientes remitidos de consultas y, por tanto, la mamografía de cribado poblacional diagnosticó un número mayor de tumores con características más favorables, con menores probabilidades de recidiva y mejores expectativas de supervivencia. Por subgrupos, el cribado oportunista ofrece unas cifras similares al PPDPCM, mientras que el número de metástasis axilares aumenta progresivamente en las mujeres con clínica no sospechosa y clínica sospechosa. Un dato de interés en el control de calidad de los programas radica en la proporción de carcinomas de mama en los que se realiza BSGC o vaciamiento axilar con resultado negativo para malignidad (pN0), que es del 74,9% en el grupo del programa poblacional y del 55,3% en el grupo no procedente del PPDPCM, un resultado que se encuentra en la media respecto al rango publicado del 67%-84,5% vs 49,4%-59% (251,

252, 253, 276, 277, 278, 300, 306); este hecho, que a priori podría ser interpretado únicamente como una prueba irrefutable de la eficacia del cribado con mamografía frente a otras formas de detección, ha sido relacionado con tumores de menor tamaño en mujeres mayores (267) y, en una época más reciente, se ha utilizado para afirmar que la eficacia del cribado organizado es más alta para detectar aquellas neoplasias con una biología más indolente, como el subtipo molecular luminal A, y que, por el contrario, su rendimiento no es tan satisfactorio frente a neoplasias con sobreexpresión HER2 o triple negativo (306).

6.3 IMPACTO EN LA ESTADIFICACIÓN

Resulta incuestionable que el objetivo final de disminuir la mortalidad por cáncer de mama, que es el principal argumento sobre el que se asientan las estrategias de cribado poblacional, pasa por detectar la enfermedad en una fase temprana de su evolución en la que aún sea posible administrar tratamientos con una intención curativa. En términos generales, las variaciones que se producen en la estadificación de las pacientes con cáncer de mama son el mejor indicador del impacto del cribado mamográfico en la población diana, ya que condicionan el manejo clínico, junto con el estado de los receptores hormonales y otras características biológicas del tumor (114), y traducen las modificaciones acontecidas tras su aplicación en los tres componentes que conforman el sistema TMN: tamaño tumoral, estado de los ganglios regionales y metástasis a distancia. Por otra parte, en la época actual, en la que cada vez más imperan las valoraciones legales y éticas de los riesgos y beneficios asociados a las intervenciones médicas, entre las aportaciones más valiosas de la detección precoz es obligado incluir la posibilidad de reducir la morbilidad de los tratamientos, el riesgo de recidiva tumoral y la inevitable pérdida de bienestar que tienen lugar cuando el cáncer de mama se diagnostica en un estadio avanzado (237, 325).

La detección de la enfermedad en estadios más precoces a través del programa de cribado, que constituye la premisa inicial de la hipótesis de nuestro trabajo y es la base imprescindible para poder ofrecer a las pacientes tratamientos de baja agresividad, se

cumple en la población de 45-65 años que hemos analizado, ya que el grupo del PPDPCM presenta una mayor frecuencia de tumores de mejor pronóstico en estadio 0 (19% vs 9%) y estadio I (51,9% vs 32,6%) que el procedente de otros servicios médicos, al mismo tiempo que una tasa inferior de tumores en estadio IIA (17,5% vs 22,9%), estadio IIB (3,7% vs 10,3%), estadio III (4,6% vs 17,2%) y estadio IV (0,2% vs 5,7%), diferencias que son estadísticamente significativas. Respecto al cribado oportunista, sus resultados no alcanzan significación frente al cribado organizado, aunque no son tan satisfactorios como éste, ya que el conjunto de estadios 0, I y IIA representan el 78,6% vs 88,4%, y cuenta con un número más elevado de carcinomas localmente avanzados (12,8% vs 8,3%) y con metástasis a distancia (5,7% vs 0,2%). Por el contrario, las mujeres que consultaron por clínica sospechosa tienen la menor tasa de estadios 0 (7,8%) y I (26,6%) y la tasa más alta de enfermedad localmente avanzada (33%), mientras que en las estudiadas por clínica no sospechosa se observa la mayor incidencia de tumores en estadio IV (23%), unas diferencias que son significativas frente al PPDPCM y al subgrupo de cribado oportunista. Tales resultados concuerdan con los previamente publicados por Bordoni et al. en 2009 (310), que en su estudio sobre 3047 neoplasias de mama intraductales e infiltrantes concluyen que, aunque la estrategia oportunista contribuye en la detección precoz y mejora de los factores pronósticos, lo hace en una medida inferior a los programas de cribado.

Al situar los resultados en nuestra serie en un contexto más amplio, se demuestra que éstos se encuentran dentro del nivel que recomiendan las Guías Europeas de Garantía de Calidad para los cánceres de mama detectados mediante cribado, que estiman deseable una proporción de tumores en estadio III o superior < 25% (36). Además, al comparar con los datos comunicados en el ámbito nacional por la Red de Programas de Cribado de Cáncer para el año 2012 (326), destaca que los carcinomas detectados en estadios iniciales en nuestro estudio (0 y I) superan a la media de las comunidades autónomas participantes en dicha estadística (13,8% y 48,2%, respectivamente), y que, en cambio, los estadios II y IV en nuestra población están por debajo de ella (25,9% y 1%). Otros estudios han evidenciado la mayor efectividad de la mamografía de cribado poblacional para detectar la enfermedad en estadios precoces (253, 275, 278, 306) y describen rangos para esta estrategia del 12%-25% en el estadio 0, 43%-64,1% en el

