



**Departamento de Histología y Anatomía Patológica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**DIFERENCIAS BIOLÓGICAS Y DE
SUPERVIVENCIA SEGÚN EL MÉTODO DE
DETECCIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA**

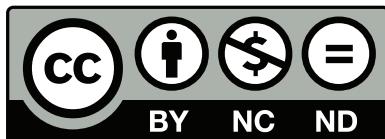
**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR D. FRANCISCO JOSÉ MEDINA CANO
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA POR LA
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Francisco José Medina Cano

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. MAXIMINO REDONDO BAUTISTA, Doctor en Medicina y Cirugía,
y D. LUIS VICIOSO RECIO, Doctor en Medicina y Cirugía,

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta FRANCISCO JOSÉ MEDINA CANO con el título “Diferencias biológicas y de supervivencia según el método de detección en pacientes con cáncer de mama”, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste firmamos el presente certificado en Málaga a 30 de Septiembre de 2014.

Fdo. Maximino Redondo Bautista

Fdo. Luis Vicioso Recio



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Yo, Francisco José Medina Cano, declaro que soy autor del trabajo de investigación “Diferencias biológicas y de supervivencia según el método de detección en pacientes con cáncer de mama”, realizado bajo la dirección del Dr. Maximino Redondo Bautista y Dr. Luis Vicioso Recio.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 30 de Septiembre de 2014.

Fdo. Francisco José Medina Cano

A Carmen, mi esposa, por ser la motivación, el apoyo, la ayuda y la paciencia infinita en este trabajo y de todo en mi vida

A mis hijos Álvaro, Pablo, Gonzalo y Alejandro, para que tengan presente que en la vida el esfuerzo merece la pena; les brindo este trabajo y les pido perdón por el tiempo que no les he dedicado

A mis padres, Rafaela y Eduardo, cuyo esfuerzo ahora entiendo y valoro, y que me enseñaron lo más importante: intentar ser una persona honesta

A mis hermanos a los que adoro y a toda mi familia

AGRADECIMIENTO

A mis Directores de Tesis, Maximino Redondo y Luis Vicioso, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección, por sus conocimientos, orientaciones y motivación, gracias a los cuales he tenido la oportunidad de asomarme al campo de la investigación después de tantos años de ejercicio práctico de la Medicina.

A la Dra. Isabel Rodrigo, patóloga del Hospital Costa del Sol, por su asesoramiento y aportación siempre amable y cariñosa.

A la Dra. Anni Bellinvia, radióloga, por quedarse las tardes después de su trabajo para revisar juntos las mamografías de cribado del distrito.

Al Dr. Francisco Rivas, investigador, por la revisión crítica y la aportación en la revisión de esta tesis.

A mis compañeros del Area de Cirugía General y Digestivo del Hospital Costa del Sol por apoyarme constantemente en el desarrollo de la misma, especialmente a la Dra. Cristina Martínez, por tantas horas de guardia compartidas en las que me animó a perseverar en el trabajo.

Y, sobre todo, mi agradecimiento a las pacientes de cáncer de mama, con las que estoy en deuda por lo que me han enseñado, especialmente a aquellas que me han otorgado su amistad profunda y sincera.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| I.1. EPIDEMIOLOGÍA | 2 |
| I.1.1 INCIDENCIA..... | 2 |
| I.1.2 MORTALIDAD | 8 |
| I.1.3 TENDENCIA DE INCIDENCIA | 14 |
| I.1.4 TENDENCIA DE LA MORTALIDAD | 16 |
| I.1.5 SUPERVIVENCIA..... | 19 |
| I. 2. FACTORES DE RIESGO | 22 |
| I.2.1 EDAD Y SEXO..... | 24 |
| I.2.2 RAZA | 24 |
| I.2.3 ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA..... | 25 |
| I.2.4 ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA | 26 |
| I.2.5 ESTATUS Y RESIDENCIA GEOGRÁFICA..... | 26 |
| I.2.6 PESO Y TALLA..... | 28 |
| I.2.7 ACTIVIDAD FÍSICA | 29 |
| I.2.8 FACTORES DIETÉTICOS | 29 |
| I.2.8.1 INGESTA DE CARNES ROJAS | 29 |
| I.2.8.2 FITOESTRÓGENOS..... | 30 |
| I.2.8.3 CALCIO, VITAMINA D..... | 30 |
| I.2.8.4 CAFEÍNA..... | 31 |
| I.2.8.5 ANTIOXIDANTES Y VITAMINAS..... | 31 |
| I.2.8.6 ALCOHOL | 31 |
| I.2.8.7 TABACO | 32 |
| I.2.8.8 INGESTA DE GRASAS | 33 |
| I.2.9 FACTORES REPRODUCTIVOS..... | 34 |
| I.2.9.1 EDAD DE LA MENARQUIA Y MENOPAUSIA..... | 34 |
| I.2.9.2 EDAD AL PRIMER EMBARAZO Y PARIDAD..... | 34 |
| I.2.9.3 LACTANCIA | 35 |
| I.2.9.4 ABORTOS | 35 |
| I.2.10 FACTORES HORMONALES..... | 36 |
| I.2.10.1 ENDÓGENOS..... | 36 |
| I.2.10.2 EXÓGENOS | 37 |
| I.2.10.2.1 TERAPIA HORMONAL SUSTITUTORIA | 37 |
| I.2.10.2.2. ANTICONCEPTIVOS ORALES | 38 |
| I.2.11 ANTECEDENTES FAMILIARES Y GENÉTICOS..... | 40 |
| I.2.12 FACTORES MEDIOAMBIENTALES | 48 |
| I.2.12.1 RADIACIONES IONIZANTES..... | 48 |
| I.2.12.2 XENOESTRÓGENOS | 50 |
| I.3.HISTOLOGÍA | 52 |
| I.3.1 CARCINOMA DUCTAL INVASIVO “NOT OTHERWISE SPECIFIED” (NOS) | 53 |
| I.3.1.1 Carcinoma Pleomórfico..... | 55 |
| I.3.1.2 Carcinoma de células gigantes osteoclasticas | 55 |
| I.3.1.3 Carcinoma con rasgos coriocarcinomatosis | 55 |
| I.3.1.4 Carcinoma con rasgos melanocíticos | 55 |
| I.3.2 CARCINOMA LOBULAR INVASIVO..... | 56 |
| I.3.3 CARCINOMA TUBULAR | 57 |
| I.3.4 CARCINOMA CRIBIFORME | 58 |
| I.3.5 CARCINOMA MEDULAR | 59 |
| I.3.6 CARCINOMA MUCINOSO..... | 59 |
| I.3.7 CARCINOMA EN ANILLO DE SELLO..... | 60 |
| I.3.8 CARCINOMA APOCRINO..... | 60 |
| I.3.9 CARCINOMA MICROPAPILAR..... | 61 |
| I.3.10 CARCINOMA METAPLÁSICO | 62 |
| I.3.11 TUMORES NEUROENDOCRINOS..... | 62 |
| I.3.12 CARCINOMA SECRETOR..... | 63 |
| I.3.13 CARCINOMA PAPILAR..... | 64 |

ÍNDICE

| | |
|---|------------|
| I.3.14 CARCINOMA ONCOCÍTICO..... | 64 |
| I.3.15 CARCINOMA RICO EN GLUCÓGENO..... | 64 |
| I.3.16 CARCINOMA RICO EN LÍPIDOS..... | 64 |
| I.3.17 CARCINOMA SEBÁCEO..... | 65 |
| I.3.18 CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO..... | 65 |
| I.3.19 CARCINOMA DUCTAL IN SITU..... | 65 |
| I.3.20 CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU..... | 68 |
| I.3.21 TUMORES PAPILARES..... | 69 |
| I.3.22 TUMORES MESENQUIMALES..... | 70 |
| I.3.22.1 ANGIOSARCOMA..... | 70 |
| I.3.22.2 OTROS SARCOMAS..... | 71 |
| I.3.23 TUMOR PHYLLODES..... | 71 |
| I.3.24 ENFERMEDAD DE PAGET..... | 72 |
| I.3.25 LINFOMA..... | 73 |
| I.3.26 CARCINOMA INFLAMATORIO..... | 73 |
| I.4. FACTORES PRONÓSTICOS..... | 74 |
| I.4.1 EDAD..... | 74 |
| I.4.2 EMBARAZO..... | 74 |
| I.4.3 FACTORES HISTOLÓGICOS..... | 74 |
| I.4.3.1. ESTADO GANGLIONAR..... | 74 |
| I.4.3.2 TAMAÑO TUMORAL..... | 75 |
| I.4.3.3 TIPO HISTOLÓGICO..... | 76 |
| I.4.3.4 GRADO HISTOLÓGICO..... | 77 |
| I.4.3.5 INVASIÓN LINFOVASCULAR..... | 77 |
| I.4.3.6 MÁRGENES QUIRÚRGICOS..... | 78 |
| I.4.3.7 OTROS FACTORES HISTOLÓGICOS..... | 78 |
| I.4.4 FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS Y MOLECULARES..... | 79 |
| I.4.4.1 EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES..... | 79 |
| I.4.4.2 c-erbB2..... | 81 |
| I.4.4.3 p53..... | 82 |
| I.4.4.4 FACTORES DE PROLIFERACIÓN..... | 83 |
| I.4.4.5 bcl-2..... | 84 |
| I.4.5 PERFILES GENÉTICOS..... | 85 |
| I.5. SCREENING..... | 88 |
| I.5.1 DEFINICIÓN..... | 88 |
| I.5.2 HISTORIA..... | 89 |
| I.5.3 MAMOGRAFÍA..... | 91 |
| I.5.3.1 NÚMERO DE PROYECCIONES..... | 91 |
| I.5.3.2 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD..... | 92 |
| I.5.3.3 OPCIONES DE LECTURA..... | 92 |
| I.5.3.4 OTRAS TÉCNICAS..... | 94 |
| I.5.4 EDAD DE INICIO DE CRIBADO..... | 95 |
| I.5.5 RIESGOS DEL CRIBADO..... | 97 |
| I.5.5.1 FALSOS POSITIVOS..... | 97 |
| I.5.5.2 SOBREDIAGNÓSTICO Y SOBRETAMIENTO..... | 98 |
| I.5.5.3 RADIACIÓN..... | 99 |
| I.5.6 SISTEMA BIRADS..... | 99 |
| I.5.7 CÁNCERES DE INTERVALO..... | 101 |
| I.5.8 EL PROGRAMA EN ESPAÑA..... | 103 |
| I.5.9 CONTROL DE CALIDAD..... | 106 |
| I.5.10 CONTROVERSIAS..... | 108 |
| I.6. DEMORA DIAGNÓSTICO-TRATAMIENTO..... | 110 |
| I.7. REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD DEBIDA AL SCREENING EN ENSAYOS | |
| ALEATORIZADOS..... | 112 |
| I.7.1 HEALTH INSURANCE PLAN (HIP), NEW YORK, 1963..... | 112 |
| I.7.2 MALMÖ, SUECIA 1976..... | 112 |
| I.7.3 TWO COUNTY STUDY..... | 113 |

ÍNDICE

| | |
|---|------------|
| 1.3.1 Ostergotland (Two County Study) , Suecia 1997 | 113 |
| 1.3.2 Kopparberg (Two County Study) , Suecia 1997 | 113 |
| I.7.4 EDINBURGH, REINO UNIDO 1976 | 113 |
| I.7.5 CNBSS (1 Y 2), CANADÁ 1980 | 113 |
| I.7.6 STOCKHOLM, SUECIA 1981..... | 113 |
| I.7.7 GÖTEBORG, SUECIA 1982 | 114 |
| I.7.8. THE “AGE” TRIAL, REINO UNIDO..... | 114 |
| I.8 REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD DEBIDO A SCREENING EN ESTUDIOS POBLACIONALES..... | 114 |
| I.9 REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LAS PUBLICACIONES | 116 |
| I.9.1 COCHRANE | 116 |
| I.9.2 INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER | 117 |
| I.9.3 U.S. PREVENTIVE SERVICE TASK FORCE..... | 118 |
| I.9.4 EUROSREEN..... | 120 |
| I.9.5 CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE..... | 121 |
| I.9.6 INDEPENDENT BREAST SCREENING REVIEW..... | 121 |
| I.10 SESGO DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO | 123 |
| I.10.1 SESGO DE PUNTO FINAL | 123 |
| I.10.2 SESGO DE SELECCIÓN O VOLUNTARIO SANO | 124 |
| I.10.3 SESGO DE ADELANTO DEL DIAGNÓSTICO (“LEAD TIME BIAS”):..... | 124 |
| I.10.4 SESGO DE DURACION DE LA ENFERMEDAD (“LENGTH BIAS”) | 125 |
| I.10.5 SOBREDIAGNÓSTICO | 125 |
| I.11 CÁNCER DE INTERVALO..... | 127 |
| II. JUSTIFICACIÓN..... | 128 |
| II.1 HIPÓTESIS NULA..... | 130 |
| II.2 OBJETIVOS..... | 131 |
| III. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 132 |
| III.1 DISEÑO | 133 |
| III.2 SUJETOS DE ESTUDIO..... | 133 |
| III.3 TAMAÑO MUESTRAL | 134 |
| III.4 VARIABLES..... | 135 |
| III.5 TECNICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS..... | 136 |
| III.5.1 ER, PR, Ki67, BCL-2..... | 136 |
| III.5.2 HERCEPTEST | 139 |
| III.5.3 FISH..... | 141 |
| III.5.4 DETECCIÓN DE APOPTOSIS CELULAR MEDIANTE EL MÉTODO TUNEL..... | 142 |
| III.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 143 |
| III.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 143 |
| IV. RESULTADOS | 145 |
| IV.1 CARCINOMAS DETECTADOS POR SCREENING VS. SINTOMÁTICOS..... | 146 |
| IV. 2 CARCINOMAS PREVALENTES VS. SINTOMÁTICOS | 152 |
| IV. 3 CARCINOMAS DE INCIDENCIA VS. SINTOMÁTICOS..... | 157 |
| IV.4 TUMORES DETECTADOS POR SCREENING PREVALENTES VS. INCIDENTES..... | 162 |
| IV.5 MAMOGRAFIA FALSO NEGATIVO VS. VERDADEROS INCIDENTES..... | 167 |
| IV.6 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL MÉTODO DE DETECCIÓN | 172 |
| V. DISCUSIÓN..... | 175 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 187 |
| VII. BIBLIOGRAFÍA..... | 189 |
| VIII. ANEXOS..... | 208 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|-----|
| Gráfico 1. Incidencia de diversas neoplasias en el mundo en el año 2012. Fuente Globocan 2012..... | 2 |
| Gráfico 2. Mortalidad de diversas neoplasias en el mundo en el año 2012. | 8 |
| Gráfico 3. Porcentajes de neoplasias diagnosticadas en los PDP en España en 2011. | 105 |
| Gráfico 4. Tamaño medio (cm) (screen. vs. sint.)..... | 146 |
| Gráfico 5. Nódulo linfático positivo (%) (screen. vs. sint.)..... | 146 |
| Gráfico 6. Carcinoma in situ (%) (screen. vs. sint.)..... | 147 |
| Gráfico 7. Tumores ER positivo (%) (screen. vs. sint.)..... | 147 |
| Gráfico 8. Tumores PR positivo (%) (screen. vs. sint.)..... | 148 |
| Gráfico 9. Tumores que expresan Bcl-2 (%) (screen. vs. sint.)..... | 148 |
| Gráfico 10. Tumores que expresan c-erbB2 (%) (screen. vs. sint.)..... | 148 |
| Gráfico 11. Edad media (screen. vs. sint.)..... | 149 |
| Gráfico 12. Tumores pobremente diferenciados (%) (screen. vs. sint.)..... | 149 |
| Gráfico 13. Apoptosis (%) (screen. vs. sint.)..... | 150 |
| Gráfico 14. Tumores que expresan Ki 67 (%) (screen. vs. sint.)..... | 150 |
| Gráfico 15. Retraso diagnóstico > 30 días (%) (screen. vs. sint.)..... | 150 |
| Gráfico 16. Tamaño medio (cm) (prevalentes vs. sintomáticos)..... | 152 |
| Gráfico 17. Nódulo linfático positivo (%) (prev. vs. sint.)..... | 152 |
| Gráfico 18. Carcinoma in situ (%) (prev. vs. sint.)..... | 153 |
| Gráfico 19. Tumores que expresan ER (%) (prev. vs. sint.)..... | 153 |
| Gráfico 20. Tumores que expresan PR (%) (prev. vs. sint.)..... | 153 |
| Gráfico 21. Tumores que expresan c-erbB2 (prev. vs. sint.)..... | 154 |
| Gráfico 22. Edad media (prev. vs. sint.)..... | 154 |
| Gráfico 23. Tumores pobremente diferenciados (%) (prev. vs. sint.)..... | 155 |
| Gráfico 24. Apoptosis (%) (prev. vs. sint.)..... | 155 |
| Gráfico 25. Porcentaje de tumores que expresan Bcl-2 (prev. vs. sint.)..... | 155 |
| Gráfico 26. Tumores que expresan ki-67 (prev. vs. sint.)..... | 156 |
| Gráfico 27. Retraso diagnóstico-tratamiento mayor de 30 días (%) (prev. vs. sint.)... | 156 |
| Gráfico 28. Edad media (incidencia vs. sintomáticos)..... | 157 |
| Gráfico 29. Tamaño medio (cm) (inc. vs. sint.)..... | 157 |
| Gráfico 30. Nódulo linfático positivo (%) (inc. vs. sint.)..... | 158 |
| Gráfico 31. Carcinoma in situ (%) (inc. vs. sint.)..... | 158 |
| Gráfico 32. Tumores que expresan ER (%) (inc. vs. sint.)..... | 159 |
| Gráfico 33. Tumores que expresan PR (%) (inc. vs. sint.)..... | 159 |
| Gráfico 34. Retraso diagnóstico-tratamiento > 30 días (%) (inc. vs. sint.)..... | 159 |
| Gráfico 35. Apoptosis (%) (inc. vs. sint.)..... | 160 |
| Gráfico 36. Tumores que expresan Bcl-2 (%) (inc. vs. sint.)..... | 160 |
| Gráfico 37. Tumores que expresan c-erbB2 (inc. vs. sint.)..... | 160 |
| Gráfico 38. Tumores que expresan ki67 (%) (inc. vs. sint.)..... | 161 |
| Gráfico 39. Tumores pobremente diferenciados (%) (inc. vs. sint.)..... | 161 |
| Gráfico 40. Edad media (prevalentes vs. incidentes)..... | 162 |
| Gráfico 41. Tamaño medio (cm) (prev. vs. incid.)..... | 162 |
| Gráfico 42. Tumores que expresan c-erbB2 (%) (prev. vs. incid.)..... | 163 |
| Gráfico 43. Tumores que expresan Ki-67 (%) (prev. vs. incid.)..... | 163 |
| Gráfico 44. Retraso diagnóstico-tratamiento >30 días (%) (prev. vs. incid.)..... | 163 |
| Gráfico 45. Nódulo linfático positivo (%) (prev. vs. incid.)..... | 164 |
| Gráfico 46. Tumores pobremente diferenciados (%) (prev. vs. incid.)..... | 164 |
| Gráfico 47. Tumores que expresan ER (%) (prev. vs. incid.)..... | 164 |
| Gráfico 48. Tumores que expresan PR (%) (prev. vs. incid.)..... | 165 |
| Gráfico 49. Carcinoma in situ (%) (prev. vs. incid.)..... | 165 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|-----|
| Gráfico 50. Apoptosis (%) (prev. vs. incid.) | 165 |
| Gráfico 51. Tumores que expresan bcl-2 (%) (prev. vs. incid.) | 166 |
| Gráfico 52. ki-67+ (%) (mam. falso negativo vs. incidentes)..... | 167 |
| Gráfico 53. Edad media (falso neg. vs. indic.)..... | 167 |
| Gráfico 54. Tamaño medio (cm) (falso neg. vs. indic.)..... | 168 |
| Gráfico 55. Nódulo linfático positivo (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 168 |
| Gráfico 56. Tumores pobremente diferenciados (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 168 |
| Gráfico 57. Tumores que expresan ER (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 169 |
| Gráfico 58. Tumores que expresan PR (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 169 |
| Gráfico 59. Carcinoma in situ (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 169 |
| Gráfico 60. Apoptosis (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 170 |
| Gráfico 61. Tumores que expresan bcl-2 (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 170 |
| Gráfico 62. Tumores que expresan c-erbB2 (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 170 |
| Gráfico 63. Retraso diagnóstico-tratamiento >30 días (%) (falso neg. vs. indic.)..... | 171 |
| Gráfico 64. Distribución de supervivencia acumulada en carcinomas detectados por screening y sintomáticos | 172 |
| Gráfico 65. Supervivencia acumulada de pacientes en el grupo de incidentes vs. prevalentes..... | 173 |
| Gráfico 66. Supervivencia acumulada de los pacientes en el grupo de tumores incidentes vs. sintomáticas..... | 174 |
| Gráfico 67. Supervivencia acumulada de las pacientes en el grupo de tumores prevalentes vs. sintomáticas | 174 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Incidencia estimada estandarizada por edad /100.000 hab./ 2012 | 3 |
| Figura 2. Incidencia estimada europea estandarizada por edad /100.000 hab. en 2012 | 5 |
| Figura 3. Incidencia y mortalidad por grupos de edad /100.000 hab. en 2007 por cáncer de mama según el Registro de Cáncer de Granada | 7 |
| Figura 4. Mortalidad estimada estandarizada por edad /100 000 hab./ 2012 | 9 |
| Figura 5. Mortalidad estimada europea estandarizada por edad /100.000 hab. en 2012 | 10 |
| Figura 6. Tasa de mortalidad ajustada a pob. europea en 2012 por Comunidad Autónoma | 12 |
| Figura 7. Tasa de mortalidad ajustada a población europea por provincia en España en 2012 | 13 |
| Figura 8. Tendencia de la Incidencia en diversos países entre 1975-2010 | 15 |
| Figura 9. Tendencia de la incidencia 1985-2007 según el registro de tumores de Granada | 16 |
| Figura 10. Tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en diversos países | 17 |
| Figura 11. Tendencia de mortalidad de diversos tipos de cáncer en España 1980-2007 | 17 |
| Figura 12. Tendencia de la mortalidad (tasa cruda por 100.000 hab.) en España desde 1951 -2011 | 18 |
| Figura 13. Tendencia de la mortalidad 1985-2007 según el registro de tumores de Granada | 19 |
| Figura 14. Cambio de supervivencia relativa a los 5 años en España diagnosticados entre 1990 y 1999. Fuente: 1990-94: EUROCARE-3 ; 1995-1999: EUROCARE-4 | 20 |
| Figura 15. Porcentaje de nuevos casos en EE.UU. en el período 2007-2011 por grupos de edad | 24 |
| Figura 16. Incidencia del cáncer de mama por raza en EEUU desde 1975 a 2008. | 25 |
| Figura 17. Incidencia de cáncer de mama según residencia en diversos países | 27 |
| Figura 18. cáncer de mama hereditario | 41 |
| Figura 19. Riesgo acumulado de cáncer de mama y ovario en portadora de BRCA1 | 43 |
| Figura 20. Riesgo acumulado de cáncer de mama y ovario en portadora de mutación BRCA 2 | 43 |
| Figura 21. Fuentes de radiación humana | 49 |
| Figura 22. Imagen histológica de un carcinoma ductal infiltrante de mama | 53 |
| Figura 23. Imagen histológica de una carcinoma lobular | 56 |
| Figura 24. Imagen histológica de un carcinoma apocrino | 61 |
| Figura 25. Imagen histológica de una carcinoma micropapilar | 61 |
| Figura 26. Método de detección por comunidad autónoma en España | 93 |
| Figura 27. Evolución de la cobertura de la población en España desde 1998-2008 ... | 104 |
| Figura 28. Efecto del cribado sobre la mortalidad en los principales ensayos | 114 |
| Figura 29. Sesgo de adelanto diagnóstico | 124 |
| Figura 30. Sesgo de crecimiento o length bias | 125 |
| Figura 31. Sesgo de sobrediagnóstico | 126 |
| Figura 32. Esquema de inmunohistoquímica basado en el sistema estreptavidina-biotina | 137 |
| Figura 33. ER negativo y positivo | 137 |
| Figura 34. PR negativo y positivo | 138 |
| Figura 35. Esquema del proceso del Herceptest | 139 |
| Figura 36. Herceptest desde 0 a 3+ | 140 |
| Figura 37. FISH amplificado (cociente aprox.= 5) | 141 |
| Figura 38. Esquema de método TUNEL para la detección de apoptosis | 142 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Incidencia por área geográficas | 4 |
| Tabla 2. Incidencia por países en Europa en 2012 | 6 |
| Tabla 3. Mortalidad por áreas geográficas | 9 |
| Tabla 4. Mortalidad por países en Europa en 2012 | 11 |
| Tabla 5. Supervivencia media relativa en % a los 5 años para tumores de mama diagnosticados entre 1978-2007; resultados del proyecto EUROCARE-5 | 20 |
| Tabla 6. Factores que disminuyen el riesgo de cáncer de mama | 22 |
| Tabla 7. Factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama..... | 23 |
| Tabla 8. Riesgo de cáncer de mama según tipo de lesión patológica..... | 26 |
| Tabla 9. Grados de consumo de alcohol según OMS..... | 32 |
| Tabla 10. Factores de estilo de vida asociados a riesgo de cáncer de mama postmenopáusico..... | 34 |
| Tabla 11. Características histopatológicas y moleculares de las neoplasias de mama asociadas a BRCA | 44 |
| Tabla 12. Estimación del riesgo de neoplasias en portadoras de mutaciones BRCA..... | 44 |
| Tabla 13. Estimación de riesgo relativo de ca. de mama y ovario por edad y mutación | 45 |
| Tabla 14. Riesgo de cáncer de mama inducido por radiación por cada 100 000 mujeres(..... | 50 |
| Tabla 15. Resumen factores de riesgo | 51 |
| Tabla 16. Clasificación histológica de las neoplasias de mama (modificado de OMS 2012) | 52 |
| Tabla 17. Subtipos moleculares según la conferencia de consenso de St Gallen 2013 .. | 86 |
| Tabla 18. Resumen de los principales ensayos sobre cribado de cáncer de mama | 90 |
| Tabla 19. Resumen de recomendaciones sobre cribado mamográfico de diversas asociaciones | 97 |
| Tabla 20. Clasificación de los cánceres de intervalo según las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado | 102 |
| Tabla 21. Año de inicio y cobertura total por comunidad autónoma | 103 |
| Tabla 22. Protocolos según comunidad autónoma | 104 |
| Tabla 23. Principales indicadores de los programas de cribado según las Guías Europeas | 106 |
| Tabla 24. Resultados del cribado mamográfico cada dos años entre 50-69 años durante 20 años según EUROSREEN | 110 |
| Tabla 25. Resumen del análisis de la revisión Cochrane | 117 |
| Tabla 26. Sumario de recomendaciones de la U.S. Preventive Service Task Force en 2009 | 120 |
| Tabla 27. Resumen de disminución relativa de la mortalidad en los metaanálisis..... | 122 |
| Tabla 28. Resumen de disminución absoluta de la mortalidad en los metaanálisis..... | 122 |
| Tabla 29. Tumores detectados en screenig vs sintomáticos..... | 209 |
| Tabla 30. Tumores detectados por screening prevalentes vs sintomáticos | 209 |
| Tabla 31. Tumores detectados por screening incidentes vs. sintomáticos | 209 |
| Tabla 32. Tumores detectados por screening prevalentes vs. incidentes..... | 210 |
| Tabla 33. Tumores de intervalo falso negativo vs. incidentes..... | 211 |

ARTÍCULO RELACIONADO (ANEXO II)

Redondo et al. *BMC Cancer* 2012, 12:604
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/604>

Detection methods predict differences in biology and survival in breast cancer patients

Maximino Redondo⁽¹⁾, Rafael Funez⁽²⁾, Francisco Medina⁽³⁾, Isabel Rodrigo⁽²⁾, Mercedes Acebal⁽⁴⁾, Teresa Tellez⁽¹⁾, M^a José Roldan⁽¹⁾, M Luisa Hortas⁽¹⁾, Ana Bellinvia⁽⁵⁾, Teresa Pereda⁽²⁾, Laia Domingo⁽⁶⁾, María Morales-Suarez Varela⁽⁷⁾, Maria Sala⁽⁶⁾ and Antonio Rueda⁽⁸⁾

¹ Research Unit, Hospital Costa del Sol, University of Málaga, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Carretera de Cádiz Km 187, 29600 Marbella, Málaga, Spain.

² Department of Pathology, Hospital Costa del Sol, 29600 Marbella, Málaga, Spain.

³ Department of Surgery, Hospital Costa del Sol, 29600 Marbella, Málaga, Spain.

⁴ Department of Radiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Campus Universitario Teatinos, 29010 Málaga, Spain.

⁵ Department of Radiology, Hospital Costa del Sol, 29600 Marbella, Málaga, Spain.

⁶ Epidemiology and Evaluation Department. IMIM Hospital del Mar, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Catalonia, Spain.

⁷ Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, CIBER ESP, University of Valencia, Valencia, Spain.

⁸ Department of Medical Oncology, Hospital Costa del Sol, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), 29600 Marbella, Málaga, Spain.

Received: 13 June 2012 Accepted: 13 December 2012

Published: 17 December 2012

ABREVIATURAS

ASCO: American Society of Clinical Oncology
ASR (W): Age Standardised Rate World
ASR (E): Age Standardised Rate Europe
AO: Anticonceptivos orales
BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System
CAD: Computer-aided Detection System
CDIS: Carcinoma Ductal In Situ
CNBSS: Canadian Nacional Breast Screening Study
ER: Receptores de Estrógeno
HCS: Hospital Costa del Sol
HIP: Health Insurance Plan
FISH :Fluorescent In Situ Hybridization
IARC: International Agency for Research On Cancer
IPN:Indice Pronóstico de Nottingham
NNT: Número necesario tratar
NOS: Not Otherwise Specified
OMS:Organización Mundial de la Salud
PDP: Programa de Detección Precoz
PR: Receptores de Progesterona
RMN:Resonancia Magnética Nuclear
RR: Riesgo Relativo
SEER: Surveillance Epidemiology and End Results del National Cancer Institute de EE.UU
THS: Terapia Hormonal Sustitoria
UICC :International Union Against Cancer
USPSTF: United States Preventive Service Task Force



I. INTRODUCCIÓN

I.1. EPIDEMIOLOGÍA

I.1.1 INCIDENCIA

La incidencia se define como el número de casos nuevos en una población concreta en un determinado período de tiempo; en general se expresa como número de casos por 100.000 personas/año; aplicando dichas tasas y, usando una población estándar, se podría calcular la incidencia de una enfermedad en una determinada población si su composición por grupos de edad fuese similar a la escogida como estándar.

En estudios de incidencia internacionales sobre cáncer de mama se suelen usar la *población estándar mundial* (ASR-W), basada en la pirámide demográfica mundial, cuya población es más joven que en los países desarrollados, o la *población estándar europea* (ASR-E), que al ser más anciana y desarrollada originan tasas de incidencia ajustadas a dicha población más altas que las tasas crudas y que las ajustadas a población mundial.⁽¹⁾

De los 14.1 millones de cánceres diagnosticados al año en el mundo (excluyendo cáncer de piel no melanoma), el cáncer de mama es, con mucho, el más frecuente entre las mujeres, con una estimación mundial de 1.67 millones de casos nuevos en el año 2012, lo que supone el 25% de los tumores en mujeres, y ocupa el segundo lugar de todas las neoplasias incluyendo ambos sexos (11.9%), sólo por detrás del cáncer de pulmón y seguido del colorrectal.⁽²⁾ (gráf. 1)

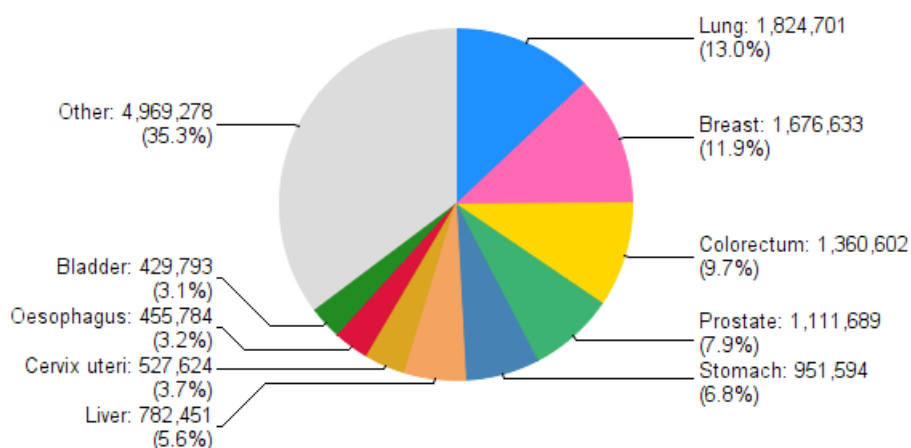


Gráfico 1. Incidencia de diversas neoplasias en el mundo en el año 2012. Fuente Globocan 2012⁽³⁾

Es un tumor propio de los países desarrollados aunque se describe un aumento de la incidencia y mortalidad por dicha causa en países con pobres o medios recursos, que aportan el 45% del más del millón de nuevos casos anuales, pero con el 55% de mortalidad global. ⁽⁴⁾ (fig.1)

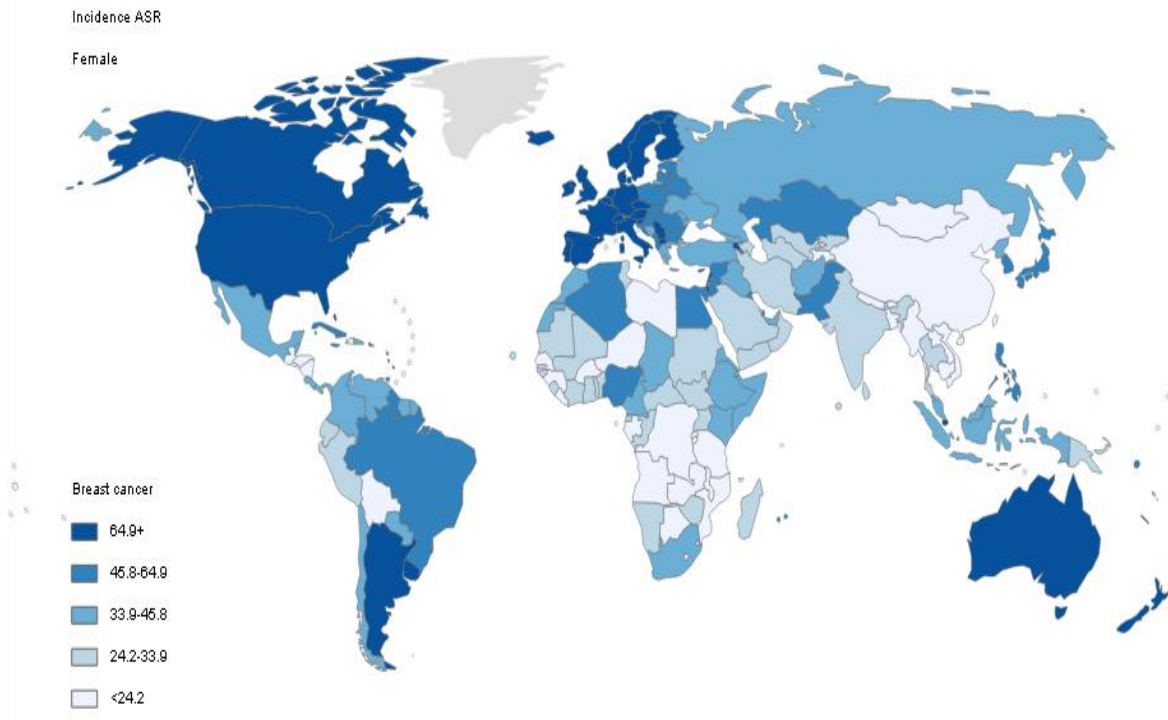


Figura 1. Incidencia estimada estandarizada por edad /100.000 hab./ 2012 ⁽³⁾

La bases de datos GLOBOCAN de la IARC (International Agency for Research On Cancer) reporta una incidencia mundial de 43.3 casos por 100.000 mujeres según ASR-W, con una estimación desde 26.8 casos en África Central hasta 96.0 en Europa Occidental, y, por países, desde Lesotho (9/100.000) hasta Bélgica (111.9/100.000) . Es, por tanto, alta en las regiones definidas como desarrolladas del mundo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (exceptuando Japón 51.5): 91.6 en Norteamérica, 85.8 en Australia/Nueva Zelanda, 82.1 en la Unión Europea, y baja (menos del 40 por 100.000) en la mayoría de las regiones en desarrollo.(Tabla1)

Tabla 1. Incidencia por área geográficas ⁽⁵⁾

| REGION | NÚMERO | TASA CRUDA | ASR (W) |
|----------------------------------|---------|------------|---------|
| Europa Oeste | 161529 | 166.9 | 96.0 |
| Norte de Europa | 78249 | 153.6 | 89.4 |
| Norteamérica | 256222 | 144.5 | 91.6 |
| Unión Europea (EU-28) | 367090 | 141.6 | 82.1 |
| Países muy desarrollados | 752685 | 129.0 | 79.0 |
| Australia/Nueva Zelanda | 17550 | 127.6 | 85.8 |
| Sur de Europa | 100807 | 125.9 | 74.5 |
| Europa | 464202 | 121.0 | 71.1 |
| Oceanía | 19277 | 102.4 | 79.2 |
| Europa Central y del Este | 123617 | 79.2 | 47.7 |
| Polinesia | 223 | 66.6 | 68.9 |
| Micronesia/Polinesia | 351 | 57.9 | 59.7 |
| América del Sur | 115881 | 57.1 | 52.1 |
| Caribe | 11287 | 53.1 | 46.1 |
| Mundo | 1676633 | 47.9 | 43.3 |
| Micronesia | 128 | 47.1 | 48.8 |
| Norte de África | 39512 | 38.0 | 43.2 |
| Este, Sudeste de Asia y Pacífico | 403876 | 36.9 | 29.6 |
| Oeste Asia | 42485 | 36.6 | 42.8 |
| Sur de África | 10303 | 34.9 | 38.9 |
| Asia | 650983 | 31.4 | 29.1 |
| Países menos desarrollados | 882949 | 30.9 | 31.3 |
| América Central | 24891 | 30.7 | 32.8 |
| Países en desarrollo | 493807 | 28.5 | 26.5 |
| Asia Central y del Sur | 223899 | 25.3 | 28.2 |
| Oeste de África | 39681 | 25.0 | 38.6 |
| África | 133890 | 25.0 | 36.2 |
| África Subsahariana | 94378 | 21.8 | 33.8 |
| Este de África | 33472 | 18.9 | 30.4 |
| África Central | 10922 | 16.3 | 26.8 |

En 2012 se diagnosticaron en Europa 3.4 millones de casos de cáncer, de los que 464.000 fueron cánceres de mama, lo que supone el 13.1% de todos, y el 28.1 % de los casos en mujeres. La tasa cruda de cáncer de mama es de 71.1 casos por 100.000 hab. (121 para ASR-E), con diferencias significativas entre Europa Centrooriental 47.7, Sur de Europa 74.5, Norte de Europa 89.4, y Europa Occidental 96.0 (79.2, 125.9, 153.6 y 166.9 para ASR-E respectivamente).