estadio I, 26,4%-33,6% en el estadio II, 2%-7,9% en el estadio III y 0%-1,1% en el estadio IV, que concuerdan con los resultados obtenidos, a excepción del estadio II, que en nuestra serie es aún más bajo (21,2%). Uno de los motivos de crítica que han esgrimido ciertos autores frente al cribado mamográfico se basa en la disminución sólo marginal en la tasa de cánceres en estadios avanzados (173), aunque la mayoría de la evidencia científica contradice ese planteamiento (230, 251, 311, 327) y defiende que el descenso observado, que también se ha producido en el tamaño tumoral en cada estadio, alcanza el 48% a nivel mundial (328), y se asocia con una menor mortalidad y mayores tasas de intervalo libre de enfermedad y de técnicas quirúrgicas conservadoras (278). El incremento de la detección de tumores en estadios precoces, para lo cual se dispone en la práctica clínica diaria de métodos como la doble lectura mamográfica con consenso o arbitraje (142) y el CAD, es un reto ineludible de cara al futuro y requiere un examen detenido de los programas de cribado tal y como hoy están concebidos, que muy probablemente desemboque en nuevos planteamientos donde el enfoque se ajuste con más precisión a las características de cada mujer como los factores de riesgo, la densidad mamaria, la edad de comienzo del cribado, la periodicidad y las técnicas de imagen utilizadas (273). Así, en los avances que, de un modo u otro, han de sobrevenir en la detección precoz, en combinación con la evolución de los métodos para evaluar el pronóstico individual, de las terapias sistémicas y de las técnicas mínimamente invasivas como la termoablación (183, 329), se confía para seguir dando pasos cada vez más firmes en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Nuestro estudio tiene dos limitaciones principales. La primera es que en la población utilizada no se ha identificado qué mujeres presentaban un riesgo incrementado de cáncer de mama y, por tanto, desconocemos el impacto que éstas han tenido en los resultados obtenidos en cada uno de los grupos de estudio y si se asociaron o no a cánceres de mama en edades jóvenes y con rasgos histológicos agresivos. La segunda reside en que no hemos aplicado la clasificación molecular del cáncer de mama y, por tanto, no hemos valorado las características de los distintos subtipos en nuestra serie. Asimismo, no ha sido posible analizar la influencia que se presupone a ambos hechos sobre la detección de la enfermedad en el programa de cribado o fuera de él.

Entre las potenciales vías de investigación que surgen a raíz de este trabajo, destaca la opción de realizar un estudio retrospectivo para tratar de determinar la causa exacta de que el diagnóstico de 301 carcinomas de un total de 758 ocurriera en un contexto diferente al cribado poblacional, a pesar de que todas las pacientes pertenecían a la población diana, ya que es de interés saber en qué nivel se sitúa la tasa de cánceres de intervalo, que es un indicador clave en la evaluación de los programas, y cuáles fueron los hallazgos en imagen que con más frecuencia se asociaron a falsos negativos. El seguimiento en el tiempo de nuestra cohorte de pacientes permitiría establecer la tasa de mortalidad por esta causa y el intervalo libre de enfermedad en una población específica, así como conocer el grado de correlación de ambas variables en el medio o largo plazo con la información a corto plazo sobre el impacto del programa de cribado que puede extraerse de algunas de las características estudiadas con valor pronóstico, como son el tratamiento inicial, la técnica quirúrgica o el estadio tumoral. Por último, de la estratificación de las pacientes de nuestra población por rangos de edad se podrían extraer conclusiones sobre la homogeneidad o no del cáncer de mama en cada una de esas etapas.

7. Conclusiones



7. CONCLUSIONES

1.- Los carcinomas de mama detectados en el programa de cribado presentaron estadios más precoces y un menor grado histológico que los diagnosticados a través de otros servicios médicos. La relación entre ellos es significativa.

2.- La frecuencia de tratamientos de menor agresividad en nuestra serie fue superior en el grupo de mujeres con carcinoma de mama detectado en el Programa Poblacional de Detección Precoz de Cáncer de Mama que en el grupo procedente de otros servicios médicos, tanto para el tratamiento inicial como para la técnica quirúrgica en la mama, con diferencias estadísticamente significativas.

3.- La Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela se realizó con mayor frecuencia en el grupo procedente del programa de cribado que en el conjunto de mujeres diagnosticadas fuera de él.

4.- No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el cribado poblacional y el cribado oportunista al analizar las manifestaciones clínicas asociadas al carcinoma, la categoría BI-RADS®, el diagnóstico prequirúrgico, el grado histológico, la elección del tratamiento inicial y el estadio tumoral.

5. La tasa de mastectomías fue más elevada en el contexto de cribado oportunista que en el de cribado poblacional, con diferencias significativas. Este hecho podría estar ocasionado por la mayor incidencia de neoplasias múltiples y carcinomas lobulillares infiltrantes en el cribado oportunista.

6.- Los carcinomas de mama detectados en cribado oportunista fueron más favorables que los incluidos en el subgrupo que consultó por clínica sospechosa, en lo referente al grado histológico, tratamiento inicial, técnica quirúrgica en la mama y estadificación, con diferencias significativas. El resultado al comparar el cribado oportunista frente al subgrupo con clínica no sospechosa sigue la misma línea, pero no alcanza significación para el tratamiento quirúrgico en la mama.

7.- Las mujeres de la cohorte estudiada que consultaron por manifestaciones clínicas sospechosas de malignidad presentaron la edad media más baja.

8.- El hecho de que la proporción de tumores sintomáticos fuera similar en el grupo del Programa Poblacional de Detección Precoz de Cáncer de Mama y en el de cribado oportunista, a pesar de que las pacientes de éste último grupo se sometieron a una exploración física mamaria previa en una consulta médica, evidencia la baja sensibilidad de dicha técnica en tareas de cribado.

9.- El que el 28% de los cánceres de mama analizados se diagnosticaran porque la mujer percibió alguna anomalía física mamaria y, por esa razón, solicitó una consulta médica, refleja que la autoexploración física mamaria, al menos a nivel individual en nuestra población de estudio, puede tener un impacto favorable en el pronóstico.

10.- Las diferencias estadísticamente significativas observadas en la asignación de las categorías BI-RADS® en los carcinomas diagnosticados tanto en cribado poblacional como oportunista, frente a la asignación en los dos subgrupos de tumores que asociaban clínica sospechosa o no de malignidad, sugieren que la decisión final al interpretar una mamografía o ecografía está condicionada por el conocimiento que el radiólogo tiene de la existencia o no de sintomatología.

11.- Durante el período de tiempo analizado, el Programa Poblacional de Detección Precoz de Cáncer de Mama de La Rioja se ajustó a los criterios de calidad exigidos por las Guías Europeas, en cuanto a la tasa de participación, casos diagnósticos en biopsia percutánea, proporción de carcinomas ductales in situ, número de neoplasias infiltrantes ≤ 10 mm de tamaño, porcentaje de carcinomas en estadio \geq III y uso de técnicas quirúrgicas conservadoras.

8. Bibliografía



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection: an update. *CA Cancer J Clin.* 1993;43:27-41.
2. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer.* 2003;39:1718-29.
3. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer.* 2008;44:1345-89.
4. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:97-102.
5. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:30-36.
6. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Suárez B, et al. La situación del cáncer en España. En: Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones; 2005.
7. Epidemiología, etiología, factores de riesgo, supervivencia y prevención del cáncer de mama. En: Kopans D, editor. *La mama en imagen.* 2ª ed. Madrid: Marbán; 2007. p. 29-54.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. <http://globocan.iarc.fr>. Acceso el 13 de agosto de 2015.
9. Alvarez B, Marcos L. Cáncer de mama: manejo radiológico. En: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A, editores. *Radiología Esencial.* Tomo 2. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 949-960.
10. Boetes C. Update on screening breast MRI in high-risk women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38:149-58.

11. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Website del Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/prensa/np0114.htm>. Publicado el 31 de enero de 2014. Acceso el 13 de agosto de 2015.
12. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Website del Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/prensa/np0215.htm>. Publicado el 27 de febrero de 2015. Acceso el 13 de agosto de 2015.
13. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012 *Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
14. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01.
15. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312:146-51.
16. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol*. 1978;2:225-51.
17. Horn PL, Thompson WD. Risk of contralateral breast cancer. Associations with histologic, clinical, and therapeutic factors. *Cancer*. 1988;62:412-24.
18. Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986;22:369-71.
19. Alonso Roca S, Jiménez Arranz S, Delgado Laguna AB, Quintana Checa V, Grifol Clar E. Breast cancer screening in high risk populations. *Radiologia*. 2012;54:490-502.
20. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1482-5.
21. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, et al. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1874-8.

22. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med.* 2009;11:687-94.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997;350:1047-59.
24. Rossouw JE¹, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
25. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362:419-27.
26. Hou N, Hong S, Wang W, Olopade OI, Dignam JJ, Huo D. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1365-72.
27. Furberg H, Newman B, Moorman P, Millikan R. Lactation and breast cancer risk. *Int J Epidemiol.* 1999;28:396-402.
28. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:227-36.
29. Pettersson A, Hankinson SE, Willett WC, Laggiou P, Trichopoulos D, Tamimi RM. Nondense mammographic area and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R100.
30. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005;366:1784-93.
31. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2011;365:1025-32.
32. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2217-23.

33. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152:444-55.
34. Nódulos sólidos malignos de la mama: tipos específicos. En: Stavros AT, Rapp CL, Parker SH, editores. *Ecografía de mama.* Madrid: Marbán; 2006. p. 597-688.
35. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD, et al. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol.* 2004;57:897-902.
36. Rosselli del Turco M, Hendriks J, Perry N, Azavedo E, Skaane P. Radiological Guidelines. En: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, editores. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis.* 4th edition Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. p. 181-95.
37. de Beça FF, Rasteiro C, Correia A, Costa S, Amendoeira I. Improved malignancy prediction by B3 breast lesions subclassification. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17:434-6.
38. Stalsberg H, Thomas DB. Age distribution of histologic types of breast carcinoma. *Int J Cancer.* 1993;54:1-7.
39. Poplack SP, Wells WA. Ductal carcinoma in situ of the breast: mammographic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:1543-9.
40. Blaichman J, Marcus JC, Alsaadi T, El-Khoury M, Meterissian S, Mesurrolle B. Sonographic appearance of invasive ductal carcinoma of the breast according to histologic grade. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:W402-8.
41. Feig SA, Shaber GS, Patchefsky AS, Schwartz GF, Edeiken J, Nerlinger R. Tubular carcinoma of the breast. Mammographic appearance and pathological correlation. *Radiology.* 1978;129:311-4.
42. Tabar L. The impact of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. Presented at the Falun Conference, March 21-22, 1996, Falun, Sweden.

43. Elson BC, Helvie MA, Frank TS, Wilson TE, Adler DD. Tubular carcinoma of the breast: mode of presentation, mammographic appearance, and frequency of nodal metastases. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:1173-6.
44. Cooper HS, Patchefsky AS, Krall RA. Tubular carcinoma of the breast. *Cancer.* 1978;42:2334-42.
45. Leibman AJ, Lewis M, Kruse B. Tubular carcinoma of the breast: mammographic appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160:263-5.
46. Sheppard DG, Whitman GJ, Huynh PT, Sahin AA, Fornage BD, Stelling CB. Tubular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:253-7.
47. Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: a clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. *Hum Pathol.* 1989;20:758-64.
48. Wilson TE, Helvie MA, Oberman HA, Joynt LK. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: pathologic basis for differences in mammographic appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165:285-9.
49. Lam WW, Chu WC, Tse GM, Ma TK. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:1069-74.
50. Cardenosa G, Doudna C, Eklund GW. Mucinous (colloid) breast cancer: clinical and mammographic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:1077-9.
51. Memis A, Ozdemir N, Parildar M, Ustun EE, Erhan Y. Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation. *Eur J Radiol.* 2000;35:39-43.
52. Rapin V, Contesso G, Mouriessé H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer.* 1988;61:2503-10.
53. Bloom HJ, Richardson WW, Field JR. Host resistance and survival in carcinoma of breast: a study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1,411 cases of breast cancer followed for 20 years. *Br Med J.* 1970;3:181-8.