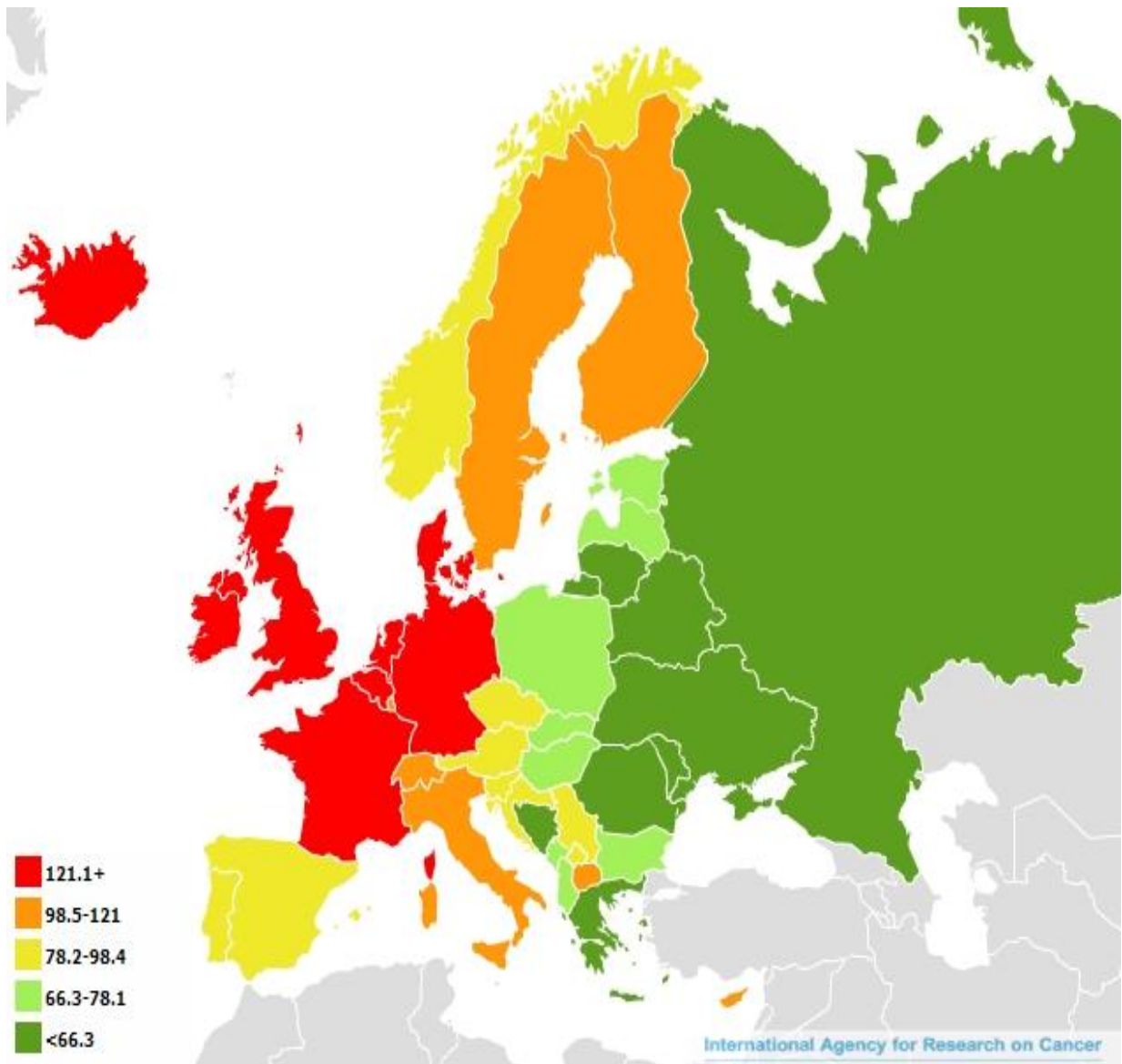


Figura 2. Incidencia estimada europea estandarizada por edad /100.000 hab. en 2012 ⁽⁵⁾

Como vemos en la fig. 2, los países con mayores tasas de incidencia son por tanto los de la región Europa Occidental, que incluyen a Austria, Francia, Alemania, Luxemburgo, Holanda, Suiza y Bélgica, esta última con tasa de 119 /100.000 siendo Bosnia, con 37.4 la que reporta la más baja (188 y 59.2 para ASR-E respectivamente). (Tabla 2)

Tabla 2. Incidencia por países en Europa en 2012 ⁽⁶⁾

| PAIS | NÚMERO | TASA CRUDA | ASR (W) |
|--------------------|--------------|--------------|-------------|
| Bélgica | 10337 | 188.0 | 111.9 |
| Dinamarca | 5224 | 185.4 | 105.0 |
| Francia | 54245 | 166.6 | 104.5 |
| Holanda | 13895 | 165.2 | 99.0 |
| Islandia | 225 | 138.1 | 96.3 |
| Reino Unido | 52399 | 164.5 | 95.0 |
| Irlanda | 2899 | 126.8 | 92.3 |
| Alemania | 71623 | 171.5 | 91.6 |
| Italia | 50658 | 162.9 | 91.3 |
| Finlandia | 4477 | 162.9 | 89.4 |
| Luxemburgo | 360 | 137.0 | 89.1 |
| Malta | 314 | 148.7 | 85.9 |
| Suiza | 5750 | 146.4 | 83.1 |
| Suecia | 6624 | 139.1 | 80.4 |
| Chipre | 604 | 109.3 | 78.4 |
| Macedonia | 1152 | 111.7 | 76.2 |
| Noruega | 2887 | 116.6 | 73.1 |
| Republica Checa | 6854 | 127.5 | 70.3 |
| Serbia | 5422 | 109.1 | 69.0 |
| Austria | 5254 | 121.9 | 68.0 |
| Portugal | 6088 | 110.4 | 67.6 |
| España | 25215 | 106.6 | 67.3 |
| Eslovenia | 1258 | 120.8 | 66.5 |
| Croacia | 2641 | 116.1 | 60.9 |
| Montenegro | 261 | 81.0 | 59.7 |
| Bulgaria | 3928 | 102.7 | 58.5 |
| Eslovaquia | 2643 | 93.9 | 57.5 |
| Hungría | 5094 | 97.5 | 54.5 |
| Albania | 1022 | 63.3 | 53.9 |
| Letonia | 1145 | 95.0 | 52.1 |
| Polonia | 17259 | 87.0 | 51.9 |
| Estonia | 658 | 91.2 | 51.6 |
| Rumania | 8981 | 81.5 | 50.0 |
| Lituania | 1479 | 83.8 | 48.7 |
| Bielorrusia | 3781 | 74.1 | 45.9 |
| Rusia | 57502 | 75.0 | 45.6 |
| Grecia | 4934 | 85.6 | 43.9 |
| Ucrania | 16471 | 67.9 | 41.3 |
| Moldavia | 1104 | 59.7 | 38.7 |
| Bosnia Herzegovina | 1152 | 59.2 | 37.4 |

En España, dado la no existencia de un registro nacional de cáncer, los datos epidemiológicos más importantes se obtienen de los resultados aportados por los registros provinciales de Albacete, Asturias, Canarias, Cuenca, Gerona, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona, Zaragoza, País Vasco y Granada, que están acreditados por la IARC; según estos datos, la tasa cruda de incidencia en 2012 del cáncer de mama en nuestro país fue de 106 (67.3 para tasa mundial), ocupando el puesto veintidós de los países de Europa, en una posición intermedia entre los países de la Europa Occidental y Países del Este.

Se estima igualmente que se diagnosticaron 25.000 casos en el año 2012, siendo el riesgo acumulado (la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama desde que nace hasta los 85 años) del 6.8 %, lo cual quiere decir que una mujer de cada 9-10 padecerán esta enfermedad a lo largo de su vida.

Existe, además, cierta variabilidad geográfica, siendo las provincias de Gerona, Navarra, Tarragona y Canarias (se ha especulado con el uso de determinados pesticidas que, como veremos, contienen productos estrogénicos en esta comunidad) las que presentan mayores tasas y las más bajas corresponden a los registros de Granada, Cuenca y Asturias.⁽⁷⁾

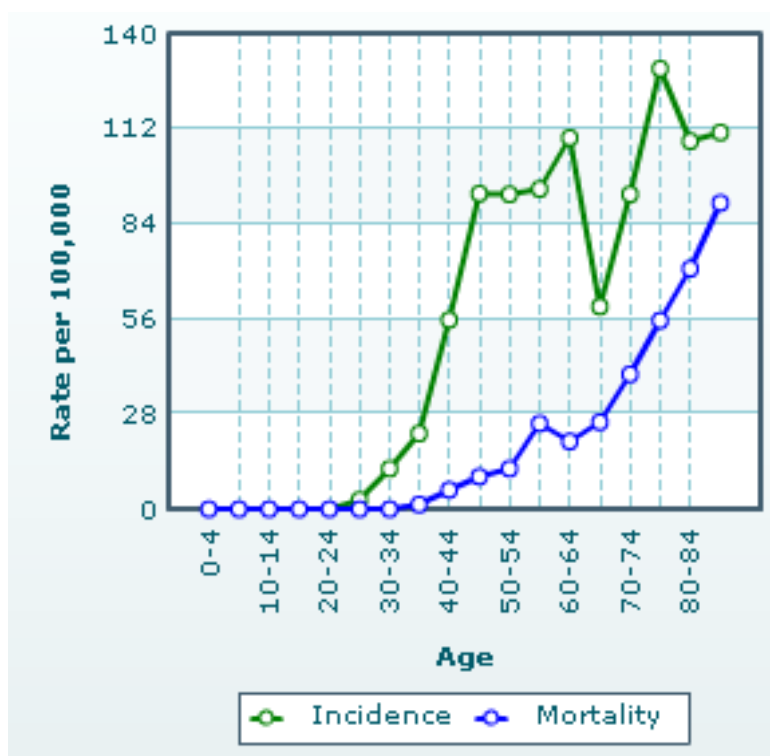


Figura 3. Incidencia y mortalidad por grupos de edad /100.000 hab. en 2012 por cáncer de mama según el Registro de Cáncer de Granada⁽⁸⁾

En Andalucía la información proviene del Registro de Mortalidad de Andalucía (Instituto Andaluz de Estadística) así como del Registro Poblacional de Cáncer de Granada

(fig. 3). La incidencia se ha estimado a partir de la mortalidad observada en el período 1981-2007 ⁽⁹⁾; según dichos datos en 2007 se diagnosticaron 4.925 casos en nuestra comunidad y se prevén 5691 casos en 2012 con una tasa 67 por 100.000 habitantes (115 para ASR-E); en su distribución espacial es llamativa la concentración en la provincia de Sevilla y la bahía de Cádiz. ⁽¹⁰⁾

I.1.2 MORTALIDAD

El rango de las tasas de mortalidad por cáncer de mama es mucho menor al de incidencia, entre 6 y 19 por cada 100.000 hab., a causa de la supervivencia más favorable en las regiones más desarrolladas, que son las de más alta incidencia como vimos; como resultado, el cáncer de mama se sitúa como la quinta causa de muerte por cáncer en general (520.000 defunciones anuales) (gráf. 2); no obstante sigue siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en países tanto en vías de desarrollo (269.000 casos, el 12,7%) como en países desarrollados, donde se estiman unas 189.000 defunciones anuales, el 18.1%. ⁽²⁾

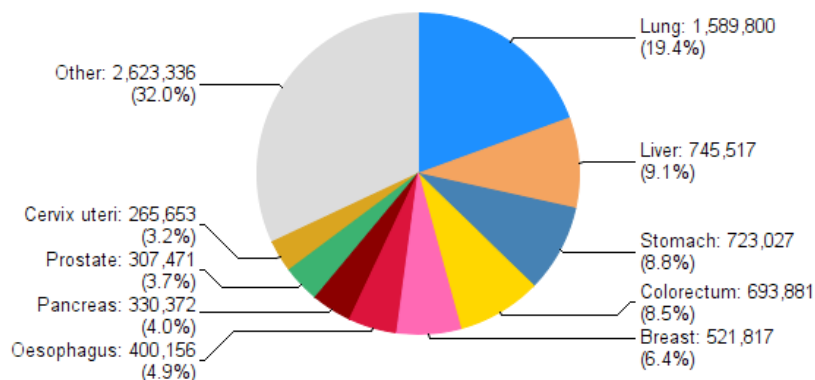


Gráfico 2. Mortalidad de diversas neoplasias en el mundo en el año 2012. (3)

La mayor tasa de mortalidad global en los países con altos recursos refleja la alta tasa de incidencia en muchos de estos países; sin embargo, la carga de muertes por cáncer de mama en los países de bajos recursos es desproporcionadamente alta y, aunque la proporción de la tasa de mortalidad/tasa de incidencia a nivel mundial es de 0.35, dicha proporción es muy variable y oscila entre un máximo de 0.69 en África a un mínimo de 0.19 en Norteamérica (fig. 4); la alta tasa de mortalidad en países con bajos recursos se deben a sistemas de salud inadecuados y a la presentación de la enfermedad en etapas tardías, motivadas también por factores raciales como veremos. ⁽²⁾

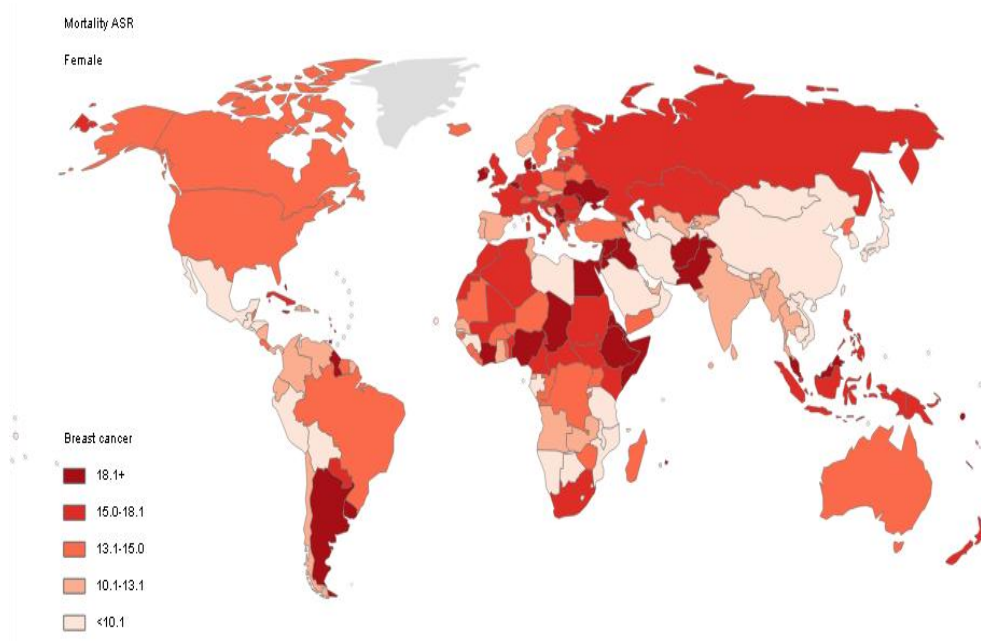


Figura 4. Mortalidad mundial estimada estandarizada por 100 000 hab./ 2012 ⁽³⁾

Tabla 3. Mortalidad por áreas geográficas ⁽⁶⁾

| REGION | NÚMERO | TASA CRUDA | ASR (W) |
|---------------------------|--------|------------|---------|
| Norte de África | 15577 | 15.0 | 17.4 |
| África | 63160 | 11.8 | 17.3 |
| África Subsahariana | 47583 | 11.0 | 17.2 |
| Europa Central y del Este | 48717 | 31.2 | 16.5 |
| Norte de Europa | 17825 | 35.0 | 16.3 |
| Europa Occidental | 37242 | 38.5 | 16.2 |
| Europa | 131257 | 34.2 | 16.1 |
| Oceanía | 4329 | 23.0 | 15.6 |
| Este de África | 17028 | 9.6 | 15.6 |
| Sur de África | 4047 | 13.7 | 15.5 |
| Unión Europea (EU-28) | 91495 | 35.3 | 15.5 |
| Polinesia | 49 | 14.6 | 15.4 |
| Caribe | 3928 | 18.5 | 15.1 |
| Oeste de Asia | 14810 | 12.8 | 15.1 |
| Sur de Europa | 27473 | 34.3 | 14.9 |
| África Central | 5984 | 8.9 | 14.8 |
| Norteamérica | 48850 | 27.5 | 14.8 |
| Países muy desarrollados | 95646 | 18.0 | 14.6 |
| Australia/Nueva Zelanda | 3620 | 26.3 | 14.5 |
| Sudeste Asiático | 43003 | 14.1 | 14.1 |
| América del Sur | 32014 | 15.8 | 14.0 |
| Asia Central y del Sur | 104669 | 11.8 | 13.5 |
| Micronesia | 76 | 12.5 | 13.1 |

| | | | |
|---|--------|------|-------------|
| Mundo | 521817 | 14.9 | 12.9 |
| Países menos desarrollados | 324289 | 11.4 | 11.5 |
| Micronesia | 27 | 9.9 | 10.4 |
| Asia | 231013 | 11.1 | 10.2 |
| Países en desarrollo | 182166 | 10.5 | 9.8 |
| América Central | 7266 | 8.9 | 9.5 |
| Este, Sudeste de Asia y Pacífico | 115863 | 10.6 | 8.1 |

En Europa se produjeron en 2012 casi 131.000 muertes por cáncer de mama, lo que supone una tasa de 16.1 por cada 100.000 hab. ajustada a población mundial (24 para ASR-E), oscilando entre 16.5 para Europa central y del Este, 16.3 Europa del Norte, 16.2 Europa Occidental y 14.9 Europa del Sur; el país que registra menor mortalidad es Estonia (10.5), y los de mayor tasa Bélgica, Serbia y Macedonia (25.5).⁽¹⁾ (fig. 5)

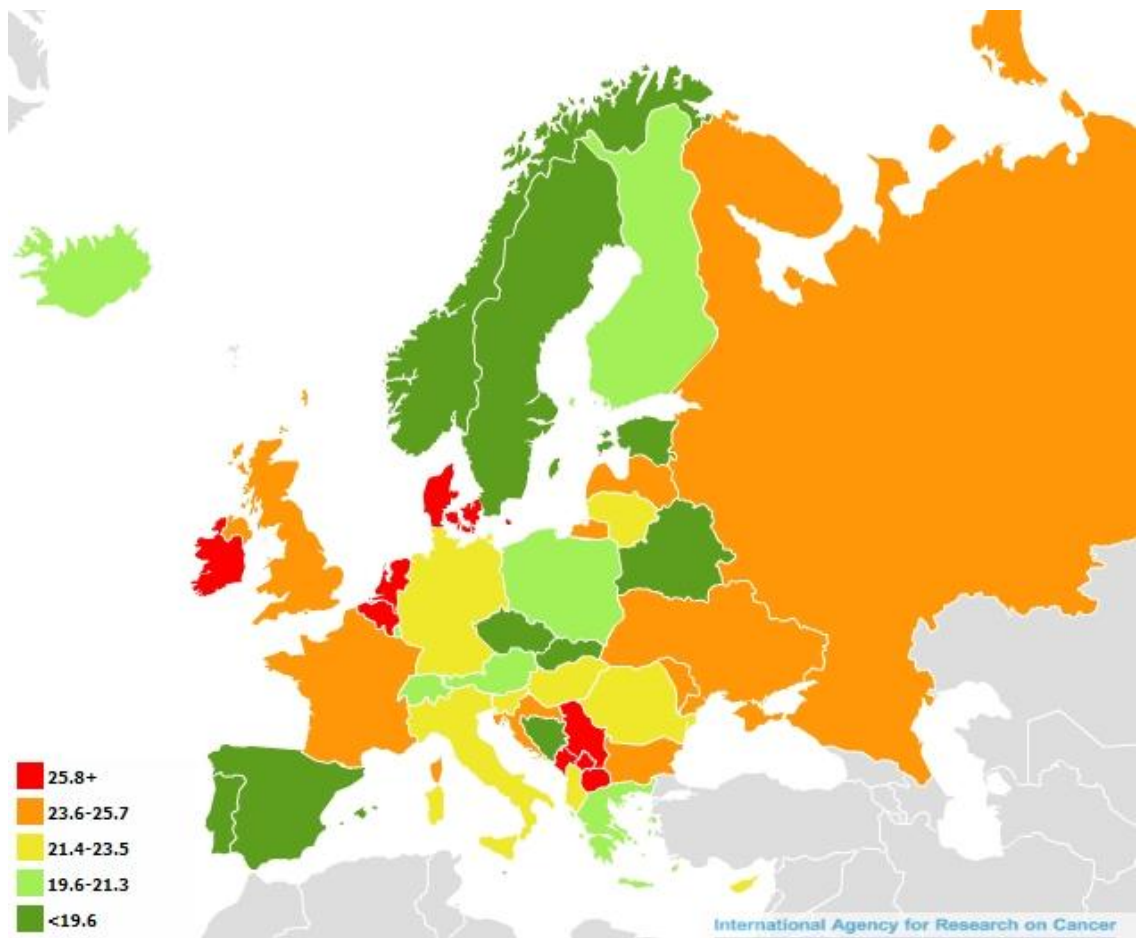


Figura 5. Mortalidad estimada europea estandarizada por edad /100.000 hab. en 2012 ⁽⁵⁾

Tabla 4. Mortalidad por países en Europa en 2012 ⁽⁶⁾

| PAIS | NÚMERO | TASA CRUDA | ASR (W) |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|
| Macedonia | 431 | 41.8 | 25.5 |
| Serbia | 2039 | 41.0 | 22.0 |
| Bélgica | 2523 | 45.9 | 20.3 |
| Montenegro | 102 | 31.6 | 20.2 |
| Irlanda | 704 | 30.8 | 19.1 |
| Dinamarca | 1198 | 42.5 | 18.8 |
| Ucrania | 8123 | 33.5 | 18.4 |
| Moldavia | 550 | 29.7 | 18.3 |
| Malta | 77 | 36.5 | 18.1 |
| Holanda | 3163 | 37.6 | 18.0 |
| Letonia | 433 | 35.9 | 17.6 |
| Rusia | 24544 | 32.0 | 17.2 |
| Bulgaria | 1391 | 36.4 | 17.2 |
| Reino Unido | 11679 | 36.7 | 17.1 |
| Croacia | 920 | 40.4 | 16.7 |
| Francia | 11933 | 36.7 | 16.4 |
| Lituania | 607 | 34.4 | 16.3 |
| Hungría | 1914 | 36.6 | 16.2 |
| Albania | 323 | 20.0 | 16.0 |
| Italia | 12796 | 41.2 | 15.8 |
| Eslovenia | 420 | 40.3 | 15.6 |
| Alemania | 16828 | 40.3 | 15.5 |
| Rumania | 3244 | 29.4 | 15.2 |
| Chipre | 132 | 23.9 | 14.9 |
| Islandia | 39 | 23.9 | 14.4 |
| Austria | 1512 | 35.1 | 14.4 |
| Bielorrusia | 1263 | 24.8 | 14.2 |
| Grecia | 2138 | 37.1 | 14.1 |
| Polonia | 5373 | 27.1 | 13.8 |
| Suiza | 1196 | 30.4 | 13.6 |
| Finlandia | 860 | 31.3 | 13.6 |
| Suecia | 1450 | 30.5 | 13.4 |
| Luxemburgo | 72 | 27.4 | 13.1 |
| Portugal | 1570 | 28.5 | 13.1 |
| Eslovaquia | 698 | 24.8 | 13.1 |
| Republica Checa | 1617 | 30.1 | 12.8 |
| Noruega | 635 | 25.7 | 12.5 |
| Bosnia Herzegovina | 429 | 22.1 | 12.0 |
| España | 6075 | 25.7 | 11.8 |
| Estonia | 168 | 23.3 | 10.5 |

Se estima que en el año 2012 el cáncer en general produjo más de 102.000 defunciones en España, 63.000 en hombres y 40.000 en mujeres, es decir, tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron por cáncer. Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres. En términos de mortalidad absoluta, los tumores más importantes fueron para los hombres el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y el de próstata, y para las mujeres el cáncer de mama, colorrectal y pulmón.

En España el cáncer de mama fue responsable de 6.075 muertes en 2012, lo que corresponde al 16% del total de muertes por cáncer en mujeres y la principal causa de muerte en mujeres entre 40-79 años, con una edad media de presentación de 66.5 años; las tasas de mortalidad se sitúan entre las más bajas de Europa, con tasa estandarizada por edad según población estándar mundial de 11.8 /100.000 .⁽¹⁾

Las tasas presentan diferencias regionales entre comunidades, con las cifras más bajas de mortalidad en Navarra y Baleares en torno a 15 por cien mil según población estandarizada europea, y las más alta en Ceuta y Melilla (22.74).(fig .6)

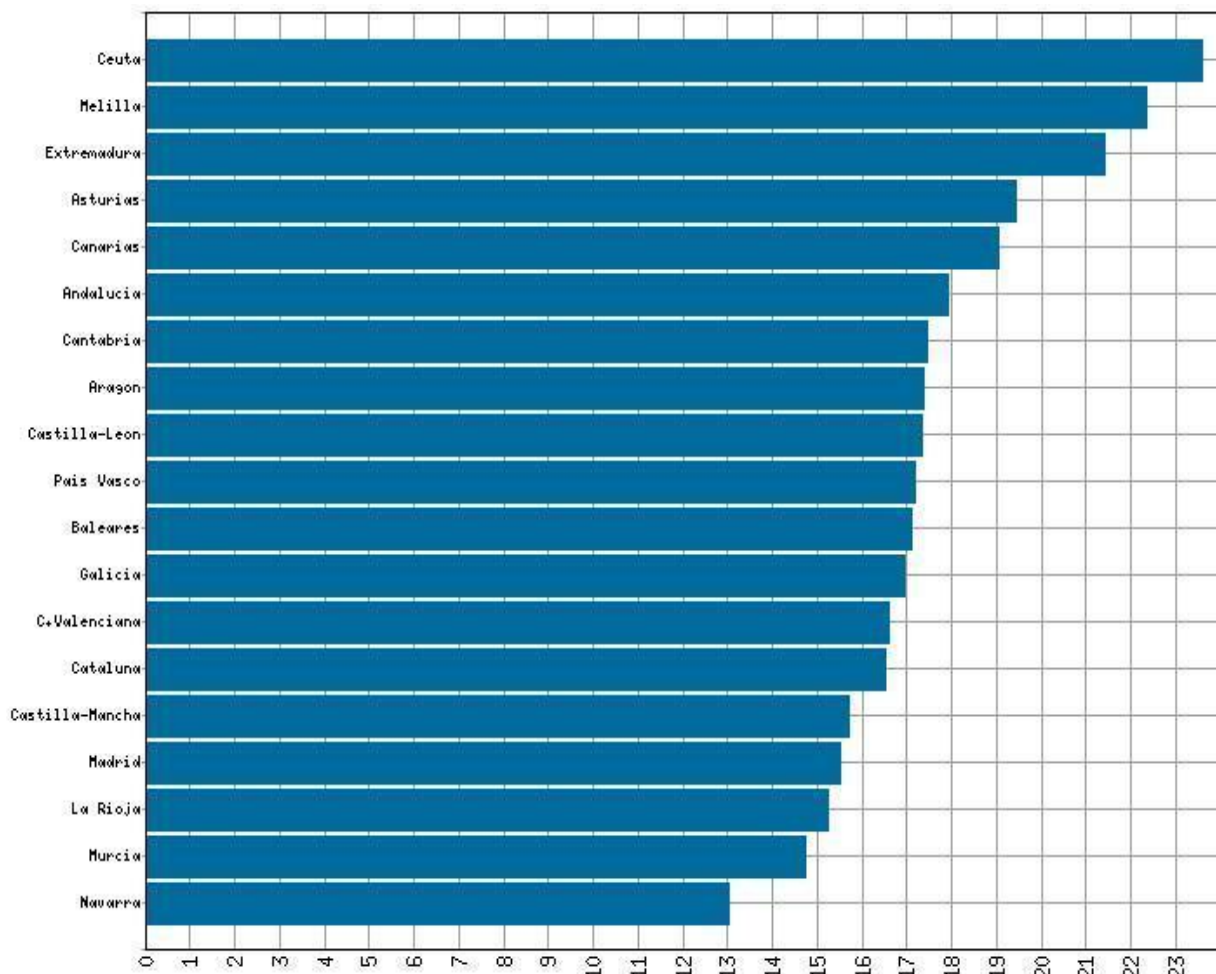


Figura 6. Tasa de mortalidad ajustada a pob. europea en 2012 por Comunidad Autónoma (Fuente Centro Nacional de Epidemiología I.S. Carlos III)

Por provincias, en el año 2012, según el mapa de mortalidad municipal del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto Carlos III (fig. 7), la provincia con tasa de mortalidad más baja es Orense (8.71) y Soria (6.63) y las más altas son Huelva (16.03), Álava (17.04) y Badajoz (17.58).^(12,13)

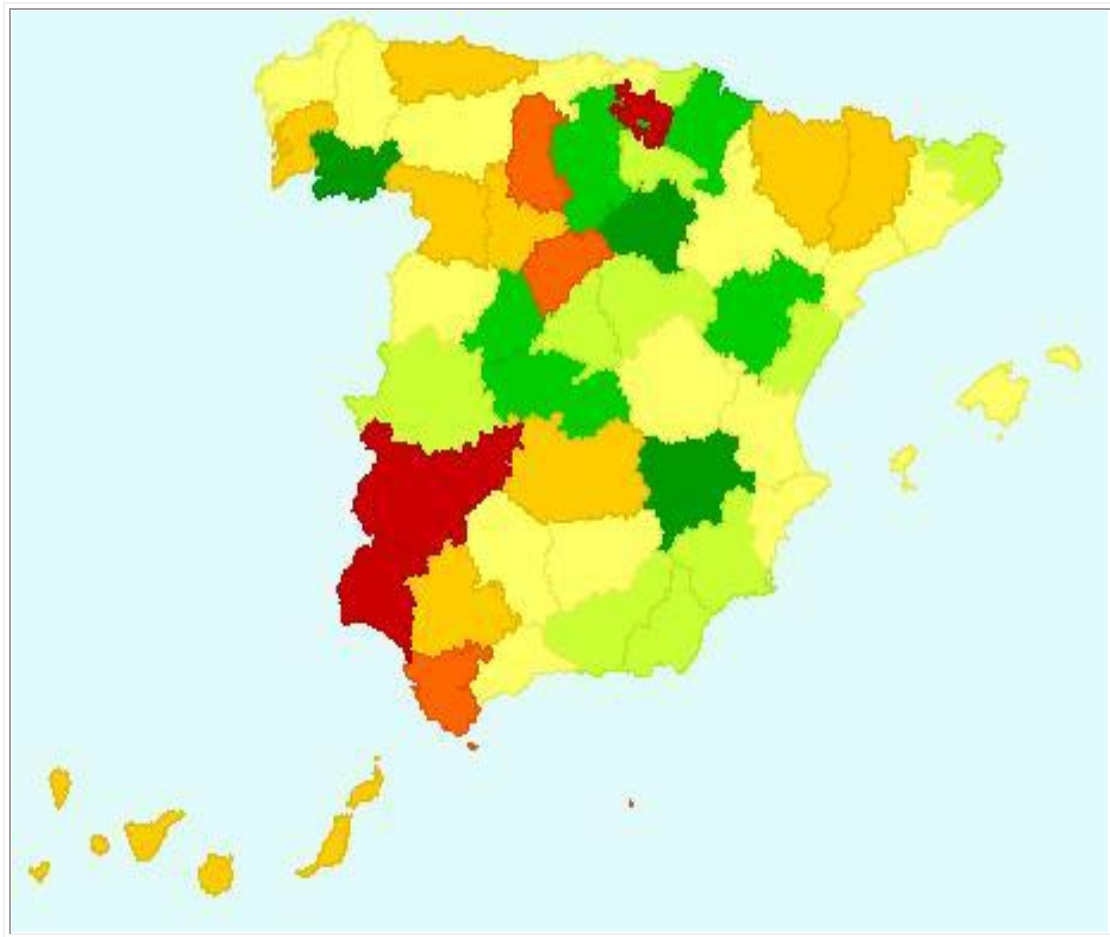


Figura 7. Tasa de mortalidad ajustada a población europea por provincia en España en 2012 (Fuente Centro Nacional de Epidemiología I.S. Carlos III)

En Andalucía es igualmente el cáncer femenino más frecuente y es la primera causa de mortalidad por neoplasia, suponiendo 1.062 defunciones por esta causa en 2011 según el Instituto de Estadística de Andalucía, con una tasa de 21.2 ASR-E, y por delante de los accidentes de tráfico en años potenciales de vida perdidos ⁽¹⁴⁾⁽⁹⁾; llama la atención un exceso de mortalidad en Andalucía sur-occidental, en el margen izqdo. del Guadalquivir, con mayores tasas en las provincias de Huelva, Sevilla y Cádiz.⁽⁷⁾

I.1.3 TENDENCIA DE INCIDENCIA

Con respecto a la tendencia en la incidencia del cáncer de mama se destaca el aumento global de la misma tanto en países desarrollados como en países en desarrollo; desde 1980 a 2010, se aprecia un aumento de la tasa de incidencia anual de 3.1 % pero este aumento fue mayor en el Oriente Medio, Asia Meridional y Sudoriental y América Central de modo que la probabilidad acumulada pasó de 4.3 en 1980 a 5.1 en 2010.⁽¹⁵⁾

El envejecimiento de la población que conlleva el aumento de mujeres en edad de riesgo, y factores reproductivos asociados primariamente con aumento del riesgo de cáncer de mama en postmenopáusicas presentes en países occidentales, tales como tener relativamente alto status social, retrasar la edad del primer embarazo, tener relativamente pocos hijos y usar terapia de reemplazo hormonal se postulan como las razones de mayor impacto en el aumento de la incidencia del mismo en países desarrollados con respecto a los de pocos recursos.

Aunque los riesgos asociados a la dieta, obesidad y ejercicio no son consistentes en los estudios publicados en Estados Unidos y Europa, esos factores son también citados como causa del incremento de la incidencia de cáncer de mama en países en desarrollo; estudios sobre migración refieren aumento en dichas tasas entre emigrantes de países de baja a alta incidencia.

La incidencia de cáncer de mama en los Estados Unidos (EE.UU.) se duplicó en los últimos 60 años del siglo XX, de alrededor de 55 por 100.000 hab. en 1940 a 118 por 100.000 en 1998; alcanzó su máximo en ese año y disminuyó alrededor del 3.55 anual desde 2001 a 2004 y se mantiene estable desde 2004-2010 según datos de la Surveillance Epidemiology and End Results del National Cancer Institute de EE.UU. (SEER), con un descenso aún mayor entre las mujeres de 50 a 69 años; el aumento de la incidencia a través de la década de 1990 se observa sobre todo en cáncer en etapas tempranas e “in situ”, y se atribuyó a la implantación de programas de detección precoz y a los factores ambientales y reproductivos

antes citados; el fuerte descenso de la incidencia a partir de 2003 se relaciona en parte a la reducción de la terapia hormonal sustitutiva desde la publicación del informe de Health Women Initiative en 2002 que veremos posteriormente.⁽¹⁶⁾

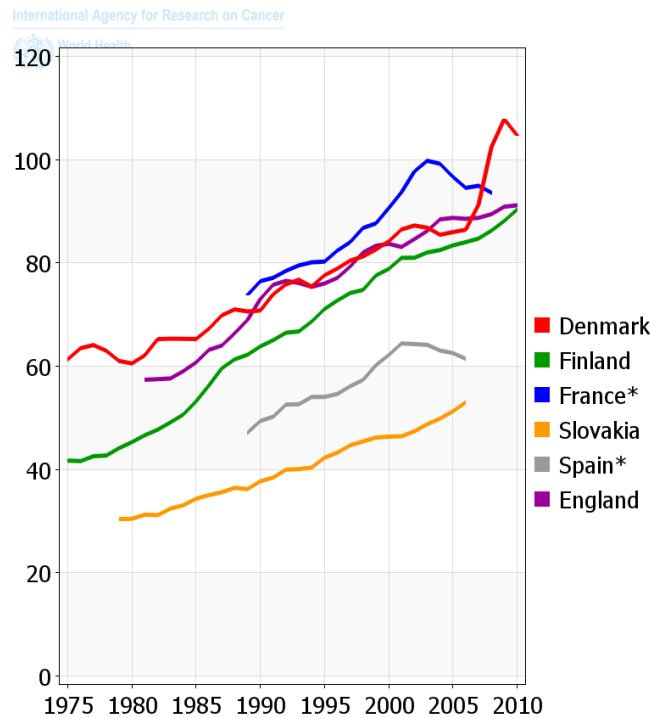


Figura 8. Tendencia de la Incidencia en diversos países entre 1975-2010 ⁽³⁾

En España (fig. 8) las tasas de incidencia siguieron igualmente una tendencia ascendente desde los años 90 hasta 2003, donde inicia una suave tendencia descendente desde entonces, con una estimación de 84 por 100.000 ajustada a población europea para el año 2012, año para el que se estimaban 27.182 casos nuevos; el aumento generalizado de incidencia durante los años 80 y sobre todo 1990 está relacionado con los acontecimientos en la historia reproductiva y los factores de estilo de vida, incluyendo dieta, que modifican el nivel endógeno de hormonas sexuales; sin embargo, todas las comunidades han implementado programas de detección durante la década de los 90, por lo que se deduce que el descenso registrado recientemente se debe principalmente a la saturación de dichos programas; si dicho descenso es sólo atribuible a dicho factor la tendencia a la baja se detendrá en un futuro cercano.⁽¹⁷⁾⁽¹¹⁾

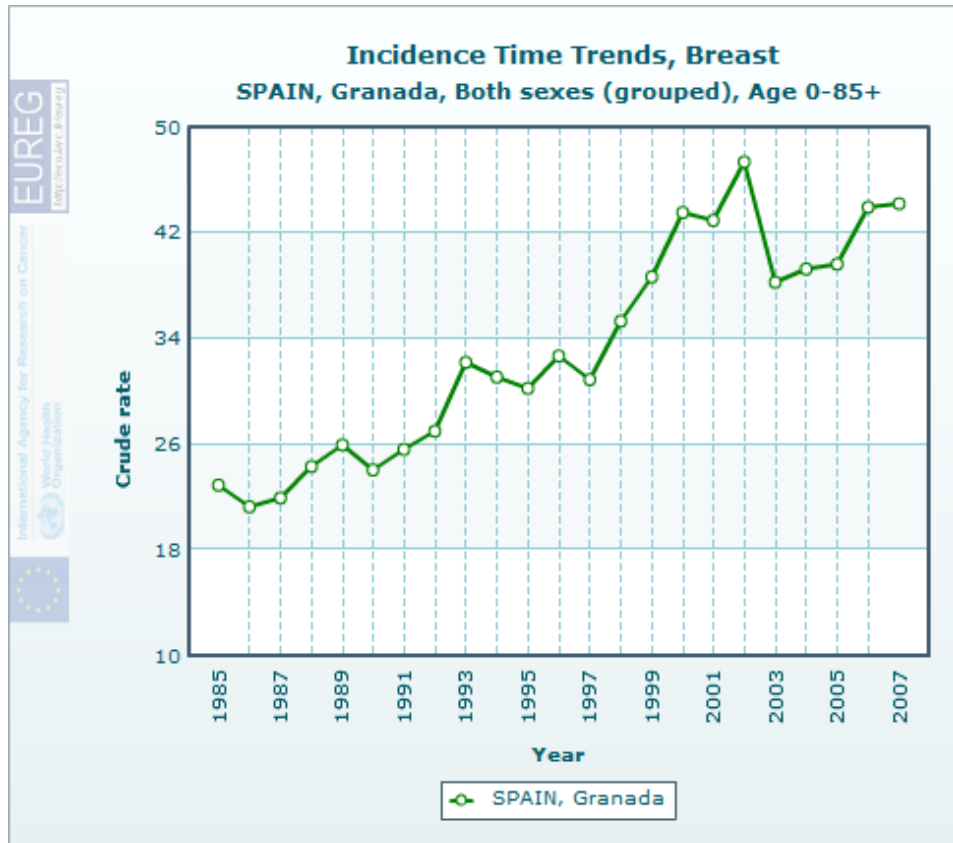


Figura 9. Tendencia de la incidencia 1985-2007 según el registro de tumores de Granada ⁽⁸⁾

I.1.4 TENDENCIA DE LA MORTALIDAD

La mortalidad por cáncer de mama a nivel mundial en el período 1980-2010 ha aumentado en una tasa anual del 1.8%; en EE.UU. se mantuvo relativamente estable durante la segunda mitad del siglo XX en 30-32 por cada 100.000 habitantes, (situando dicho tasa en segundo lugar sólo superado por el de pulmón en la mortalidad por cáncer entre las mujeres); sin embargo a partir de 1990 la mortalidad comenzó a descender, registrándose una tasa de 23,45 por 100.000 en 2006 y de 14.8 en 2012, con un descenso anual del 2% desde 1975 a 2006 y de 1.9 % desde 2006 a 2010.⁽¹⁶⁾ (fig.10)

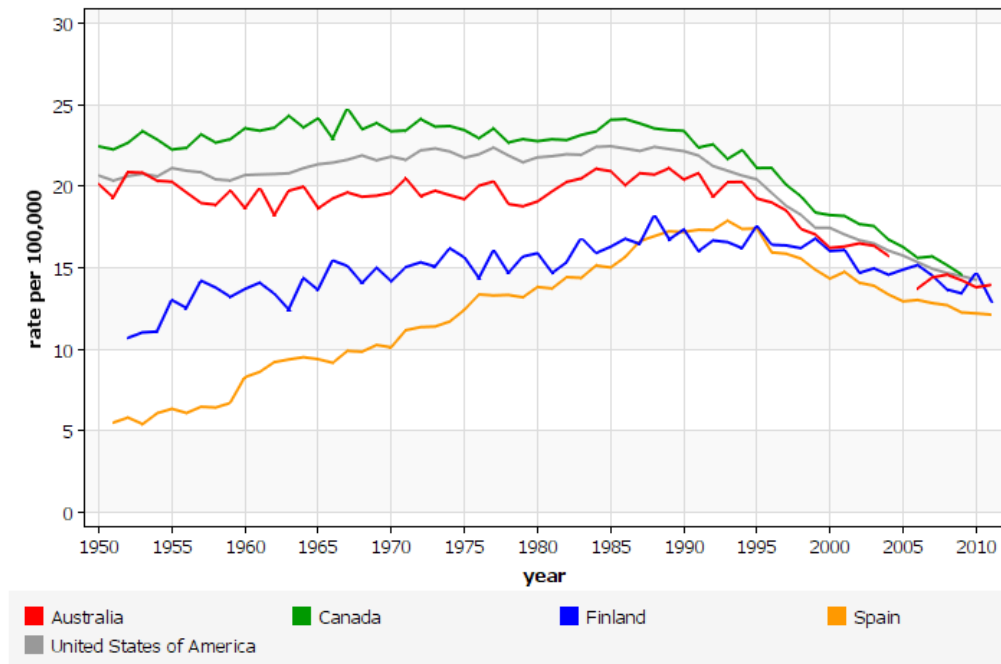


Figura 10. Tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en diversos países ⁽⁶⁾

Como se observa en las siguientes figuras, en las mujeres españolas durante la década de los 90 la mortalidad por cáncer ha disminuido un promedio de 0,53% anual, debido a la disminución de la mortalidad por cáncer de mama que lo hace en un 1,4% anual. No obstante, el cáncer de mama, continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer en la mujer, de tal forma que en el año 2012, han fallecido en España 6.075 mujeres, lo que representa una tasa ajustada a la población europea de 19,24 muertes por 100.000 mujeres, una de las más bajas de Europa.⁽⁴⁾

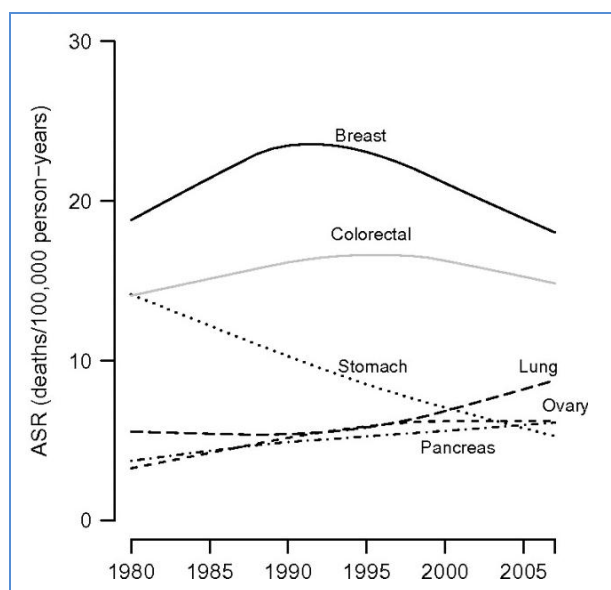


Figura 11. Tendencia de mortalidad de diversos tipos de cáncer en España 1980-2007 ⁽¹⁸⁾

En España la mortalidad por cáncer de mama comenzó a descender en 1992 (fig.12) observándose dicho descenso en todos los grupos de edad, aunque en el grupo de mujeres menores de 45 años se detecta antes y es superior en magnitud que en mujeres de 65 años; este patrón afecta a todas las comunidades autónomas aunque el inicio del descenso se produjo en diferente momento, siendo el descenso más acusado el que se refleja en Baleares, Navarra y La Rioja. ^(17,18)

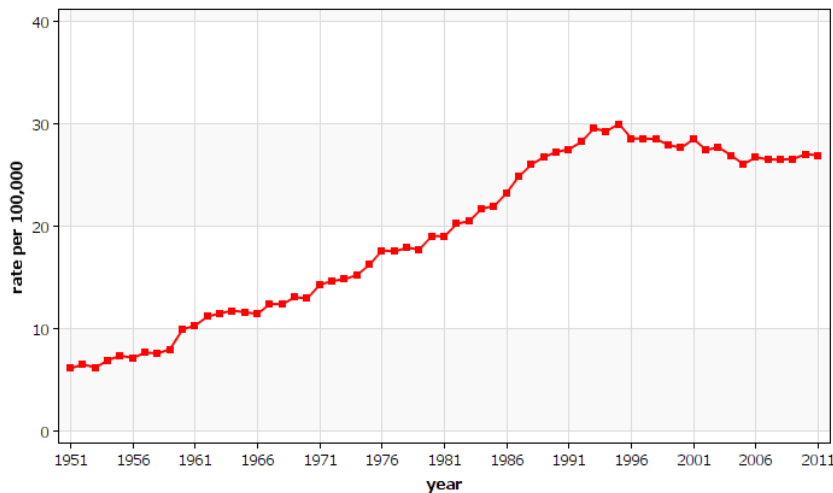


Figura 12. Tendencia de la mortalidad (tasa cruda por 100.000 hab.) en España desde 1951 - 2011 ⁽⁵⁾

La reducción de la mortalidad en países desarrollados se relaciona con la introducción de programas de detección precoz que permitiría el diagnóstico en estadios más tempranos de la enfermedad (con el coste del aumento de las tasas de incidencia) y al avance en los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes tras cirugía en tumores primarios.