54. Cheung YC, Chen SC, Lee KF, Wan YL, Ng SH. Sonographic and pathologic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *J Clin Ultrasound*. 2000;28:325-31.
55. Yilmaz E, Lebe B, Balci P, Sal S, Canda T. Comparison of mammographic and sonographic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Clin Radiol*. 2002;57:640-5.
56. Soo MS, Williford ME, Walsh R, Bentley RC, Kornguth PJ. Papillary carcinoma of the breast: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:321-6.
57. Dogan BE, Whitman GJ, Middleton LP, Phelps M. Intracystic papillary carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:186.
58. Soo MS, Williford ME, Walsh R, Bentley RC, Kornguth PJ. Papillary carcinoma of the breast: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:321-6.
59. Rodríguez MC, Secades AL, Angulo JM. Best cases from the AFIP: intracystic papillary carcinoma of the breast. *Radiographics*. 2010;30:2021-7.
60. Pitts WC, Rojas VA, Gaffey MJ, Rouse RV, Esteban J, Frierson HF, et al. Carcinomas with metaplasia and sarcomas of the breast. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:623-32.
61. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol*. 1989;20:628-35.
62. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer*. 1990;65:272-6.
63. Patterson SK, Tworek JA, Roubidoux MA, Helvie MA, Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic appearance with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:709-12.
64. Günhan-Bilgen I, Memiş A, Ustün EE, Zekioglu O, Ozdemir N. Metaplastic carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:1421-5.
65. Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA. Paget's disease of the breast. *Cancer*. 1970;26:680-5.
66. Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:397-400.

67. Da Costa D, Taddese A, Cure ML, Gerson D, Poppiti R Jr, Esserman LE. Common and unusual diseases of the nipple-areolar complex. *Radiographics*. 2007;27 Suppl 1:S65-77.
68. Burke ET, Braeuning MP, McLelland R, Pisano ED, Cooper LL. Paget disease of the breast: a pictorial essay. *Radiographics*. 1998;18:1459-64.
69. Tardivon AA, Viala J, Corvellec Rudelli A, Guinebretiere JM, Vanel D. Mammographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases. *Eur J Radiol*. 1997;24:124-30.
70. Kushwaha AC, Whitman GJ, Stelling CB, Cristofanilli M, Buzdar AU. Primary inflammatory carcinoma of the breast: retrospective review of mammographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:535-8.
71. Howell A, Harris M. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Br Med J*. 1985;291:1371-2.
72. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology*. 1991;178:149-54.
73. Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009;29:165-76.
74. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery*. 1982;91:234-40.
75. Sickles EA. The subtle and atypical mammographic features of invasive lobular carcinoma. *Radiology*. 1991;178:25-6.
76. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P, et al. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology*. 1992;185:705-8.
77. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161:957-60.
78. Newstead GM, Baute PB, Toth HK. Invasive lobular and ductal carcinoma: mammographic findings and stage at diagnosis. *Radiology*. 1992;184:623-7.
79. Mendelson EB, Harris KM, Doshi N, Tobon H. Infiltrating lobular carcinoma: mammographic patterns with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153:265-71.

80. Brem RF, Ioffe M, Rapelyea JA, Yost KG, Weigert JM, Bertrand ML, et al. Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:379-83.
81. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-52.
82. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415:530-6.
83. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:10869-74.
84. Tabár L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer.* 1999;86:449-62.
85. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63:181-7.
86. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer.* 1993;72:1449-56.
87. Wo JY, Chen K, Neville BA, Lin NU, Punglia RS. Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2619-27.
88. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Time to disease recurrence in basal-type breast cancers: effects of tumor size and lymph node status. *Cancer.* 2009;115:4917-23.
89. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:199-204.
90. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, Bar-Joseph N, Zhang S, Rennert HS, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2007;357:115-23.

91. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1997;47:28-51.
92. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:646-52.
93. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1999;31:209-23.
94. Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hsu L, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2628-34.
95. Miller WR, Ellis IO, Sainsbury JR, Dixon JM. ABC of breast diseases. Prognostic factors. *BMJ.* 1994;309:1573-6.
96. Tasa de supervivencia del cáncer de seno según la etapa. Website de la American Cancer Society. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-early-survival-by-stage2>. Publicado el 22 de octubre de 2014. Acceso el 4 de marzo de 2015.
97. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19:403-10.
98. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957;11:359-77.
99. Systemic Pathology. En: Elston CW, Ellis IO, editors. *The Breast*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1998.
100. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol.* 2004;22:1630-7.

101. Tabár L, Fagerberg G, Day NE, Duffy SW, Kitchin RM. Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening. *Lancet*. 1992;339:412-4.
102. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:262-72.
103. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24:41-7.
104. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg*. 1999;230:692-6.
105. Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. *Surg Clin North Am*. 1990;70:937-62.
106. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103:2241-51.
107. Steroid receptors in breast cancer: an NIH Consensus Development Conference, Bethesda, Maryland, June 27-29, 1979. *Cancer*. 1980;46:2759-963.
108. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
109. Ménard S, Balsari A, Casalini P, Tagliabue E, Campiglio M, Bufalino R, et al. HER-2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. *Clin Cancer Res*. 2002;8:520-5.
110. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7212-20.
111. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010;11:174-83.

112. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22:207-19.
113. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 1996;77:2267-74.
114. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, et al. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. *Radiographics.* 2014;34:1178-95.
115. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol.* 2010;23 Suppl 2:60-4.
116. Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol.* 2010;20:1111-7.
117. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology.* 2008;246:367-75.
118. Bertos NR, Park M. Breast cancer - one term, many entities? *J Clin Invest.* 2011;121:3789-96.
119. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1938-48.
120. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology.* 2009;250:638-47.
121. Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM, Power CP, Hennessy BT. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist.* 2012;17:1135-45.
122. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4429-34.
123. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1108-12.

124. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:1160-6.
125. Luis Gil FL, Costa G, Pérez FJ, Salamero M, Sánchez N, Sirgo A. Adaptación psicológica y prevalencia de trastornos mentales en pacientes con cáncer. *Med Clin.* 2008;130:90-2.
126. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA.* 1983;249:751-7.
127. Greer S, Moorey S, Baruch JD, Watson M, Robertson BM, Mason A, et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomised trial. *BMJ.* 1992;304:675-80.
128. Kissane DW, Grabsch B, Love A, Clarke DM, Bloch S, Smith GC. Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38:320-6.
129. Smedslund G, Ringdal GI. Meta-analysis of the effects of psychosocial interventions on survival time in cancer patients. *J Psychosom Res.* 2004;57:123-31.
130. Font A, Rodríguez E. Eficacia de las intervenciones psicológicas en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología.* 2007;4:423-446.
131. Clark R. Principles of cancer screening. *Radiol Clin N Am.* 2004;42:735-46.
132. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol.* 2008;19:614-22.
133. Yankaskas BC, Cleveland RJ, Schell MJ, Kozar R. Association of recall rates with sensitivity and positive predictive values of screening mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:543-9.
134. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology.* 2002;225:165-75.

135. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, et al. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med.* 2000;133:855-63.
136. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology.* 1992;184:613-7.
137. Pisano ED1, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005;353:1773-83.
138. Hofvind S, Geller BM, Skelly J, Vacek PM. Sensitivity and specificity of mammographic screening as practised in Vermont and Norway. *Br J Radiol.* 2012;85:1226-32.
139. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ.* 2014;348:g366.
140. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet.* 2000;355:129-34.
141. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am.* 2004;42:793-806.
142. Dinnes J, Moss S, Melia J, Blanks R, Song F, Kleijnen J. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *Breast.* 2001;10:455-63.
143. Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and the potential utility of computer-aided detection. *Radiology.* 2001;219:192-202.
144. Warren Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology.* 2000;215:554-62.
145. Brem RF, Baum J, Lechner M, Kaplan S, Souders S, Naul LG, et al. Improvement in sensitivity of screening mammography with computer-aided detection: a multiinstitutional trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:687-93.

146. Sánchez S. Beneficios de un sistema de lectura asistida por ordenador en un programa de cribado basado en la mamografía (tesis doctoral). Santander: Universidad de Cantabria; 2008.
147. Khoo LA, Taylor P, Given-Wilson RM. Computer-aided detection in the United Kingdom National Breast Screening Programme: prospective study. *Radiology*. 2005;237:444-9.
148. Freer TW, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology*. 2001;220:781-6.
149. Cupples TE, Cunningham JE, Reynolds JC. Impact of computer-aided detection in a regional screening mammography program. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:944-50.
150. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:727-37, W237-42.
151. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björneld L, Bordás P, Tabár L, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer*. 2011;117:714-22.
152. van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, et al. Effective biennial mammographic screening in women aged 40-49. *Eur J Cancer*. 2010;46:3137-40.
153. Torres Tabanera M. Los programas de cribado mamográfico: el punto de vista del radiólogo. *Semergen*. 2006;32:27-30.
154. Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49. NIH Consensus Statement. 1997; 15:1-35.
155. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Dietrich AJ, Gregory KD, Grossman D, et al. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:716-26, W-236.
156. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:W292-5.

157. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabár L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1219-28.
158. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA.* 2012;307:1394-404.
159. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA.* 2008;299:2151-63.
160. Apesteguía Ciriza L. Managing patients with high risk for breast cancer. *Radiologia.* 2010;52 Suppl 1:18-21.
161. Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12 Suppl 2:S3.
162. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2009 Mar 19;9:86.
163. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology.* 2008;246:58-70.
164. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46:1296-316.
165. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1450-7.
166. Gilbert FJ, Warren RM, Kwan-Lim G, Thompson DJ, Eeles RA, Evans DG, et al. Cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers and in women at high risk for breast cancer: MR imaging and mammographic features. *Radiology.* 2009;252:358-68.

167. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med.* 1998;338:1089-96.
168. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:57-66.
169. Roman M, Hubbard RA, Sebuodegard S, Miglioretti DL, Castells X, Hofvind S. The cumulative risk of false-positive results in the Norwegian Breast Cancer Screening Program: updated results. *Cancer.* 2013;119:3952-8.
170. Njor SH, Olsen AH, Schwartz W, Vejborg I, Lynge E. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen.* 2007;14:94-7.
171. Mellado Rodríguez M, Osa Labrador AM. Breast cancer screening: current status. *Radiologia.* 2013;55:305-14.
172. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;155:481-92.
173. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012;367:1998-2005.
174. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA.* 1996;276:33-8.
175. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:42-56.
176. Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A, Moran C, Berns EA, Yaffe MJ, et al. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:362-9.

177. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JC, Pijnappel RM, de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2010;20:2547-56.
178. Haffty BG, Lee C. Exposure to diagnostic levels of radiation prior to age 30 increases the risk of breast cancer in BRCA1/2 carriers. *Evid Based Med.* 2013;18:e40.
179. Colegio Americano de Radiología. BI-RADS®. Sistema de Informes y Registro de Datos de Imagen de Mama (ed. esp.). 4ª ed. Madrid: SERAM; 2006.
180. Torres Tabanera M. Capítulo 2. Interpretación radiológica en patología mamaria. *Radiología Básica de la Mama. Website de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama.* <http://www.sedim.es/radiologia-basica-de-la-mama>. Acceso el 24 de octubre de 2015.
181. Clinical guidelines for breast cancer screening assessment. En: Liston J, Wilson R, editors. *NHS cancer screening programmes.* 3rd ed. London: NHSBSP Publication number 49. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/index.html>. Published June 2010. Accessed October 24, 2015.
182. Vega Bolívar A. Diagnostic intervention in breast disease. *Radiologia.* 2011;53:531-43.
183. Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology.* 2000;214:59-66.
184. Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al, editors. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual.* 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 223-40.
185. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:7-23.
186. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR; Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer.* 2010;116:1184-91.

187. Lee SC, Jain PA, Jethwa SC, Tripathy D, Yamashita MW. Radiologist's role in breast cancer staging: providing key information for clinicians. *Radiographics*. 2014;34:330-42.
188. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72:53-60.
189. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
190. Behm EC, Beckmann KR, Dahlstrom JE, Zhang Y, Cho C, Stuart-Harris R, et al. Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: an analysis of 10-year data from the Breast Cancer Treatment Quality Assurance Project. *Breast*. 2013;22:839-44.
191. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, Da Lima L, Caliskan M, Garcia-Etienne CA, et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113:577-83.
192. Wilke LG, Czechura T, Wang C, Lapin B, Liederbach E, Winchester DP, et al. Repeat surgery after breast conservation for the treatment of stage 0 to II breast carcinoma: a report from the National Cancer Data Base, 2004-2010. *JAMA Surg*. 2014;149:1296-305.
193. Tejera AA, Vega V, Gutiérrez MI, Trujillo CD, Pérez P, Hernández JR. Factores predictores de la aparición de tumor residual en pacientes reintervenidas tras cirugía conservadora por cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28:120-126.
194. Martelli G, Boracchi P, Orenti A, Lozza L, Maugeri I, Vetrella G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older T1N0 breast cancer patients: 15-year results of trial and out-trial patients. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:805-12.
195. Agresti R, Martelli G, Sandri M, Tagliabue E, Carcangiu ML, Maugeri I, et al. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). *Cancer*. 2014;120:885-93.

196. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22:1736-47.
197. Khan SA, Eladoumikhachi F. Optimal surgical treatment of breast cancer: implications for local control and survival. *J Surg Oncol.* 2010;101:677-86.
198. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47:22-32.
199. García Fernández A, Fraile M, Giménez N, Reñe A, Torras M, Canales L, et al. Use of axillary ultrasound, ultrasound-fine needle aspiration biopsy and magnetic resonance imaging in the preoperative triage of breast cancer patients considered for sentinel node biopsy. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37:16-22.
200. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39:1068-73.
201. Berg, JW, The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 1955;8:776-778.
202. Silverstein MJ, Recht A, Lagios MD, Bleiweiss IJ, Blumencranz PW, Gizienski T, et al. Special report: Consensus conference III. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009;209:504-20.
203. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2000;88:608-14.
204. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer.* 2005;41:231-7.
205. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer:

- American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32:1365-83.
206. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-75.
207. Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT, Zhang XP, Zhu HC. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:958-66.
208. García Fernández A, Chabrera C, García Font M, Fraile M, Lain JM, Barco I, et al. Positive versus negative sentinel nodes in early breast cancer patients: axillary or loco-regional relapse and survival. A study spanning 2000-2012. *Breast.* 2013;22:902-7.
209. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast.* 2009;18:143-9.
210. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378:1707-16.
211. Martín M, Arroyo M, Villalobos ML, Álvarez de Mon S. Cáncer de mama. *Medicine.* 2013;11:1629-40.
212. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:868-77.
213. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, et al, editors. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 347-76.
214. Kim J1, Lee J, Chang E, Suh K, Lee C, Jee J, et al. Prognostic Factors in Patients with Stage II/III Breast Cancer Treated with Adjuvant Extension of Neoadjuvant

- Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study with Ten-Years of Follow-Up Data. *J Breast Cancer*. 2011;14:39-45.
215. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuødegård S, Møller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*. 2013;119:3106-12.
216. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1784-92.
217. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer*. 2009;45:1916-23.
218. Vervoort MM, Draisma G, Fracheboud J, van de Poll-Franse LV, de Koning HJ. Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality. *Br J Cancer*. 2004;91:242-7.
219. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*. 2010;363:1203-10.
220. Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol*. 2003;4:251-4.
221. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351:1451-67.
222. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;352:930-42.
223. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
224. Cole BF, Gelber RD, Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis. *Lancet*. 2001;358:277-86.
225. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-83.

226. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25:1871-88.
227. Mollick JA, Carlson RW. Rational surveillance programs for early stage breast cancer patients after primary treatment. *Breast Dis.* 2004;21:47-54.
228. Krishnaraj A, Yankaskas BC, Stearns SC. Screening mammography after breast cancer treatment: patterns in community practice. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97:73-80.
229. Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urtiaga A, Ardanaz E, Ederra Sanz M, Castilla J, et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen.* 2007;14:14-20.
230. Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Assessing the impact of screening mammography: Breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99:333-40.
231. Coldman A, Phillips N, Warren L, Kan L. Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *Int J Cancer.* 2007;120:1076-80.
232. Kawai M, Kuriyama S, Suzuki A, Nishino Y, Ishida T, Ohnuki K, et al. Effect of screening mammography on breast cancer survival in comparison to other detection methods: a retrospective cohort study. *Cancer Sci.* 2009;100:1479-84.
233. Gabe R, Duffy SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 2:153-62.
234. EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:5-13.
235. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet.* 2003;361:1405-10.
236. van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer.* 2011;104:910-4.

237. Tabár L, Yen AM, Wu WY, Chen SL, Chiu SY, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J.* 2015;21:13-20.
238. Harris R, Yeatts J, Kinsinger L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Prev Med.* 2011;53:108-14.
239. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:115-21.
240. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, Mirza N, Singletary SE, Kuerer HM, et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer.* 2005;104:20-9.
241. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32.
242. Ganglio Centinela y Cáncer de Mama. Reunión Nacional Consenso de Salamanca. Website de la Asociación Española de Cirujanos. http://www.aecirujanos.es/secciones/patologiadela mama/Consenso_Salamanca.doc. 5 de octubre de 2001. Acceso el 24 de octubre de 2015.
243. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C, Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad española de senología y patología mamaria. *Cir Esp.* 2007;82:146-149.
244. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero JM, Giménez J, et al. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar.* 2010;23:201-8.
245. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. The benefits and harms of breast cancer screening. *Lancet.* 2013;381:799.
246. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;1:CD001877.