Desde 1997 a 2006 la mortalidad en mujeres por cáncer en general disminuyó significativamente un promedio de 1% al año. El descenso se hace patente en la mayoría de los tumores malignos, pero destaca por su importancia el descenso de la mortalidad por cáncer de mama (un 1,8% anual). ⁽¹⁹⁾

Según datos del Plan Oncológico Andaluz, en Andalucía se describe un descenso de la mortalidad por cáncer de mama desde 1993, de forma que dicha tasa sufre un incremento anual de 0.95 desde 1975 a 2003, pero dicha tasa es negativa (-1.09) desde 1993 a 2003; se estima que el número de defunciones en el período 2010-2014 será de 5.792. ⁽¹⁸⁾⁽⁹⁾ (fig. 13)

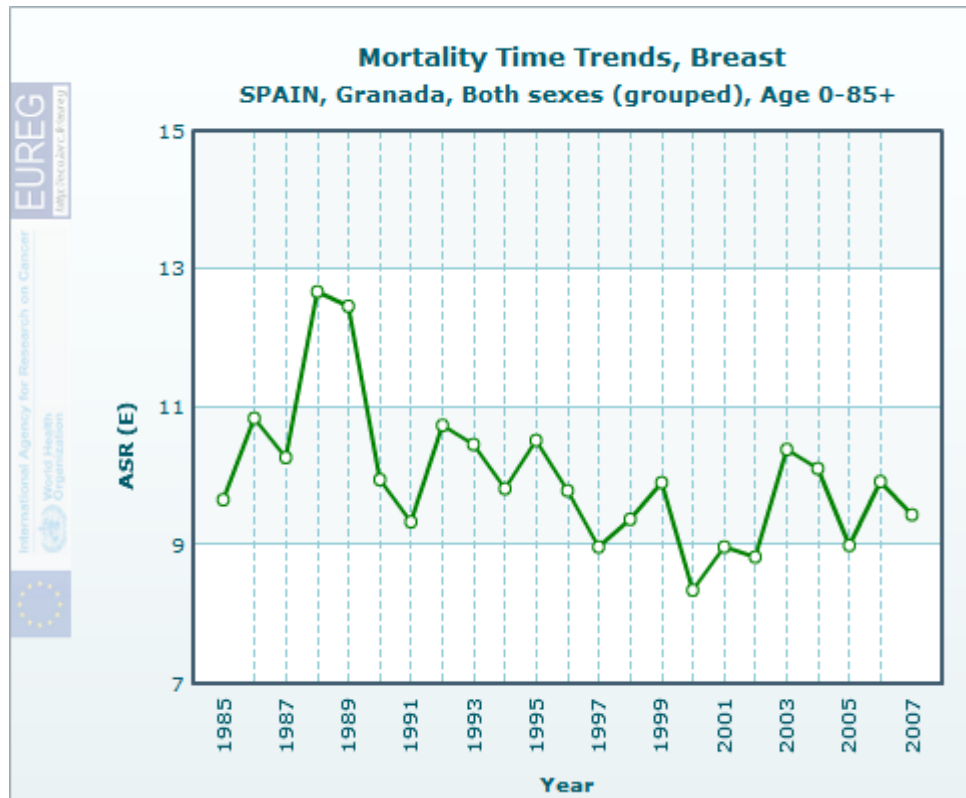


Figura 13. Tendencia de la mortalidad 1985-2007 según el registro de tumores de Granada ⁽⁸⁾

I.1.5 SUPERVIVENCIA

La supervivencia, medida como proporción de casos que logran sobrevivir un tiempo preestablecido es el indicador más importante de la eficacia del sistema asistencial en la lucha contra el cáncer, dado que refleja la medida en que se diagnostican precozmente y los procesos terapéuticos son eficaces.

En los EEUU, según datos de SEER, la supervivencia a los 10 años globalmente mejoró del 62.6 % en casos diagnosticados en 1975 al 80.7 % en 1995, y, a cinco años, del 74.8 en 1975 al 89.9 % de supervivencia en casos diagnosticados en 2003 (89.7 en mujeres menores de 50 años a 90.0 en mayores); oscila desde el 98.6 % de supervivencia a cinco años en enfermedad local, 83.8 en enfermedad regional y 23.4 % en enfermedad a distancia. ⁽²⁰⁾

Tabla 5. Supervivencia media relativa en % a los 5 años para tumores de mama diagnosticados entre 1978-2007; resultados del proyecto EUROCORE-5

| | | | |
|--------------------|------|------------------|-------------|
| Lituania | 66.7 | España | 82.8 |
| Polonia | 71.6 | Holanda | 84.5 |
| R. Checa | 78.0 | Alemania | 84.6 |
| Reino Unido | 79.2 | Noruega | 84.7 |
| Malta | 80.8 | Finlandia | 85.7 |
| EUROCORE | 81.8 | Italia | 85.5 |
| Dinamarca | 81.5 | Suecia | 86.0 |
| Austria | 82.1 | Francia | 86.1 |

En Europa, la única fuente homogénea y sistematizada de información que permite la interpretación de los resultados y comparación entre países es el proyecto EUROCORE, cuya último estudio publicado en 2014 analiza datos de 107 registros de más de 10 millones de pacientes de 29 países europeos diagnosticados desde 1978 hasta 2007; con respecto al cáncer de mama, la supervivencia media se situó en el 81.8% a 5 años; en el norte y centro de Europa, así como en algunos países del sur como Italia, Portugal y España, la supervivencia fue mayor del 80% mientras que en países del este de Europa fue un 10-15% menor que la media; además dicha tasa se incrementó en el tiempo desde el 78.4% en 1999 al 82.4% en 2007, y continua siendo discretamente inferior a la de EEUU (hasta un 90% en 2005).⁽²¹⁾⁽²²⁾(tabla 5)

En España las tasas de supervivencia han mejorado ostensiblemente en las últimas décadas, pasando de un 64 % a los 5 años del diagnóstico entre 1980 -1985 hasta un 80.3 en dicho período de 1990-1994, y hasta casi un 83 % en el período 2000-2007, algo mayor a la media Europea.

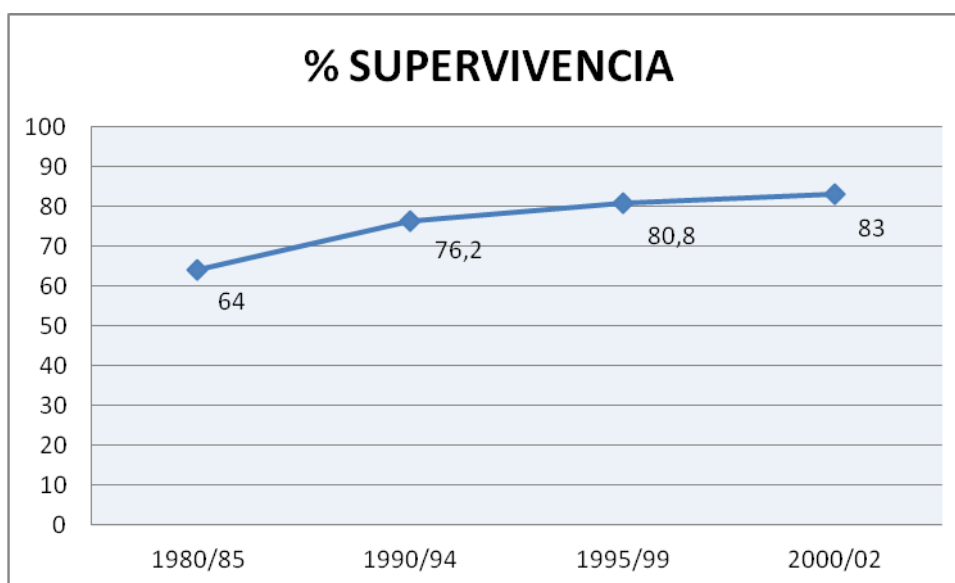


Figura 14. Cambio de supervivencia relativa a los 5 años en España diagnosticados entre 1990 y 1999. Fuente: 1990-94: EUROCORE-3; 1995-1999: EUROCORE-4

El proyecto “El Álamo” del GEICAM (Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama) permite disponer de información sobre la supervivencia de pacientes atendidas en hospitales españoles entre mujeres diagnosticadas entre 1990-1993, entre 1994-1997 y entre 1998-2001 (El Álamo I, II y III respectivamente); el análisis retrospectivo de 14.854 pacientes diagnosticados desde 1990 a 1997 muestra un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia en el segundo estudio (83% a los 5 años) respecto al primero (75%), y del tercero (87%) respecto al segundo debido en parte al incremento de casos diagnosticados en estadio I, pero también a mejoras terapéutica.⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Por último, según 200 casos analizados en tres hospitales públicos de Andalucía la supervivencia global a los 5 años fue del 83.9 % y a los 10 años del 71 %, similar al resto de España y superior a la media Europea.⁽²⁵⁾

I. 2. FACTORES DE RIESGO

La etiología del cáncer de mama no está aún explicada y se supone una enfermedad multifactorial, y podría ser el resultado de una serie de fenómenos celulares que ocurren de forma constante en el tiempo, de modo que los factores de riesgo aumentan la posibilidad de padecer un cáncer de mama, pero a pesar de ello, el 80% de los casos no tienen aparentemente ninguna relación con los mismos.

Los factores de riesgo más importantes conocidos, como la edad y el sexo (sólo 1% de cáncer de mama en varón mayores de 50 años), los antecedentes personales y familiares, los factores genéticos y hormonales endógenos (menarquia, menopausia...) no se pueden modificar; otros como la obesidad, dieta, ejercicio físico, consumo de alcohol o exposición a sustancias químicas o a radiaciones ionizantes sí son prevenibles. (Tabla 6 y 7)

Tabla 6. Factores que disminuyen el riesgo de cáncer de mama

| Factores que disminuyen el riesgo de cáncer de mama | | Magnitud de riesgo |
|---|--|--------------------|
| Factores confirmados | Región geográfica (Asia y África) | - - |
| | Edad temprana de primera gestación a término | - - |
| | Alta paridad | - - |
| | Lactancia materna(larga duración) | - - |
| | Obesidad en mujeres premenopáusicas | - |
| | Consumo de frutas y vegetales | - |
| | Actividad física | - |
| | Agentes quimiopreventivos | - |
| Factores probables | Antiinflamatorios no esteroideos | - |
| | Polimorfismos en genes de baja penetrancia | - |

(- -): moderada a alta disminución en el riesgo; (-): baja a moderada disminución en el riesgo

Tabla 7. Factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama⁽²⁶⁾

| | Factores de riesgo de cáncer de mama | Magnitud de riesgo |
|-----------------------------------|--|--------------------|
| Factores confirmados | Mayor edad | ++ |
| | Región geográfica (Estados Unidos y países occidentales) | ++ |
| | Historia familiar de cáncer de mama | ++ |
| | Mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2 | ++ |
| | Mutaciones en otros genes de alta penetrancia (p53,ATM, NBS1,LKB1) | ++ |
| | Exposición a radiación ionizante en la infancia | ++ |
| | Historia de enfermedad mamaria benigna | ++ |
| | Menopausia tardía (>54) | ++ |
| | Menarquia precoz (<12) | ++ |
| | Nuliparidad y edad avanzada al primer nacimiento | ++ |
| | Alta densidad mamaria en mamografía | ++ |
| | Terapia sustitutiva hormonal | + |
| | Uso reciente de contraceptivos orales | + |
| | Obesidad en mujeres postmenopáusicas | + |
| | Alta estatura | + |
| Consumo de alcohol (> 1 copa/día) | + | |
| Factores probables | Niveles altos de factor de crecimiento insulina-like | ++ |
| | Altos niveles de prolactina | + |
| | Alta ingesta de grasas saturadas y carne elaborada | + |
| | Polimorfismos en genes de baja penetrancia | + |
| | Nivel socio-económico alto | + |

(++): moderado a alto incremento en el riesgo; (+): bajo a moderado incremento en el riesgo

I.2.1 EDAD Y SEXO

El género es el principal factor de riesgo de cáncer de mama, que es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres; según la publicación “Cancer Statistics 2012”, en dicho año se habrán diagnosticado en EEUU 209.060 nuevos casos de cáncer de mama, de los que tan sólo 1.970 serán varones.⁽²⁷⁾

La incidencia y la mortalidad general del cáncer de mama aumentan con la edad (fig. 15); de los 643.000 casos diagnosticados en todo el mundo en 2010, más de dos terceras partes fueron mayores de 50 años; las tasas de incidencia aumentan significativamente hasta la edad de 45 a 50 años, cuando el incremento continúa pero es menos pronunciado; a partir de los 75-80 años la curva se aplatina y se reduce ligeramente; sólo el 18% de los cánceres de mama se diagnostican en la década de los 40 años, siendo la edad media del diagnóstico de 61 años.⁽²⁷⁾

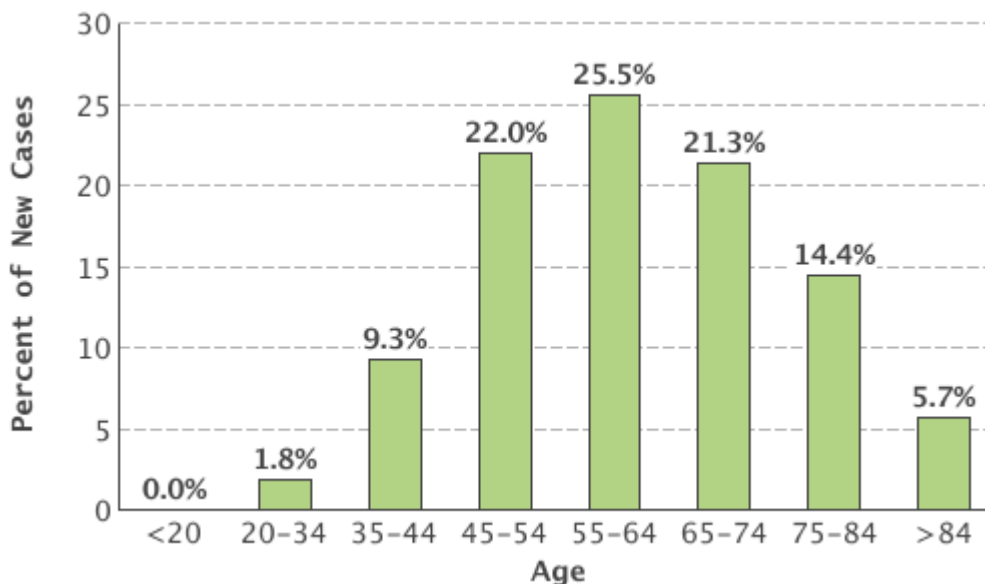


Figura 15. Porcentaje de nuevos casos en EE.UU. en el período 2007-2011 por grupos de edad (Fuente SEER)

I.2.2 RAZA

Se aprecian diferencias significativas en las tasas de cáncer de mama según el origen étnico de las pacientes; en EEUU, según datos de SEER para el período 19984-2008 las tasas más altas se producen entre mujeres de raza blanca (124 por cada 100.000), menores en raza negra (113), nativos indoamericanos (92), hispano-latinos (90) y pobladores del Pacífico (82).

Las mujeres de raza negra, a pesar de presentar menores tasas de incidencia (fig.16), presentan rasgos diferenciadores debido no sólo a factores socioeconómicas (menor acceso

a sistemas sanitarios en diagnóstico y tratamiento) sino a diferencias biológicas propias como un pico de edad de presentación menor, tumores menos diferenciados, de mayor grado, estadios más avanzados y con menor índice de receptores hormonales negativos, todo lo cual se traduce en mayores tasas de mortalidad.⁽²⁸⁾

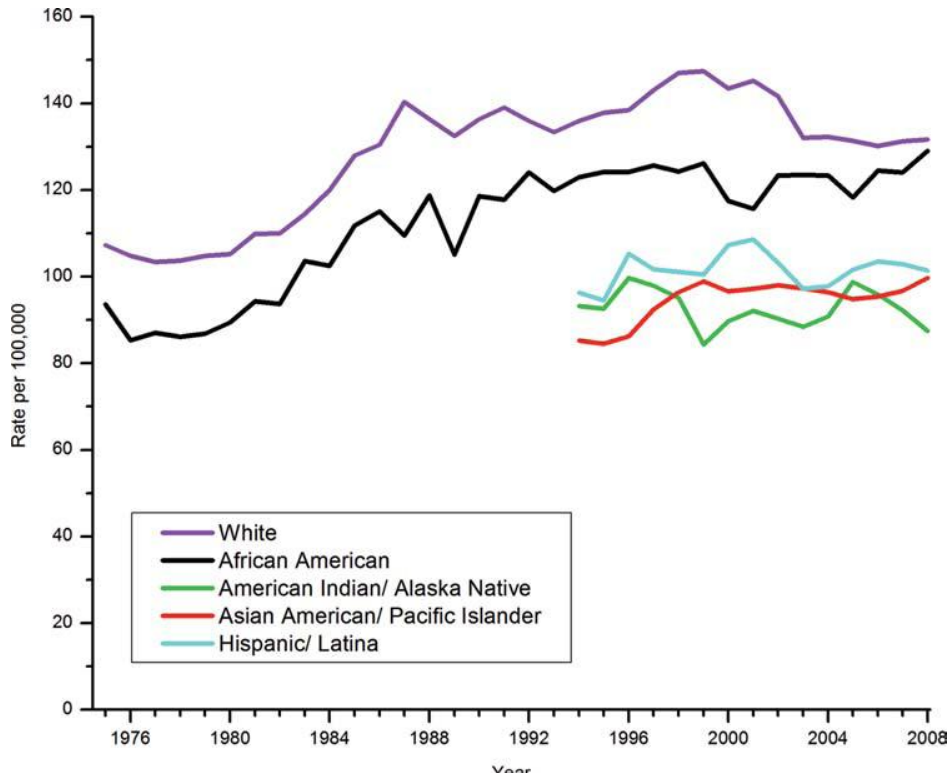


Figura 16. Incidencia del cáncer de mama por raza en EE.UU. desde 1975 a 2008.⁽²⁹⁾

I.2.3 ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA

El aspecto histológico de las lesiones benignas de la mama, la edad de la biopsia y los antecedentes familiares son los mayores determinantes de riesgo de cáncer de mama tras un diagnóstico de lesión benigna de mama.

En biopsias con lesiones no proliferativas (adenosis esclerosante leve, metaplasia hiperplasia apocrina, quistes, fibrosis, ectasia ductal, fibroadenoma, mastitis, metaplasia escamosa) el riesgo relativo de cáncer de mama fue de 1.27 en comparación con el riesgo relativo (RR) de 1.88 para los resultados de lesiones proliferativas sin atipia (hiperplasia ductal moderada o florida, adenosis esclerosante florida, papiloma intraductal), y RR de 4.24 para un resultado de hiperplasia ductal o lobulillar atípica; existe interacción entre la edad del diagnóstico de atipia, de modo que dicho riesgo es 7 veces superior si se detecta antes de los 45 años de edad, y se mantiene al menos hasta 25 años tras el mismo. (Tabla 8)

En mujeres con hallazgos no proliferativos y sin antecedentes familiares de riesgo no existe riesgo incrementado de cáncer de mama, y no existe interacción entre el diagnóstico de atipia y dichos antecedentes.

Tabla 8. Riesgo de cáncer de mama según tipo de lesión patológica

I. Lesiones mamarias no proliferativas (sin riesgo incrementado)

- A. Quistes y metaplasia apocrina
- B. Ectasia ductal
- C. Hiperplasia epitelial ductal leve
- D. Calcificaciones
- E. Fibroadenomas y lesiones relacionadas

II. Lesiones mamarias proliferativas sin atipia (riesgo ligeramente incrementado) (1,5-2 veces)

- A. Adenosis esclerosante
- B. Lesiones esclerosantes radiales y complejas
- C. Hiperplasia epitelial ductal moderada y florida
- D. Papilomas intraductales
- E. Fibroadenomas complejos

III. Lesiones mamarias proliferativas con atipia (riesgo moderadamente incrementado) (4-5 veces)

- A. Hiperplasia lobulillar atípica
- B. Hiperplasia ductal atípica

I.2.4 ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA

El porcentaje de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que presentan un cáncer de mama contralateral se estima entre el 2-11 % y es inversamente proporcional a la edad del diagnóstico y directamente relacionada con el estadio del inicial; las tasas de incidencia media anual de un segundo primario contralateral son de 5 por 1000 en mujeres menores de 45 años y de 3 por 1000 en mayores de 55 años, y se mantienen estables durante al menos 15 años tras el diagnóstico del primario.⁽³⁰⁾

I.2.5 ESTATUS Y RESIDENCIA GEOGRÁFICA

Como hemos visto ha sido bien establecido que existe una clara correlación entre el riesgo de desarrollar un cáncer de mama y el alto estatus socioeconómico; varios estudios han explorado la asociación de mayor estatus con factores de riesgo de cáncer de mama como el retraso en el primer embarazo y el menor número de estos hasta después de finalizar los niveles educativos superiores; también se asocian a factores dietéticos y de hábitos más sedentarios, así como el acceso y mayor uso de terapias de reemplazo hormonal postmenopáusico.

La ubicación geográfica es otro factor de riesgo asociado a cáncer de mama; de los 643000 casos diagnosticados en 2010, más de dos tercios fueron mujeres mayores de 50 años la mayoría de las cuales residían en países desarrollados, pero los casos de 15-49 años se repartían por igual en regiones desarrolladas y en desarrollo. El rango de probabilidad acumulada para cáncer de mama oscila de un 2% en Níger o Guatemala a más de un 13% en Bélgica o Dinamarca; existe además un claro patrón geográfico de modo que la incidencia acumulada es muy alta para Norteamérica, Europa Occidental y Australia con más del 10% pero muy baja en África Subsahariana y sur de Asia (3%). Además, dentro de las regiones y países también existe una clara diferencia entre zonas urbanas y rurales.⁽¹⁵⁾

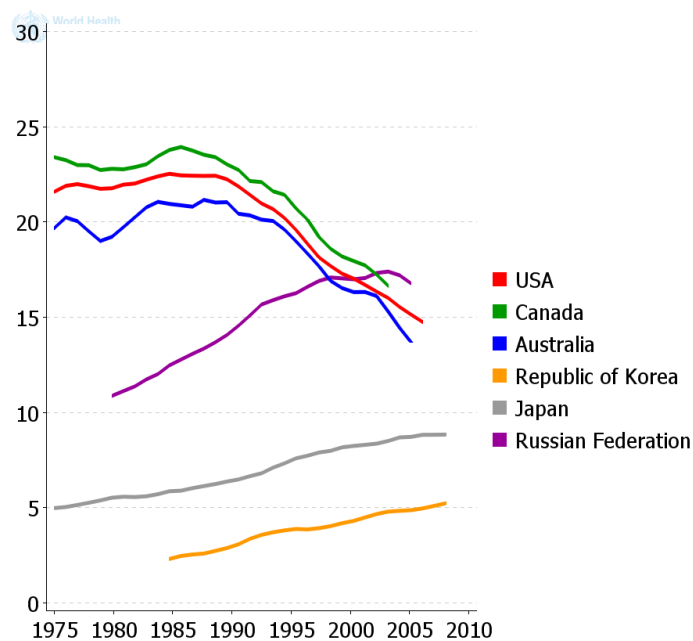


Figura 17. Incidencia de cáncer de mama según residencia en diversos países ⁽³⁾

Por otra parte, estudios realizados sobre población inmigrante de Estados Unidos demuestran que las mujeres que provienen de países con bajas tasas de cáncer de mama sufren un progresivo aumento de las mismas con respecto a su país de origen pero siempre menores a las norteamericanas, y además, son diferentes según grupos étnicos; estas diferencias sugieren que en algunas culturas puede haber factores protectores que se transmitan hasta la segunda generación o que algunos factores de riesgo del cáncer de mama, posiblemente relacionados con la dieta o el comportamiento reproductivo, sean evitados por los padres y su descendencia.⁽³¹⁾

Así, las mujeres asiáticas, que generalmente presentan bajas tasas de incidencia en sus países de origen, han sufrido un incremento en dicha tasa tras emigrar a Estado Unidos;

las tasas de incidencia específicas por raza muestran que las mujeres japonesas, la primera población asiática que emigró a Los Angeles en mayor número y que más se ha aclimatado socioculturalmente han experimentado un rápido crecimiento, incluso superando a las de mujeres blancas no hispanas; además se aprecia que aquellas mujeres que emigran con mayor edad tienen tasas de incidencia más alta que en su país pero menores que las de mujeres que emigraron más jóvenes, lo que sugiere que puede haber factores que operen tempranamente en la vida de la mujer y que incidan como factores de riesgo para padecer esa enfermedad en años posteriores.⁽³²⁾⁽³³⁾

I.2.6 PESO Y TALLA

La obesidad es un factor de riesgo importante en el cáncer de mama postmenopáusico pero no en mujeres que han usado terapia de reemplazo hormonal; entre las mujeres que usan dicha terapia no existen diferencias significativas en el riesgo entre mujeres obesas o no.

En un análisis combinado de siete estudios prospectivos en los EE.UU. se refleja que las mujeres postmenopáusicas con un IMC > de 33 kg /m² tenían un 27 % más de riesgo en comparación con mujeres de IMC < de 21; asimismo, el Nurse's Health Study recoge que, entre no usuarias de terapia sustitutiva, las mujeres que aumentaron más de 10 kg desde la menopausia tenían un 18% mayor de riesgo de cáncer de mama que las que mantuvieron su peso; además parece que las mujeres con una gran cantidad de grasa abdominal presentan mayor riesgo que aquellas cuya grasa está más distribuida sobre las caderas, nalgas y extremidades inferiores.⁽³⁴⁾

Antes de la menopausia, los ovarios son la principal fuente de estrógenos pero también se producen en el tejido graso; tras la menopausia, dicho tejido es el principal productor de dicha hormona, cuyos niveles pueden ser de 50 al 100% mayores en mujeres obesas, lo que conlleva un estímulo a la iniciación del proceso neoplásico.

Varios metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios de cohortes han demostrado que la obesidad no es sólo un factor de riesgo, sino que además empeora la mortalidad por cáncer de mama; las mujeres obesas tienen mayor probabilidad de detección tardía por dificultad de diagnóstico mamográfico así como mayor morbilidad de la enfermedad, incluyendo una mayor tasa de recurrencia, de índice de contralateralidad, de complicaciones tras cirugía y tasa de linfedema; también se ha reportado un crecimiento más rápido de la enfermedad metastásica debido a deficiencia inmunitaria y promoción de carcinogénesis mamaria inducida por incremento en niveles de insulina que tiene efecto sinérgico con estrógenos promoviendo la angiogénesis.⁽³⁵⁾

Se estima que alrededor de 11.000 a 18.000 muertes por cáncer de mama en EEUU podrían ser evitadas si las mujeres pudiesen mantener un IMC < 25 a lo largo de su vida adulta.⁽³⁶⁾

Por el contrario, antes de la menopausia, las mujeres obesas tienen un riesgo menor de desarrollar cáncer de mama, aunque parece que sobre todo de tumores receptores de estrógenos y progesterona (ER y PR) positivos; las mujeres premenopáusicas con IMC ≤ 25 kg/m² tienen 1.64 veces más riesgo que con IMC > 25; el efecto provendría del descenso en niveles de estradiol y progesterona que presentan las mujeres obesas antes de la menopausia.⁽³⁷⁾

I.2.7 ACTIVIDAD FÍSICA

La mayoría de estudios epidemiológicos indican una reducción del riesgo de cáncer de mama en relación con un incremento de la actividad física en mujeres postmenopáusicas, aunque dicha evidencia es menor en premenopáusicas. El descenso en el riesgo entre las más activas físicamente y las de menos actividad se sitúa entre el 20% y 40 %, aunque algunos estudios hablan de una reducción de hasta el 70%. La reducción de riesgo se describe en estudios basados en actividad física de ocio y recreacional, y en menor medida en actividad física ocupacional, cuyos resultados son menos consistentes.

En un estudio sobre más de 200.000 mujeres europeas se demostró que formas de actividad física ocupacional como las tareas domésticas, pueden tener mayor efecto reductor del riesgo de desarrollar cáncer de mama que ejercicios físicos más intensos pero menos frecuentes; la mayoría de los estudios sugieren que de 30 a 60 minutos de ejercicio físico diario moderado a intenso está asociado a clara reducción en el riesgo de cáncer de mama.⁽³⁸⁾

La actividad física puede prevenir el desarrollo de tumores disminuyendo los niveles séricos de estrógenos, insulina y factores de crecimiento, mejorando la inmunorespuesta y manteniendo el índice de masa corporal.

I.2.8 FACTORES DIETÉTICOS

I.2.8.1 INGESTA DE CARNES ROJAS

El consumo de carnes rojas y su relación con el cáncer de mama ha provocado resultados dispares.

Un estudio de cohortes publicado en 2007 sobre 35.372 mujeres entre 35 y 69 años de edad con un amplio rango dietético demostró que aquellas que consumían más cantidad total de carne, carnes rojas y procesadas (ej. embutidos) estaban en mayor riesgo comparado

con las no consumidoras, aunque las carnes rojas y procesadas eran estadísticamente significativas solo en postmenopáusicas; el efecto fue menor para carne no procesada y solo significativa en premenopáusicas.⁽³⁹⁾

Por otra parte, un metaanálisis de 2010 que recoge datos de ocho estudios prospectivos recientes más nueve estudios sobre el efecto del consumo de carnes rojas procesadas o no y cáncer de mama demostró asociaciones muy leves y no estadísticamente significativas entre ambas, no apreciándose como un factor de riesgo independientemente asociado a la enfermedad.⁽⁴⁰⁾

Por último, un reciente trabajo publicado sobre datos obtenidos de hábitos alimenticios de más de 80.000 mujeres premenopáusicas participantes en el Nurse's Health Study II, en el que además se tienen en cuenta factores como la edad, la estatura, el peso, la raza, antecedentes familiares de cáncer de mama o de enfermedad benigna de mama, tabaquismo, menopausia, las hormonas y el uso de anticonceptivos orales, ha descrito que el mayor consumo de carne roja se asocia con un 22% de incremento del riesgo de cáncer de mama, y un efecto contrario al que se aprecia si se consume carne de ave.⁽⁴¹⁾

I.2.8.2 FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos son derivados naturales de plantas que presentan una estructura similar al estradiol; consisten básicamente en isoflavonas (granos de soja y otras legumbres) y los lignanos (frutas, verduras y cereales).

Las isoflavonas son estrógenos débiles, y la asociación de baja tasa de cáncer de mama en mujeres asiáticas y alto consumo de soja planteó la hipótesis de su efecto protector al competir dicha sustancia y originar un efecto antiestrogénico relativo; un metaanálisis consideró que un mayor consumo de isoflavonas (> de 20 mg /día en comparación con un menor consumo de 5 mg/día) se tradujo en una reducción del 29 % en riesgo de cáncer de mama entre poblaciones asiáticas; sin embargo, en la población occidental no hubo asociación, pero el consumo más alto fue solo de 0.8 gr/día; en definitiva, los datos sobre efecto protector de la soja son inconsistentes y no hay evidencia sólida para promover dietas ricas en soja en las mujeres occidentales con este fin.⁽⁴²⁾

I.2.8.3 CALCIO, VITAMINA D

Los estudios experimentales han demostrados los efectos anticancerígenos de ambos elementos debido a su papel en la regulación de la proliferación celular, diferenciación y

apoptosis de las células mamarias normales y malignas; aunque niveles sanguíneos de calcio y vitamina D han sido inversamente asociados con el riesgo de cáncer de mama en algunos estudios, análisis agrupados de ocho estudios prospectivos y un ensayo sobre más de 3.600 mujeres con suplemento de calcio y vitamina D no han demostrado que existan evidencias epidemiológicas sobre este respecto.⁽⁴³⁾

I.2.8.4 CAFEÍNA

Algunos estudios comparativos han mostrado una asociación positiva entre el consumo de café y la incidencia y mortalidad del cáncer de mama; sin embargo, estudios observacionales han mostrado relación inversa, positiva y nula entre ambas circunstancias; en un estudio de cohortes de 5.272 casos de cáncer de mama sobre una población de 1.715.230 mujeres no se ha apreciado relación sustancial entre consumo de bebidas cafeinadas o descafeinadas o té y riesgo de cáncer de mama, aunque incluso se ha documentado que la alta ingesta de bebidas cafeinadas podría modestamente reducir dicho riesgo.⁽⁴⁴⁾

I.2.8.5 ANTIOXIDANTES Y VITAMINAS

Parece existir evidencia de que la dieta con baja ingesta de frutas y verduras, que son alimentos ricos en vitaminas y provitaminas antioxidantes pueden influir en los estadios de iniciación, promoción y progresión de la carcinogénesis mamaria; estos nutrientes parecen estar implicados en el estado de oxidación celular cuyo balance provoca una gran cantidad de radicales libres que daña el material genético y otras estructuras celulares; en estudios que evalúan el consumo de alfa-tocoferol (vitamina E), retinol (vitamina A) y beta-caroteno (provitamina A) y las concentraciones de dichos elementos en tejido mamario parece demostrarse su papel en la prevención del cáncer de mama.⁽⁴⁵⁾

I.2.8.6 ALCOHOL

La asociación entre consumo de alcohol con un mayor riesgo de cáncer de mama ha sido un hallazgo constante en la mayoría de estudios epidemiológicos en las últimas décadas. Entre los mecanismos carcinogénicos del mismo destacan el aumento de niveles de estrógenos y andrógenos en las mujeres que consumen alcohol habitualmente, así como la capacidad que tiene el tejido mamario (igual que el hepático) de transformarlo en acetaldehído y radicales libres; el acetaldehído tiene gran capacidad de producir

mutaciones, disminuye las defensas celulares contra los procesos oxidativos e inhibe mecanismos de reparación de daños en el ADN; por su parte los radicales libres son moléculas inestables que se originan con la oxidación celular y, en exceso, pueden alterar el ADN celular impidiendo la renovación celular y su normal funcionamiento.⁽⁴⁶⁾

Según la OMS, se define como consumo perjudicial la ingesta de consumo medio regular de 40 gr. en mujeres, siendo una bebida estándar la que contiene 13 gr. de alcohol (ej.330 ml de cerveza al 5% o 40 ml de bebidas espirituosas). (Tabla 9)

Tabla 9. Grados de consumo de alcohol según OMS⁽⁴⁷⁾

| | | MUJERES | HOMBRES |
|--|-----------------------------------|--|--|
| “BEBIDA ESTANDAR” SEGÚN OMS: 13 GR DE ALCOHOL 330 ML CERVEZA AL 5% 140 ML DE VINO AL 12% 90 ML DE VINO AL 18% (ej. Jerez) 70 ML DE LICOR AL 25% (ej. Pacharán) 40 ML DE BEBIDA ESPIRITUOSA AL 40% (ej. Whisky) | CONSUMO DE RIESGO | 20-40 gr/día | 40-60 gr/día |
| | CONSUMO PERJUDICIAL | >40 gr/día | >60 gr/día |
| | CONSUMO EXCESIVO OCASIONAL | >60 gr en una sola sesión, más de una vez al mes | >60 gr en una sola sesión, más de una vez al mes |
| | DEPENDENCIA | “Conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos en los cuales el uso del alcohol se transforma en prioritario para el individuo, en contraposición a otras actividades y obligaciones que en algún momento tuvieron mayor valor para él”. | |

En un estudio del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer incluyendo más de 58.000 casos de cáncer de mama y más de 95.000 controles de 53 estudios previos se apreció que, comparado con mujeres que no ingieren alcohol, el riesgo relativo de cáncer de mama fue de 1.32 para ingestas diarias de 35-44 gramos y de 1.46 para > de 45 gramos diarios, y dicho riesgo se incrementó un 7.1% por cada aumento de 10 gr diarios de consumo y calcula que el 4% de los casos de cáncer de mama en países desarrollados son atribuibles a esta causa.⁽⁴⁸⁾

I.2.8.7 TABACO

Tras varios estudios con resultado dispares sobre tabaquismo activo y pasivo y su relación con el cáncer de mama se decidió convocar un panel de expertos sobre el mismo,

en cuyos resultados se expuso la presencia de 20 agentes carcinogénicos mamarios conocidos o sospechados, que la edad temprana de comienzo del hábito de fumar, el mayor número de cigarrillos por año y el mayor número de años de fumadora activa pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama entre un 15 y un 40 % tanto en pre como postmenopáusica, así como la probable relación del tabaquismo pasivo en mujeres jóvenes con el cáncer premenopáusico, pero no evidente en postmenopáusica.⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

I.2.8.8 INGESTA DE GRASAS

La relación entre lípidos de la dieta y riesgo de cáncer de mama ha sido ampliamente debatido con resultados dispares; el tipo y la cantidad de grasa parecen ser los determinantes de dicha posible relación, de forma que, en general, las dietas hiperlipídicas y con más de un 4-5% de ácidos grasos poliinsaturados parecen tener efectos carcinogénicos en modelos experimentales.

Los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 6, fundamentalmente al ácido linoleico presentes en aceites vegetales como el de maíz y girasol son los promotores más efectivos de la carcinogénesis, al igual que los grasas saturadas de origen animal, en menor medida; sin embargo el ácido lambdalinoico, presente en el aceite de prímula, y el linoeico conjugado, presente en productos cárnicos y lácteos de rumiantes tienen propiedades antiproliferativas; por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 3 presente en pescado azul y aceite de soja, y los ácidos grasos monoinsaturados como el oleico del aceite de oliva también parecen ser inhibidores del crecimiento tumoral. El efecto pro-carcinógeno parece estar mediado, más que por la modificación de niveles plasmáticos de hormonas reguladoras o el contenido tumoral de receptores esteroideos, por la modificación del grado de saturación de la membrana celular, la señalización tumoral y el aporte energético, así como cambios en la expresión de determinados oncogenes.

En un metaanálisis de 45 estudios publicados sobre más de 25.000 casos y 580.000 controles se concluye que una alta ingesta de grasas está relacionada con un mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente significativo en las grasas saturadas; por el contrario, ni un estudio prospectivo durante 20 años de 80.000 mujeres, ni el Nurse's Health Study con un número similar durante 14 años encontró relación ni en la ingesta total ni el tipo de grasa ingerido.⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾

Una revisión de numerosos estudios observacionales sobre actividad física, macronutrientes y micronutrientes, frutas, verduras y patrones dietéticos, muestran como hallazgos consistentes que la obesidad puede estar asociado a una incremento del 30% en la mortalidad por cáncer de mama, y que la ingesta total de grasa es un factor de riesgo y la ingesta de fibra un factor protector; sin embargo, cuando se valoran estudios de

intervención prospectivos en mujeres afectas no se aprecian mejoras en la supervivencia en relación con ingesta baja de grasa y alta de fibra.⁽⁵³⁾ (Tabla 10)

Tabla 10. Factores de estilo de vida asociados a riesgo de cáncer de mama postmenopáusico

| Fuerza de la evidencia | Cáncer general | Pronóstico de cáncer de mama |
|--------------------------------|--|---|
| Convincente | Grasa corporal Bebidas alcohólicas | Grasa corporal |
| Probable | Baja actividad física Grasa abdominal Ganancia de peso en adulto | Baja actividad física |
| Limitada-sugerente | Grasa total ingerida | |
| Limitada-no concluyente | Dieta (excepto grasa ingerida) | Bebidas alcohólicas Ganancia de peso en adultos Grasa abdominal |
| Sin efecto | | Grasa total ingerida Baja ingesta de fibra Frutas y verduras |

I.2.9 FACTORES REPRODUCTIVOS

I.2.9.1 EDAD DE LA MENARQUIA Y MENOPAUSIA

La menarquia a edad temprana, definida como la que ocurre antes de los 12 años de edad, se ha vinculado con un incremento del riesgo de cáncer de mama de un 10 a un 20 % en comparación con mujeres cuya menarquia comienza a partir de los 14 años, aunque es un factor de riesgo relativamente débil; éste se atribuye a que dicha presentación temprana implica un aumento de la duración de la exposición a hormonas y un nivel más alto de estrógenos séricos durante la vida de la mujer.

Por el mismo motivo, la edad tardía de la menopausia se relaciona con un incremento del riesgo de cáncer de mama; se ha evidenciado que por cada año que se incrementa dicha edad, el riesgo aumenta un 3%; además, las mujeres que sufren una menopausia quirúrgica (ooforectomía bilateral) antes de los 35 años tienen un 40 % menos de riesgo de cáncer de mama que las que la experimentan de forma natural.

I.2.9.2 EDAD AL PRIMER EMBARAZO Y PARIDAD

El primer embarazo se vincula con una elevada división celular mamaria (con un efecto transitorio de incremento del riesgo) seguida por una diferenciación celular terminal e irreversible (con un efecto protector prolongado).

Por ello la nuliparidad y la edad tardía al primer embarazo incrementan la incidencia de cáncer de mama; el riesgo en mujeres que tienen su primer embarazo a partir de los 30 años de edad es el doble que el de las mujeres que lo tienen antes de los 20 años; a su vez, las mujeres embarazadas antes de los 18 años tienen un tercio del riesgo respecto de aquellas que lo tienen después de los 35 años, que además presentan mayor riesgo que las mujeres nulíparas.

Las mujeres que tienen su primer embarazo antes de los 20 años y cuentan con una alta paridad, presentan la mitad de riesgo que las nulíparas; además un segundo embarazo a una edad temprana también reduce el riesgo de cáncer de mama.

I.2.9.3 LACTANCIA

Se ha sugerido que el mayor número de meses de lactancia se vincula con una disminución del riesgo de cáncer de mama; el retraso en el restablecimiento de la ovulación y de los niveles de estrógenos, además de una disminución inversamente proporcional de los niveles de prolactina con la duración en meses de lactancia materna después el primer hijo podrían ser los mecanismos de este efecto.

El Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer analizó la información de 47 estudios epidemiológicos de 30 países y reportó una reducción del 4.3 % de riesgo de cáncer de mama por cada 12 meses de lactancia, lo cual no difirió significativamente entre países desarrollados o no, edad, estado menopáusico, origen étnico, número de nacimientos ni edad de su primer embarazo; se estima, además, que la incidencia acumulada por cáncer de mama en países desarrollados se reduciría en más de la mitad si adoptasen los hábitos en el promedio de nacimientos y duración de lactancia materna que prevalece en países en desarrollo.⁽⁵⁴⁾

I.2.9.4 ABORTOS

La hipótesis de que un embarazo no finalizado por un aborto espontáneo o inducido, por lo que no se llevaría a cabo un desarrollo completa del tejido mamario, y la evidencia publicada en algunos estudios de casos control supuso la hipótesis que dicha circunstancia podría incrementar el riesgo de cáncer de mama.

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre aborto espontáneo no sugieren relación con el riesgo de cáncer de mama; con respecto al aborto inducido, al tratarse de estudios retrospectivos y dado la naturaleza sensible de la información solicitada, los resultados con respecto a este último son difíciles de interpretar. Además, el Nurse's Health Study II, que como dijimos es un estudio prospectivo originariamente sobre más de

100.000 mujeres de 29 a 46 años de edad seguidas durante 10 años no encontró asociación con de aborto espontáneo o provocado con el cáncer de mama.⁽⁵⁵⁾

I.2.10 FACTORES HORMONALES

I.2.10.1 ENDÓGENOS

El papel crucial de los estrógenos en el cáncer de mama fue reconocido a finales de 1800 tras la observación de que la ooforectomía bilateral hacía regresar un tercio de las pacientes con cáncer de mama metastásico; en 1950, Jensen y Jacobson demostraron la captación de diversos tejidos, entre ellos el mamario, de estrógenos marcados con tritio, con lo que hipotetizaron sobre un posible receptor estrogénico que se sintetizó 30 años más tarde.

Los mecanismos a través de los cuales los estrógenos contribuyen a cada fase de la carcinogénesis (iniciación, promoción y progresión) son complejos. La evidencia sugiere que hay dos vías principales: de un lado, la participación de metabolitos (hidroxiestronas) producidos por la oxidación de los estrógenos tienen capacidad genotóxica y mutagénica, pudiendo iniciar el proceso carcinogénico; del mismo modo que la estimulación genética transcripcional mediada por receptores nucleares, y la no genética mediada por receptores de membrana y mitocondriales, con capacidad de síntesis proteica directa, afectan la proliferación y la apoptosis celular.⁽⁵⁶⁾

En las mujeres postmenopáusicas, los datos de Nurse's Health Study apreciaron una asociación directa significativa entre los niveles de estrógenos y andrógenos y riesgo de cáncer de mama, sobre todo para los tumores receptores positivo y los in situ; de otro lado, en el estudio de la Women's Health Initiative del National Institute of Health de Estados Unidos, el riesgo de cáncer de mama con ER y PR positivos fue aproximadamente dos veces mayor en las mujeres con niveles más altos de estradiol que las de nivel más bajo; además, como vimos previamente, las mujeres obesas postmenopáusicas tienen niveles más altos de estrógenos debido a la conversión de andrógenos suprarrenales en estrógenos en el tejido adiposo, y presentan igualmente mayor riesgo de cáncer de mama.

En las mujeres premenopáusicas esta asociación es menos clara dado la variabilidad individual de los ciclos hormonales; no obstante, cuando dichas muestras se toman ajustadas a la fase folicular también se encuentra dicha asociación entre el riesgo y los niveles estrogénicos.

Con respecto a los andrógenos, parece que la testosterona tiene un efecto dual, proliferativo mediado por receptores estrogénicos y antiproliferativo mediado por receptores

de andrógenos; tanto en mujeres postmenopáusicas como premenopáusicas, los niveles de andrógenos se relacionan con un mayor riesgo de cáncer de mama ER positivo, pero con un riesgo menor en los ER negativos.⁽⁵⁷⁾

Aunque existen pocos estudios, parece haber una relación directa entre niveles de prolactina e insulina y cáncer de mama, aunque la diabetes no se considera un factor de riesgo.

I.2.10.2 EXÓGENOS

I.2.10.2.1 TERAPIA HORMONAL SUSTITUTORIA (THS)

En 1997, una revisión a fondo de The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, con sede en Oxford, de 51 estudios de 21 países sobre datos individuales de 52.705 mujeres con cáncer de mama y más de 100.000 controles encontró que la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres que usaban terapia hormonal de reemplazo en ese momento o lo habían abandonado hasta 4 años antes se incrementó en 1.023 por cada año de uso y el riesgo relativo fue de 1.35 en mujeres que lo usaron más de 5 años; dicho efecto desaparecía tras 5 años de abandonar el tratamiento.⁽⁵⁸⁾

Posteriormente, el programa hormonal del “Women’s Health Initiative Study”, desarrollado por el Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU. desarrolló desde 1993 a 1998 un ensayo en el que mujeres entre 50 a 79 años de edad fueron aleatorizadas en tres brazos: un grupo de 8.102 mujeres con placebo, un grupo de 8.506 pacientes con THS a base de estrógenos conjugados equinos en combinación con progesterona sintética (terapia combinada) en mujeres no histerectomizadas para disminuir los efectos del desbalance hormonal en el endometrio, y un tercer grupo de 10.739 mujeres histerectomizadas que no precisaban progestágenos y recibieron sólo estrógenos (monoterapia).

El estudio combinado fue interrumpido en 2002 tras 5 años de seguimiento cuando los investigadores descubrieron preliminarmente que, aunque se apreció un descenso en las fracturas de cadera, hubo un aumento en complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares derivadas del tratamiento hormonal pero, sobre todo, un aumento del 24% de riesgo de cáncer de mama (245 vs. 185 casos), y que dichos tumores además eran un poco mayores en tamaño, fueron diagnosticados en estadios más avanzados y con un 25,4% de ganglios linfáticos afectados entre las mujeres que usaban la terapia combinada en relación con las que tomaron el placebo. No se apreciaron diferencias en la incidencia entre el cáncer de mama in situ para el grupo tratado con THS vs. el grupo placebo, pero para el cáncer de mama invasivo el aumento apareció a partir de los 4 primeros años de tratamiento con 3,8 casos por cada 1.000 mujeres-año en el grupo tratado frente a 3 casos por 1.000 mujeres-año en el grupo placebo, con un incremento de

RR: 1,26 (95% IC= 1,00-1,59). Un análisis más detallado del riesgo de cáncer de mama posterior a la fase de intervención del ensayo en el brazo de terapia combinada detectó un rápido descenso en la incidencia del mismo tras la interrupción de su uso.

Similar a la terapia combinada, la monoterapia (estrógenos sólo) hubo de ser interrumpida en 2004 por un ligero aumento en la incidencia de ictus, y, sin embargo, tras 7 años de seguimiento, se comprobó que la incidencia de cáncer de mama no solo no aumentó sino que disminuyó ligeramente con respecto al grupo placebo; además provocó un aumento menor de la densidad mamográfica y no aumentó la tasa de mamografías anormales, al contrario de la que sucedía con la terapia combinada. La publicación de dicho artículo redujo el uso de de THS en casi un 30 %.⁽⁵⁹⁾

Otro estudio, elaborado en UK por el grupo de “Million Women Study” sobre más de un millón de mujeres entre 50-64 años invitadas por el Programa de Screening del Sistema Nacional de Salud desde 1996 a 2001 detectó un riesgo relativo de 1.66 entre las usuarias de terapia hormonal de reemplazo con respecto a las que no habían usado dicho tratamiento y aumentaba tanto en monoterapia (5 casos adicionales por 1000 tras 10 años de uso) como en terapia combinada (19 casos adicionales), y estimaba que el uso de dicha terapia habría podido provocar cerca de 20.000 casos en una década en Reino Unido.⁽⁶⁰⁾

En general, por tanto, parece haber evidencia de la relación de la terapia hormonal de reemplazo y el cáncer de mama salvo el estudio citado en monoterapia; a corto plazo, menos de tres años, no parece aumentar dicho riesgo aunque dificulta el seguimiento mamográfico; parece que el inicio de dicha terapia cinco años tras el inicio de la menopausia conlleva menos aumento, y aun no hay datos fidedignos para ver el pronóstico de los cánceres de mama en relación con dicha terapia.

I.2.10.2.2. ANTICONCEPTIVOS ORALES (AO)

El riesgo de cáncer de mama entre usuarias de anticonceptivos es un tema de controvertido. En 17 de 18 estudios de casos-controles y en 5 de cohortes analizados y publicados en 1992 por el Grupo Científico de la OMS no se encontraron cambios importantes en el riesgo de cáncer de mama para sus usuarias. Con respecto a la edad, muchos estudios de casos control han demostrado que el uso de AO en las fases media y final de la vida reproductiva no aumentan el riesgo de cáncer de mama; sin embargo, cuando el mismo es diagnosticado en mujeres jóvenes menores de 35 años, o el inicio del uso es anterior a los 25 años de edad sí parece haber relación directa.⁽⁶¹⁾

En 1996, en el estudio antes citado de The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer se concluyó que las usuarias de contracepción oral en el momento del estudio están en un riesgo relativamente más alta de cáncer de mama (1.24),

y cuando se suspendía el uso de la misma el RR descendió a 1.16 a los 4 años y desaparece a los 10 años de su abandono, independientemente de la duración de su uso; además dicho riesgo era mayor para mujeres que habían comenzado a tomar la píldora antes de los 20 años, pero dicho riesgo se neutralizaba a los 5 años de su abandono.⁽⁵⁸⁾

En un estudio publicado en 1997 por el Nurse's Health Study sobre más de 1.5 millones de mujeres durante un período de seguimiento de 16 años en mujeres mayores de 40 años que habían usado AO durante un largo plazo o antes de un primer embarazo a término no se halló ninguna asociación con el riesgo de cáncer de mama.⁽⁶²⁾

En 2002 Marchbanks et al. publicaron en The New England Journal of Medicine los resultados del Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (Women's CARE), un estudio realizado sobre 4.575 mujeres con cáncer de mama y 4.682 controles entre 35 y 64 años de edad, donde reflejan que el riesgo relativo para usuarias actuales era del 1.0, y del 0.9 para las que lo habían usado previamente; además no se encontró aumento del riesgo en relación con dosis, duración, raza, edad de inicio ni historia familiar de cáncer de mama.⁽⁶³⁾

El estudio sobre contraceptivos de Oxford Family Planning Association, que incluye 17.032 mujeres en edades de 25 a 39 años de edad, reclutadas entre 1968 a 1974 y seguidas hasta 2004, tampoco encontró diferencias significativas entre las que usaron AO y las que no.⁽⁶⁴⁾

En Junio de 2005, un panel de 21 expertos de 8 países convocados por la International Agency of Research on Cancer, tras analizar los datos disponibles (60 estudios de casos-control de más de 60.000 mujeres), acordó comunicar que los anticonceptivos orales combinados de estrógenos+progesterona pueden modificar ligeramente el riesgo de cáncer de mama, aunque a mayoría de dichos datos eran referidos a preparados más antiguos de altas dosis hormonales, y que dicho incremento desaparece a los 10 años de su suspensión.⁽⁶⁵⁾

Un metaanálisis de 2006 de 34 estudios de caso-control publicados desde 1980 concluye que el uso de anticonceptivos orales está asociado a incremento del riesgo de cáncer de mama premenopáusico tanto en nulíparas como multíparas, especialmente con el uso antes del primer embarazo a término en mujeres multíparas.⁽⁶⁶⁾

Por último, un estudio realizado en Finlandia sobre más de 17.000 usuarias de dispositivos de liberación de progestágenos intrauterino (Mirena[®]) no demostró asociación con incremento de riesgo de cáncer de mama.⁽⁶⁷⁾

No obstante el mínimo aumento de riesgo descrito en algunos estudios, es preciso tener en cuenta los efectos beneficiosos de los AO (anticoncepción en sí misma, regulación del ciclo menstrual, protección frente a la anemia, osteoporosis, dismenorrea,

tensión premenstrual, cáncer de ovario, endometrio, artritis reumatoide...), los cuales pueden exceder cualquier posible riesgo.

I.2.11 ANTECEDENTES FAMILIARES Y GENÉTICOS

Los primeros estudios epidemiológicos para determinar la influencia familiar del cáncer de mama se hicieron entre mujeres afectas y un grupo control sin antecedentes familiares, pudiéndose demostrar la presencia de mayores tasas de incidencia entre las mujeres que sí referían casos en sus familiares; se demostró así que el riesgo de padecer la enfermedad entre mujeres cuya madre o hermana lo padecen es dos o tres veces al de la población general, y si ambas estaban afectas, el riesgo aumentaba hasta 6.5 veces.

En un estudio de 1985 sobre 700 hermanas de pacientes de cáncer de mama, se establecieron tres grupos: un primer grupo en las que la madre también estaba afectada, otro en el que la hermana era la que estaba afecta y otro en el que había afectación de un familiar de segundo grado; se estimó que la probabilidad de una mujer de 30 años y hasta los 70 años de edad de contraer cáncer de mama era del 18% si dos hermanas lo padecían (28% si algún caso era bilateral), del 14% si es la madre y hermana (25% si algún caso bilateral), y similar a la población general si la afectación era de la hermana y un familiar de segundo grado; además las hermanas de las pacientes que eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico y tenían algún pariente con enfermedad bilateral presentaban un riesgo del 50% de cáncer de mama a lo largo de su vida.⁽⁶⁸⁾

En un análisis combinado de datos de más de 50.000 pacientes y 100.000 controles, se estimó que el riesgo de cáncer de mama para una mujer con un familiar de primer grado afecto se incrementó en 1.80 veces; con dos afectados el riesgo aumenta casi 3 veces; igualmente se puso de manifiesto que el riesgo de cáncer de mama antes de los 40 años se incrementó en 5.7 veces si el familiar tuvo cáncer de mama antes de los 40 años.⁽⁶⁹⁾

En general, más de un 80 % de los casos de cáncer de mama suceden en mujeres sin antecedentes familiares o de bajo riesgo, ocurren entre los 60-75 años y se supone que ocurren por mutaciones genéticas adquiridas a lo largo de la vida de la paciente; desde un punto de vista genético los casos esporádicos no muestran un patrón hereditario definido, incluso si existe más de un familiar afectado.

Aproximadamente un 10-15 % del cáncer de mama es familiar (fig.18), entendiendo éste cuando existe afectación de una paciente con dos o más familiares de 1º y 2º grado con cáncer de mama, con edad de inicio variable (55-70 años), y suceden en familias que se consideran de riesgo moderado-alto donde no se cumplen los criterios de cáncer hereditario, constituyéndose una entidad conocida como “agregación familiar”; no existe un

patrón hereditario definido, pero sí un agrupamiento de casos multifactorial (genético y ambiental). En este subgrupo se incluirían familias que, por ejemplo, presentan 2 casos de cáncer de mama con edades de diagnóstico por encima de lo que se atribuye al cáncer hereditario, o familias con 2 casos donde “salta” una generación entre ambas. En estas familias el manejo es mucho más problemático, ya que no se les puede dar una valoración de riesgo tan fiable como en el caso del cáncer hereditario, no se dispone de test genético que ofrecerles ni tampoco se sabe hasta dónde llegar en las recomendaciones sobre el manejo de ese riesgo aumentado de cáncer de mama. ⁽⁷⁰⁾

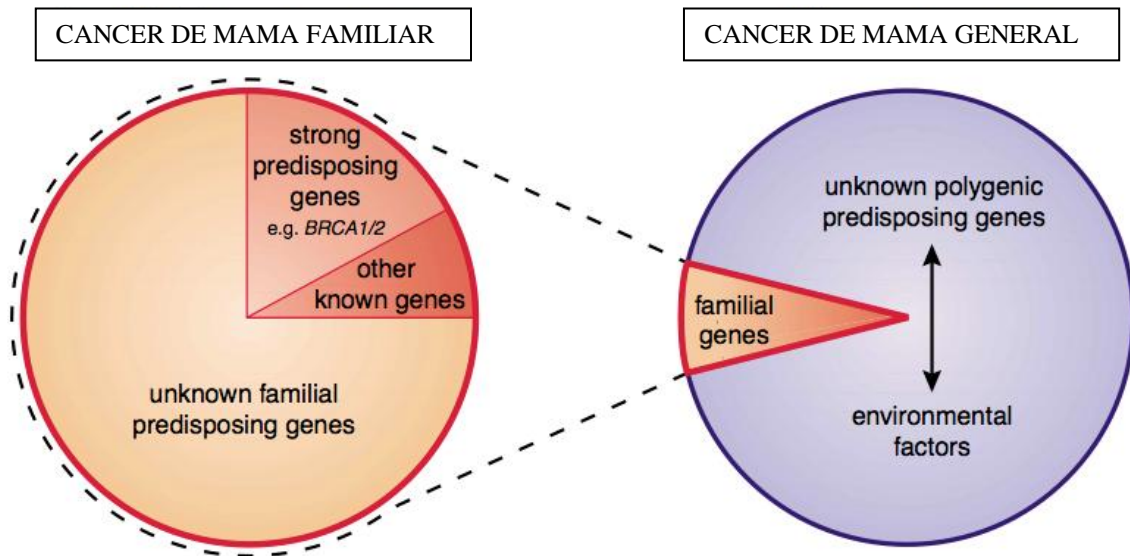


Figura 18. Cáncer de mama hereditario

Por último, solo un 5% del cáncer de mama se considera hereditario, con inicio precoz de la enfermedad antes de los 50 años, existiendo un patrón de herencia definido autosómico dominante; los sujetos afectados en cada generación siempre son del mismo lado de la familia (materno o paterno), con un 50% de susceptibilidad individual de heredar la alteración genética y además pueden presentar cánceres múltiples primarios, cáncer de mama bilateral o cáncer de ovario, presencia de otros cánceres poco frecuentes y presentación en edades más tempranas.

Aproximadamente el 30 % de las neoplasias de mama y ovario hereditarias se deben a mutaciones en genes de alta susceptibilidad como BRCA 1 y BRCA 2 (cáncer de mama-ovario hereditario); un 5% son debidos a genes implicados en síndromes como el Síndrome de Cowden, Sd de Li-Fraumeni, Ataxia Telangiectasia, y otros como síndrome de Bloom, Síndrome de Peutz-Jeghers y Síndrome de Werner; y el 65% restante se debe a genes de baja penetrancia de los que se cree que podría haber hasta unos 200 genes implicados.

Los síndromes hereditarios más importantes en cáncer de mama son:

- Cáncer de mama-ovario hereditario: genes implicados: BRCA1 y BRCA2.
- Síndrome de Li-Fraumeni: el gen implicado es el p53, localizado en el cromosoma 17p13.1. Se hereda de forma autosómica dominante con alta penetrancia. Incluye la asociación de tumores de mama, sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, tumores cerebrales, leucemia y carcinoma suprarrenal.
- Síndrome de Cowden: el gen implicado PTEN. Es también llamado síndrome de múltiples hamartomas que incluyen piel, cavidad oral, tumores benignos y malignos de tiroides y cáncer de mama.
- Ataxia-telangiectasia: gen implicado ATM. Estudios de familias con ataxia-telangiectasia sugieren que las mujeres heterocigóticas tienen un incremento de riesgo de cáncer de mama comparadas con las no portadoras.

De todos ellos el más importante, con diferencia, es debido a la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2.

El gen BRCA1 ("*breast cancer 1*") fue clonado por primera vez en 1994; se halla en el cromosoma 17 y parece ser el responsable del 45% de familias con múltiples casos de cáncer de mama, y más del 90% de los de mama y ovario, y sus mutaciones, tres veces más frecuentes que las del gen BRCA2 se han identificado en el 20% de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama y en el 80% de las de mama y ovario; la presencia de dicha mutación origina entre el 60-80 % de probabilidad de desarrollar cáncer de mama y 40-60% de ovario (fig. 19), aunque también están asociados a cánceres de próstata y colon (Tabla 12). Desde su aislamiento se han descrito más de 1.600 variaciones en su secuencia de las cuales inicialmente 8 estaban relacionadas con la enfermedad aunque posteriormente se ha ido ampliando dicho número.

Sus mutaciones provocan cáncer de mama con frecuencia altamente proliferativos, pobremente diferenciados, negativos para receptores de estrógenos y progesterona (en mayor proporción que las portadoras de mutación BRCA2 o esporádicos), solo el 3% son HER2/neu positivos (lo que reduce la posibilidad de tratamiento con anticuerpos), p53 positivos y con menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia que las no portadoras (Tabla 11).

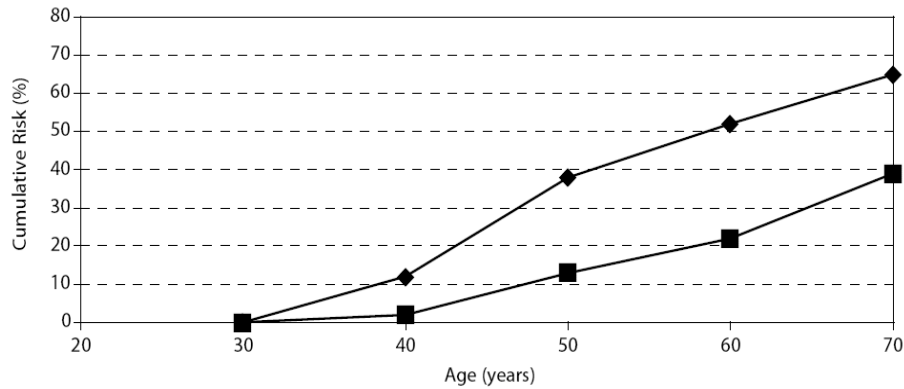


Figura 19. Riesgo acumulado de cáncer de mama (▲) y ovario (■) en portadora de BRCA1

El gen BRCA 2 fue aislado un año después; está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 y sus mutaciones son responsables del 35% de los casos de cáncer de mama hereditarios, además de estar asociado a cáncer de mama en varones, cáncer de próstata y páncreas; el riesgo de cáncer de mama para portadoras de estas mutaciones se estima en entre un 60 y 85 %, y un 10-20% de ovario (fig.20); al igual que el anterior se ha descrito mayor presencia de dichas mutaciones en población judía Ashkenazi y en Islandia.

En general las pacientes con cáncer de mama asociado a BRCA2 tienen un pronóstico similar cuando se las compara con las pacientes que sufren un cáncer de mama esporádico. Tienden a ser, con mayor frecuencia, ER positivos y no se ha descrito para este grupo un fenotipo característico.

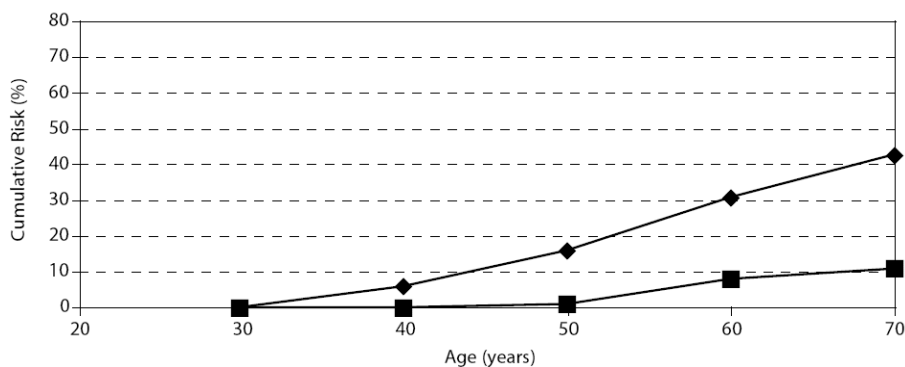


Figura 20. Riesgo acumulado de cáncer de mama (▲) y ovario (■) en portadora de mutación BRCA 2

Tabla 11. Características histopatológicas y moleculares de las neoplasias de mama asociadas a BRCA ⁽⁷¹⁾

| | BRCA1 | BRCA2 |
|--------------------------|---------------------------------------|--|
| Morfología | Ductal (75%) Medular atípico (10%) | Ductal (75%) Medula atípico (<5%) Lobulillar más frecuente que BRCA1 |
| Carcinoma in situ | Raro | Común |
| Grado | Alto: 75% | Medio: 45%, Alto: 45% |
| ER | Negativos (75%) | Positivos (75%) |
| PR | Negativos (75%) | Positivos (75%) |
| C-erb-B2 | Negativos (95%) | Negativos (95%) |
| P53 | Positivo (50%) | Positivo (40%) |
| Ciclina D1 | Negativo (90%) | Positivo (60%) |
| Ciclina E | Positivo (50%) | Negativo (65%) |
| Citoqueratina 5/6 | Positivo (45%) | Negativo (90%) |

Tabla 12. Estimación del riesgo de neoplasias en portadoras de mutaciones BRCA ⁽⁷¹⁾

| | BRCA 1 | BRCA 2 |
|---------------------------|-----------------|--------------------|
| Ca mama | 46-85% | 23-85% |
| Ca ovario | 16-63% | 9-27% |
| Ca mama en varón | 1,9-3,6% | 3,5-6,2% |
| Segundo ca de mama | 34-47% | 41-61% |
| Ca próstata | 1,5-10,8% | 5-7 % |
| Ca páncreas | 1,9-5,3% | 1,5-2% |
| Otros tumores | Colon, gástrico | Gástrico, melanoma |

El metaanálisis estudio publicado por Antoniou (2003) sobre cáncer hereditario, que integra datos de 22 estudios disponibles, la mayoría realizados en EEUU, Europa o Canadá, sobre 6.965 mujeres con cáncer de mama, 176 varones con cáncer de mama y 998 con cáncer de ovario, entre las que se había diagnosticado 289 casos de mutaciones de BRCA 1 y 221 de BRCA2 indica que riesgo acumulado de cáncer de mama es del 65% y del 39% de cáncer de mama en mutaciones BRCA1 y del 45 % y 11% en BRCA2; además el riesgo relativo de cáncer de mama decrece con la edad en BRCA1 pero no en BRCA2. ⁽⁷²⁾(Tabla 13)

Tabla 13. Estimación de riesgo relativo de ca. de mama y ovario por edad y mutación ⁽⁶⁴⁾

| GRUPO DE EDAD | CÁNCER DE | CÁNCER DE | CANCER DE | CANCER DE OVARIO |
|---------------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| | MAMA | OVARIO | MAMA | |
| | BRCA1 | | BRCA2 | |
| 20–29 años | 17 | 1.0 | 19 | 1.0 |
| 30–39 años | 33 | 49 | 16 | 1.0 |
| 40–49 años | 32 | 68 | 9.9 | 6.3 |
| 50–59 años | 18 | 31 | 12 | 19 |
| 60–69 años | 14 | 50 | 11 | 8.4 |

Ambos genes codifican una fosfoproteína que no solo es indispensable en los mecanismos de reparación a daños sobre la hebra de ADN sino que forma parte de un complejo multiproteico que protege al mismo frente a daños originados por los productos tóxicos del metabolismo de los estrógenos.

Aproximadamente, entre 1/800 y 1/2.500 de las mujeres puede tener una mutación en los genes que predisponen al cáncer de mama. Además se estima que una de cada 650 a 1.150 mujeres de la población general, en los distintos países, son portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2. En nuestro país, aunque no disponemos de datos sobre prevalencia, se puede estimar que una de cada 500 mujeres puede ser portadora de alteración en alguno de los dos genes, teniendo en cuenta que solo el 25% de las familias con cáncer de mama y ovario de alto riesgo, son portadoras de mutación.

Es importante disponer de buenos modelos de predicción de la probabilidad de encontrar una mutación BRCA para conseguir estrategias de cribado clínicamente adecuadas y más coste-efectivas. Si se realizan las pruebas en quienes tienen una alta probabilidad de tener una mutación, el coste por caso detectado disminuirá. Además, si esos modelos tuvieran buena especificidad se evitarían pruebas y angustias innecesarias a muchas personas que no tienen mutación, y para no perder detección de casos de portadoras de mutaciones es importante que esos modelos tengan una alta sensibilidad. Estos modelos son útiles para identificar individuos con alto riesgo y pueden ser de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas en consejo genético. Se basan en el cálculo del riesgo absoluto de padecer cáncer o de la probabilidad de ser portadora de una mutación en alguno de los genes BRCA; dentro del primer grupo estarían los modelos de Gail, de Claus, Tyrer y otros, y en el segundo grupo, de más amplia utilización, como un método para

estimar el riesgo individual de cáncer de mama de una mujer teniendo en cuenta la edad actual, de la menarquía, edad del primer embarazo, número de biopsias previas y número de familiares de primer grado con cáncer de mama, añadiendo posteriormente la presencia de atipias y de la raza de la paciente; dicho riesgo individual aparece comparado con el riesgo de una mujer de la misma edad y con media de factores de riesgo; aunque parece infraestimar dicho riesgo por lo que precisa actualizaciones y calibraciones periódicas y presenta limitaciones es una herramienta fácil y rápida de usar. ^{(73) (74)}

La sensibilidad de este modelo oscila entre el 44% para las pacientes catalogadas de alto riesgo y el 28% para las de bajo riesgo; su especificidad oscila entre 66 a 88 %, también baja. ⁽⁷⁵⁾

El modelo BRCAPRO (Parmigiani 1998), desarrollado en la Universidad de Texas utiliza un modelo estadístico que incorpora seis modelos predictivos para calcular la probabilidad de una mujer de tener una mutación BRCA1, BRCA2, ambas o ninguna de ellas, usando información relativa a la historia personal de cáncer de la mujer y de la historia de cáncer de mama y ovario entre familiares de primero y segundo grado; dicho test presenta una sensibilidad del 85%, esto es, que se le escaparían en torno al 15% de las mutaciones, por lo que considera que es una herramienta útil para el consejo genético en mujeres que quieran saber su probabilidad de ser portadoras de una mutación BRCA1 o BRCA2. ⁽⁷⁶⁾

Para diagnosticar de una forma precisa los cánceres hereditarios se dispone de una serie de herramientas que constituyen el llamado Diagnóstico Molecular Genético, que se basa en la denominada PCR o reacción en cadena de la polimerasa, que son técnicas que chequean la presencia de los genes implicados en el cáncer de mama y cuya secuencia conocemos.

Pero tanto el cáncer hereditario de mama se considera enfermedades con heterogeneidad genética y alélica, lo que quiere decir que:

- a) no sólo se producen por estos genes más frecuentes mencionados sino también por otros;
- b) en cada gen la variedad de mutaciones hallada, que causa la misma enfermedad es muy grande, y
- c) mutaciones que en un individuo producen un tipo de cáncer (por ejemplo mama), en otro de la misma familia dan otro (por ejemplo ovario).

Sin embargo, una vez que una mutación ha sido identificada en una persona concreta, la realización de los test siguientes en sus familiares es muy sencilla, dado que sólo se debe centrar el estudio en la búsqueda de esa mutación genética concreta. De ahí que la evaluación del tema coste-beneficio no haya de hacerse de una forma singular (cada paciente), sino múltiple o familiar. ⁽⁷⁷⁾

Los criterios para derivar a consulta de Consejo Genético podrían ser los siguientes, que son los recomendados actualmente por diversas asociaciones profesionales:

- Un caso de cáncer de mama menor o igual a 40 años (que se discute se pueda bajar a 30 años).
- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en la misma mujer.
- Dos o más casos de cáncer de mama en la familia, emparentados de primer grado, uno de los cuales es menor de 50 años o es bilateral.
- Un caso de cáncer de mama menor de 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar de primer grado.
- Tres o más casos de cáncer de mama y ovario en la familia, en parientes de primer o segundo grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en la familia, en parientes de primer grado.
- Un caso de cáncer de mama en el varón y familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario.
- Cualquier caso de cáncer de mama en varones.
- Cualquier caso de cáncer de ovario en menores de 50 años.

Para estas mujeres con mutaciones existen diversas opciones para evitar la aparición del cáncer de mama o para su detección precoz. Una de ellas es el seguimiento vigilante, por medio de pruebas como la mamografía, que detecta una parte de esos cánceres, y que distintas asociaciones científicas recomiendan sea combinada con otras pruebas, como las ecografías y la resonancia magnética.

En cuanto a la quimioprolifaxis preventiva, no hay evidencia de buena calidad acerca de la efectividad y seguridad del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA y por ello no hay evidencia como para recomendarla.

La mastectomía disminuye de manera importante el riesgo de tener un cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA, pero no hace que ese riesgo desaparezca totalmente. No hay pruebas para afirmar o rechazar que la mastectomía tenga un efecto positivo en la reducción de mortalidad, general o específica por cáncer de mama, en estas mujeres.

En cuanto a la ooforectomía, se encuentra una reducción relevante del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación sometidas a ooforectomía bilateral; incluso en mujeres con cáncer de mama previo, disminuía la aparición de cáncer de mama contralateral.

Y en cuanto al coste necesario para detectar estas mujeres con mutación, se ha calculado el coste de cada test molecular realizado, teniendo en cuenta que se ha de realizar en todas las mujeres que presentan las Indicaciones citadas. El coste calculado ha

sido de unos 750 € por cada estudio completo de una paciente. En el caso del estudio de un familiar, el coste no parece superar los 50 €.

I.2.12 FACTORES MEDIOAMBIENTALES

I.2.12.1 RADIACIONES IONIZANTES

Es la radiación de alta frecuencia que tiene energía suficiente para eliminar un electrón (ionizar) de un átomo o molécula. Los tipos de radiación ionizante incluyen los rayos Gamma, los rayos X, algunos rayos UV de alta energía y algunas partículas subatómicas tales como las partículas alfa y los protones.

La radiación no-ionizante es una radiación de baja frecuencia que no tiene suficiente energía para eliminar los electrones o causar daño directo al ADN. Los tipos de radiación no-ionizante incluyen los rayos ultravioleta de baja energía, la luz visible, rayos infrarrojos y ondas radiales. A excepción de los rayos ultravioleta, no se considera que estos tipos de radiación aumenten el riesgo de padecer cáncer.

Aun así, la mayoría de los científicos y agencias reguladoras acuerdan que hasta pequeñas dosis de radiación ionizante pueden aumentar el riesgo de padecer cáncer, aunque sea en una muy pequeña proporción. En general, el riesgo de padecer cáncer por exposición a la radiación aumenta según aumenta la dosis de la misma. Del mismo modo, cuanto más baja es la exposición, menor es el incremento en el riesgo. Sin embargo no existe un umbral debajo del cual se considere que la radiación ionizante es completamente segura.

Existen tres fuentes de radiación ionizante:

- **La radiación de fondo natural** proviene de los rayos cósmicos de nuestro sistema solar y de elementos radiactivos que están presentes normalmente en la tierra. Es el principal contribuyente a la exposición a la radiación en todo el mundo.
- **La radiación médica** es en forma de radiografías usadas para diagnosticar y otras pruebas, así como la radioterapia. La radioterapia implica dosis miles de veces más altas que las que se usan en las radiografías con fines diagnósticos.
- **La radiación sintética, no médica** puede provenir tanto de fuentes ocupacionales como de otras fuentes, y ocurre asimismo como resultado de las pruebas de armas nucleares realizadas en tierra que se llevaban a cabo antes de 1962.

Cualquier persona está expuesta a una media de 3 mSv (millisieverts, equivalente a miliGray) de dosis de radiación de fuentes naturales al año; la mayoría de dicha

radiación proviene del gas radón ; una radiografía simple de tórax expone a un paciente a cerca de 0.1 mSv, es decir, la dosis natural de de radiación de 10 días, y una mamografía a 0.4 mSv, es decir, la dosis natural esperada en aproximadamente 7 semanas.⁽⁷⁸⁾

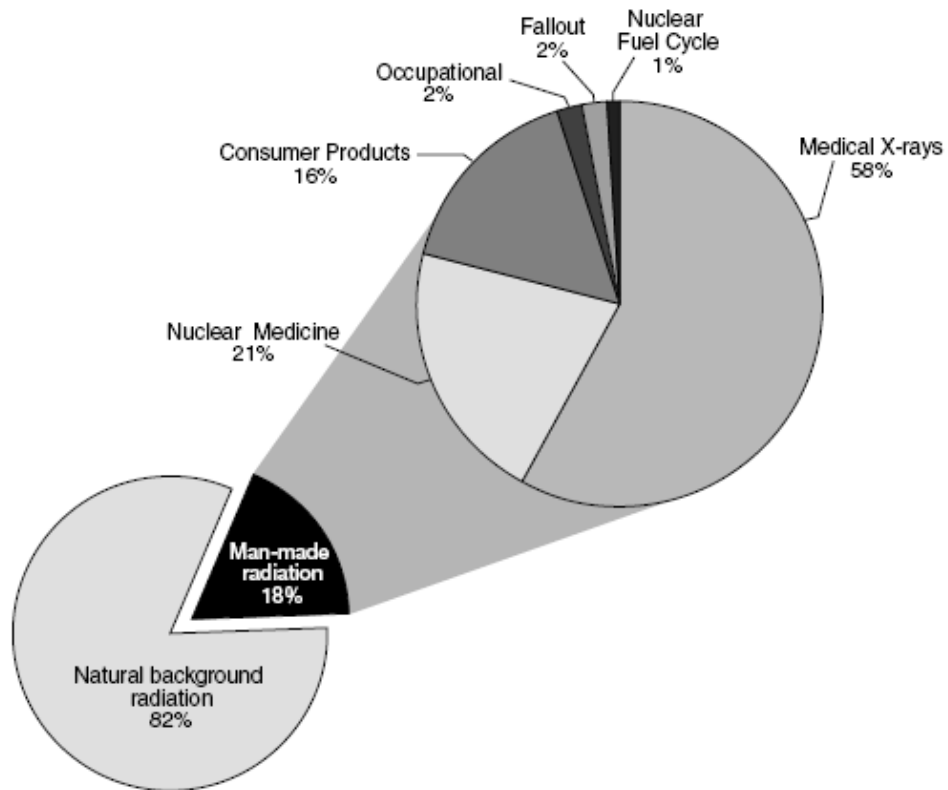


Figura 21. Fuentes de radiación humana⁽⁷⁹⁾

La glándula mamaria es muy sensible a la carcinogénesis mediada por radiación ionizante por dos mecanismos de acción:

- la acción directa de la radiación, que es consecuencia de ionizaciones, es decir, la formación en la molécula de ADN de átomos cargados eléctricamente, fenómeno dominante en radiaciones con alta transferencia de energía como las partículas alfa, beta y protones que inciden directamente sobre las mismas, y
- la acción indirecta, que es la interacción del haz de radiación con otros átomos y moléculas de la célula como el agua, que, al producir radicales libres difunden hasta la molécula de ADN y la dañan indirectamente.