247. Feig SA. Adverse effects of screening mammography. *Radiol Clin North Am.* 2004;42:807-19.
248. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014;311:1327-35.
249. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:1672-80.
250. Murray PJ, Wivell G, Denton E. Breast cancer screening and diagnosis in the 21st century within the UK. *Post Reprod Health.* 2015;21:105-11.
251. Barth RJ Jr, Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:324-9.
252. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, Crown J, Fleming FJ, et al. Surgical intervention in screen-detected patients versus symptomatic patients with breast cancer. *J Med Screen.* 2004;11:130-4.
253. Maibenco D, Daoud Y, Phillips E, Saxe A. Relationship between method of detection of breast cancer and stage of disease, method of treatment, and survival in women aged 40 to 49 years. *Am Surg.* 1999;65:1061-6.
254. Gill PG, Farshid G, Luke CG, Roder DM. Detection by screening mammography is a powerful independent predictor of survival in women diagnosed with breast cancer. *Breast.* 2004;13:15-22.
255. Schleicher UM, Ammon J. Mode of breast cancer detection: a study from the German part of the Maas-Rhine-EUREGIO. *Eur J Cancer Prev.* 1998;7 Suppl 1:41-6.
256. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;22:87-92.
257. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146:516-26.
258. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1151-9.

259. Phipps AI, Li CI, Kerlikowske K, Barlow WE, Buist DS. Risk factors for ductal, lobular, and mixed ductal-lobular breast cancer in a screening population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1643-54.
260. Hofvind S, Skaane P, Vitak B, Wang H, Thoresen S, Eriksen L, et al. Influence of review design on percentages of missed interval breast cancers: retrospective study of interval cancers in a population-based screening program. *Radiology.* 2005;237:437-43.
261. Gartlehner G, Thaler K, Chapman A, Kaminski-Hartenthaler A, Berzaczy D, Van Noord MG, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009632.
262. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology.* 2013;267:47-56.
263. Machida Y, Tozaki M, Shimauchi A, Yoshida T. Breast density: the trend in breast cancer screening. *Breast Cancer.* 2015;22:253-61.
264. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:CD003373.
265. Mathis KL, Hoskin TL, Boughey JC, Crownhart BS, Brandt KR, Vachon CM, et al. Palpable presentation of breast cancer persists in the era of screening mammography. *J Am Coll Surg.* 2010;210:314-8.
266. McGreevy KM, Baron LF, Hoel DG. Clinical breast examination practices among women undergoing screening mammography. *Radiology.* 2002;224:555-9.
267. Molino A, Pavarana M, Micciolo R, Nortilli R, Pedersini R, Manno P, et al. Comparative study of clinical, pathological and biological characteristics of symptomatic versus asymptomatic breast cancers. *Ann Oncol.* 2000;11:581-6.
268. Skinner KA, Silberman H, Sposto R, Silverstein MJ. Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:705-10.

269. Narod SA. Age of diagnosis, tumor size, and survival after breast cancer: implications for mammographic screening. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128:259-66.
270. Alizart M, Saunus J, Cummings M, Lakhani S. Molecular classification of breast carcinoma. *Diagn Histopathol.* 2012;18:97-103.
271. Autier P, Boniol M, Middleton R, Doré JF, Héry C, Zheng T, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol.* 2011;22:1726-35.
272. Harding C, Pompei F, Burmistrov D, Welch HG, Abebe R, Wilson R. Breast Cancer Screening, Incidence, and Mortality Across US Counties. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1483-9.
273. Apesteguía Ciriza L1, Pina Insausti LJ. Population-based breast cancer screening: certainties, controversies, and future perspectives. *Radiologia.* 2014;56:479-84.
274. Bish A, Ramirez A, Burgess C, Hunter M. Understanding why women delay in seeking help for breast cancer symptoms. *J Psychosom Res.* 2005;58:321-6.
275. Olivotto IA, Mates D, Kan L, Fung J, Samant R, Burhenne LJ. Prognosis, treatment, and recurrence of breast cancer for women attending or not attending the Screening Mammography Program of British Columbia. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;54:73-81.
276. Lehtimäki T, Lundin M, Linder N, Sihto H, Holli K, Turpeenniemi-Hujanen T, et al. Long-term prognosis of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R134.
277. Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ, Carmalt HL, Janu NC, Rickard MT, et al. Screen-detected breast cancer compared to symptomatic presentation: an analysis of surgical treatment and end-points of effective mammographic screening. *ANZ J Surg.* 2001;71:398-402.
278. Barco I, Chabrera C, García Font M, Gimenez N, Fraile M, Lain JM, et al. Comparison of Screened and Nonscreened Breast Cancer Patients in Relation to Age: A 2-Institution Study. *Clin Breast Cancer.* 2015 Apr 23. Epub ahead of print.

279. Keyzer-Dekker CM, van Esch L, de Vries J, Ernst MF, Nieuwenhuijzen GA, Roukema JA, et al. An abnormal screening mammogram causes more anxiety than a palpable lump in benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:253-8.
280. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:971-6.
281. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol.* 2005;15:1027-36.
282. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:35-40.
283. Timmers JM, van Doorne-Nagtegaal HJ, Zonderland HM, van Tinteren H, Visser O, Verbeek AL, et al. The Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) in the Dutch breast cancer screening programme: its role as an assessment and stratification tool. *Eur Radiol.* 2012;22:1717-23.
284. Torres-Tabanera M, Cárdenas-Rebollo JM, Villar-Castaño P, Sánchez-Gómez SM, Cobo-Soler J, Montoro-Martos EE, et al. Analysis of the positive predictive value of the subcategories of BI-RADS[®] 4 lesions: preliminary results in 880 lesions. *Radiologia.* 2012;54:520-31.
285. Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A, Bassetti E, Brancato B, Carozzi F, et al. Reader variability in reporting breast imaging according to BI-RADS assessment categories (the Florence experience). *Breast.* 2006;15:44-51.
286. Elmore JG, Wells CK, Howard DH, Feinstein AR. The impact of clinical history on mammographic interpretations. *JAMA.* 1997;277:49-52.
287. Carney PA, Cook AJ, Miglioretti DL, Feig SA, Bowles EA, Geller BM, et al. Use of clinical history affects accuracy of interpretive performance of screening mammography. *J Clin Epidemiol.* 2012;65:219-30.
288. Cook AJ, Elmore JG, Miglioretti DL, Sickles EA, Aiello Bowles EJ, Cutter GR, et al. Decreased accuracy in interpretation of community-based screening