Los sujetos expuestos a radiaciones ionizantes a una edad temprana como ocurre en el tratamiento de linfoma de Hodgkin, o supervivientes de bomba atómica o accidentes nucleares se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama; las edades más vulnerables parecen ser entre 10 y 14 años, pero dicho riesgo se aprecia en mujeres expuestas en edades tan tardías como hasta los 45 años (Tabla 14); exposiciones

posteriores no parecen conllevar aumento del riesgo; no parece, sin embargo existir riesgo derivado del uso de las pruebas de imagen (mamografía, radiografía o TAC), al menos en mujeres sin predisposición familiar.⁽⁸⁰⁾

Los equipos modernos de mamografía utilizan dosis muy bajas de radiación, generalmente de 0.1 a 0.2 rads por imagen; según la American Cancer Society si una mujer se somete a mamografías anuales desde los 40 a 90 años recibiría una dosis total de 20-40 rads. (1 rad=0,01 Gy)

Tabla 14. Riesgo de cáncer de mama inducido por radiación por cada 100 000 mujeres⁽⁸¹⁾

| Régimen de screening | Nº de exámenes | Nº de cánceres inducidos | Nº de muertes debidas a cánceres inducidos |
|--|----------------|--------------------------|--|
| Anual 40-49 años | 10 | 59.0 | 7.6 |
| Anual 50-59 años | 10 | 26.6 | 3.1 |
| Bienal 50-59 años | 5 | 13.9 | 1.6 |
| Anual 40-59 años | 20 | 85.2 | 10.6 |
| Anual 40-49 años, y bienal hasta 59 años | 15 | 72.6 | 9.2 |
| Anual 40-55 años, y bienal hasta 74 años | 25 | 86.4 | 10.6 |

I.2.12.2 XENOESTRÓGENOS

Una serie de compuestos químicos liberados en el medio ambiente conocidas como “xenoestrógenos” o “disruptores endocrinos”, liposolubles y con alta capacidad de acumularse en diferentes tejidos humanos han sido implicados en la génesis de algunas enfermedades como el cáncer de mama; bajo este epígrafe se incluyen sustancias con efecto estrogénico y antiestrogénico, y se utilizan en numerosos procesos industriales como plaguicidas, detergentes, componentes de plásticos, retardadores de llama y cosméticos.

Más de doscientas sustancias han sido identificadas como carcinogénicas en experimentos animales; los más conocidos son el DDT, que se ha relacionado con anomalías en el sistema reproductivo de trabajadores expuestos a este pesticida (prohibido en 1972 pero cuyos restos aún se encuentran en sangre y tejidos humanos), bifenilos policlorados y policromados, bisfenoles y ftalatos, este último de uso restringido recientemente, que han demostrado sus propiedades estrogénicas en estudios experimentales.⁽⁸²⁾

Aunque numerosos estudios han relacionado la exposiciones a estos compuestos, sobre todo de pesticidas organoclorados, con el mayor riesgo de cáncer de mama, la inconsistencia en dichos resultados sobre todo debido a sesgos metodológicos no ha conseguido probar dicha asociación.⁽⁸³⁾

La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria ha publicado recientemente sus conclusiones sobre bisfenol A (presente en botellas irrompibles, en latas de conserva y refrescos, selladores dentales, en ventanas, en discos CD, lentes, incluso en la tinta los recibos) en las que indica que este compuesto probablemente daña el hígado, el riñón y probablemente la glándula mamaria de roedores, pero que el riesgo para humanos de provocar enfermedades o cáncer es bajo dado que los niveles de exposición del producto también son bajos.⁽⁸⁴⁾

Tabla 15. Resumen factores de riesgo

| Riesgo relativo <2 | Riesgo relativo 2-4 | Riesgo relativo ≥4 |
|------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Menarquia temprana | Familiares de 1º grado con ca. de Mama | Mutación en BRCA 1 y 2 |
| Menopausia tardía | Primípara > de 35 años | Mut. otros genes de alta penetrancia |
| Nuliparidad | Hiperplasia sin atipia | Carcinoma Lobulillar in situ |
| Terapia hormonal | Mamas mamográficamente densas | Hiperplasia atípica de la mama |
| Alcohol | Variantes genes de alta penetrancia | Radiaciones ionizantes |
| Tabaco | | |
| Obesidad | | |
| Edad > 55 años | | |
| Variantes genes de susceptibilidad | | |

I.3.HISTOLOGÍA

Más del 95% de las enfermedades malignas de la mama proceden de los elementos epiteliales mamarios y son por lo tanto carcinomas; el término “carcinoma de mama” engloba un grupo de lesiones que difieren en cuanto a apariencia microscópica y comportamiento biológico. Los carcinomas invasivos de mama son un grupo de tumores epiteliales malignos caracterizados por la invasión de tejidos adyacentes y una marcada tendencia a metastatizar a distancia. La gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas y se cree que derivan de epitelio del parénquima mamario, particularmente de células epiteliales de la unidad ducto-lobulillar terminal. Existe una frecuencia ligeramente aumentada de cáncer de mama en la mama izquierda con un ratio de 1.07; entre el 40-50% de los mismos ocurren en el cuadrante superoexterno, decreciendo su frecuencia secuencialmente hacia otros cuadrantes como el central, superointerno, inferoexterno e inferointerno.

Tabla 16. Clasificación histológica de las neoplasias de mama (modificado de OMS 2012)⁽⁸⁵⁾

| | |
|--|--|
| 1.TUMORES EPITELIALES | Carcinoma secretor |
| 1.1 CARCINOMA INVASIVO | Carcinoma papilar invasivo |
| Carcinoma ductal invasivo no especificado (NOS) | Carcinoma oncocítico |
| Carcinoma pleomórfico | Carcinoma rico en lípidos |
| Carcinoma con c. osteoclasticas gigantes | Carcinoma rico en glucógeno |
| Carcinoma con c. coriocarcinomas | Carcinoma sebáceo |
| Carcinoma con características melanocíticas | |
| Carcinoma lobular invasivo | 1.2 CARCINOMA MIOEPITELIAL |
| Carcinoma lobular clásico | Carcinoma adenoide quístico |
| Carcinoma lobular sólido | 1.3 LESIONES PRECURSORAS |
| Carcinoma lobular alveolar | Carcinoma ductal in situ |
| Carcinoma lobular pleomórfico | Carcinoma lobular in situ |
| Carcinoma túbulo-lobulillar | Carcinoma lobular in situ clásico |
| Carcinoma lobular mixto | Carcinoma lobular in situ pleomórfico |
| Carcinoma tubular | 1.4 LESIONES PAPILARES |
| Carcinoma cribiforme | Papiloma intraductal con c. ductal in situ |
| Carcinoma con rasgos medulares | Papiloma intraductal con c. lobular in situ |
| Carcinoma medular | Carcinoma papilar intraductal |
| Carcinoma medular atípico | Carcinoma papilar intraquístico |
| Carcinoma ductal NOS con rasgos medulares | Carcinoma papilar sólido in situ |
| Carcinoma mucinoso | Carcinoma papilar sólido invasivo |
| Carcinoma con diferenciación apocrina | 2. TUMORES MESENQUIMALES |
| Carcinoma con células en anillo de sello | Liposarcoma |
| Carcinoma invasivo micropapilar | Angiosarcoma |
| Carcinoma metaplásico | Rabdomiosarcoma |
| Carcinoma adeno-escamoso de bajo grado | Leiomiomasarcoma |
| Carcinoma fibromatoso | 3. TUMORES FIBROEPITELIALES |
| Carcinoma de células escamosas | Tumor phyllodes maligno |
| Carcinoma metaplásico con dif. mesenquimal | 4. TUMORES DEL PEZÓN |
| Carcinoma metaplásico mixto | Enfermedad de Paget |
| Carcinoma de células fusiformes | 5. LINFOMA |
| Tumores neuroendocrinos | 6. LESIONES METASTASICAS |
| T. neuroendocrino bien diferenciado | 7.POR PRESENTACION CLINICA |
| T. neuroendocrino de células pequeñas | Carcinoma inflamatorio |
| Carcinoma con dif. neuroendocrina | Carcinoma bilateral de mama |

I.3.1 CARCINOMA DUCTAL INVASIVO “NOT OTHERWISE SPECIFIED” (NOS)

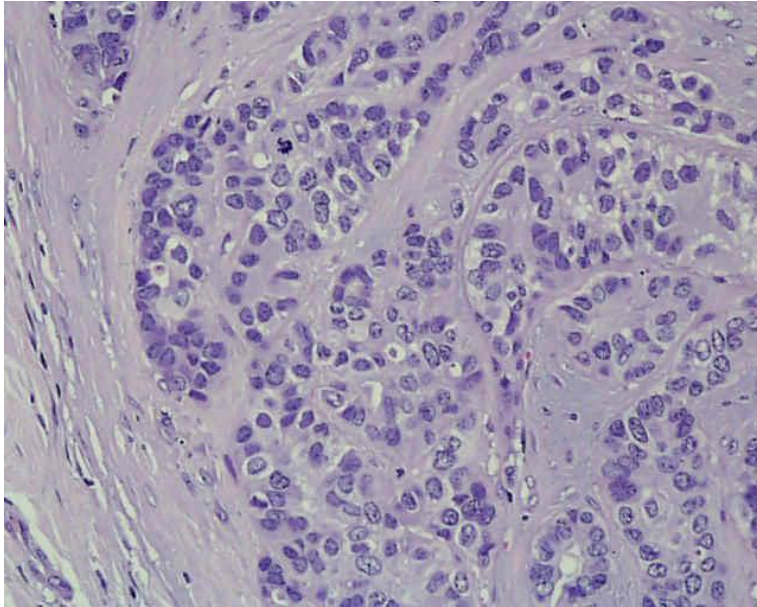


Figura 22. Imagen histológica de un carcinoma ductal infiltrante de mama

Es el tipo más frecuente de carcinoma infiltrante de mama; según datos de SEER sobre más de 275.000 casos entre 2005 y 2009 suponen aproximadamente el 75% de los carcinomas infiltrantes de mama.

Es un grupo más o menos heterogéneo de tumores que no muestran signos morfológicos de ningún tipo como para englobarlos en un subgrupo diferenciado; además el diagnóstico está basado en la exclusión de otros tipos específicos.

Descrito ya en tiempos de Hipócrates, cuyo aspecto de tumores central con proyecciones circundantes sugirió las palabras de cáncer y carcinoma (“similar al cangrejo”), ha sido denominado de muchas formas incluyendo carcinoma escirro o simple; el término “carcinoma ductal infiltrante” es usado por el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de EE.UU. y era usada en la clasificación de la OMS anterior a 2003; este nombre perpetúa el concepto tradicional de que estos tumores derivan exclusivamente del epitelio ductal en distinción de los carcinomas lobulares.

El carcinoma ductal NOS, como todas las otras formas de carcinoma de mama, es raro por debajo de los 40 años de edad pero la proporción de tumores clasificados como tal en mujeres jóvenes es en general similares a las de pacientes más añosas. No se reconocen diferencias en la frecuencia del tipo de cáncer de mama y la proporción de cáncer ductal NOS relacionados con la mayoría de los factores de riesgo conocidos incluyendo los geográficos, culturales, estilo de vida y reproductivos; sin embargo, los carcinomas desarrollados a partir de diagnósticos de lesiones tales como hiperplasia ductal atípica o neoplasia lobular in situ se reconocen estar asociados con un riesgo aumentado de desarrollar carcinomas específicos, fundamentalmente de tipo tubular y lobular clásico.

Los casos de cáncer de mama familiar asociados a mutaciones del gen BRCA1 son usualmente del tipo ductal NOS pero con características similares al carcinoma medular (índice mitótico elevado, márgenes expansivos y mayor infiltrado linfoide que en los casos esporádicos); los tumores asociados a mutaciones BRCA2 son más frecuentemente del tipo ductal NOS aunque algunos autores han informado de una más alta incidencia de carcinomas lobulares clásicos y de tipo pleomórfico y carcinomas tubulares, hecho no confirmado en otros estudios.

Macroscópicamente, en la mayoría de las ocasiones estos tumores se presentan como masas estrelladas o espiculadas, de márgenes pobremente definidos, de consistencia dura debida a la reacción desmoplásica provocada por las células infiltrantes; su superficie de corte es usualmente blancogrisácea con líneas amarillentas, con áreas de necrosis o hemorragia frecuentes, provocando una sensación clásicamente arenosa o de fruto verde.

Los hallazgos microscópicos pueden variar considerablemente entre casos; las células tumorales pueden crecer en cordones o trabéculas, de forma difusa, nidos bien formados, hileras o células individuales; la diferenciación glandular o tubular puede ser extensa, focal o inexistente. Las células tumorales pueden variar en tamaño y forma, pero, por definición, son de mayor tamaño y significativamente más pleomórficas que el epitelio normal, cuyo citoplasma es a menudo abundante y eosinófilo, con diversa actividad mitótica; la cantidad de estroma es también variable, formado por fibroblastos y miofibroblastos, pudiendo apreciarse calcificaciones en aproximadamente la mitad de los casos; en cerca del 80% de los casos se aprecian focos asociados de carcinoma ductal in situ con frecuencia de tipo comedo de alto grado, aunque pueden estar presentes todos los subtipos.

Los tumores ductales invasivos de la mama forman el grueso de los cánceres de mama (50-80%) y sus características pronósticas y de manejo son similares o ligeramente peores con una supervivencia de 35-50% a los 10 años comparados con el cáncer de mama en general, con alrededor del 55% de supervivencia a los 10 años; aproximadamente el 70-80% de los ductales NOS son positivos a ER y entre el 15 al 30% de los casos c-ErbB2 positivo.

Para que un tumor sea tipificado como ductal NOS, debe presentar un patrón no especializado de más del 50% de su masa valorada a través del examen de secciones representativas; si el patrón NOS compromete entre el 10% al 49% del tumor, el resto se reconoce como de un tipo especial, incluyéndose entonces en el grupo de carcinomas mixtos: mixto ductal-tipo especial o mixto ducto-lobulillar.

I.3.1.1 Carcinoma Pleomórfico

La OMS definió en el año 2000 esta rara variante del carcinoma ductal infiltrante que se caracteriza por una proliferación de células pleomórficas y células gigantes multinucleadas que comprenden más de la mitad de las células tumorales sobre un fondo de adenocarcinoma o adenocarcinoma con diferenciación escamosa o fusocelular; la mayoría de los casos se consideran en lo más evolucionado de los carcinomas ductales de grado III.

Se aprecia afectación ganglionar en casi el 50% de los casos, y más del 75% son triple negativo (hasta el 90% de ER y PR negativos); aunque se ha definido como un tumor de mal pronóstico, no todos los tumores de esta extirpe tienen un comportamiento negativo.⁽⁸⁶⁾

I.3.1.2 Carcinoma de células gigantes osteoclasticas

Constituyen entre el 0.5-1 % de los tumores mamarios, habiéndose descrito unos 200 casos en la literatura; generalmente se trata de carcinoma ductal infiltrante bien o moderadamente diferenciados, en cuyo estroma se aprecian este tipo de células; presentan positividad frecuente para mutación del gen p53, un tercio de estos casos se presentan con metástasis axilares, siendo la supervivencia similar a la de los pacientes con carcinomas infiltrantes ordinarios.⁽⁸⁷⁾

I.3.1.3 Carcinoma con rasgos coriocarcinomasos

Aunque los tumores mamarios pueden expresar β HCG por métodos inmunohistoquímicos en hasta el 33% de los casos, raramente se aprecia el carcinoma con rasgos coriocarcinomasos, que expresan dicha hormona en mucho mayor proporción (hasta el 60%); descrito en 1981, se trata de carcinomas ductales infiltrantes usualmente moderada o pobremente diferenciados que muestran áreas pleomórficas de gran tamaño, con células de contorno ovalado con núcleos prominentes y en ocasiones aparecen células multinucleadas gigantes; se trata de tumores que usualmente se presentan con metástasis linfáticas o a distancia y tiene pobre supervivencia.⁽⁸⁸⁾

I.3.1.4 Carcinoma con rasgos melanocíticos

La existencia de melanina en tumores mamarios no necesariamente significa una diferenciación de las células tumorales hacia melanocitos, ya que la extensión de un tumor hacia la piel provoca la presencia de células pigmentarias en el mismo; así, la mayoría de los tumores melánicos de la mama son metástasis de melanomas extramamarios.

I.3.2 CARCINOMA LOBULAR INVASIVO

Este tipo de tumores se compone de células no cohesionadas individualmente dispersas u ordenadas en un patrón de “fila india” sobre un estroma fibroso. (fig. 23)

Representan entre el 0.7 hasta el 15% de tumores infiltrantes de la mama; durante los últimos 20 años se ha registrado un incremento continuo de su incidencia en mujeres mayores de 50 años, lo que podría ser atribuible al incremento en la terapia hormonal sustitutiva; la edad de presentación de estos tumores oscila entre 45 a 57 años, con una media de 1-3 años mayor que las pacientes con carcinoma ductal infiltrante.⁽⁸⁹⁾

La mayoría de estos tumores se presentan como una masa palpable que afecta a cualquier zona de la mama aunque afectan a los cuadrantes centrales con más frecuencia que los ductales. Hasta el 31% de los casos es multicéntrico, bilateral desde el 4 al 28% de los casos y entre el 9 al 14% de contralateralidad.

Los tumores lobulares infiltrantes frecuentemente se presentan como un tumor irregular y pobremente delimitados que puede ser difícil de definir macroscópicamente debido al patrón difuso del infiltrado celular.

El patrón clásico del carcinoma lobulillar lo constituyen células pequeñas con un ribete citoplasmático, núcleo ovalado y ocasionalmente lumen intracitoplasmático, que proliferan aparentemente individuales sin cohesión y dispersas a través del tejido conectivo o se agrupan en cordones en clásico patrón de fila india.

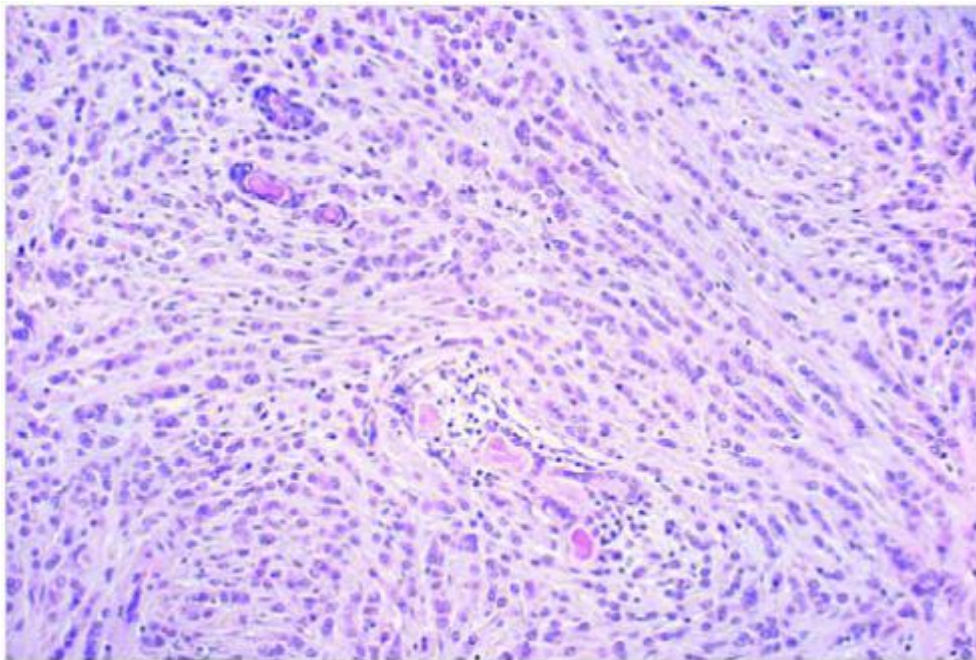


Figura 23. Imagen histológica de un carcinoma lobular

Además de esta forma común, se han descrito otros tipos de carcinoma lobulillar infiltrante:

- el patrón *sólido* se caracteriza por nidos cohesivos, empaquetados de pequeñas células uniformes o trabéculas separadas por una cantidad mínima de estroma con

- finos canales vasculares; las células carecen de cohesión y a menudo son pleomórficas y tienen una más alta frecuencia de mitosis que el tipo clásico;
- el patrón *alveolar*, en el que las células tumorales forman nidos redondos de unas 20 células o más separados por escaso tejido conectivo;
 - el patrón *túbulo-lobular*, en el que las células se disponen formando microtúbulos además del patrón de crecimiento de los lobulares clásicos ya descrito. Actualmente muchos autores los consideran variantes de carcinoma ductal, dada la positividad para cadherina E, tanto en el componente tubular como en el de tipo lobulillar;
 - el *carcinoma lobular pleomórfico*, que conserva el patrón de crecimiento del carcinoma lobular pero exhibe un mayor grado de atipia celular y pleomorfismo, pudiendo mostrar diferenciación apocrina o histiocitoide;
 - y el patrón mixto, en que se aprecian rasgos de dos o más subtipos tumorales.

Las pacientes con carcinoma lobulillar que presentan la variante túbulo-lobular son las que presentan mejor pronóstico, y el subtipo clásico a su vez, mejor que el patrón sólido y alveolar, siendo el pleomórfico el de peor supervivencia.

Aproximadamente entre el 70-95% de carcinomas lobulares son positivos a ER, algo mayor que la observada en tumores ductales; la positividad a PR es del 60-70% y se han descrito muy frecuentemente mutaciones en el gen que expresan E-cadherina, cuyo estudio inmunohistoquímico muestra pérdida completa de la expresión de esta glucoproteína en el 80-100% de los carcinomas lobulillares; el índice de proliferación es en general menor y la sobreexpresión de c-ErbB2 (generalmente en la variante pleomórfica) es menor que en el carcinoma ductal.

I.3.3 CARCINOMA TUBULAR

Es un tipo poco común de carcinoma de mama bien diferenciado, compuesto de distintas estructuras tubulares bien diferenciadas con una luz abierta rodeada por una capa simple de células epiteliales, y que se caracteriza por su excelente pronóstico.

El carcinoma tubular puro tiene una incidencia de 0.4 al 8% de los carcinomas infiltrantes de la mama, con una edad media de presentación de 50 años, multicéntrico en el 28% de los casos y bilateral entre el 12 al 38%; frecuencias superiores al 7% se encuentran en series de tumores pequeños T1. Los carcinomas tubulares son a menudo fácilmente detectables por mamografía dado su naturaleza espiculada y estroma celular asociada y son vistos en mayores frecuencias de 9-19% en series de screening mamográficas.

Estos tumores, además, se conoce que aparecen en asociación con algunas lesiones proliferativas epiteliales como el carcinoma ductal in situ de bajo grado, neoplasia lobulillar y la atipia de epitelio plano. Además se ha propuesto su asociación con las cicatrices radiales.

Estos tumores lo forman células no atípicas de citoplasma acidófilo con secreción hacia la luz tubular, de núcleos uniformes, nucleolos no prominentes, con escasas o inexistentes mitosis, que forman estructuras tubulares elongadas y dilatadas, frecuentemente anguladas, formando un revestimiento de una sola capa celular en un estroma desmoplásico; se encuentra carcinoma in situ asociado en la mayoría de los casos, habitualmente de bajo grado con patrón cribiforme micropapilar. El diagnóstico diferencial debe ser realizado con la adenosis esclerosante que se diferencia por su arquitectura total lobular, la marcada compresión y distorsión de las estructuras glandulares y la presencia siempre de células mioepiteliales.

Se ha descrito la existencia de una forma pura de carcinoma tubular, que reúne más del 95% de las características antes mencionadas, que puede presentar menos del 1% de metástasis ganglionares sobre todo en tumores de menos de 15 mm de diámetro, y una forma mixta en la que se aprecia al menos un 75% de patrón tubular puro y el resto asociada frecuentemente al carcinoma ductal, papilar, ductal in situ, mucinoso y lobulillar, con mayores tasas de afectación ganglionar según el componente existente, aunque sin aparente diferencia en el pronóstico ni la supervivencia.⁽⁹⁰⁾

El carcinoma tubular es casi siempre positivo a ER y PR, presenta una fracción de crecimiento bajo y es c-ErbB2 negativo; presenta un excelente pronóstico a largo plazo, siendo rara la recidiva tras su exéresis, lo que unido a la baja tasa de afectación ganglionar hace que se plantee la no necesidad de tratamiento adyuvante hasta en el 51% de los casos.

I.3.4 CARCINOMA CRIBIFORME

Supone entre el 1.7 al 3.5% de los carcinomas mamarios y la edad media de los pacientes está entre 53-58 años, aunque sean detectado desde los 19 a los 86 años. Se aprecia multifocalidad en el 20% de los casos.

Microscópicamente el carcinoma cribiforme puro debe presentar dicho patrón en más del 90% de la composición del tumor. Histológicamente se caracteriza por células pequeñas con poco pleomorfismo nuclear, que invaden el estroma como islas fenestradas o cribiformes similares al patrón cribiforme del carcinoma ductal in situ, siendo a veces difícil de distinguir, y se puede asociar con componente tubular hasta en el 50% del tumor; en la forma mixta menos del 50% es de patrón cribiforme y puede presentar asociación con el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico.

Se aprecian metástasis axilares en el 14.3% de los casos; son positivos a ER y PR en el 69%; el diagnóstico diferencial debe realizarse con el tumor carcinoide y el carcinoma adenoide quístico.

Este tumor presenta un marcado comportamiento favorable; la supervivencia a 10 años está entre el 90-100%, con un comportamiento biológico muy similar al del carcinoma tubular.

I.3.5 CARCINOMA MEDULAR

Fue descrito en 1949 como un tipo especial de carcinoma mamario caracterizado por un infiltrado linfoide, un pronóstico favorable y una baja frecuencia de metástasis.

Se trata de un carcinoma bien circunscrito compuesto por células pobremente diferenciadas dispuestas en un patrón sincitial sin estructuras glandulares, estroma escaso e infiltrado linfoplasmocitario prominente.

El carcinoma medular supone entre el 5-7% de los tumores malignos mamarios, las pacientes son relativamente jóvenes, de modo que al menos el 10% diagnosticados en mujeres de 35 años son carcinomas medulares y la media de edad se sitúa entre 46 a 54 años.

Se presenta como un tumor está bien delimitado y es blando a la palpación; mamográficamente está típicamente bien circunscrito y puede ser confundido con una lesión benigna sobre todo fibroadenoma.

Entre los criterios histológicos que debe cumplir esta lesión se exige que se trate de un tumor bien circunscrito, con una arquitectura sincitial en al menos el 75% de las áreas examinadas, con infiltración estromal difusa con linfocitos y células plasmáticas, ausencia de diferenciación tubular y presencia moderada o marcada de anisonucleosis.

Alta frecuencia de carcinoma medular se ha visto en pacientes con mutación germinal BRCA 1, mientras esta observación ha sido menos común entre pacientes con mutación BRCA 2; así, se ha apreciado carcinoma medular típico entre el 7.8 al 13% de los carcinomas asociados a BRCA1 vs. 2% en la población general; sin embargo, la presencia de rasgos medulares se aprecian entre el 35 al 60% de tumores de portadoras de BRCA1; recíprocamente, en el grupo de carcinomas medulares se aprecia mutación de este gen en el 11% de las pacientes.

El 90% de los carcinomas medulares son negativos a ER y PR y presentan un elevado índice mitótico y un grado nuclear alto (generalmente grado III); sin embargo es un tumor de buen pronóstico, con una sobrevida a 5 años de hasta un 80%, algo mejor que el carcinoma ducal infiltrante común.⁽⁹¹⁾

I.3.6 CARCINOMA MUCINOSO

Este tumor se caracteriza por contener grandes cantidades de mucina extracelular y/o intracelular suficiente para ser reconocible macroscópicamente y microscópicamente en la periferia y dentro de las células tumorales.

El *carcinoma mucinoso puro* supone el 2% de los carcinomas mamarios; sucede en un amplio rango de edad pero la edad media parece ser algo mayor que los carcinomas habituales, constituyendo el 7% de tumores en mujeres mayores de 75 años y solo el 1% en menores de 35 años.

El término de carcinoma mucinoso puro debe aplicarse exclusivamente a tumores que estén constituidos totalmente por carcinoma mucinoso (entre el 90-100%) y éstos a su vez

se dividen en variantes celulares e hipocelulares. Los carcinomas mucinosos con focos de carcinoma que no tienen características mucinosas son clasificados como *carcinomas mucinosos mixtos*.

Se han descrito variedades histológicas según la presencia de mucina intra o extracelular como el carcinoma mucinoso (o coloidal), el cistoadenocarcinoma mucinoso, el carcinoma mucinoso de células columnares y el carcinoma de células en anillo de sello. El carcinoma mucinoso típico es ER positivo hasta en el 80% de los casos pero solo el 14% de PR positivo; casi todos son diploides, mientras las variedades mixtas presentan un 50% de aneuploidia.

En general los carcinomas mucinosos puros tienen un pronóstico favorable; la supervivencia a diez años oscila del 80 al 100% para las formas puras y de un 66% para las formas mixtas; sólo entre el 3 al 15% presentan metástasis axilares mientras que las formas mixtas las presentan hasta el 46%.

I.3.7 CARCINOMA EN ANILLO DE SELLO

Este tipo de tumor, incluido en el grupo de “productores de mucina” en la anterior clasificación de la OMS, es extremadamente raro.

Suele estar asociado al carcinoma lobular (aunque también al ductal infiltrante) y se caracteriza por amplias luces intracitoplasmáticas ocupadas difusamente por sustancias mucoides que comprime el núcleo hacia un polo de las células, que son de tamaño variable y poco cohesivas, disponiéndose en diferentes grupos.

Su comportamiento es muy agresivo y con frecuencia se diagnostica con presencia de lesiones metastásicas; la presencia de más del 10% de células en anillo de sello en un carcinoma lobular infiltrante es, por sí mismo, un marcador de mal pronóstico.

I.3.8 CARCINOMA APOCRINO

Suponen el 1% de los carcinomas mamarios, con una edad de presentación similar al carcinoma ductal infiltrante convencional, se presenta mamográficamente como una opacidad única con microcalcificaciones, excepcionalmente bilaterales.

Histológicamente no existen características morfológicas específicas pero difiere por las características de las células que las conforman, que en más del 80% del tumor presentan núcleos grandes y pleomórficos con nucleolos prominentes, cuyo citoplasma exhibe eosinofilia y puede ser homogéneo o granular; las células contienen gránulos PAS positivos y aparecen rojos en la tinción con tricómico. Estas células de aspecto apocrino se aprecian hasta en el 30% de los carcinomas mamarios.

Los carcinomas con características apocrinas son habitualmente ER y PR negativos y de andrógenos positivo, y su pronóstico no muestra diferencias significativas con el carcinoma convencional.

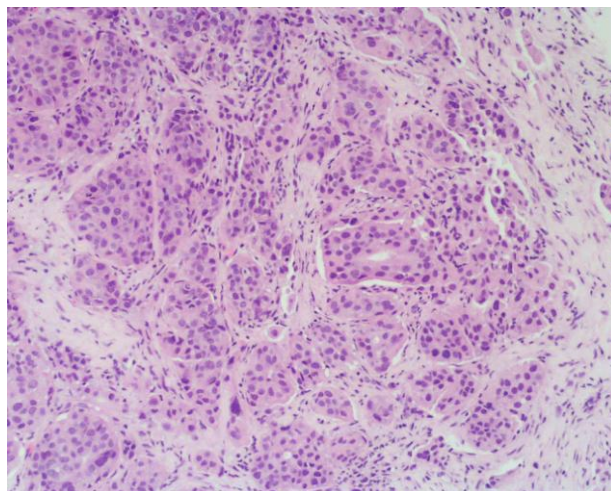


Figura 24. Imagen histológica de un carcinoma apocrino

I.3.9 CARCINOMA MICROPAPILAR

Descrito inicialmente en 1991 como carcinoma pseudopapilar, suponen menos del 2% de los tumores infiltrantes de la mama, presentan afectación axilar en más del 70% de los casos y su edad media de presentación es 58 años.

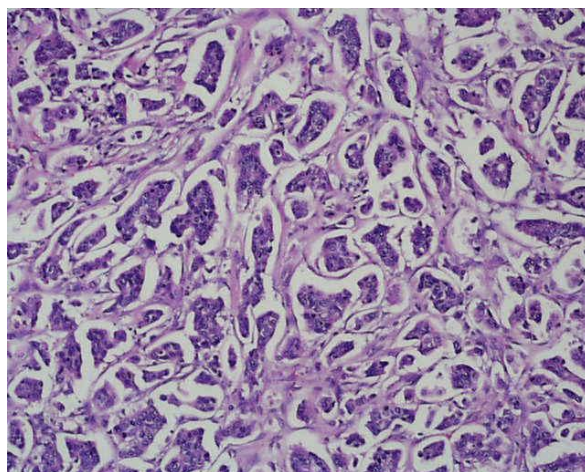


Figura 25. Imagen histológica de un carcinoma micropapilar

Histológicamente están caracterizados por agregados de células que forman micropapilas o estructuras túbulo-alveolares que parecen suspendidas en espacios claros. Las micropapilar a diferencia de las verdaderas papilas carecen de eje fibrovascular, además dichos agregados tienen su polo apical polarizado hacia el exterior; la angioinvasión peritumoral puede estar presente en más del 60% de los casos lo que origina

émbolos tumorales intravasculares y metástasis linfática que condicionan el mal pronóstico de este tipo de tumores.

En el 90 y 70% de los casos son positivos a ER y PR respectivamente, y c-ErbB2 positivos en el 60% de los casos; se acepta que es un tipo histológico de mal pronóstico dado la alta incidencia de afectación ganglionar.

I.3.10 CARCINOMA METAPLÁSICO

Se trata de un tipo de carcinoma infiltrante muy poco frecuente, menos del 1%, que incluye un grupo heterogéneo de entidades malignas infrecuentes que se caracterizan por mezclar un componente epitelial con un componente escamoso o sarcomatoide que puede adoptar un fenotipo variable (con matriz ósea, condroide o fusiforme).

Estos tumores pueden ser clasificados en subtipos según la apariencia fenotípica del tumor en:

- *tumores puros epiteliales*: escamoso (de células largas queratinizadas, de células fusiformes, acantolíticas), adenocarcinomas con diferenciación de células fusiformes y adenoescamoso) y
- *tumores mixtos epiteliales y mesenquimales* (carcinoma con metaplasia condroide, carcinoma con metaplasia ósea y carcinosarcoma).

Pueden aparecer en el sitio de lesiones benignas o en la mama ectópica, y aunque son catalogados como tumores de alto riesgo, y presentan parámetros de comportamiento agresivo tienen supervivencia similar al carcinoma convencional según estadíos; así, se presentan como masa palpable de rápido crecimiento en mujeres de entre 55-60 años, y a pesar del tamaño tumoral superior a 5 cms. en muchos casos, las metástasis ganglionares son relativamente infrecuentes; aproximadamente el 10-15% de los carcinomas de células escamosas presentan afectación axilar (entre 19-25% de los carcinomas con elementos condro-óseos la presentan), y el 21% tienen metástasis a distancia.

Suelen ser negativos para ER, PR y c-ErbB2, pero un 80% sobreexpresa el factor de crecimiento epidérmico EGFR.⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾

Los carcinosarcomas son tumores muy agresivos de baja supervivencia, cuyo origen parece ser las células mioepiteliales, de modo que algunos metastatizan con componente mixto y otros solo con componente epitelial o sarcomatoso, con predominancia de metastatizar por vía hemática y receptores hormonales y c-ErbB2 negativos.⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾

I.3.11 TUMORES NEUROENDOCRINOS

El carcinoma neuroendocrino primario de la mama ha sido reconocido como una entidad propia recientemente añadido a la clasificación de tumores de la OMS en 2003, definiéndolo como un grupo que exhiben características morfológicas similares a los que existen tanto en tracto gastrointestinal como en pulmón y que expresan marcadores neuroendocrinos en más del 50 % de la población celular.

Los tumores neuroendocrinos incluyen el carcinoma neuroendocrino sólido consistente en sólidos y densos nidos de trabéculas de células plasmocitoides o en forma de huso y grandes células claras separados por delicado estroma fibrovascular), el tumor carcinoide atípico, carcinoma de células pequeñas /oat cell y el de células grandes.

Suponen menos del 0.1 % de los carcinomas de mama y menos del 1% de todos los tumores neuroendocrinos, y casi el 40% son metástasis de otras localizaciones; la edad media de presentación es de 67 años; se manifiestan clínicamente como masas bien delimitadas que simulan fibroadenomas.⁽⁹⁶⁾

Las células del tumor neuroendocrino son positivas a la tinción con cromogranina A, sinaptofisina y CD56 en proporciones variables según los tipos y, salvo la variedad de células pequeñas, son positivos a receptores de estrógenos y progesterona entre el 80 y el 90%; además la inmunohistoquímica puede ayudar a distinguir entre carcinomas primarios o metastásicos. Las células mamarias son citoqueratina-7 positivas y citoqueratina-20 negativa, mientras las pulmonares, por ejemplo, son ambas negativas. Los carcinomas de células pequeñas pueden ser confundidas histológicamente con el carcinoma lobular; la reacción inmunohistoquímica negativa para E-cadherina en carcinoma lobular en contraste con la positividad al 100 % de la variante de células pequeñas ayudan a su distinción.⁽⁹⁷⁾

Excluyendo esta rara variedad de células pequeñas, el 45% de los tumores neuroendocrinos de la mama son bien diferenciados, el 40% son moderadamente diferenciados y solo el 15% son pobremente diferenciados.

I.3.12 CARCINOMA SECRETOR

También denominado carcinoma juvenil debido a que los primeros casos fueron descritos en niñas y jóvenes, con una edad de presentación entre 9 a 69 años, y una edad media de 25 años, supone menos del 0.1 % de los carcinomas mamarios.

Es un tumor de bajo grado con una arquitectura sólida, microquística y tubular, compuesto de células PAS, CEA y proteína S-100 positiva que producen abundante material lechoso intra y extracelular.

Se presenta como nódulos indoloros localizados cerca de la areola en la mitad de los casos, sobre todo en hombres y niños.

Tiene un pronóstico muy favorable en niños y adolescentes, pero parece algo más agresivo en pacientes más añosos.

I.3.13 CARCINOMA PAPILAR

Los carcinomas papilares suponen menos del 1-2% de los carcinomas infiltrantes, se caracterizan por un relativo buen pronóstico y se diagnostican predominantemente en mujeres entre 63 a 67 años, es decir, postmenopáusicas.

La mitad de estos tumores se originan en la porción central de la glándula mamaria, y se presenta como masa delimitada y telorragia.

Se caracteriza microscópicamente por estar bien circunscritos, muestran papilas delicadas o francas y muestran áreas de crecimiento tumoral sólido, con células no ordenadas, con atipia y abundantes mitosis; se aprecian focos de carcinoma in situ en más del 75% de los casos. Se han descrito patrones micropapilar, filiforme, cribiforme, trabecular y sólido.

La positividad para antígeno carcinoembrionario (CEA) puede ser útil para hacer el diagnóstico diferencial con el papiloma, y además suelen ser positivos a estrógenos y progesterona.

I.3.14 CARCINOMA ONCOCÍTICO

Es un carcinoma compuesto por células de bajo grado con abundante citoplasma granular eosinófilo y más del 70% de la población celular neoplásica presenta inmunorreactividad para anticuerpo antimitocondrial (“oncocíticas” deriva del griego que significa “célula hinchada”, debido a la acumulación de mitocondrias); suelen ser tumores grado histológico III, pero presentan un pronóstico similar al carcinoma convencional.⁽⁹⁸⁾

I.3.15 CARCINOMA RICO EN GLUCÓGENO

Descrito en 1981, es una rara variante de carcinoma mamario con una frecuencia entre 1 y 3%, compuesto por más del 90% de las células neoplásicas que tienen abundante citoplasma claro PAS positivo conteniendo glucógeno; la media de edad es de 57 años y se comporta de manera más agresiva que el carcinoma ductal infiltrante típico; el 50% son ER positivo y la mayoría PR negativo.⁽⁹⁹⁾

I.3.16 CARCINOMA RICO EN LÍPIDOS

El carcinoma rico en lípidos es aquel que contiene el 90% de sus células (75% según otros autores) con su citoplasma compuesto por vacuolas de ácidos grasos neutros.

Suponen menos del 1% de los tumores de la mama, y se presentan en forma de masa palpable.

Deben distinguirse e otros tumores con vacuolas y citoplasma claro como el carcinoma apocrino, carcinoma secretor y rico en glucógeno, y generalmente se trata de tumores poco diferenciados, ER y PR negativos, así como HER2/neu positivos.⁽¹⁰⁰⁾

I.3.17 CARCINOMA SEBÁCEO

Es un tumor maligno poco frecuente (aprox. 10 casos descritos en la literatura), que microscópicamente se compone de lóbulos o nidos de una mezcla de células sebáceas con citoplasma abundante vacuolado rodeados por células ovoides o fusiformes más pequeñas con escaso citoplasma eosinófilo sin vacuolas, con inmunohistoquímica positiva para citoqueratinas y HER2/neu pero negativa a estrógenos y progesterona.⁽¹⁰¹⁾

I.3.18 CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO

Es un tumor de bajo potencial agresivo, histológicamente similar a su contrapartida en la glándula salivar. Supone el 0.1% de los cánceres de mama, se presenta habitualmente en mujeres postmenopáusicas como masa palpable de crecimiento lento, se ubican habitualmente subareolares y presentan un pronóstico muy favorable.

Histológicamente se compone de dos tipos celulares: células pequeñas mioepiteliales y células de epitelio glandular modificadas con núcleos compactos hiper cromáticos y con escaso citoplasma, dispuestas en patrones tubulares, sólidos o cribiformes.

I.3.19 CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)

Es una lesión intraductal neoplásica caracterizada por una proliferación epitelial incrementada, con leve a marcada atipia celular y una inherente pero no obligatoria tendencia a la progresión a carcinoma invasivo. Se considera una lesión precursora con un riesgo relativo de entre 8-11 de desarrollo de cáncer infiltrante.

Actualmente se piensa que los carcinomas infiltrantes de mama evolucionan a través de una serie de etapas de anomalías histológicas no obligatorias en largos periodos de tiempo, usualmente décadas, que suponen la hiperplasia ductal usual, la hiperplasia atípica y el carcinoma ductal in situ, que suponen el 80-90% de los tumores in situ de la mama.

Con respecto a la historia natural del carcinoma in situ, un análisis combinado de los estudios a este respecto demostró una tasa de progresión a carcinoma invasivo del 43 % en mujeres no tratadas con carcinoma ductal in situ; un pequeño estudio en los años 70

sobre 28 mujeres con CDIS de tipo no comedo que recibieron tratamiento posterior al diagnóstico mostró progresión en un 39% de los casos tras 30 años de seguimiento.⁽¹⁰²⁾

El carcinoma ductal in situ era una entidad relativamente rara antes de 1980, y la mayoría de los casos se diagnosticaban en piezas de tumorectomías; solo un 2% de los cánceres de mama diagnosticados antes de 1950 eran carcinomas ductales in situ y habitualmente se presentaban en forma de tumor palpable de gran tamaño⁽¹⁰³⁾; un llamativo incremento en la detección del carcinoma ductal in situ se ha apreciado desde la amplia introducción del screening mamográfico y el aumento de la concienciación del cáncer de mama en la población general desde 1983. La media de incremento anual en la incidencia de este tumor fue de 3.9 % entre 1973 a 1983 comparado con el 17.5 % anual entre 1983 a 1992, incrementado desde 2.4 por 100.000 en 1973 a 15.8 por 100.000 en 1992; en los Estados Unidos, los datos del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) detectaron que la proporción de carcinomas diagnosticados como carcinoma ductal in situ se incremento desde el 2.8 % e 1973 al 14.4 en 1995.

En los países donde se realiza cribado mamográfico la gran mayoría del CDIS son detectados solo por la imagen; solo aproximadamente el 10% se asocia con algunos hallazgos clínicos y hasta el 5% se detecta incidentalmente en especímenes quirúrgicos obtenidos por otras razones no neoplásicas.

La mamografía constituye de lejos el método de detección de carcinoma ductal in situ más importante. En programas actuales de screening, el 10-30 % de todas las lesiones malignas lo son; en la mayoría de los casos la detección mamográfica se basa en la presencia de microcalcificaciones que asocian la mayoría de estas lesiones. Las calcificaciones asociadas con el carcinoma in situ bien diferenciado son habitualmente del tipo laminado, cristalino, recordando los cuerpos de psamoma; a menudo desarrollan como partículas similares a perlas en los espacios luminales entre la secreción del tumor y aparecen en la mamografía como múltiples grupos de microcalcificaciones usualmente finas; estos múltiples grupos reflejan la estructura frecuentemente lobular de este tipo de carcinoma in situ. La distribución del DCIS en la mama es típicamente no multicéntrico, (definiendo éste como un tumor que afecta a dos o más áreas separadas por tejido no afecto de 5 cms.); por el contrario, el CDIS es típicamente de distribución segmentaria. En términos prácticos, esto implica que dos áreas aparentemente separados de microcalcificaciones mamográficas usualmente no representan campos separados de carcinoma in situ sino más bien un tumor largo conectado en áreas con pérdida de la visibilidad de microcalcificaciones.

En la era pre-mamográfica, el carcinoma ductal in situ más frecuentemente hallado estaba compuesto por células de crecimiento rápido, largas e irregularmente formadas, creciendo como una masa sólida dentro de conductos con abundante necrosis central; usualmente formaban una masa palpable y se denominaba "comedo" dado el residuo de

células necróticas rezumando desde los conductos cuando el tumor era seccionado, similar al comedón del acné; otros tipos menos frecuentes en la era pre-mamográfica eran, según su patrón de predominio microscópico del tipo cribiforme, sólido, papilar y micropapilar, que en general presentan células más pequeñas, más aparentemente normales y menos necróticas que el tipo comedo, agrupándose como “no comedo”.

No existe un sistema de clasificación para el carcinoma ductal in situ universalmente aceptado. Tradicionalmente eran clasificados basándose principalmente en el patrón de crecimiento o características arquitecturales en cinco tipos: comedo, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido. Más recientemente, los sistemas de clasificación proponen estratificar al carcinoma ductal in situ en tres grados, en base al grado nuclear y/o la necrosis. En 1997 se convocó una conferencia de consenso a fin de alcanzar un acuerdo en la clasificación del carcinoma ductal in situ. Aunque no se acordó un sistema de clasificación único, hubo acuerdo acerca de ciertas características que debían ser informadas en los informes de patología. Éstos incluyen el grado nuclear (bajo, intermedio, alto), la presencia de necrosis (comedo, puntual), polarización celular y patrones arquitecturales. La inclusión de todas estas características posibilita la categorización del carcinoma ductal in situ en los esquemas de clasificación más frecuentemente usados (Scott: bajo, intermedio y alto grado; European Pathologists Working Group: bien, intermedio y pobremente diferenciado; Van Nuys: no alto grado sin necrosis, no alto grado con necrosis y alto grado).⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾

El carcinoma ductal in situ se clasifica en grado 1 o bien diferenciado, grado 2 o moderadamente diferenciado y grado 3 o pobremente diferenciado, atendiendo a una clasificación numérica según la formación de glándulas, el grado nuclear, el índice mitótico y la necrosis central; así el carcinoma ductal in situ de grado 1 está compuesto de pequeñas células monomórficas de crecimiento patrón de arcadas, micropapilar, cribiforme o sólido; el CDIS de grado intermedio están a menudo compuestos de células histológicamente similares a las de bajo grado, con los mismos patrones micropapilar, sólido o cribiforme pero con algunos conductos conteniendo necrosis intraluminal; en CDIS de grado 3 es usualmente mayor de 5 mm pero un solo ducto menor de 1 mm con los rasgos típicos es suficiente para el diagnóstico, y se compone de células altamente atípicas proliferando en forma lineal, formando con más del 50% de necrosis central.

El margen de resección se considera una importante variable asociado a la recidiva; los márgenes inadecuados pueden llevar a tasas de recidiva incrementadas, pero márgenes excesivamente amplios conllevan a resultados pobremente estéticos; en estudios retrospectivos sobre especímenes quirúrgicos de carcinoma ductal in situ se demostró que márgenes de 2 mm o menos se asocian a tasas del 16% de recidiva local comparados con el 2% de márgenes mayores; en ausencia de tratamiento radioterápico ,

las mayores tasas de recidiva se asocian a márgenes menores de 10mm y en mujeres que reciben tratamiento radioterápico se puede considerar correcto un margen de 2 mm.⁽¹⁰⁶⁾

En ensayos randomizados, el componente comedo y de necrosis se encontró como un predictor importante de recidiva local, mientras el patrón de crecimiento cribiforme y sólido junto con el margen afecto de resección fueron un importante factor predictivo de recidiva local. En estudios retrospectivos, por otro lado, el alto grado nuclear, mayor tamaño de la lesión, el componente comedo y necrosis y los márgenes de resección afectados se mostraron como factores predictivos de recidiva local.

El **carcinoma intraductal papilar** está localizado dentro de unos conductos variablemente distendidos y se puede extender a sus ramas; se caracteriza por la proliferación de tallos fibrovasculares y su diagnóstico requiere que más del 90% o más de los procesos papilares están totalmente desprovistos de células mioepiteliales sin tener en cuenta la presencia o ausencia de proliferación epitelial importante, y/o que uno de los patrones reconocidos de bajo grado de CDIS ocupa el 90% o más de la lesión; estos tumores pueden ser o de localización central solitario (correspondiente al carcinoma papilar intraquístico) o periféricos y múltiples (como el tipo papilar del carcinoma ductal in situ).

El **carcinoma papilar intraquístico** se localiza dentro de un gran quiste ductal y se caracteriza por troncos delgados fibrovasculares desprovisto de hilera de células mioepiteliales y una población celular neoplásica caracterizadas por hallazgos de CDIS de bajo grado. Se piensa que se originan a partir de la obstrucción canalicular que originan los carcinomas papilares intraductales.

Se pueden clasificar en formas no invasivas (localizada: carcinoma papilar intraquístico, difusa: variante papilar del carcinoma in situ) o invasivas (carcinoma papilar infiltrante).

Son entre el 0-5 al 1.6 5 % de los cánceres mamarios, y puede asociarse a un carcinoma in situ (46%) o invasor (36%); aparece en mujeres postmenopáusicas entres 64 -67 años, y se presenta como masa central retroareolar, asociado en el 25 % de los casos a telorragia. Si no está asociado a carcinoma ductal in situ o de carcinoma invasivo en el tejido adyacente se trata de una lesión de pronóstico muy favorable en la que no se observan metástasis ganglionares. Su resección completa es suficiente para evitar la recidiva.

I.3.20 CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU

La neoplasia lobular es una lesión poco frecuente constituida por células monoclonales no infiltrantes escasamente cohesionadas originadas en la unidad ducto-lobulillar terminal de la mama; este término, definido en 1978 define un amplio espectro de lesiones de cambio dentro del lóbulo que oscila desde la hiperplasia lobulillar atípica hasta

el carcinoma lobular in situ (este último si hay más del 50% de los acinos afectados por estas células).⁽¹⁰⁷⁾

Aunque inicialmente se consideró una lesión premaligna posteriormente se consideró como un marcador de riesgo de desarrollar carcinoma infiltrante ductal o lobulillar ipsi o contralateral; sin embargo algunos estudios moleculares recientes vuelven a plantear su naturaleza preinvasiva.

Su frecuencia oscila entre el 1% al 3.8% según series de todas las neoplasias mamarias, aunque su incidencia se ha triplicado desde el inicio de los programas de screening mamográfico; se pueden encontrar entre el 0.5 al 4 % de las biopsias de patología benigna mamaria y ocurren predominantemente en mujeres entre 40-50 años, en el 90% de los casos premenopáusicas. La lesión es multicéntrica en la mayoría de los casos (85%) y bilateral en el 30 % al 67% de los especímenes de mujeres que habían sido tratadas con mastectomía bilateral.⁽¹⁰⁸⁾

El riesgo relativo de desarrollar carcinoma infiltrante en mujeres con neoplasia lobular oscila entre 6.9 a 12 veces lo esperado en mujeres sin dicha neoplasia. El riesgo a 10 y 20 años de desarrollar cáncer infiltrante ipsilateral es del 8% y 18% respectivamente, y un riesgo acumulado del 14% a 20 años para la mama contralateral. De todos los tumores que ocurren en pacientes diagnosticadas de carcinoma lobular, el 40% son carcinomas lobulillares infiltrantes y el 60% carcinoma ductales.

Esta neoplasia es positiva a ER en el 60-90% de los casos, y ligeramente menos positiva a PR; raramente expresan positividad para c-ErbB2 o p53 y generalmente no expresan positividad a E-cadherina.

Las guías de National Comprehensive Cancer recomiendan observación con mamografía anual y examen clínico semestral o anual como el primer tratamiento del carcinoma lobulillar in situ, teniendo además en cuenta el asesoramiento sobre el uso de tamoxifeno en la reducción de riesgo; solo en ocasiones especiales estaría contemplada la mastectomía bilateral profiláctica.⁽¹⁰⁹⁾

I.3.21 TUMORES PAPILARES

Los carcinomas papilares son un grupo heterogéneo de lesiones malignas de la mama que suponen menos del 2% de los cánceres, se diagnostican predominantemente en postmenopáusicas y radiológicamente se muestra como una lesión múltiple y lobulada, y frecuentemente como una lesión quística habitada, pudiendo ser difícil distinguir entre un carcinoma papilar intraquístico, carcinoma papilar intraquístico con invasión y carcinoma papilar sólido invasivo.

Cuando los carcinomas papilares intraductales infiltran, normalmente remedan el patrón de un carcinoma ductal infiltrante con arquitectura papilar. La mayoría de las

lesiones papilares de la mama incluyen tumores tanto in situ como infiltrantes, aunque no presentan rasgos clínicos de un tumor invasivo.

Microscópicamente suelen estar bien circunscritos, muestran papilas delicadas o gruesas y presentan focos de tumor sólido con muy escaso estroma; sus células pueden mostrar rasgos apocrinos o similares al carcinoma tubular, y se aprecia carcinoma ductal in situ en el 75% de los casos (no necesariamente papilar).

Suelen ser tumores con expresividad para ER y PR, y no para Her-2/neu; por lo general tienen buen pronóstico, con curso similar al carcinoma tubular y mucinoso, siendo tratados habitualmente con cirugía con o sin radioterapia.⁽¹¹⁰⁾

I.3.22 TUMORES MESENQUIMALES

Los tumores mesenquimales de la mama son un grupo heterogéneo de tumores no epiteliales que se originan en las células del estroma mamario; pueden desarrollarse “de novo” o tras radioterapia.

En general los sarcomas de mama son muy infrecuentes; suponen menos del 1% de todos los tumores malignos de la mama y menos del 5% de todos los sarcomas de partes blandas; el tratamiento más aceptado es cirugía sin linfadenectomía más radioterapia en caso de tumores mayores de 5 cms.; la quimioterapia no se acepta como tratamiento rutinario.⁽¹¹¹⁾

I.3.22.1 ANGIOSARCOMA

Suponen el 25% de los sarcomas de la mama que, aunque pueden aparecer en cualquier edad, son más frecuentes en mujeres adultas jóvenes, generalmente detectados como masa palpable, en ocasiones voluminosas, de tonalidad pardo-rojiza y en ocasiones necróticas.

Pueden ser subdivididas en:

- a) **primarios**, que aparecen con mayor frecuencia en mujeres entre 30-40 años;
- b) **secundarios a radioterapia**, afectando a un grupo de edad superior, generalmente postmenopáusicas, pudiendo afectar a piel o pared torácica en caso de mastectomía más radioterapia o a piel, glándula o pared torácica en caso de cirugía conservadora más radioterapia.
- c) angiosarcomas **secundarios al Síndrome de Stewart-Treves** por linfedema de larga evolución tras mastectomía radical, hoy menos frecuente dado la tendencia a realizar cirugía conservadora.

Histológicamente se trata de lesiones irregulares pudiéndose observar distintos patrones histológicos con uno predominante, formando canales vasculares anastomosados con endotelio atípico que infiltran el estroma y pueden formar papilas intravasculares, junto a células fusiformes sarcomatosas.⁽¹¹²⁾

Mientras las formas primarias se han mantenido estables en su incidencia, los secundarios a mastectomía como los de radioterapia han aumentado su frecuencia, estos últimos en lógico ascenso desde el uso de la misma como tratamiento complementario posterior a 1980, y presentan un período de latencia de 5-7 años para su aparición (media de 70 meses).

El primer angiosarcoma secundario a radioterapia complementaria fue descrito en 1987; este tipo afecta solo a la piel en más de la mitad de los casos, y raramente afecta únicamente al parénquima mamario; la mayoría son multifocales y los tratamientos quimioterápicos son poco efectivos, contemplándose el tratamiento quirúrgico sin exploración ganglionar dado la ausencia de metástasis linfáticas de estos tumores.

I.3.22.2 OTROS SARCOMAS

Liposarcoma: debe ser diferenciado del tumor filodes maligno diferenciado; se presenta generalmente como una masa de gran tamaño con frecuencia ulcerada y sin afectación axilar; se diferencia un subtipo mixoide y otro pleomórfico; la recidiva es frecuente antes del primer año y el pronóstico muy pobre en caso de aparición durante el embarazo.

Rabdiomiosarcoma: es un tumor de músculo esquelético que se presenta en subtipos alveolar o pleomórfico, pueden ser lesiones primarias pero más frecuentemente se trata de metástasis de otras lesiones que se presentan en jóvenes o adolescentes.

Osteosarcoma: son lesiones con celularidad ósea o cartilaginosa que se presentan como masa de gran tamaño, bien circunscrita (lo que en ocasiones dificulta su diagnóstico), que se presentan en mujeres de edad avanzada; son lesiones muy agresivas que se presentan con frecuencia con metástasis pulmonares.

I.3.23 TUMOR PHYLLODES

El tumor filodes es una neoplasia fibroepitelial relativamente poco frecuente, con diversos grados de malignidad, que se presenta habitualmente a una edad media de 44

años como una tumoración elástica, multinodular, sintomática, cuya diferenciación con el fibroadenoma se basa en el rápido crecimiento del mismo.

El diagnóstico radiológico se basa en la presencia de una masa polilobulada desde el punto de vista mamográfica, y en la ecografía son lesiones sólidas, hipoeoicas con presencia de áreas quísticas.

Histológicamente este tumor crece radialmente creando una pseudocápsula a través de la cual prolongaciones de estroma pueden crecer hacia el tejido mamario; en ocasiones se aprecian fenómenos de hemorragia y necrosis.

Microscópicamente puede aparentar desde un fibroadenoma hasta un sarcoma de alto grado, apreciándose proliferación del componente epitelial y estromal; la estructura típica es como de hoja con hendiduras alargadas que contiene proyecciones papilares con epitelio en diversos grados de hiperplasia y atipia.

Los tumores filodes pueden clasificarse en benignos, borderline o malignos, en función del número de mitosis por 10 campos (menos de 4, entre 4 y 9 o más de 10), la atipia celular, la infiltración de los bordes y el crecimiento excesivo del eje estromal; menos del 25% de los tumores filodes son malignos.

Estos tumores deben ser tratados más como sarcomas que como carcinomas epiteliales, por lo que la cirugía con margen sin linfadenectomía, con o sin radioterapia, parece ser el tratamiento de elección.⁽¹¹³⁾

I.3.24 ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad de Paget, descrita a finales del siglo pasado, es una entidad poco frecuente (entre el 1-3% de los cánceres de mama) del pezón y la areola, que se presenta en forma de lesión descamativa, ampollosa o ulcerada del pezón, posteriormente extendido a la areola, habitualmente unilateral, que no suele asociar retracción, y que cursa con dolor, quemazón y/o picor, síntomas que incluso pueden preceder a la aparición de la lesión.

Cursa con hasta el 90% de los casos con un cáncer de mama subyacente, ya sea in situ o invasivo, y con palpación de masa subyacente hasta en un 50% de los casos (sobre todo en caso de lesión invasiva).

Microscópicamente la enfermedad de Paget se caracteriza por la presencia de células de adenocarcinoma intraepitelial ("células de Paget") en solitario o en grupos dentro de la epidermis del pezón; en ocasiones puede ser difícil diferenciar de un melanoma maligno o una enf. de Bowen (carcinoma escamoso epidérmico); hasta el 50% de los casos presentan ER y PR positivos, y, muy frecuentemente sobreexpresan Her-2/neu.

Aunque la mastectomía con o sin disección axilar ha sido preconizado como la única opción, actualmente el tratamiento de la enf de Paget va dirigido en función de la neoplasia subyacente; si se aprecia cáncer infiltrante se contemplará cirugía (excisión simple, cuadrantectomía central o mastectomía) con evaluación axilar más quimio y radioterapia en función de protocolos.⁽¹¹⁴⁾

I.3.25 LINFOMA

El linfoma primario de mama es extremadamente raro; clínicamente se presenta en mujeres mayores como masa unilateral con adenopatías o en mujeres jóvenes alrededor del embarazo, en forma bilateral y de mal pronóstico simulando un carcinoma inflamatorio.

Para diagnosticar un linfoma primario mamario es preciso contar con una muestra histológica que revele la presencia de tejido mamario contiguo a infiltrado linfomatoso, en ausencia de linfoma extramamario y diagnóstico previo de linfoma.

La mayoría son linfomas no-Hogdkin y de células B; los linfomas mamaros de células T son de muy mal pronóstico; en general el tratamiento es sistémico dado que la cirugía no suele controlar la recidiva.⁽¹¹⁵⁾

I.3.26 CARCINOMA INFLAMATORIO

Es una forma agresiva de presentación de un carcinoma localmente avanzado (T4d), y supone entre el 1 al 5% de los cánceres de mama. La American Joint Committee on Cancer lo definió en 2010 como una entidad clínico-patológica caracterizada por edema y eritema difuso (“piel de naranja”) que afecta a un tercio o más de la superficie mamaria, y a menudo no se asocia a masa palpable; al diagnóstico casi todos los casos se presentan con metástasis ganglionares y un tercio con metástasis a distancia dado su alto potencial angioinvasivo y angiogénico.

El hallazgo patológico clásico del carcinoma inflamatorio es la invasión de los vasos linfáticos dérmicos por células tumorales, incluso en áreas cutáneas que aparentan ser normales, formando émbolos tumorales responsables tanto de los síntomas locales como de los metastásicos; la no presencia de estas células no excluye el diagnóstico de carcinoma inflamatorio, aunque hay que hacer diagnóstico diferencial con mastitis, linfoma, etc.

El carcinoma infiltrante subyacente no se considera con rasgos histológicos propios sino que la mayoría de estos tumores son ductales NOS; a menudo tienen asociado un infiltrado linfático usualmente de linfocitos maduros y células plasmáticas y baja frecuencia de positividad (17%) para ER.

El pronóstico de este tipo de tumores era muy pobre antes del tratamiento sistémico quimioterápico, pero su uso ha provocado un aumento de la supervivencia hasta tasas del 25% al 50% en 5 años.⁽¹¹⁶⁾

I.4. FACTORES PRONÓSTICOS

Se definen como factores pronósticos a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía que se asocia con una determinada supervivencia global o libre de enfermedad en ausencia de tratamiento adyuvante; los factores que identifican pacientes con mal pronóstico son más fáciles de identificar que los de buen pronóstico dado que estos requieren un gran número de casos y seguimientos muy prolongados; por otro lado, un factor predictivo conlleva una asociación a la respuesta o falta de respuesta a un tratamiento determinado.

I.4.1 EDAD

La edad temprana al diagnóstico del cáncer de mama es un factor pronóstico adverso conocido. El cáncer de mama en mujeres jóvenes (menores de 40 años), aunque suponen solo el 6.5 % y un riesgo estimado de uno por cada 228 mujeres, por lo general tienen una forma de presentación más agresiva: mayor invasión linfovascular, grado histológico 3, componente intraductal extenso, marcadores de proliferación + , receptores hormonales negativos y mayor expresión de HER2/neu que los diagnosticados en edades más avanzadas; además las mujeres jóvenes tienen un mayor riesgo de desarrollar una recidiva local cuando se someten a cirugía conservadora.⁽¹¹⁷⁾

I.4.2 EMBARAZO

Como hemos dicho una de cada 228 mujeres menores de 40 años desarrollara una cáncer de mama, y de estas solo un 10% estará embarazada, por que la incidencia se estima en una de cada 3000 embarazos, aunque se estima que dicha tasa aumentara a medida que la mujer retrasa la edad de la gestación.

Aunque clásicamente se ha considerado el cáncer de mama asociado al embarazo como de peor pronóstico, y, aunque estos tumores son generalmente de mayor tamaño y presentan mayor frecuencia de invasión linfovascular y grado nuclear, sus características histopatológicas e inmunohistoquímicas son similares a las que vienen determinadas por la edad joven en el diagnóstico.

I.4.3 FACTORES HISTOLÓGICOS

I.4.3.1. ESTADO GANGLIONAR

Es el factor pronóstico más significativo en el cáncer de mama, sobre todo en estadíos precoces, de modo que, en ausencia de terapia sistémica, el 70 % de las

pacientes con ganglios axilares positivos recidivará a los 10 años mientras que en los pacientes con ganglios negativos el porcentaje de recidivas se reduce al 20-30%; el número de ganglios es también pronósticamente significativo, de modo que si los ganglios son negativos la supervivencia a 10 años es del 75%, disminuye al 62 % entre 1 a 3 ganglios, 42% de 4 a 9 ganglios y 20 % si la afectación es de 10 o más ganglios.

La presencia de micrometástasis, es decir, nidos tumorales menores de 2 mm han demostrado una ligera disminución de la supervivencia libre de enfermedad, lo que no se ha demostrado para la presencia de células tumorales aisladas (menores de 0.2 mm); dichas micrometástasis se observan en un 13% de los ganglios estudiados y hasta en un 20% si se usan técnicas de inmunohistoquímica; por otra parte, el pronóstico de la localización adenopática no registra diferencias entre las cadenas axilares y de la mamaria interna, pero sí de la supraclavicular, cuyo afectación suele aparecer tras afectación importante de las cadenas previas, y se equipara a la metástasis a distancia.

Gould introdujo en 1951 la biopsia del ganglio centinela en un tumor recidivante de paratiroides. En 1992 Morton usó el azul isosulfán como colorante en el melanoma maligno, aunque Cabanas fue precursor en 1977 para tumores del pene. Giuliano en 1994 usa el azul isosulfán al 1% para detectar el ganglio centinela axilar en tumores de la mama, logrando su identificación en el 66% de los casos, con una sensibilidad del 88%. En 1993, Krag utiliza la linfogammagrafía con trazadores isotópicos y una sonda portátil detectora para su uso en quirófano; y en 1997 Veronesi en Milán aplica la escintigrafía y sonda detectora con unos resultados predictivos del estado de la axila del 97% de los casos.

El estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-32) aleatorizó dos grupos de pacientes tratadas mediante cirugía conservadora y estudio del ganglio centinela: el primero era simplemente sometido a observación, mientras que el segundo completaba linfadenectomía axilar de los niveles I y II, con resultados que avalan la técnica; tras esto, la detección con Tc-99 y azul de isosulfán como técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama se ha impuesto rápidamente como técnica de elección y alternativa al vaciamiento axilar en tumores en estadios precoces y axila clínicamente negativa⁽¹¹⁸⁾. Actualmente la tasa de detección del ganglio centinela es superior al 95% y se ha demostrado que la cuantificación del ARN mensajero de la citoqueratina 19 (método OSNA) se relaciona directamente con el tamaño del foco tumoral metastásico (no-metástasis, micro y macrometástasis), prácticamente sin resultados falsos positivos ni negativos.⁽¹¹⁹⁾

I.4.3.2 TAMAÑO TUMORAL

Es el factor pronóstico más importante tras la afectación axilar, y es un factor predictivo de la presencia de metástasis axilares, tasas de recidiva y supervivencia incluso

dentro de los tumores de menor tamaño. Para tumores infiltrantes menores o iguales a 10 mm., la supervivencia libre de enfermedad se estima en un 91 a un 87% a los 10 y 20 años de seguimiento, mientras que los mayores de 3 cms. la supervivencia libre de enfermedad es de 73 y 68% respectivamente.

La probabilidad de metástasis axilares en tumores de más de 3 cms. es de aproximadamente el 30%, y del 80% en tumores de 10 cms., mientras que es sólo del 7% en tumores hasta 5 mm. y del 12% entre 6 y 10 mm.; sin embargo, la incidencia en tumores menores de un cm. puede ser de hasta el 21%, lo que indica que el tamaño tumoral y la afectación linfática parecen ser factores pronósticos independientes pero aditivos.⁽¹²⁰⁾

El tamaño tumoral medido microscópicamente se debe verificar por el examen microscópico; deben ser medido al menos en dos dimensiones, y la medida microscópica del componente infiltrante, no la del componente in situ, debe tener prioridad y es la que debe ser usada para la estadificación; cuando existen varios focos, se debe medir el componente infiltrante de cada uno y prevalece el del foco principal, y, si no existe uno predominante, dar el diámetro total que englobe todos los focos.

I.4.3.3 TIPO HISTOLÓGICO

En general el subtipo histológico del cáncer de mama invasivo no tiene un gran peso pronóstico, pero algunos de estos aparecen asociados a un riesgo alto o bajo de recidiva y supervivencia. En general se podrían clasificar en cuatro grupos según la clasificación de la OMS.⁽¹²¹⁾

- carcinomas con pronóstico excelente (supervivencia de más del 80% a los 10 años pero de incidencia poco frecuente): carcinoma tubular puro, cribiforme, mucinoso, metaplásico de tipo fibromatoso y carcinoma adenoide quístico; también los carcinomas túbulo-lobulillares y papilares;
- carcinomas con buen pronóstico (supervivencia entre 60-80% a los 10 años): carcinoma tubular mixto y lobulillar clásico;
- carcinomas de pronóstico intermedio (supervivencia entre 50-60% a los 10 años): carcinoma medular, y carcinoma lobulillar en sus variantes sólida, alveolar, túbulo-lobulillar, de células en anillo de sello e histiocitoide; también el carcinoma secretor, mucinoso y oncocítico;
- carcinomas de mal pronóstico (supervivencia de menos del 50% a los 10 años) son el lobulillar plemórfico y el carcinoma ductal infiltrante NOS (non otherwise specific), sobre todo en su variante pleomórfica, igualmente los tipos histológicos

micropapilar, neuroendocrino oat cell, carcinoma de células claras (rico en glucógeno y en lípidos), carcinoma inflamatorio, y el carcinoma metaplásico tipo carcinosarcoma.

I.4.3.4 GRADO HISTOLÓGICO

El grado de diferenciación tumoral es un factor pronóstico independiente del tamaño tumoral y la afectación ganglionar, y es un dato que predice la aparición de metástasis a distancia y peor supervivencia global; igualmente parece ser un factor predictivo de respuesta a quimioterapia, por lo que es una herramienta en la toma de decisiones en este sentido.

En 1950 Bloom y Richardson propusieron un método que valoraba tres factores: la formación de túbulos, regularidad del núcleo y actividad mitótica asignando una valoración de uno a tres a cada factor, de modo que una calificación de 3 a 5 marcaba los carcinomas como de grado I (bien diferenciado), 6 a 7 grado II (moderadamente diferenciado) y 8 o 9 como grado III (pobremente diferenciado); a su vez, la modificación de dicho método por Elston y Ellis aportando criterios más objetivos y reproducibles sobre los tres elementos, particularmente sobre el conteo mitótico por 10 campos de gran aumento preferiblemente en la periferia del tumor constituye el proceso de gradación histológica más usada en Europa.⁽¹²²⁾

El Índice Pronóstico de Nottingham, (NPI= 0.2 x tamaño tumoral (cm) + estado ganglionar (1,2,3) + grado tumoral (1,2,3)) basado en el tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos y grado histológico es el único índice pronóstico validado en el cáncer de mama y clasifica los mismos en cuatro grupos según pronóstico desde excelente (93% de supervivencia a 5 años) a pobre (50% a 5 años).⁽¹²³⁾

I.4.3.5 INVASIÓN LINFOVASCULAR

La invasión linfática y vascular constituyen factores de mal pronóstico, y se relacionan estrechamente con la afectación de los ganglios linfáticos locorreionales y la presencia de metástasis a distancia, y es un potente predictor de recidiva local.

Los marcadores endoteliales usados para valorar dicha invasión incluyen antígeno-factor VIII, factor de crecimiento endotelial (VEGF-3) y glicoproteínas de adhesión celular, y para la afectación linfática el anticuerpo monoclonal D2-40/podoplanina. En realidad estos marcadores son útiles para señalar la pared vascular y reconocer más fácilmente si existen

células tumorales dentro del vaso, y su presencia revela una asociación significativa con descenso de la supervivencia libre de enfermedad.⁽¹²⁴⁾

I.4.3.6 MÁRGENES QUIRÚRGICOS

La afectación de márgenes quirúrgicos definiendo como tal la presencia de células tumorales en contacto con la zona marcada como margen de la pieza es un factor pronóstico conocido, y forma parte de la sistematización pronóstica del carcinoma ductal in situ del Índice de Van Nuys; puede ser focal (< de 3 campos), en cuyo caso la tasa de recidiva es del 14% o extensa, alcanzando tasas de hasta el 27% de recidiva local.

Se considera margen próximo aquel en el que existen células tumorales en los dos primeros mm del margen de resección; no obstante, aplicando radioterapia precoz en casos de márgenes cercanos (1 mm) el pronóstico es similar a si es mayor de un mm, aunque se deben considerar otros parámetros (ej. edad o presencia de carcinoma in situ extenso) para plantear ampliaciones de la exéresis quirúrgica.

I.4.3.7 OTROS FACTORES HISTOLÓGICOS

La presencia de fibrosis estromal en la región central del componente infiltrante es un factor de mal pronóstico independiente, igual que parece demostrarse con la presencia de focos de necrosis tumoral y la presencia de infiltrado linfoplasmocitario peritumoral.

La presencia de un carcinoma in situ extenso asociado al componente infiltrante es un factor pronóstico de recidiva local en pacientes con cirugía conservadora más radioterapia, pero no si los bordes quirúrgicos están libres.

La infiltración perineural se asocia frecuentemente a la invasión linfática pero no parece ser un factor pronóstico independiente.

Dado que el crecimiento y riesgo de metástasis en algunos tipos de cáncer de mama parece depender de la aparición de neovasos adyacentes al tumor, y la asociación directa entre la densidad de microvasos tumorales y riesgo de metástasis, varios estudios han señalado un peor pronóstico al detectar una alta expresión inmunohistoquímica de los factores de crecimiento endoteliales VEGF-C y VEGF-D.⁽¹²⁵⁾

Por otra parte, puesto que sólo el 30-50 % de las pacientes con células malignas mamarias y micrometástasis en medula ósea desarrollan metástasis clínicas evidentes a los 5 o 10 años de seguimiento, la presencia de éstas parece tener un significado incierto y

no se ha demostrado como un factor pronóstico independiente; similar significado parece tener la presencia de células tumorales circulantes en sangre periférica.

I.4.4 FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS Y MOLECULARES

I.4.4.1 EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

Los estudios basados en la publicación de Jensen y cols. en 1971 que describían cómo los tumores ricos en receptores estrogénicos respondían mejor a la ablación hormonal pusieron de manifiesto que la presencia de los mismos mejora cuantitativamente el pronóstico de dichos tumores, y su ausencia se relaciona con mayor tasa de recidiva (aunque en una diferencia de solo el 10% a cinco años entre tumores positivos y negativos), menor supervivencia global y mayor tasa de metástasis a distancia.⁽¹²⁶⁾

La mayoría de los tumores infiltrantes de mama, hasta un 90%, y hasta un 54% de los in situ (no comedocarcinomas) expresan positividad a receptores estrogénicos, más frecuentes en carcinomas lobulillares que en ductales y directamente proporcional a la edad (a diferencia de los que expresan PR); tienen más probabilidad de ser histológicamente bien diferenciados, ser diploides y tener menor índice de proliferación, así como menor probabilidad de estar asociados a alteraciones de genes como el p53 o HER2/neu; cuando metastatizan lo hacen en hueso, partes blandas o tejidos reproductivos, mientras que los negativos lo hacen en cerebro e hígado; además, algunos tumores positivos cambian a fenotipo negativo durante la progresión tumoral o algunas terapias, sobre todo la hormonal.

Los receptores de estrógenos en sus isoformas alfa y beta son fosfoproteínas que se hallan predominantemente en el núcleo de la células diana como la mamaria (a diferencia de otros receptores esteroideos), y posee tres dominios: carboxiterminal que se une a la hormona, central que se adhiere al ADN y aminoterminal que es importante para la transcripción; tras el ingreso de los estrógenos al interior de célula por difusión pasiva y la unión al receptor caracterizada por alta afinidad y especificidad, los efectos de la combinación hormona-receptor se traducen en la migración al núcleo celular y la activación de genes, cuyo resultado es la estimulación de la división celular: favorecen el paso de células en fase G0 a G1 acortando el ciclo celular y promoviendo el desarrollo y diferenciación del tejido mamario, y estimulan genes implicados en la actividad de las ciclinas, fundamentales en la división celular.

Los receptores estrogénicos pueden también asociarse a proteínas de la membrana celular y estimular funciones enzimáticas (tirosin-kinasa) directas e inmediatas en lo que se conoce como acción “no genómica” de los estrógenos.

El receptor de progesterona, aislado en 1975 por Horwitz y Mc Guire, es igualmente un factor pronóstico y un marcador de respuesta al tratamiento hormonal; el 60% de los tumores son positivos a PR, y su presencia junto a los de estrógenos está asociado con mejor pronóstico y mayor respuesta a tratamiento hormonal; aunque algunos estudios sugieren que el valor predictivo es menos importante que el de estrógenos, otros estudios le confieren valor predictivo sobre todo en mujeres premenopáusicas.

Los receptores de progesterona son también proteínas con tres regiones principales: amino-terminal con actividad transcripcional básica que se adhiere al ADN y carboxi-terminal que se une a la hormona, expresados en dos isoformas: “A” que puede actuar como un inhibidor de la actividad de los ER mientras que el “B” es el activador de los genes de respuesta a los gestágenos. A su vez, la expresión normal de los PR depende de la estimulación de los ER por el estradiol, por lo que se trata de una vía de señalización estrogénica, y, por tanto, se pueden convertir en un factor predictivo de respuesta a la terapia hormonal, de modo que puede pasar del 38% en tumores ER+/PR- al 78% en ER+/PR+. La progesterona ejerce un efecto bifásico en la célula del cáncer de mama estimulando el crecimiento en la primera fase y deteniéndolo posteriormente.

Inicialmente se usaron técnicas bioquímicas radio-analíticas para detectar la presencia de receptores hormonales en las muestras de tejido de cáncer de mama: al sobrenadante de tejido homogeneizado se añaden moléculas de estrógeno y progesterona marcadas con un radionúclido y se incuba para permitir la unión a sus receptores; añadiendo posteriormente dextrano-carbón, que es capaz de absorber los esteroides no unidos y precipitarlos por centrifugación, la medición de la hormona marcada que permanece en el sobrenadante permite cuantificar la cantidad de proteína del receptor que se expresa en femtomoles.

La aplicación de técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos específicos para receptores hormonales tuvo éxito al principio sólo en secciones de tejido congelado, pero nuevos métodos en la década de los 90 ha permitido su aplicación en tejidos fijados en formol y parafina, convirtiéndose desde entonces en la técnica de elección para detección de los mismos; se toman secciones de 4 a 5 micras sobre un portaobjetos previamente calentado para descubrir las regiones de las proteínas que son reconocidas por anticuerpos antirreceptor de estrógenos o progesterona; un segundo anticuerpo se une al primero y a este una peroxidasa que convierte determinados substratos añadidos en moléculas coloreadas que son semicuantificables. Las expresión de receptores hormonales pueden verse en núcleo y citoplasma, pero esta última no debe usarse para determinar la positividad a receptores. El método inmunohistoquímico proporciona dos informaciones a la

vez: el porcentaje de células positivas y la intensidad de la tinción en células individuales (se considera que un carcinoma de mama es positivo para ER o PR cuando más del 1% de las células muestran intensidad inmunohistoquímica de cualquier intensidad); sin embargo diversos estudios han destacado la variabilidad de resultados debido a factores como el manejo de las muestras, fijación de las mismas y tipos de anticuerpos usados.

I.4.4.2 c-erbB2

C-erbB2 ("*B aviar oncogen eritroblastosis*"), HER2/neu (por similitud con el receptor del factor de crecimiento humano) o NEU (derivado del tumor neurológico de líneas celulares de glioblastoma en roedores) es un oncogén identificado en 1984 y localizado posteriormente en el cromosoma 17 que codifica una proteína de 185 Kd que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico que consta de cuatro miembros designados de c-erbB-1 a 4. La células mamarias normales y la mayoría de los cánceres de mama tienen dos copias de dicho gen y unas 50.000 copias de dicho receptor proteico transmembrana que, al unirse a su ligando, desarrolla activada tirosina-quinasa que produce señales químicas al núcleo celular promoviendo la mitosis; diversos estudios experimentales han demostrado que tanto la mutación como la sobreexpresión del gen (más de dos copias del mismo y más de un millón de receptores) son capaces de estimular la transformación maligna, y se ha observado mayor amplificación y sobreexpresión del gen en carcinoma in situ (48%-65%) y el componente intraductal (60%) que en los carcinomas infiltrantes (15%-30%).

Varios estudios han señalado que la amplificación/sobreexpresión del oncogén se relaciona con aumento de la actividad mitótica, altos grados histológicos, estadios clínicos más avanzados, estado y número de adenopatías, ausencia de receptores hormonales, disminución de bcl-2, menor intervalo libre de enfermedad y supervivencia y falta de respuesta a tratamiento hormonal y citotóxico, por lo que inicialmente fue valorado como un factor de muy mal pronóstico, aunque un metaanálisis de 124 estudios publicado por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) sugiere un valor pronóstico clínicamente poco relevante, por debajo del tamaño tumoral y grado histológico.⁽¹²⁷⁾

Desde el punto de vista predictivo, la sobreexpresión/amplificación del oncogén c-erbB2 parece ser un factor negativo en la respuesta a regímenes citotóxicos basados en esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluoracilo), pero parecen ser sensibles e hipersensibles a las antraciclinas; igualmente reflejan cierta resistencia a la hormonoterapia pero no con suficiente peso como para desaconsejarla.⁽¹²⁸⁾

El uso de trastuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado) capaz de bloquear las señales de transducción del receptor, inhibiendo principalmente la proliferación de células

que los sobreexpresan ha demostrado un aumento en la supervivencia de mujeres con cáncer de mama precoz y metastásico, aunque solo un 20-30% de los pacientes responden satisfactoriamente. Por la tanto, la importancia de la determinación de la actividad HER2/neu radica en que su sobreexpresión conlleva una mayor resistencia a tratamientos de quimioterapia convencionales y de hormonoterapia, además de una supervivencia menor; sin embargo estos pacientes responden mejor al tratamiento de quimioterapia combinada con trastuzumab, aumentando la supervivencia, por lo que la ASCO aconseja su determinación en todos los casos de cáncer de mama.

Existen diversos procedimientos analíticos para analizar el estado HER2/neu, pero los más utilizados son los inmunohistoquímicos y la hibridación in situ fluorescente (FISH); mientras el primero mide el nivel de expresión de la proteína HER2/neu en la membrana celular, el segundo mide el grado de amplificación del gen.

El método inmunohistoquímico similar al descrito previamente, visualiza con un microscopio óptico la intensidad cromogénica de la reacción antígeno-anticuerpo en la membrana celular de las células del cáncer de mama otorgando un resultado desde 0 (tinción de cualquier intensidad en menos del 10% de las células) hasta 3+ (tinción completa e intensa en más del 10% de las células), considerando los resultados 0 y 1+ como negativos, 2+ como indeterminado y 3+ como positivo. Debe tenerse en cuenta sólo la intensidad de la tinción de la membrana, contabilizarse el componente invasivo (aunque se anote el in situ) y estudiarse todas las áreas del tumor y las metástasis por separado; el empleo de esta técnica conlleva una variabilidad en los resultados debido al uso de diferentes procedimientos, reactivos y anticuerpos usados, mayor aún cuando el resultado es 2+, debido, además, a que hay pacientes que sobreexpresan la proteína pero no el gen y viceversa.

La hibridación in situ fluorescente (FISH) utiliza cortas secuencias de ADN (llamadas sondas) marcadas con fluorocromos que son complementarias del ADN que se quiere estudiar; la visualización del número de señales por célula detecta el número de genes que se considera amplificado si el número es mucho mayor de dos, mientras que se recomienda repetir el ensayo si el cociente es entre 2 y 2.2. Actualmente esta técnica se considera de elección en el análisis del estado de HER2/neu, ya sea directamente o en segundo lugar en los casos de resultado dudoso de la inmunohistoquímica (2+) en los que está indicada su realización.