- mammography for women with multiple clinical risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:441-51.
289. Jackman RJ, Marzoni FA Jr, Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1,280 lesions and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:341-51.
290. Berg WA. Image-guided breast biopsy and management of high-risk lesions. *Radiol Clin North Am.* 2004;42:935-46.
291. Jang M, Cho N, Moon WK, Park JS, Seong MH, Park IA. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1347-51.
292. Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, Bhargavan M. Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology.* 2001;221:495-503.
293. Lomoschitz FM, Helbich TH, Rudas M, Pfarl G, Linnau KF, Stadler A, et al. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. *Radiology.* 2004;232:897-903.
294. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am.* 2002;40:483-500.
295. Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology.* 1998;208:717-23.
296. Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. *Breast J.* 2003;9 Suppl 2:S86-9.
297. Carney PA, Abraham LA, Miglioretti DL, Yabroff KR, Sickles EA, Buist DS, et al. Factors associated with imaging and procedural events used to detect breast cancer after screening mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:385-92.
298. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1276-99.

299. Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2010;30:1183-98.
300. García Fernández A, Chabrera C, García Font M, Fraile M, Lain JM, González S, et al. Mortality and recurrence patterns of breast cancer patients diagnosed under a screening programme versus comparable non-screened breast cancer patients from the same population: analytical survey from 2002 to 2012. *Tumour Biol*. 2014;35:1945-53.
301. Marmot MG¹, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013;108:2205-40.
302. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetected with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2007;8:1129-38.
303. Buseman S, Mouchawar J, Calonge N, Byers T. Mammography screening matters for young women with breast carcinoma: evidence of downstaging among 42-49-year-old women with a history of previous mammography screening. *Cancer*. 2003;97:352-8.
304. Zheng J, Alsaadi T, Blaichman J, Xie X, Omeroglu A, Meterissian S, et al. Invasive ductal carcinoma of the breast: correlation between tumor grade determined by ultrasound-guided core biopsy and surgical pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:71-4.
305. Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AH, Ellis IO, Elston CW, et al. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:11-5.
306. Kim J, Lee S, Bae S, Choi MY, Lee J, Jung SP, et al. Comparison between screen-detected and symptomatic breast cancers according to molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:527-40.
307. Arleo EK, Dashevsky BZ, Reichman M, Babagbemi K, Drotman M, Rosenblatt R. Screening mammography for women in their 40s: a retrospective study of the potential impact of the U.S. Preventive Service Task Force's 2009 breast cancer screening recommendations. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:1401-6.

308. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-DeMore N, et al. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol*. 2011;29:18-20.
309. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen*. 1995;2:94-8.
310. Bordoni A, Probst-Hensch NM, Mazzucchelli L, Spitale A. Assessment of breast cancer opportunistic screening by clinical-pathological indicators: a population-based study. *Br J Cancer*. 2009;101:1925-31.
311. Haffty BG, Lee C, Philpotts L, Horvath L, Ward B, McKhann C, et al. Prognostic significance of mammographic detection in a cohort of conservatively treated breast cancer patients. *Cancer J Sci Am*. 1998;4:35-40.
312. Custódio AS, Lemos S, Saleiro S, Migueis J, Dias M, Rodrigues V, et al. Prognostic and predictive factors, treatment and clinical behavior of palpable versus nonpalpable breast cancer. *Breast J*. 2009;15:668-70.
313. Dominici L, Najita J, Hughes M, Niland J, Marcom P, Wong YN, et al. Surgery of the primary tumor does not improve survival in stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129:459-65.
314. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:412-9.
315. Kini VR, Vicini FA, Victor SJ, Dmuchowski CF, Rebner M, Martinez AA. Impact of the mode of detection on outcome in breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Am J Clin Oncol*. 1999;22:429-35.
316. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, Roukema JA. The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in Southeast Netherlands. *Eur J Cancer*. 2001;37:2435-40.
317. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:CD001877.

318. Guenzi M, Fozza A, Blandino G, Timon G, Belgioia L, Vidano G, et al. Focus on the actual clinical target volume irradiated with intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Anticancer Res.* 2012;32:4945-50.
319. von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margin is enough? *J Surg Oncol.* 2008;98:585-7.
320. Ramirez SI, Scholle M, Buckmaster J, Paley RH, Kowdley GC. Breast cancer tumor size assessment with mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging at a community based multidisciplinary breast center. *Am Surg.* 2012;78:440-6.
321. Golshan M, Fung BB, Wiley E, Wolfman J, Rademaker A, Morrow M. Prediction of breast cancer size by ultrasound, mammography and core biopsy. *Breast.* 2004;13:265-71.
322. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco JM. Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *Am J Surg.* 2001;182:351-4.
323. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, Van Der Auwera JC, Weyler J, Verslegers I, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol.* 2004;14:809-16.
324. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J.* 2009;15:593-602.
325. Fertig DL. Depression in patients with breast cancer: prevalence, diagnosis, and treatment. *Breast J.* 1997;3:292-302.
326. Indicadores de Proceso y Resultado Año 2012. Programas de Cribado de Cáncer de Mama en España. Resultados 2012. Website de la Red de Programas de Cribado de Cáncer. <http://www.programascancerdemama.org/index.php/cancer-de-mama/red-de-programas-de-cribado-espanoles/situacion>. Publicado en mayo de 2014. Acceso el 24 de octubre de 2015.

327. Norman SA, Localio AR, Zhou L, Weber AL, Coates RJ, Malone KE, et al. Benefit of screening mammography in reducing the rate of late-stage breast cancer diagnoses (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17:921-9.
328. Kopans DB. An open letter to panels that are deciding guidelines for breast cancer screening. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151:19-25.
329. Vlastos G, Verkooijen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2007;12:1-10.