I.4.4.3 p53

El gen p53 o tp53 se encuentra es un gen supresor de tumores (se le llama “guardián del genoma”), que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica

una proteína con capacidad de transcripción (es decir, que tienen la capacidad de regular la expresión génica nuclear).

Las principales funciones conocidas de este gen son: primera, cuando se reconoce daño en el ADN, la proteína p53 a través de quinasas dependientes de ciclinas detienen el ciclo celular en la fase G1/S hasta que se produzca su reparación; segundo, interviene en la reparación del ADN a través de la activación de genes que producen enzimas que actúan directamente sobre el mismo; y tercero, si el daño sobre el ADN es irreparable la proteína activaría genes proapoptóticos conllevando la muerte de la célula enferma.

La mutación en el gen p53, presente en el 50% de los tumores humanos, se detecta en aproximadamente el 20-30% de los cánceres de mama; la mayoría de los casos ocurren en daños somáticos esporádicos, pero pacientes con mutaciones germinales del gen (síndrome de Li Fraumeni) también tienen incrementada la probabilidad de cáncer de mama; además parece existir asociación entre los genes BRCA1 y p53 actuando como cofactores relacionados.

Los tumores con mutaciones en el gen p53 parecen estar asociados a peor pronóstico, ser ER negativo, HER-2/neu positivos, índices de proliferación elevados, grados histológicos altos, intervalo libre de enfermedad corto y, según un metaanálisis de 1999 mayor riesgo relativo (2.0) de menor supervivencia; sin embargo no existe consenso franco en dicho valor pronóstico ni predictivo.⁽¹²⁹⁾

La vida media de la proteína codificada por el gen indemne es muy corta (6-30 minutos), y su nivel medio celular relativamente bajo para ser detectado; sin embargo, la proteína mutante defectuosa es difícilmente degradada, tiene una extensa vida media y su acumulación permite detectarla mediante procedimientos inmunohistoquímicos que cuantifican la cantidad de núcleos teñidos, aunque no se exige su análisis de forma rutinaria.⁽¹³⁰⁾

I.4.4.4 FACTORES DE PROLIFERACIÓN

El valor pronóstico y predictivo de numerosos marcadores de proliferación celular han sido ampliamente estudiados, tales como el índice de timidina marcada, fracción de fase S/citometría de flujo, timidina quinasa, ciclina E, ciclina D, factores inhibidores de ciclina p21 y p27, topoisomerasa alfa y ki67.

El Ki67 (abreviatura de la ciudad de Kiel, Alemania) descubierto por Gerdes et al en 1983 es un antígeno de 40 kd (codificado por un gen localizado en el cromosoma 10) que se relaciona con un anticuerpo monoclonal murino; se encuentra en el nucleolo de la célula en interfase (G0) y se ubica en la perifería de los cromosomas en la célula en

división, por lo que se puede detectar en las fases G1, G2, S y M, alcanzando su mayor nivel en la fase G2/M. El porcentaje de células en división puede medirse, pues, detectando dicho antígeno usando un anticuerpo monoclonal murino en cortes de tejido fijados en formol e incluidas en parafina. Este porcentaje ha sido muy variable a lo largo del tiempo; aunque actualmente muchos oncólogos consideran positivos valores superiores al 14%, el nivel de corte se acordó en el 20% en la conferencia de consenso de St. Gallen en 2013.⁽¹³¹⁾

La expresión del antígeno ki67 en cánceres de mama se relaciona con tumores de elevada actividad mitótica, altos grados nucleares e histológicos, invasión vascular, afectación ganglionar, ausencia de receptores hormonales, aumento de expresión de HER2/neu y p53, así como menor supervivencia general; su valor pronóstico no ha quedado claramente establecido ni demostrado su valor predictivo en terapia sistémica (posible en hormonoterapia).

Un metaanálisis publicado en 2005 sobre 132 estudios y 159.516 pacientes concluyó que los factores proliferativos antes mencionados, incluido el Ki67, no podían ser recomendados en la práctica clínica para asignar a pacientes a grupos pronósticos⁽¹³²⁾; sin embargo, otro metaanálisis publicado en 2007 sobre 38 estudios y 12.155 pacientes sugiere que la positividad a ki67/MIB-1 confiere un mayor riesgo de recidiva y peor supervivencia en mujeres con cáncer de mama temprano.⁽¹³³⁾

I.4.4.5 bcl-2

Descrito por primera vez en células de linfoma B que se hacían resistentes a la apoptosis inducida por otros agentes, es un oncogén que codifica un grupo de proteínas que se encuentran relacionadas con fenómenos de muerte celular.

Existen 15 miembros de esta familia de proteínas que se clasifican en:

- Subfamilia Bcl-2 con actividad antiapoptótica: Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, BclB y Bcl2A1;
- Subfamilia Bax, con actividad proapoptótica: Bax, Bak y Bok;
- Subfamilia BH3, con actividad igualmente proapoptótica: BID, BAD, BIM, BIK, BMF, NOXA, PUMA y HRK.

Estas subfamilias vienen en parte definidas por la existencia de cuatro dominios nombrados BH 1-4, de los que el grupo BH3 solo comparte el 3, el grupo Bax presenta el 1,2 y 3 y el grupo antiapoptótico Bcl-2 muestra los cuatro dominios.

La síntesis de proteína p53 tras la existencia de daño en ADN, y algunos factores de crecimiento pueden activar factores de la subfamilia BH3, que, a su vez, iniciarían una serie de reacciones que concluyen con la activación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak; a su vez, la unión de las proteínas de la subfamilia Bcl-2 las BH3 impide dicha activación, de ahí su función antiapoptótica.

El estímulo de la proteína BAX que se halla en la membrana de algunos orgánulos celulares provoca su migración hacia la membrana mitocondrial y el cambio químico estructural de la proteína BAK, lo que origina microporos en la membrana y la salida al citosol de elementos como el citocromo c.

La unión de este citocromo con varias moléculas de activación y un número similar de enzimas proteolíticas denominadas caspasas forma el conocido como apoptosoma, que a su vez pone en marcha la activación de otras caspasas efectoras (3, 6 y 7) que se hallaban inactivas; estas enzimas son responsables de la lisis del citoesqueleto celular (filamentos de actina y micro túbulos), fragmentación del núcleo celular, desprendimiento de la matriz extracelular, activación de enzimas líticas del ADN mediadas por caspasa, y fragmentación del retículo endoplásmico, aparato de Golgi y mitocondrias.⁽¹³⁴⁾

En el cáncer de mama la expresión de la proteína antiapoptótica bcl-2 se asocia con tumores de bajo grado, lenta proliferación y ER positivos; este efecto paradójico parece estar en relación con la desregulación del balance con los otros miembros de las subfamilias.

Según un metaanálisis de cinco estudios sobre 11.212 mujeres con cáncer de mama la sobreexpresión de proteína bcl-2 medida por métodos inmunohistoquímicos es un importante factor de pronóstico favorable en estadios I-III, prediciendo mejor supervivencia, independiente del factor tiempo y de otros factores como tamaño tumoral, grado histológico y estado ganglionar.⁽¹³⁵⁾

I.4.5 PERFILES GENÉTICOS

Dado que tumores semejantes en sus factores pronósticos se comportan de manera distinta, y suponiendo que dicha diferencia se produce al expresar genes que codifican moléculas que les confieren diferencias en su biología y respuesta a tratamientos diversos, el agrupamiento de diversos cánceres de mamas según su patrón genético puede traducirse como factor pronóstico y predictivo.

Uno de los métodos usados para este objetivo es el cDNA microarray, que se basa en la hibridación de moléculas de ARN de tejido tumoral contra secuencias de genoma humano impresas en un soporte sólido (laminas de vidrio, soportes de nitrocelulosa); dicho ARN es convertido en ADN complementario (cADN) y marcado con una molécula

fluorescente que emite color rojo, mientras que las secuencias impresas en el soporte están marcadas con moléculas que emiten color verde; si las moléculas del cDNA del tumor se hibridan con las impresas en el soporte sólido predominara el color rojo en dicha posición, de lo contrario predominara el color verde.

Las células epiteliales de la glándula mamaria pueden dividirse en dos grupos: basal (o mioepitelial, con capacidad de expresión inmunohistoquímica de citoqueratina 5/6) y las luminales, con citoqueratinas 8/18; teniendo esto en cuenta, los trabajos de Perou y Sorlie et al sobre 65 especímenes quirúrgicos de 42 pacientes diferente con microarrays de 8.102 genes humanos consiguió en el año 2000 realizar una clasificación molecular del cáncer de mama sucesivamente modificada según los genes utilizados denominados **luminal A y B** (ER +, PR +/- y HER2/neu -); **HER2/neu +** (ER y PR +/- , HER2/neu +); y **basal** (ER y PR - y HER2/neu -) que suele asociarse a comportamiento agresivo y pronóstico pobre, con características similares a los tumores que presentan las portadoras de mutación del gen BRCA1, y es conocido como tumor “triple negativo”; los tumores luminales tienen mejor pronóstico pero peor respuesta a quimioterápicos.⁽¹³⁶⁾

2013⁽¹³¹⁾ Tabla 17. Subtipos moleculares según la conferencia de consenso de St Gallen

| Subtipo intrínseco | Definición clínico-patológica |
|-----------------------|--|
| Luminal A | <p>“Luminal A” ER y/o PgR positivo HER2/NEU negativo Ki-67 bajo (<14% vs 20%)</p> |
| Luminal B | <p>“Luminal B (HER2/NEU negativo)” ER y/o PgR positivo HER2/NEU negativo Ki-67 alto</p> <p>“Luminal B (HER2/NEU positivo)” ER y/o PgR positivo HER2/NEU sobreexpresado o amplificado Cualquier Ki-67</p> |
| Erb-B2 sobreexpresión | <p>“HER2/NEU positivo (no Luminal)” ER y/o PgR negativo HER2/NEU sobreexpresado o amplificado</p> |
| “Basal-like” | <p>“Triple negativo (ductal)” ER y/o PgR negativo HER2/NEU negativo</p> |

Basados en dichos procedimientos se han desarrollado básicamente dos plataformas de expresión génica:

La primera (Oncotype[®]) es una prueba diagnóstica in vitro que permite medir el perfil de expresión de un grupo de 21 genes específicos del cáncer de mama; su uso en casos estadíos I y II, ER positivos y sin afectación ganglionar sobre tejido tumoral fijado en formalina y parafina en pacientes mayores permite agrupar a las pacientes en tres grupos (bajo riesgo , intermedio y alto riesgo) según las probabilidades de recidiva (18%, 18-30% o > 30%) y pronóstico; dos ensayos en actualmente en marcha parecen otorgarle a esta prueba genética valor predictivo de respuesta a tamoxifeno en mujeres de riesgo bajo y moderado, y es aceptada por la ASCO.⁽¹³⁷⁾

La segunda (Mammaprint[®]) es un microarray en el que se encuentran fijadas secuencias de 70 genes seleccionados por su relación con el pronóstico del cáncer de mama, y tras su uso con tejido tumoral congelado en casos con receptores estrogénicos positivos o negativos y axila negativa, puede, en pacientes jóvenes y mayores, determinar si la paciente tiene alto riesgo de desarrollar metástasis en los próximos 10 años (50%) o bajo (entre 10-15%); su uso está esta igualmente en estudio por ensayos clínicos y está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).⁽¹³⁸⁾

I.5. SCREENING

I.5.1 DEFINICIÓN

El screening o cribado es el sistema que utiliza una prueba (mamografía) para examinar a las personas que no tienen síntomas de una enfermedad particular para identificar a las personas que quizá tengan esa enfermedad y para permitir que la misma sea tratada en un estadio temprano, entendiéndose éste como aquellas lesiones sin evidencia de afectación ganglionar, cuando hay más probabilidades de curación.⁽¹³⁹⁾⁽¹⁴⁰⁾

En 1968, Wilson y Jugner plantearon para la OMS una serie de criterios que debe cumplir un programa de screening para justificar su implantación:

- Los relativos a la enfermedad:
 - que sea un problema de salud relevante y prevalente, con una incidencia elevada y causa de importante morbimortalidad, teniendo en cuenta los años de vida perdida en función de a qué segmento de edad afecta la enfermedad;
 - que se conozca la historia natural de la misma y a partir de qué momento no se puede prevenir la mortalidad;
 - que exista un tiempo desde el momento en que se puede detectar la enfermedad hasta que aparezcan los síntomas, es decir, que presente una “fase preclínica detectable”;
 - que exista un tratamiento eficaz para los pacientes cuya enfermedad se detecte precozmente gracias a dicho programa
- Los relativos a la prueba de cribado, que debe ser válida, fiable y aceptable en términos de seguridad;
- y los relativos al programa de cribado, que debe ser efectivo, factible y evaluable en términos de coste económico.⁽¹⁴¹⁾

El cáncer de mama reúne todos los requisitos para ser objeto de un programa de detección precoz, dado su alta incidencia y prevalencia, su historia natural bien conocida (se estima que desde el inicio de lesiones precursoras hasta su extensión sistémica pueden transcurrir 10 a 15 años), la existencia de una fase subclínica que puede durar hasta 3 años, la existencia de tratamiento eficaz en fases precoces, que alcanza como vimos tasas

de hasta el 90 % a cinco años, o la existencia de pruebas adecuadas para el diagnóstico en dicha fase subclínica con una sensibilidad del 90% como es la mamografía.

En la Unión Europea se realizaron una serie de recomendaciones generales respecto al cribado; la más importante es que, en el contexto de las estrategias de salud pública, siempre se debería priorizar la prevención primaria frente al diagnóstico precoz de la enfermedad o prevención secundaria; no obstante, dado que, con respecto al cáncer de mama los principales factores de riesgo (sexo y edad) no son modificables, y que la actuación sobre el resto de factores intervenibles como obesidad, alcohol, dieta, tratamientos hormonales, etc., producirían un descenso del mortalidad poco significativo, se hace más importante promover la prevención secundaria de la enfermedad mediante cribado mamográfico a partir de los 50 años.⁽¹⁴²⁾

I.5.2 HISTORIA

Los ensayos al azar controlados, es decir, dividiendo al azar una gran población de mujeres y asignando un grupo para ser analizado por el screening y el otro para quedar como grupo de comprobación no analizado (grupo control) es el mejor método para demostrar la eficacia de un programa de detección precoz.

La decisión de implantar programas de detección precoz en la mayoría de países desarrollados del norte de Europa y Norteamérica es consecuencia de los resultados de diversos estudios poblacionales que difieren en su diseño, población de estudio, prueba de cribado usada y marco temporal.

El ensayo del Health Insurance Plan of Greater Nueva York (HIP) en 1963, fue seguido de varios estudios suecos: Malmö I y II (1976), Swedish Two County Study (1977), Stockholm (1981) y Göteborg (1982); Edinburgh (1979) y UK Age Trial (1991) en Reino Unido y National Breast Screening Study de Canadá (CNBSS) I y II (1980).

Los resultados de dichos estudios han sido diversos; por ejemplo, la combinación de datos publicados sucesivamente sobre la experiencia del grupo HIP estiman una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de un 54% en mujeres de 50-65 años a los 5 años, y estimaciones de reducción de mortalidad de un 21 % a los 18 años de seguimiento. Una evaluación conjunta de todos los ensayos realizados en Suecia estima que el efecto del cribado mediante mamografías en mujeres de 50- 59 años es de un RR de 0.72, lo que significa una reducción de la mortalidad de un 28%, y de 0.69, es decir 31% de mortalidad en el grupo de 60 a 69 años, y por tanto, del 29% entre 50 a 69 años.

El estudio canadiense CNBSS, sin embargo, solo describe un 3% de reducción de mortalidad por cáncer de mama con respecto al grupo control, lo que ha provocado discusión sobre el diseño del mismo.

INTRODUCCIÓN: SCREENING

Un metaanálisis publicado en 1995 en el que se sumariaron los datos de ocho ensayos aleatorios: HIP, CNBSS, Edinburgh y los ensayos suecos en mujeres de 50-74 años la medida estimada como resumen de la magnitud del efecto protector del cribado mamográfico es de 0.77, lo que representa una reducción de la mortalidad de un 23 %.

Tabla 18. Resumen de los principales ensayos sobre cribado de cáncer de mama (M: mamografía; EF: exploración física; AE: autoexploración)

| Estudio | Año | Años de durac. | Reclutamiento | Mujeres cribadas/ control | Edad | Tipo de estudio | Intervalo (meses) | Rondas | Proyecc. | Seg. (años) |
|--|------|----------------|---|------------------------------|-------|-----------------|-------------------|--------|---------------------|-------------|
| Health Insurance Plan of Greater New York | 1963 | 3.5 | Miembros del plan de salud New York | 30.239 30.256 | 40-64 | M+EF | 12 | 4 | 2 | 18 |
| Malmö I y II | 1976 | 8.8 | Todas las mujeres nacidas entre 1927-1945 residentes en Malmö, Suecia | 21.088 21.195 | 45-70 | M | 18-24 | 9 | 2 luego 1 ó 2 | 15 |
| Swedish Two County | 1977 | 6.5 | Mujeres procedentes de los condados de Östergötland y Kopparberg en Suecia | 77.080 55.985 | 40-74 | M+AE | 24-33 | 3 | 1 | 20 |
| Edinburgh | 1978 | 6.4 | Mujeres residentes en dicha ciudad | 22.944 21.344 | 45-64 | M+EF | 24 | 2-4 | 2 luego 1 | 14 |
| Canadá I | 1980 | 4.6 | 15 centros en Canadá con participantes autoseleccionados | 25.214 25.216 | 40-49 | M+EF+AE | 12 | 4-5 | 2 | 13 |
| Canadá II | 1980 | 4.6 | 15 centros en Canadá con participantes autoseleccionados | 19.711 19.694 | 50-59 | M+EF | 12 | 4-5 | 2 | 13 |
| Stockholm | 1981 | 4.6 | Residentes en el sudeste de Estocolmo, Suecia | 40.318 19.943 | 40-64 | M | 24-48 | 2 | 1 | 11 |
| Göteborg | 1982 | 6.4 | Mujeres nacidas en desde 1923 - 1944 que residían en Göteborg, Suecia | 20.724 28.809 | 39-59 | M | 18 | 5 | 2 luego 1 | 12 |
| UK Age trial | 1991 | 11 | 23 unidades de screening del National Health Service en Inglaterra, Escocia y Gales | 53.884 106.956 | 39-41 | M | 12 | 4-6 | 2 luego 1 | 10 |

I.5.3 MAMOGRAFÍA

La exploración complementaria que ha demostrado mayor eficacia en la detección del cáncer de mama en fase preclínica, es decir, antes que sea detectable a la exploración clínica, y que continúa siendo el método de cribado por las sociedades científicas pese a la aparición de nuevas pruebas es la mamografía.

La mamografía fue descrita en 1913 el cirujano Albert Salomon (Berlín), quien informó sobre sus investigaciones usando radiografías en piezas de mastectomía describiendo los signos radiológicos del cáncer de mama y de su afectación axilar; en 1960 Robert L. Egan describió 53 casos de carcinoma en mujeres asintomáticas y, como vimos, en 1963-1966, el Health Insurance Plan patrocinó en Nueva York a través de los doctores Sam Shapiro y Philips Strax el primer ensayo de screening de cáncer de mama combinando la mamografía y la palpación, viendo así cómo disminuía la mortalidad por cáncer de mama comparando con el grupo control; en 1981-1982 comenzó en primer programa de screening de cáncer de mama en Suecia utilizando una sola proyección radiológica, la mediolateral oblicua.

La mamografía tiene una doble utilidad: de detección o diagnóstica (como técnica radiológica que permite estudiar los hallazgos derivados de la exploración clínica). La técnica de elección en la detección precoz del cáncer de mama es la mamografía de cribado.

I.5.3.1 NÚMERO DE PROYECCIONES

Existe variabilidad en cuanto al cuanto a si debe ser una o dos las proyecciones mamográficas practicadas, pero sí existe consenso en cuanto a que la proyección oblicua medio lateral debe ser la principal y la utilizada en el caso de que se utilice una sola, dado que es la que con más probabilidad puede incluir a todo el tejido mamario con una sola imagen y detectar un mayor número de tumores mamarios, dado que permite explorar el extremo axilar de la glándula; la proyección cráneo caudal es la siguiente proyección relevante en el cribado del cáncer de mama dado que permite mayor compresión; ambas, correctamente aplicadas, exploran de forma completa todo el tejido mamario.

La doble proyección aumenta la tasa de detección de tumores infiltrantes menores de 15 mm hasta en un 45%, podría incrementar el porcentaje de carcinomas in situ en un 3%, evita hasta un tercio de derivaciones hospitalarias por falsos positivos y evita 6 de cada 1.000 biopsias respecto a la proyección única, de manera que hasta un 65% de lesiones visibles en una proyección única puede resolverse con otra proyección⁽¹⁴³⁾; un estudio publicado en 1996 sobre más de 30.000 mujeres en el programa de cribado de UK

describió un aumento de la tasa de detección desde 7.6 a 8.2 por mil mujeres en el cribado, 14 casos más, cuando se usaron dos proyecciones frente a una, reduciendo la tasa de rellamada desde el 8.8 % al 6.6 %.⁽¹⁴⁴⁾

Según las Guías Europeas de Control de Calidad de los programas de cribado del cáncer de mama, la mamografía de cribado que utiliza las dos proyecciones de cada mama ha demostrado ser más eficaz especialmente en la primera ronda de cribado.

I.5.3.2 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

La sensibilidad de la mamografía o probabilidad de detectar un cáncer de mama cuando existe oscila entre el 85-95%; varía con la edad de las mujeres, y es mayor en mayores de 50 años y postmenopáusicas y menor en jóvenes y premenopáusicas debido a que la mayor densidad mamaria puede enmascarar lesiones incipientes; según la American Cancer Society sólo entre dos a cuatro de cada 1.000 mamografías concluyen en un diagnóstico de cáncer de mama.

La especificidad de la mamografía es la probabilidad de obtener un resultado negativo en la mamografía cuando realmente no existe cáncer de mama; es más difícil de conocer con exactitud dado que habría que caracterizar correctamente tanto los verdaderos como los falsos negativos; en general se estima que un programa de diagnóstico precoz debe tener al menos un 90% de especificidad radiológica.

Otro índice a tener en cuenta es el Valor Predictivo Positivo, que expresa la probabilidad de tener un cáncer de mama después de haber obtenido un resultado anormal en la mamografía; generalmente oscila entre 5 al 10%.

I.5.3.3 OPCIONES DE LECTURA

Existen varias opciones de lectura de la mamografía:

- única lectura, la más barata pero que menos cánceres detecta;
- doble lectura independiente, la que diagnostica más tumores pero también genera más derivaciones hospitalarias;
- doble lectura consensuada, que diagnostica los mismos casos pero reduce el número de derivaciones independientes;
- doble lectura simultánea, poco operativa.

Con respecto al número de lecturas, el sistema de doble lectura radiológica aumenta la sensibilidad de la exploración de cribado entre un 5-15%; se recomienda incluso en programas centralizados con radiólogos adecuadamente formados y con dedicación al diagnóstico mamario; dicha segunda interpretación debe ser realizada por radiólogos con experiencia de 5.000 mamografías anuales, y tener a su disposición un sistema de diagnóstico terciario (mamografía de diagnóstico, ultrasonidos, etc.). En un estudio publicado en 1994 sobre más de 30.000 mujeres se apreció un aumento de la sensibilidad del 10% (aunque con cerca de un 2% de disminución de especificidad y aumento de biopsias innecesarias); 21 de 191 tumores detectados no fueron detectados por uno de los dos lectores.⁽¹⁴⁵⁾

De igual modo, otro estudio publicado en 1996 analizando los resultados de más de 30.000 mujeres del programa de screening británico revela que la doble lectura consensuada y no consensuada diagnostica 9 -10 cánceres más por cada mil mujeres cribadas que la lectura única, la tasa de rellamada es aproximadamente un 3% menor y el coste económico también es menos caro, lo que se confirma en una revisión sistemática publicada en 2001 (incremento de entre 3-11 casos por cada 10.000 mujeres sometidas a cribado)⁽¹⁴⁵⁾⁽¹⁴⁶⁾; no obstante, la tasa de detección de tumores parece ser mayor en lectura única asistida por ordenador que en doble lectura (hasta un 15%), pero también aumenta la tasa de rellamada (hasta un 32%).⁽¹⁴⁷⁾



Figura 26. Método de detección por comunidad autónoma en España ⁽¹⁴⁸⁾

Por otra parte, se exige que los radiólogos encargados de realizar las lecturas mamográficas deben informar más de 5.000 mamografías anuales para cumplir los estándares de las Guías Europeas de Calidad de los programas de cribado; no obstante,

un estudio publicado en 2004 revela que el mayor volumen anual de informes mamográficos se correlaciona con mayor sensibilidad pero menor especificidad, y que a mayor número de años de experiencia del radiólogo curiosamente se corresponde algo menor sensibilidad pero mayor especificidad.⁽¹⁴⁹⁾

Con respecto a la periodicidad, no parece que la mamografía de screening anual reporte beneficios evidentes respecto a la bienal; así lo corrobora un estudio observacional entre mujeres de 50 a 69 correspondientes a programas de screening en EE.UU. (anual) y Noruega (bienal) en los que no se apreciaron diferencias respecto a la tasa de diagnóstico ni el estadío⁽¹⁵⁰⁾; además otros estudios demuestran una tasa de rellamada y de biopsias por falsos positivos mayores en la mamografía anual con una mínima mejora no significativa estadísticamente del estadío de diagnóstico.⁽¹⁵¹⁾

I.5.3.4 OTRAS TÉCNICAS

Actualmente no existe evidencia para recomendar la **ecografía** como método de cribado poblacional en el cáncer de mama, aunque sí es un método complementario eficaz a la mamografía para caracterizar (sólido o quística) las lesiones vistas en la mamografía, apoyar la imagen nodular de una densidad asimétrica o guiar procedimientos percutáneos como la toma de biopsia; además es un método diagnóstico muy útil en mamas densas y en mujeres jóvenes y/o de riesgo, preconizándose el uso reglado en estas pacientes en algunas ocasiones.⁽¹⁵²⁾

La mamografía convencional, que obtiene la imagen que generan los fotones de radiación sobre una película, presenta una sensibilidad limitada para mamas densas, no puede modificarse y genera problemas de almacenamiento, pero es muy económica.

Para evitar estos problemas surgió la **mamografía digital**, que permite un almacenaje mucho más rentable, menor dosis de radiación en mamas densas, permite manipular la imagen, contrastarla, aumentarla y eliminar artefactos, y ser vista por varios profesionales y en varios lugares al mismo tiempo.

El Digital Mammographic Imaging Cribado Trial llevado a cabo en 2005 sobre casi 50.000 mujeres en 33 centros de EE.UU. y Canadá, realizando tanto mamografía digital como convencional interpretadas por dos radiólogos, mostro una capacidad de diagnóstico de cáncer de mama similar en ambas técnicas, pero una mayor precisión de la mamografía digital en las mujeres perimenopáusicas, menores de 50 años o con mamas densas; una revisión de este ensayo en 2008 parece, sin embargo, conceder mayor capacidad (aunque no significativa) a la mamografía en film sobre la digital en mujeres mayores de 65 años.⁽¹⁵³⁾⁽¹⁵⁴⁾

Los **sistemas CAD** ("Computer-aided Detection System"), diseñados como forma de ayuda a radiólogos en la interpretación de imágenes, puede mejorar la sensibilidad del cribado mamográfico de forma limitada, sobre todo en el diagnóstico del carcinoma in situ;

pero esta ventaja puede ser neutralizada al generar una tasa de rellamada mayor y una tasa de sobrediagnóstico más alta; los estudios publicados sobre los programas CAD no han demostrado mejorar las tasas de mortalidad y su alto coste no han favorecido su implantación, otorgándoles sólo posibles beneficios marginales.⁽¹⁵⁵⁾

La **resonancia magnética nuclear** es una técnica de imagen con mejor sensibilidad que la mamografía pero menor especificidad de las lesiones diagnosticadas, lo que hace aumentar los falsos positivos y el número de biopsias innecesarias por lo que no se recomienda como método de cribado en la población general; los resultados de varios estudios sugieren que la RMN debería ser la técnica de screening en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama, aunque el escaso número de pacientes y sus conclusiones están sujetos a múltiples sesgos⁽¹⁵⁶⁾⁽¹⁵⁷⁾; no obstante, la combinación de RMN + mamografía se recomienda por la American Cancer Society para las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (tener diagnosticado mutación del gen BRCA1-2, ser familiar de primer grado de una de ellas o tener un diagnóstico de síndrome de cáncer de mama hereditario, tener entre 20-25 % de probabilidad de cáncer de mama según modelos predictivos basados en antecedentes familiares, haber recibido radioterapia torácica menor de 30 años) dado que la mortalidad de dichas mujeres justifica el sobrecoste del proceso de cribado.

La **tomosíntesis** (conocida como mamografía 3-D) es una modificación técnica de la mamografía digital, que utiliza una fuente en movimiento de rayos X y un detector digital que permite reconstruir digitalmente secciones muy finas de la mama explorada. Un metaanálisis publicado en 2013 para evaluar la precisión de la tomosíntesis vs. mamografía digital en el diagnóstico de lesiones benignas y malignas concluye que la primera tiene mayor sensibilidad y especificidad, presenta mayor capacidad en caracterizar diversas anomalías de la mama y a una dosis de radiación menor, por lo que dicha técnica ha generado muchas expectativas.⁽¹⁵⁸⁾

I.5.4 EDAD DE INICIO DE CRIBADO

Existe un gran nivel de acuerdo científico sobre la capacidad del cribado poblacional para reducir la mortalidad por cáncer de mama; sin embargo, persiste la controversia sobre a qué edad deberían las mujeres iniciar el programa; esta incertidumbre se basa en la falta de evidencias sólidas sobre las mamografías periódicas en el tramo de edad de 40-49 años debido a:

- que la menor incidencia del cáncer de mama en edades jóvenes hace que el programa de cribado pierda efectividad;

- a la mayor densidad mamográfica: las mujeres jóvenes tienen mayor probabilidad de mamas densas, lo que disminuye la precisión diagnóstica; la sensibilidad de la mamografía puede oscilar desde un 80 % en mamas predominantemente grasas hasta un 30% en mamas extremadamente densas; ⁽¹⁵⁹⁾⁽¹⁶⁰⁾
- un comportamiento biológico más agresivo en este grupo de edad que limitaría la eficacia del mismo al disminuir la capacidad de la mamografía en la detección de lesiones incipientes;
- un menor el período preclínico de la enfermedad, que eran, como vimos, una de las condiciones para establecer un programa de cribado, que oscila entre una media de 2.46 años en mujeres entre 40-49 años hasta 4.23 años entre 60-69 años. ⁽¹⁶¹⁾

El ensayo canadiense NBSS-1 estudió más de 20.000 mujeres entre 40-49 años y tras un seguimiento de 7 años apreció 38 muertes en el grupo de estudio y 28 en el control, lo que supone una diferencia no significativa, con un riesgo relativo de 1.36 y por lo tanto un aumento en la tasa de mortalidad en las mujeres sometidas a cribado mamográfico; el estudio de Malmö arrojó resultados parecidos.

Un metaanálisis publicado en 1993 por el Nacional Cancer Institute revisando ocho grandes ensayos aleatorizados sobre screening demostró que, para mujeres entre 40-49 años no se apreció ningún beneficio hasta los 5-7 años de iniciado el cribado, que ninguno de los mismos había mostrado ninguno beneficio en la mortalidad tras 10-12 años de seguimiento y, tan solo el ensayo HIP de Nueva York mostraba un beneficio del 25% en la mortalidad tras más de 12 años de seguimiento, (aunque con resultados discutibles estadísticamente); la media estimada como resumen del efecto protector del cribado mamográfico fue de 0.92, es decir, de solo un 8% de reducción de la mortalidad; nuevos datos publicados en 2012 describen una reducción de hasta el 15% en la mortalidad de mujeres de entre 40-49 años tras 10 años de screening pero dicho beneficio se ve minimizado por los riesgos del cribado a esta edad, y se equilibra si se seleccionan las destinatarias del programa en función de su grado de riesgo. ⁽¹⁶²⁾

Con respecto a las mujeres mayores de 70 años, la mamografía de cribado también parece tener un efecto menos beneficioso que para el grupo de 50 a 69 años; una menor esperanza de vida disminuye lógicamente el potencial del programa para prolongarla pese a que pueda diagnosticar tumores en etapas más tempranas; además, el carcinoma ductal in situ aumenta con la edad, y no está claro que el tratamiento del mismo a esa edad afecte a la mortalidad. Existen pocos estudios para esa edad: un ensayo aleatorio no mostró diferencias en la mortalidad con el grupo control; dos estudios de casos-control y otro de cohortes de 2.000 mujeres mayores de 80 años tampoco evidenciaron diferencia significativas en la mortalidad por cáncer de mama ⁽¹⁶³⁾; se ha sugerido, no obstante, prolongar la edad del cribado mientras la esperanza de vida sea de al menos de 10 años.

Pese a que en EEUU, grandes asociaciones como la American Society of Cancer, Cancer, el Nacional Cancer Institute, el American College of Radiology y el Nacional Comprehensive Cancer Network recomiendan iniciar el cribado a las mujeres a partir de 40 años, el Preventive Service Task Force, el American College of Physicians y el Comité Consultivo para la Prevención del Cáncer de la Unión Europea recomienda que a las mujeres entre 50 y 69 años de edad se les ofrezca una mamografía en el contexto de programa de cribado.

Tabla 19. Resumen de recomendaciones sobre cribado mamográfico de diversas asociaciones
(164)

| Organizacion | Año de la guía | Mamografía |
|---|----------------|---|
| US Preventive Service Task Force | 2009 | 50-74 años cada 2 años 40-49 años decisión individualizada (cada 2 años) ≥ 74 años decisión individualizada (cada 2 años) |
| American Cancer Society | 2010 | ≥ 40 años cada año |
| Nacional Comprehensive Cancer Network | 2011 | ≥ 40 años cada año |
| Nacional Cancer Institute | 2010 | ≥ 40 años cada 1-2 años |
| American Collage of Physicians | 2007 | 50-74 años cada 1-2 años 40-49 años decisión individualizada (cada 1-2 años) |
| American College of Obstetricians and Gynecologists | 2003 | 40-49 años cada 1-2 años ≥ 50 años cada año |
| American College of Radiology | 2008 | ≥ 40 años cada año |
| Canadian Task Force on Preventive Health Care | 2009 | 50-69 años cada 1-2 años 40-49 años decisión individualizada (cada 1-2 años) |
| National Health Service United Kingdom | 2011 | 47-73 años cada 3 años |
| Consejo de la Unión Europea | 2003 | 50-69 años cada 2-3 años |

I.5.5 RIESGOS DEL CRIBADO

I.5.5.1 FALSOS POSITIVOS

Se considera falso-positivo a aquel resultado mamográfico del que se deriva una recomendación para estudio diagnóstico complementario de imagen o de muestra de tejido en una mujer que no tiene ningún hallazgo de cáncer de mama en el plazo de un año. Por ejemplo, en Estados Unidos el 11% de las mamografías requieren una evaluación adicional, de los que la lesión resulta ser benigna en un 90 % de los casos; en dicho país el riesgo acumulado después de 10 mamografías de tener un falso positivo se calcula en un 49%, y al 19% se le habría practicado una biopsia.⁽¹⁶⁵⁾

La tasa de falsos positivos son más altas en mujeres jóvenes dado que la lectura es más difícil y la incidencia de cáncer menor, y también mayor si la mamografía es anual en

lugar de bienal. Dichos resultados pueden inducir altos grados de ansiedad en las mujeres, lo que conlleva además a un aumento en el uso y la frecuentación de los servicios sanitarios.

En un estudio retrospectivo sobre 2.400 mujeres entre 40 y 69 años durante 10 años con una media de cuatro mamografías por mujer se describe casi un 24% de resultados falso positivos, con un riesgo acumulado de falso positivo del 49.1% tras la realización de 10 mamografías.⁽¹⁶⁶⁾

Dicho riesgo acumulado varía en función tanto de la paciente como de la técnica como edad joven, historia de biopsias previas, historia familiar de cáncer de mama, uso actual de estrógenos, densidad mamaria, periodicidad del screening, no disponer de imágenes previas e idiosincrasia del profesional que las interpreta.

Según las Guías de Calidad Europeas, la razón de biopsias benignas/malignas en exploraciones iniciales y subsiguientes debe ser como mínimo menor o igual a 1:2, siendo lo deseable 1 por cada cuatro.

I.5.5.2 SOBREDIAGNÓSTICO Y SOBRETAMIENTO

El término sobrediagnóstico se aplica a la enfermedad que se detecta mediante cribado que no habría causado morbilidad ni mortalidad de no haberse diagnosticado: es decir, obliga a pacientes a recibir tratamiento causando morbilidad médica y psicológica sin reducir la mortalidad por un cáncer que, si no se hubiese descubierto, no hubiese generado ningún perjuicio.

Se identifica cuando el número de cánceres detectados por cribado excede al número de cánceres diagnosticado en el grupo de control; sin este sesgo ambos grupos deberían igualarse a largo plazo, aunque los del grupo de cribado se diagnostiquen más precozmente.

Una revisión de cinco ensayos randomizados encontró un exceso de cáncer de mama sobre lo esperado en el grupo sometido a cribado con respecto al grupo de control de hasta un 0.73 de cada 1.000 mujeres/año, lo cual podría suponer hasta un 32 % de todos los cánceres diagnosticados por cribado; una revisión sistemática comparó la tendencia de la incidencia de cáncer de mama durante 7 años antes y después de la introducción de programas de cribado poblacional en varios países, llegando a la conclusión que uno de cada tres tumores podrían estar sobrediagnosticados.⁽¹⁶⁷⁾

El diagnóstico de carcinoma ductal in situ ha aumentado de forma espectacular desde la introducción de los programas de cribado, de modo que en EE.UU. representa

actualmente el 21% de los nuevos cánceres diagnosticados, de los que más del 90% sólo se aprecian en pruebas de imagen (generalmente por la presencia de microcalcificaciones); igualmente se apreció un aumento de hasta un 45 % de la incidencia del cáncer infiltrante en Suecia tras su implantación.

La consecuencia lógica del diagnóstico excesivo es el sobret ratamiento, estimándose que el uso de mamografía de cribado podría haber incrementado el número de mastectomías hasta en un 20% debido al número de casos de carcinoma in situ que se tratan con dicha técnica.

I.5.5.3 RADIACIÓN

Como se expuso anteriormente las radiaciones ionizantes son un factor de riesgo de desarrollo de cáncer de mama, pero precisa altas dosis y edad precoz para desarrollar su efecto carcinogénico. En un modelo estadístico de la Radilogical Society of North America los resultados mostraron que, en 100.000 mujeres cada una recibiendo 3.7 mGy en ambas mamas en un screening anual desde los 40 a 55 años y bienal hasta los 74 años se provocarían 86 casos de cáncer, 11 muertes debido a la radiación y 136 años de vida perdidos, pero la detección precoz salvaría 497 vidas y más de 10.600 años de vida. ⁽⁸¹⁾

Aunque el riesgo de cáncer de mama inducido por la radiación en mujeres con mutaciones BRCA diagnosticadas no parece claramente aumentado, el hecho de iniciar el cribado como media a los 35 años y la existencia de estudios que sí parecen aumentar dicho riesgo hace en que dichas mujeres deban manejarse estas pruebas diagnosticas con mayor cautela.

I.5.6 SISTEMA BIRADS

El sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) surge a principios de la década de los años noventa como un proyecto liderado por el Colegio Americano de Radiología en el que además participan otras sociedades científicas de cirujanos, patólogos, preventivistas y el Instituto Nacional del Cáncer; es una herramienta de garantía de calidad diseñada para estandarizar el informe mamográfico, reducir la confusión en la interpretación mamográfica y facilitar la monitorización de resultados.

El informe del sistema BIRADS está estructurado en tres partes: composición glandular, descripción de los hallazgos significativos e impresión diagnóstica, en la que se incluye la categorización y la recomendación de pauta a seguir.

Se clasifican las lesiones mamográficas en cinco tipos: masas, calcificaciones, distorsión arquitectural, casos especiales y hallazgos asociados. En las masas, la descripción principal es la forma (redondeada, oval, lobulada o irregular) que se complementan con otros dos modificadores: el contorno (definido, microlobulado, oscurecido, mal definido y espiculado) y la densidad con respecto al parénquima mamario adyacente (superior, inferior o graso). En las calcificaciones el descriptor principal es el tipo según el grado de sospecha (típicamente benignas, de sospecha intermedia o de alta sospecha (heterogéneas, lineales y ramificadas). En cuanto a la distribución puede ser agrupada, lineal, segmentaria, regional y difusa; la distorsión arquitectural puede presentarse aisladamente o como hallazgo asociado; dentro de los casos especiales se encuentran el ganglio linfático y la densidad asimétrica focal; por último los hallazgos asociados incluyen alteraciones cutáneas y las adenopatías axilares entre otros.

Como resultado de la categorización de las características antes reseñadas surge el esquema de clasificación BIRADS, esquematizadas según la 5ª edición publicada por el American Collage of Radiology en 2013.⁽¹⁶⁸⁾

- *Categoría 0:* tras el estudio mamográfico se necesita imágenes adicionales (mamografías de compresión, magnificación, proyecciones especiales, ecografías) o previas para comparar y para emitir una decisión;
- *Categoría 1:* negativo; las mamas son simétricas y no se aprecian masas, distorsiones arquitecturales ni calcificaciones sospechosas; aproximadamente el 90% de las mamografías de screening se encuentran en esta categoría; la recomendación a seguir para estas mujeres es que deben continuar su protocolo de screening;
- *Categoría 2:* se describen hallazgos benignos tales como fibroadenomas, involucionados o calcificados, calcificaciones secretoras múltiples, lipomas, galactocele, etc. También puede incluirse en este grupo los ganglios intramamarios, implantes o determinadas distorsiones arquitecturales; debe continuar su protocolo de screening;
- *Categoría 3:* los hallazgos incluidos en esta categoría deberían tener menos de un 2% de riesgo de malignidad, e incluyen masas sólidas circunscritas no calcificadas, asimetría focal y grupos de calcificaciones redondeadas hallazgos probablemente benignos; precisa reevaluación en seis meses durante un período de dos años aunque en casos concretos por ansiedad de la paciente, antecedentes familiares, o duda diagnóstica es posible plantear una biopsia de la lesión;
- *Categoría 4:* anormalidad sospechosa desde leve a moderada sospecha (A, B o C) con un rango de malignidad también variable mayor al 2 % pero menor a la

categoría 5; es un grupo heterogéneo de lesiones que incluyen nódulos de contornos mal definidos, irregulares o lobulados, áreas de asimetría de densidad o densidad de nueva aparición, grupos de calcificaciones con partículas de aspecto granular, polimorfas, heterogéneas en forma, tamaño y densidad con una distribución lineal o segmentaria y áreas de distorsión arquitectural; habitualmente requiere biopsia para confirmar benignidad;

- *Categoría 5:* lesiones con más del 95% de probabilidad de malignidad; requiere biopsia o tratamiento quirúrgico;
- *Categoría 6:* lesión de malignidad histológicamente confirmada.

El valor predictivo positivo, es decir, la probabilidad de que la lesión sea maligna en las categorías 1 y 2 es del 0%, menor al 2% en la categoría 3, del 15 al 30 % en la categoría 4 y más del 95% en la categoría 5.

I.5.7 CÁNCERES DE INTERVALO

Los cánceres de intervalo se definen como neoplasias de mama que aparecen tras un episodio de cribado negativo con o sin valoración adicional y cuyo diagnóstico debe realizarse antes de la siguiente prueba de cribado o bien en un plazo igual a dicho intervalo si la mujer ya ha alcanzado la edad máxima de participación en el programa.

Se incluyen como cáncer de intervalo:

- aquellos cánceres cuyo diagnóstico se produce antes de la siguiente invitación del programa, independientemente de que se haya superado el intervalo de cribado de los 24 meses;
- los cánceres diagnosticados antes de 24 meses tras la última mamografía de cribado en mujeres que han participado por última vez en el programa porque han alcanzado la edad máxima de participación y, por tanto, no serán invitadas de nuevo;
- también aquellos cánceres diagnosticados después de un control intermedio (mamografía intermedia a los 6-12 meses tras la mamografía de cribado rutinario) o una consulta de seguimiento hospitalario con resultado final de normalidad y cuyo diagnóstico se produce antes de la siguiente invitación del programa.⁽¹⁶⁹⁾

Constituyen entre el 12 y el 28% de todos los tipos de cánceres diagnosticados por screening y su comportamiento es más agresivo.

Cuando se sospecha cáncer de intervalo se debe revisar la mamografía realizada en el momento del diagnóstico y la del cribado previo, de forma que se puedan clasificar en las categorías que recogen las Guías Europeas:

a) cáncer oculto: es aquel cáncer que no presenta alteraciones mamográficas ni al diagnóstico ni en la prueba de cribado previa;

b) cáncer con mamografía con signos mínimos: el que presentaba signos sutiles como dilataciones ductales, calcificaciones intraductales, densidades asimétricas leves o mamas muy densas en la mamografía de cribado, que suponen entre el 28 al 34% de los cánceres de intervalo;

c) cáncer de intervalo verdadero: que siendo visible en la mamografía de diagnóstico, no lo era en la prueba de cribado previa; supone entre el 45 al 70 % de los carcinomas de intervalo;

d) falso negativo: es el que, tras revisar la mamografía de cribado, ya presentaba signos que pasaron desapercibidos por un error en la técnica por mamografía de calidad deficiente, lo que supone un 9% de los cánceres de intervalo; o por un error de diagnóstico radiológico (entre el 6-30%), bien por error de interpretación en signos que han sido clasificados como benignos o por error de detección, en el que simplemente no se ha detectado la lesión.

Según las Guías Europeas los falsos negativos no deben exceder el 20% del total de lo cánceres de intervalo, y suelen estar motivados por lesiones subcentrímetricas, siendo las microcalcificaciones las que originan más errores dependientes del observador.

Tabla 20. Clasificación de los cánceres de intervalo según las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado ⁽¹⁷⁰⁾

| Categorías | Subtipos | Mamografía De cribado | Mamografía De Diagnóstico |
|----------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Intervalo Verdadero | | Negativa | Positiva |
| Signos Mínimos | | Signos mínimos | Signos mínimos o positivo |
| Falso Negativo | Error interpretación | Positivo | Positivo |
| | Error técnico | Negativo (por motivos técnicos) | Positivo |
| Inclasificable | | Cualquiera | No disponible |
| Oculto | | Negativo | Negativo |

Son inevitables y consecuencia directa de la calidad de la mamografía, la experiencia de los radiólogos, el intervalo entre rondas y la biología y velocidad del crecimiento tumoral, y si su número es elevado la eficacia del programa debe ser cuestionada dado la posible disminución del potencial de reducción de la mortalidad del mismo. Los integrantes del programa deben garantizar mecanismos para la revisión y auditorias de los cánceres de intervalo dado su importante valor formativo al tratarse de tumores con presentación atípica.

I.5.8 EL PROGRAMA EN ESPAÑA

En España, a instancias de Ministerio de Sanidad y Consumo, la Sociedad Española de Senología y la Sociedad Española de Radiología, el programa de detección precoz de cáncer de mama se inició en Navarra en 1990, ofreciendo a unas 60.000 mujeres de entre 45 a 65 años una mamografía oblicua medio lateral cada dos años, iniciándose la primera ronda de cribado en 1992, y extendiéndose posteriormente al resto de Comunidades Autónomas.(Tabla 21)

Tabla 21. Año de inicio y cobertura total por comunidad autónoma⁽¹⁶²⁾

| Comunidad | Año de inicio | Año en el que se alcanza la cobertura total |
|--------------------|---------------|---|
| Andalucía | 1995 | 2006 |
| Aragón | 1997 | 2006 |
| Asturias | 1991 | 2000 |
| Baleares | 1997 | -- |
| Canarias | 1999 | 2005 |
| Cantabria | 1997 | 1997 |
| Castilla-La Mancha | 1992 | 1997 |
| Castilla y León | 1992 | 1996 |
| Cataluña | 1992 | 2004 |
| Ceuta | 2001 | 2006 |
| Extremadura | 1998 | 2005 |
| Galicia | 1992 | 1998 |
| Madrid | 1999 | 2001 |
| R. de Murcia | 1995 | 1999 |
| Navarra | 1990 | 1992 |
| País Vasco | 1995 | 2000 |
| La Rioja | 1993 | 1995 |
| C. Valenciana | 1992 | 2001 |

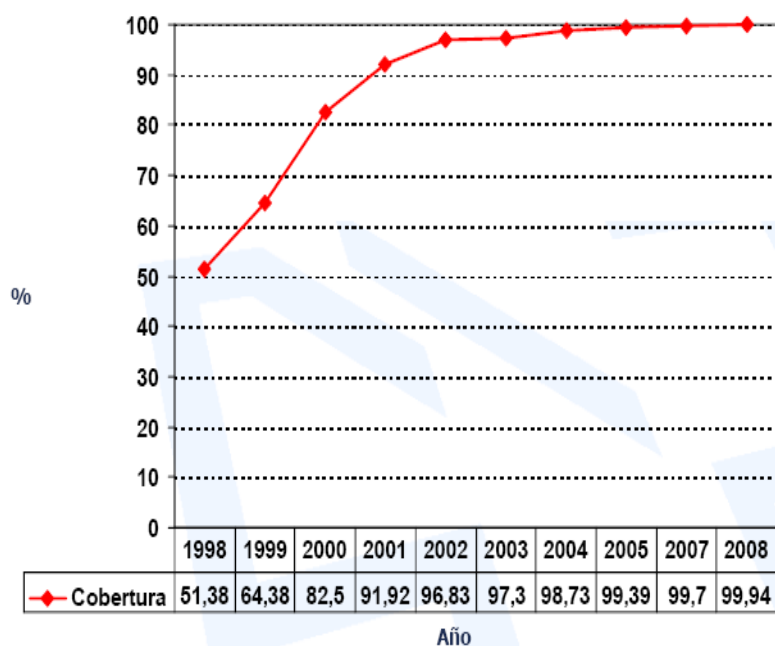


Figura 27. Evolución de la cobertura de la población en España desde 1998-2008

En el año 2011 el programa comprendía una población diana de más de 5 millones de mujeres; siguiendo recomendaciones de la Unión Europea todas las comunidades han ampliado hasta la edad de 69 la cobertura del programa, de modo que en 12 comunidades incluye a mujeres entre 50- 69 años y de 45 a 69 en otras seis; todas las comunidades salvo Ceuta habían cubierto el 100% de la población diana desde el año 2005 (fig.27), en todas se practican dos proyecciones mamográficas en cribados iniciales y en sucesivos y todas usan el sistema BIRADS; la mayoría no exige un mínimo de lecturas/año para ser radiólogo-lector ni existe unanimidad respecto al número de lecturas (predominantemente doble)(Tabla 22), y en general todas las comunidades siguen controles de calidad ajustada a la normativa de las Guías Europeas.

En datos del año 2011 en España se aprecia una tasa de participación de aproximadamente el 70%, con más del 90 % de adherencia al programa (si una mujer participa lo más probable es que vuelva a vueltas sucesivas), con un porcentaje del 4.96 % de solicitudes de pruebas adicionales de las que el 0.80% fueron invasivas, lográndose una tasa de detección de cáncer de mama de 3.76 por cada mil mujeres participantes, de los que el 14.6 % fueron carcinoma in situ y un 78.4 % invasivos.⁽¹⁷¹⁾ (gráf. 3)

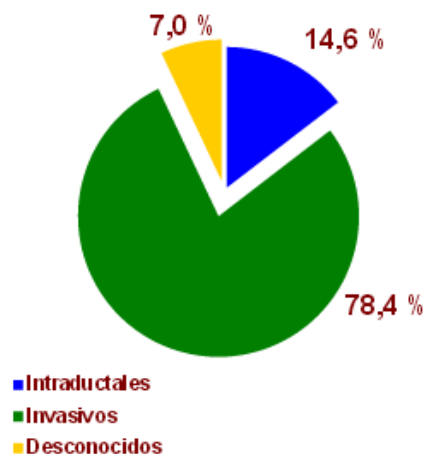


Gráfico 3. Porcentajes de neoplasias diagnosticadas en los PDP en España en 2011

Tabla 22. Protocolos según comunidad autónoma

| CC.AA. | Prueba de cribado | Periodicidad del cribado | Nº de proyecciones | Sistema de lectura | Uso del BI-RAIDS |
|----------------------|-------------------|--------------------------|--|---|------------------|
| Andalucía | Mamografía | 2 años | 2 | Doble lectura sin consenso | Sí |
| Aragón | Mamografía | 2 años | 2 | Lectura simple | Sí |
| Asturias | Mamografía | 2 años | 2 en primer cribado; 1 en cribados sucesivos | Lectura simple (30% doble sin consenso) | Sí |
| Baleares | Mamografía | 2 años | 2 | Doble lectura con consenso | Sí |
| Canarias | Mamografía | 2 años | 2 | Doble lectura con consenso | Sí |
| Cantabria | Mamografía | 2 años | 2 | Lectura simple | Sí |
| Castilla y León | Mamografía | 2 años | 2 | Si lectura simple positiva, doble lectura con consenso (más el 25% de las lecturas simples negativas) | Sí |
| Castilla-La Mancha | Mamografía | 2 años | 2 | Lectura simple (doble con consenso en BI-RADS III) | Sí |
| Cataluña | Mamografía | 2 años | 2 | Doble lectura con consenso | Sí |
| Ceuta | Mamografía | 2 años | 2 | Lectura simple | No |
| Comunidad Valenciana | Mamografía | 2 años | 2 en primer cribado; 1 en cribados sucesivos | Doble lectura con consenso | Sí |
| Extremadura | Mamografía | 2 años | 2 | Doble lectura con consenso | Sí |
| Galicia | Mamografía | 2 años | 2 | Doble lectura sin consenso | Sí |
| La Rioja | Mamografía | 2 años | 2 | Doble lectura con consenso | Sí |
| Madrid | Mamografía | 2 años | 2 | Doble lectura con consenso | Sí |
| Murcia | Mamografía | 2 años | 2 | Lectura simple | Sí |
| Navarra | Mamografía | 2 años | 2 | Lectura simple | Sí |
| País Vasco | Mamografía | 2 años | 2 | Lectura simple | Sí |

En Andalucía el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama se puso en marcha en 1995 en las capitales de Almería, Cádiz, Jaén y Huelva, y dicha actividad ha ido implantándose progresivamente hasta llegar en el año 2005 hasta citar a todas las mujeres residentes en nuestra comunidad en la franja de edad de 50 a 64 años; una vez completado el 100% de dicha población diana se ha ido ampliando dicha franja hasta los 69 años desde 2006. Entre los objetivos propuestos en dicho programa se hallan la captación de al menos el 70% de las mujeres entre 50 y 69 años, la detección de carcinomas in situ en una proporción mayor al 10% y de tumores menores de 2 cms. en al menos el 50% de los detectados. Los datos acumulados desde el inicio del programa hasta el 31 de diciembre de 2010 reflejan una tasa de participación de más del 79%, un 68.4 % de tumores detectados menores de 2 cms., un total del 17.13% de carcinomas in situ, un 70% de tumores sin afectación axilar y una tasa de tratamiento quirúrgico conservador del 62% de los casos diagnosticados.

I.5.9 CONTROL DE CALIDAD

Basados en los criterios de control de calidad de cribado elaborados por el Sistema Nacional de Salud Británico, la Comisión Europea auspició un grupo de expertos a publicar bajo el título de “Guías Europeas de Garantía de Calidad en Diagnóstico y Screening de cáncer de mama”, ya en su 4ª edición de 2006, en la que se recogen una serie de normas para epidemiólogos, radiólogos, técnicos, patólogos y cirujanos que posibiliten la unidad de criterios sobre efectividad de un programa de cribado.

Entre estas destacan un índice de revisiones del 5%, más de 5 cánceres por cada 1000 mujeres cribadas, de los que 1.5 deberían ser menores de 10 mm y al menos el 10% de carcinoma in situ, y un índice de cánceres de intervalo de menos de 1 por cada 1.000 mujeres o menos de un 30% de los cánceres diagnosticados en el programa.

Tabla 23. Principales indicadores de los programas de cribado según las Guías Europeas ⁽¹⁷²⁾

| Indicador del rendimiento | Nivel aceptable | Nivel aconsejable |
|--|-----------------|-------------------|
| Proporción de mujeres invitadas que participan en el cribado | > 70% | > 75% |
| Proporción de mujeres con exploración de cribado radiográficamente aceptable | 97% | > 97% |
| Proporción de mujeres satisfechas con el servicio de cribado | 97% | > 97% |

INTRODUCCIÓN: SCREENING

| | | |
|---|----------|------------|
| Proporción de mujeres informadas del procedimiento y programa establecido para la recepción de resultados | 100% | 100% |
| Proporción de mujeres a las que se les realiza una repetición técnica de la exploración de cribado | < 3% | < 1% |
| Proporción de mujeres a las que se les realizan imágenes adicionales en el momento de la exploración de cribado a fin de esclarecer los aspectos mamográficos | < 5% | < 1% |
| Proporción de mujeres recitadas para otras valoraciones | | |
| • exploraciones de cribado iniciales | < 7% | < 5% |
| • exploraciones de cribado subsiguientes | < 5% | < 3% |
| Tasa de detección de cáncer de mama, expresada como múltiplo de la tasa de incidencia de cáncer de mama subyacente, prevista en ausencia de cribado (IR) | | |
| • exploraciones de cribado iniciales | 3 x IR | > 3 x IR |
| • exploraciones de cribado subsiguientes | 1,5 x IR | > 1,5 x IR |
| Tasa de cánceres de intervalo como proporción de la tasa de incidencia de cáncer de mama subyacente, prevista, en ausencia de cribado | | |
| • en el primer año (0-11 meses) | 30% | < 30% |
| • en el segundo año (12-23 meses) | 50% | < 50% |
| Proporción de cánceres detectados mediante cribado que son carcinoma ductal in situ | 10% | 10-20% |
| Proporción de los cánceres detectados mediante cribado que son del estadio II+ | | |
| • exploraciones de cribado iniciales | 25% | < 25% |
| • exploraciones de cribado subsiguientes | 20% | < 20% |
| Proporción de los cánceres detectados mediante cribado que son nodonegativos | | |
| • exploraciones de cribado iniciales | 70% | > 70% |
| • exploraciones de cribado subsiguientes | 75% | > 75% |
| Proporción de cánceres invasivos detectados mediante cribado de ≤ 10 mm de tamaño | | |
| • exploraciones de cribado iniciales | ≥20% | ≥25% |
| • exploraciones de cribado subsiguientes | ≥25% | ≥30% |
| Proporción de cánceres invasivos detectados mediante cribado de < 15 mm de tamaño | 50% | > 50% |
| Proporción de lesiones no palpables productoras de anomalías mamográficas extirpadas con | 95% | > 95% |

| | | |
|---|--------|--------|
| éxito en la primera intervención de biopsia de localización | | |
| Proporción de procedimientos FNAC/PAAF guiados por imágenes con resultado insuficiente | < 25% | < 15% |
| Ratio de biopsias quirúrgicas abiertas benignas/malignas | | |
| •exploraciones de cribado iniciales | ≤1 : 2 | ≤1 : 4 |
| Proporción de guías colocadas a 1 cm de una lesión no palpable antes de la excisión | 90% | > 90% |
| Proporción de carcinoma ductal in situ sin disección axilar | 95% | > 95% |
| Proporción de mujeres con tiempo de espera (días laborables): | | |
| • entre la exploración de cribado y el resultado de la exploración de cribado | 15 dl | 10 dl |
| • entre el resultado y el día de la cita de valoración ofrecido a la mujer | 5 dl | 3 dl |
| • entre la decisión quirúrgica de intervenir y la primera fecha de 3 semanas de ingreso ofrecida de ≤ | 90% | > 90% |

I.5.10 CONTROVERSIA

Es evidente que el cáncer de mama es una causa de muerte importante en las mujeres y es probable que la detección temprana mediante programas de cribado mamográfico reduzca la mortalidad, pero el gran número de revisiones sobre el tema traduce las controversias e incertidumbres respecto al mismo. Existe variación en las políticas de cribado entre continentes, entre países del mismo continente e incluso entre regiones dentro del mismo país, como sucede en España.

Con respecto a la mortalidad, la reducción mayor informada en los estudios suecos es del 29% en el tramo de edad de 50 a 69 años; debido a que la mortalidad por cualquier causa en dicho período es el 10% del total, la supervivencia después de 10 años es del 90.3% si las mujeres son invitadas al screening y del 90.2% si no son invitadas, lo cual supone una extensión de de la vida de solo dos días por mujer invitada.

Además, dado que es más probable diagnosticar el carcinoma in situ con la mamografía, y menos de la mitad de los casos progresarán a carcinoma invasivo, el efecto

del sobrediagnóstico y sobretratamiento podría originar que sólo una de cada 2000 mujeres participantes del cribado podrá prolongar su vida, 10 mujeres sanas que no habrían sido diagnosticadas de cáncer de mama en toda su vida serían diagnosticadas y tratadas innecesariamente y 200 mujeres tendrán dificultades psicológicas tras un falso positivo.

No obstante, los metaanálisis publicados a este respecto concluyen que los programas de detección precoz de cáncer de mama reducen la mortalidad de forma global entre un 9-15%, y que dicha reducción es mayor en mujeres de más de 50 años, por lo que el Consejo de la Unión Europea publica en su diario oficial de 2 de diciembre de 2003 la recomendación de realizar programas de cribado en cáncer de cuello de útero, colorrectal y de mama.

Así, una revisión publicada en 2012 en el Journal of Medical Screening sobre los resultados de los programas de cribado europeos confirma el beneficio del cribado en términos de muertes evitadas y muestra que este beneficio compensa el daño causado por el sobrediagnóstico.

Los resultados de la revisión indican que por cada 1.000 mujeres de 50-69 años cribadas cada dos años, se diagnostican 71 cánceres, 4 más que si no se realizara el cribado, pero se evitan entre 7 y 9 muertes por este tumor (de las 30 esperadas); en resumen los resultados de esta revisión son:

- **Beneficios del cribado:** los estudios metodológicamente más válidos indican una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 25% -31% en el conjunto de las mujeres invitadas, participen o no en los programas, y del 38%-48% para las mujeres que realmente se han explorado.
- **Sobrediagnóstico:** la estimación más plausible del sobrediagnóstico es del 6,5% (1% -10%), muy alejada de los valores del 50% o superiores de otras publicaciones.
- **Falsos positivos:** el riesgo acumulado de tener un resultado falso positivo de una mujer de 50-51 años que se criba cada 2 años hasta los 68-69años (10 exploraciones consecutivas) es del 20% (8%-21%), del 17% si se consideran las mujeres a las que solo se ha realizado procedimientos no invasivos y del 3% si se consideran a las mujeres a las que se ha realizado algún procedimiento invasivo (biopsia).⁽¹⁷³⁾

Tabla 24. Resultados del cribado mamográfico cada dos años entre 50-69 años durante 20 años según EUROSREEN ⁽¹⁷⁴⁾

| | Por cada 1.000 mujeres cribadas durante 20 años: | Número de mujeres que se han de cribar (durante 20 años) para : |
|--|---|---|
| Cánceres de mama diagnosticados | 71 casos de cáncer de mama | 14 mujeres para diagnosticar 1 cáncer de mama |
| Reducción de la mortalidad por cáncer de mama | 7-9 muertes evitadas (de 30 muertes esperadas) | 111-143 mujeres para evitar 1 muerte |
| Sobrediagnóstico | 4 casos sobrediagnosticados (a añadir a los 67 casos esperados) | por cada 250 mujeres cribadas, se sobrediagnosticará 1 caso |
| Falsos positivos | 200 mujeres con falsos positivos <ul style="list-style-type: none"> - 170 mujeres con sólo procedimientos no invasivos - 30 mujeres con procedimientos invasivos (biopsias) | Por cada 6 mujeres cribadas, 1 mujer tendrá un falso positivo con procedimientos no invasivos. Por cada 33 mujeres cribadas, 1 mujer tendrá un falso positivo con procedimiento invasivo |

I.6. DEMORA DIAGNÓSTICO-TRATAMIENTO

Es aceptado que el diagnóstico precoz del cáncer de mama contribuye claramente al descenso de la mortalidad y aumento de la supervivencia, dado que sería posible el tratamiento del mismo antes de que se produjese la diseminación microscópica de la enfermedad.

El concepto de **demora diagnóstica** es el intervalo de tiempo que transcurre entre la presentación del primer síntoma hasta el diagnóstico definitivo, y puede atribuirse tanto al paciente como al sistema de salud; otro concepto es la **demora diagnóstico-tratamiento**, que es el tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y la instauración del primer tratamiento, y podría ser indicador de la atención de pacientes oncológicos. ⁽¹⁷⁵⁾

La controversia existe en cuanto al impacto de la demora diagnóstica en la supervivencia, debido en parte a diferencias en las características de las muestras analizadas, en el intervalo de demora estudiado o a variaciones en el concepto de demora, además, por supuesto, de la importante implicación de la biología tumoral y las

características histopatológicas en la evolución del tumor en el tiempo.

En la actualidad el procedimiento quirúrgico estándar para pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales es la cirugía mamaria conservadora con disección axilar. Las tasas de respuesta del cáncer de mama se relacionan fundamentalmente con el grado histológico, que actúa de factor predictivo de la pauta apropiada de tratamiento en el tiempo. Un tratamiento inadecuado conlleva al crecimiento tumoral en los intervalos entre las distintas dosis, ya sean fármacos o radiación y por tanto a la falta de control local de la enfermedad. La eficacia de la cirugía o del primer tratamiento médico puede perderse si el intervalo entre las terapias es demasiado largo en relación al tiempo que se dobla el volumen tumoral. Los tumores de alto grado histológico, grado 3, son especialmente vulnerables a las demoras en la administración del tratamiento

Algunos estudios que analizan la influencia de la demora diagnóstica sobre la supervivencia en cáncer en cinco localizaciones tumorales (pulmón, mama, estómago, colon y recto), encuentran que la extensión tumoral no parece significativamente influenciada por el intervalo primer síntoma-diagnóstico; sin embargo el cáncer de mama sí parece mostrar un patrón distinto de extensión avanzada a mayor intervalo de demora.⁽¹⁷⁶⁾

La evidencia muestra que diagnosticar el cáncer de mama antes incluso de la aparición de los síntomas (screening) mejora las tasas de supervivencia y disminuye la mortalidad; sin embargo no es tan clara la asociación entre mejora de supervivencia con menor retraso en el tratamiento una vez que dichos síntomas han aparecido; aun así, varios estudios han apuntado una supervivencia menor entre mujeres con cáncer de mama con mayor duración de sus síntomas y con mayor espera entre diagnóstico y tratamiento.⁽¹⁷⁷⁾⁽¹⁷⁸⁾

Por otra parte, un estudio de 2006 analizando datos de tamaño tumoral, estatus linfático, grado tumoral y retraso diagnóstico de entre 3 y 36 meses no apreció relación entre retraso diagnóstico o supervivencia a los 5 años y el resto de factores pronósticos.⁽¹⁷⁹⁾

I.7 REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD DEBIDA AL SCREENING EN ENSAYOS ALEATORIZADOS

Como vimos, varios países europeos y americanos comenzaron implementando programas de cribado mamográfico en los años 80 y 90 tras la publicación de varios ensayos randomizados, algunos metaanálisis y estudios observacionales, en los que se comunicaba una reducción de entre el 25 y el 30% en la tasa de mortalidad de cáncer de mama, aunque dicha reducción se sitúa entre el 9-15% tras diversos ajustes que comentaremos.

El mejor método para probar la eficacia de dicho programa de detección precoz es el ensayo controlado aleatorizado, es decir, dividiendo al azar una gran población en un grupo que se somete al cribado mamográfico y otro grupo de referencia no cribado. Entre los años 60-80, siete grandes ensayos incluyendo cerca de 500.000 mujeres se han realizado en Norteamérica y Europa y otro posterior a esa fecha; dichos ensayos difirieron en el diseño, el reclutamiento de participantes, las intervenciones (tanto de detección como de tratamiento), la gestión del grupo control, el cumplimiento de la asignación a los grupos de cribado y control y el análisis de los resultados.⁽¹⁸⁰⁾

Como dijimos existen básicamente ocho ensayos aleatorizados sobre screening en cáncer de mama: New York y Canadá (NBSS) en Norteamérica, Edinburg y UK Age Trial en Reino Unido, y Malmö, Two-County (Ostergotland y Kopparberg), Göteborg y Stockholm en Suecia; se resumen cronológicamente y se describen esquemáticamente sus aspectos principales:

I.7.1 Health Insurance Plan (HIP), New York, 1963

Esta compañía de seguros de salud (HIP) organizó el primer ensayo sobre screening de cáncer de mama; desde 1963 hasta 1966 reclutó aproximadamente 30.000 mujeres de entre 40 y 64 años en los grupos de estudio y control, realizando tres rondas de mamografía anual en dos planos y realizando el seguimiento hasta 1986 más examen clínico, año en el que se cerró el ensayo; la reducción en la mortalidad por cáncer de mama se tradujo en un 29% a los 10 años y un 23% a los 15 años de seguimiento y en todos los grupos de edad incluyendo 40-49 años.⁽¹⁸¹⁾⁽¹⁸²⁾

I.7.2 Malmö, Suecia 1976

El Malmö Mamographic Screening Trial (MMST I y II), que se inició en 1976 y se realizó sobre aproximadamente 21.000 mujeres entre 45 y 69 años a las que se realizó cinco rondas de dos proyecciones mamográficas cada 18 a 24 meses, describe una reducción de la mortalidad de 19%.⁽¹⁸³⁾

I.7.3 Two County Study

1.3.1. Ostergotland (Two County Study) , Suecia 1997

Realizado sobre aproximadamente 38.000 mujeres entre 40 a 74 años de edad, realizando una sola proyección mamográfica en tres rondas cada dos años en menores de 50 años y 33 meses en mayores de 50 años; tras doce años de seguimiento describen una reducción de la mortalidad del 18%.

1.3.2. Kopparberg (Two County Study) , Suecia 1997

Con las mismas características que el previo, reportó una disminución de la mortalidad del 32% (25% entre 40-49 años).⁽¹⁸⁴⁾

I.7.4 Edinburgh, Reino Unido 1976

Este ensayo reclutó 23.000 mujeres entre 45 y 64 años, en el que la intervención consistió en cuatro rondas de cribado, la inicial en dos planos mamográficos y las siguientes en una sola proyección oblicua cada dos años + examen clínico mamario; tras diez años de seguimiento la disminución en la mortalidad global por cáncer de mama oscila entre el 16 al 14 % en menores de 50 años.⁽¹⁸⁵⁾

I.7.5 CNBSS (1 Y 2), Canadá 1980

El Canadian National Breast Screening Study comenzó en 1980 en 10 centros de seis provincias canadienses de acuerdo a dos protocolos:

El NBSS-1 se diseñó para aproximadamente 25.000 mujeres entre 40 y 49 años de edad a las que se realizó 4 ó 5 rondas de cribado mamográfico en dos proyecciones y exploración física mamaria; tras 16 años de seguimiento no se apreció disminución significativa de la mortalidad.⁽¹⁸⁶⁾

El NBSS-2 se diseñó para valorar la eficacia de la exploración física vs. mamográfica; el grupo de estudio fueron sobre 20.000 mujeres a las que se realizó dos planos mamográficos anuales + exploración física y el grupo control otras tantas a las que se realizó solo exploración física; tampoco describió beneficios del cribado mamográfico (RR 1.02).⁽¹⁸⁷⁾

Una publicación reciente que analiza resultados del CNBSS a los 25 años de su desarrollo describe que no existe reducción de mortalidad por el cribado mamográfico, y atribuye a éste la misma efectividad que la exploración física mamaria.⁽¹⁸⁸⁾

I.7.6 Stockholm, Suecia 1981

Este ensayo abarca casi 40.000 mujeres en el grupo de estudio y 20.000 en el control, de entre 40 a 64 años ofreciéndose la realización de una sola proyección en dos

rondas de cribado cada 28 meses; tras ocho años de seguimiento se publicó un beneficio en la mortalidad del 20%, pero nulo en mujeres menores de 50 años.⁽¹⁸⁹⁾

I.7.7 Göteborg, Suecia 1982

Este ensayo asignó al azar 52.000 mujeres de entre 40 y 59 años de las que 20.000 fueron invitadas al screening y 29.000 se consideraron como control; se realizaron cinco rondas de cribado cada 18 meses, la primera de dos proyecciones mamográficas y el resto de una sola proyección; tras 14 años de seguimiento se reflejó una disminución de la mortalidad del 21% globalmente, pero nulo en el grupo 50-54 años.⁽¹⁹⁰⁾

I.7.8 The “Age” Trial, Reino Unido

Entre 1991 a 1997, el Comité Coordinador en Investigación de Cáncer del Reino Unido promovió este ensayo aleatorizado en el que 63.000 mujeres fueron el grupo de intervención y 130.000 el control, consistiendo la intervención en nueve rondas de cribado anuales desde los 40 a 48 años, inicialmente doble y luego una sola proyección; tras 10 años de seguimiento el riesgo relativo de muerte por cáncer de mama es de 0.83.^{(191) (192)}

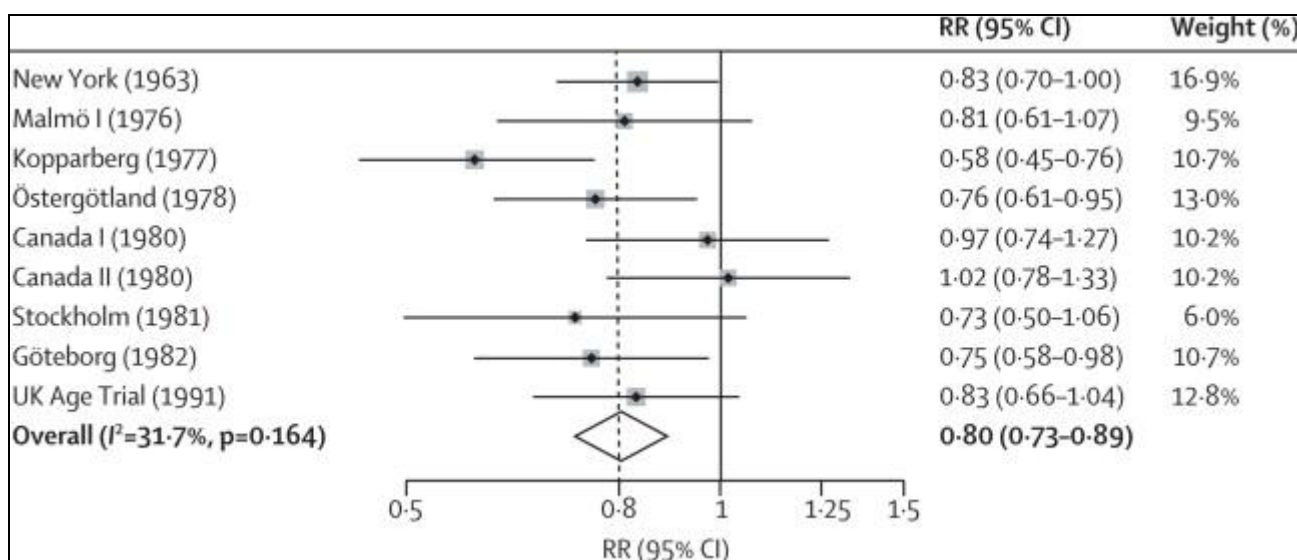


Figura 28. Efecto del cribado sobre la mortalidad en los principales ensayos⁽¹⁹³⁾

I.8 REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD DEBIDO A SCREENING EN ESTUDIOS POBLACIONALES

Aunque los ensayos controlados aleatorizados sobre el cribado en cáncer de mama han mostrado resultados sobre cómo dicho cribado reduce la mortalidad de cáncer de mama en condiciones ideales, los estudios poblacionales (por ejemplo ensayos controlados no randomizados de poblaciones a las que se aplica screening vs. las que no, y estudios de casos-control en comunidades) proporcionan información sobre la reducción de la

mortalidad que dichos programas de cribado originan en poblaciones reales, siendo de vital importancia comprobar si la reducción en muertes de los ensayos se mantiene en los servicios de screening implantados en los diversos países.

Suecia recomendó el cribado mamográfico en mujeres desde 40-74 años en 1986; un estudio publicado en 2006 sobre mujeres entre 40-69 años en el que se recoge información sobre edad del diagnóstico y edad de la muerte de más de un millón de mujeres, la mitad de ellas en la época precibado y la otra mitad en la época de cribado (de 8 a 15 años), mostró una significativa reducción de la mortalidad basada en la incidencia del cáncer de mama asociado al screening del 40 % tras ajustar el sesgo de auto-selección (es decir, que las mujeres que tienen más propensión a atender el screening son las de mayor estatus socioeconómico, y, como vimos, mayor probabilidad de cáncer de mama, lo que produce una sobreestimación del beneficio del screening)⁽¹⁹⁴⁾; otro estudio comparando los años en los que el cribado no estaba disponible (1968-1977) con los que sí estaba ampliamente disponible (1988-1996) en mujeres de 40-69 años en los dos condados donde se desarrolló el ensayo antes citado mostró una reducción de la mortalidad del 48% tras ajustar sesgos⁽¹⁹⁵⁾; otro estudio muestra una reducción en la mortalidad por cáncer de mama de aproximadamente un 30 % a favor de dos condados que comenzaron el servicio de cribado entre 5-7 años que otros dos condados que comenzaron más tarde.⁽¹⁹⁶⁾

En Holanda el programa comenzó en 1989 y alcanzó cobertura nacional en 1997 a mujeres entre 50-74 años de edad; la mortalidad en mujeres entre 55-74 años había descendido un 20 % en 2001⁽¹⁹⁷⁾, y el 25% en 2004.⁽¹⁹⁸⁾

En Inglaterra y Gales, el National Health System Breast Screening Programme se inició en 1998; diez años más tarde, la mortalidad observada para cáncer de mama en mujeres entre 55-69 fue un 21 % más bajo de la esperada, (aunque dos tercios de dicho descenso se atribuyeron a la introducción de la terapia adyuvante sistémica)⁽¹⁹⁹⁾ y hasta un 39% en 2006.⁽²⁰⁰⁾

En los Estados Unidos, un consorcio formado por diez investigadores desarrollaron siete modelos estadísticos para evaluar la contribución del screening mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama desde 1975 a 2000; dicha contribución se cifra entre el 28 al 65 % del 24 % de reducción de mortalidad habida entre esos años, y el resto lo atribuye a avances en terapias adyuvantes.⁽²⁰¹⁾

Países como Canadá (24%), Dinamarca (25%), Finlandia (22%), Islandia (35%) o Italia (36%) igualmente han reportado descensos en la mortalidad por cáncer de mama desde la introducción de servicios de screening.

En España, como vimos, los programas de cribado mamográficos se iniciaron en la década de los años 90 y se ha producido un descenso de la mortalidad por cáncer de

mama en un porcentaje de cambio anual desde el año 1993 de -1.5 por cada 100.000 mujeres entre 45 a 54 años y de -2.6 de 55 a 64 años; al estimarse que el descenso mortalidad atribuible al cribado comienza entre 4 y 12 años tras su implantación (este descenso sería menor por la baja participación en las primeras rondas así como por la atribuible a los casos diagnosticados en los años inmediatamente anteriores al inicio programa), no se puede atribuir este descenso observado exclusivamente a la implantación de dicho programa.⁽¹²⁾ Navarra, la primera comunidad en instaurar dicho programa, la mortalidad por cáncer de mama durante el período prescreening (1987-1989) fue comparada con el período 2002-2004 apreciándose un descenso del 36%, especialmente el grupo de edad entre 50-69 años.⁽²⁰²⁾

I.9 REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LAS PUBLICACIONES

Desde el año 1993 numerosas revisiones y metaanálisis han sido publicadas sobre la efectividad de los programas de cribado en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, lo que refleja la incertidumbre y controversia que dichos programas reflejan.

- Por un lado, a diferencia de otras neoplasias, en el cáncer de mama la mortalidad en los primeros 5 años es baja, y se produce más allá de los 5 o 10 años tras el diagnóstico, lo cual exige un largo seguimiento para verificar que dicho descenso se produce como consecuencia de la intervención de cribado.
- Por otro lado, el cribado no es una intervención única sino que se repite a intervalos temporales que además difieren en los variados programas de intervención de los diversos países, lo cual complica homogeneizar los conceptos de tasa de participación, intervalo entre cribados, cánceres de intervalo, etc.
- Además, la duración de un programa de cribado mamográfico es de alrededor de 20 años, tiempo que no puede ser completado por los ensayos clínicos cuya fase de intervención dura entre 3 y 8 años, por lo que los resultados de ambos procesos no pueden ser estrictamente comparados.

I.9.1 COCHRANE

Dos autores daneses (Peter Gøtzsche y Ole Olsen) vinculados a la Colaboración Cochrane nórdica publicaron en The Lancet en el año 2000 un artículo en el que afirmaban taxativamente que el screening mamográfica para el cáncer de mama estaba injustificado, tras apreciar fallos metodológicos en seis de ocho ensayos clínicos analizados y discordancias en el número de mujeres randomizadas en cuatro, de modo que los dos ensayos que se consideraron como adecuadamente aleatorizados (Malmö

y Canadá) no demostraron disminución en la mortalidad por cáncer de mama; dichos autores publicaron en 2001 su revisión Cochrane, en la que mantenían sus conclusiones previas, al mismo tiempo que afirmaban que la reducción de la probabilidad de morir por cáncer de mama en el grupo de cribado no es la medida apropiada de resultados (sino que se debe analizar la mortalidad total), y ponía de manifiesto el aumento que se apreciaba en el número de mastectomías debido a estos programas al diagnosticar más número de carcinomas in situ (con frecuencia de mayor tamaño que el infiltrante); ambas publicaciones generaron una gran controversia y numerosas respuestas de opinión.

No obstante, aun manteniendo el tono crítico con los programas de screening, la Cochrane publicó una actualización de dichas revisiones en 2006 y 2011 en ensayos sobre 600.000 mujeres entre cuyas conclusiones destaca que:

- el cribado mamográfico probablemente reduce la mortalidad por cáncer de mama;
- la reducción es de un 20%, pero como el efecto es menor en los ensayos de calidad más alta, la estimación razonable de disminución en el riesgo relativo es del 15%;
- el cribado produce sobrediagnóstico y sobretratamiento hasta en un 30%;
- el número necesario de personas tratadas para una vida salvada es de 2.000 mujeres, y diez mujeres sanas recibirán tratamiento innecesario, concluyendo que no está claro que el screening represente más beneficio que daño.⁽¹⁸⁰⁾

Tabla 25. Resumen del análisis de la revisión Cochrane⁽¹⁸⁰⁾

| Tabla 7. Mortalidad por cáncer de mama global (GOTZSCHE) | | |
|---|--------------------------|-----------|
| Estudios | RR (cribado vs. control) | IC 95% |
| A: Canadá y Malmö | | |
| 7 años de seguimiento | 1,05 | 0,83-1,33 |
| 13 años de seguimiento | 0,93 | 0,80-1,09 |
| B: Goteborg, Nueva York, Estocolmo y Two-County | | |
| 7 años de seguimiento | 0,71 | 0,61-0,83 |
| 13 años de seguimiento | 0,75 | 0,67-0,83 |
| C: Total | | |
| 7 años de seguimiento | 0,80 | 0,70-0,91 |
| 13 años de seguimiento | 0,80 | 0,73-0,88 |

I.9.2 INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC)

Como respuesta a la revisión anterior, en el año 2002, la International Agency for Research on Cancer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud

publico un metaanálisis sobre la efectividad del screening mamográfico; de 10 ensayos controlados aleatorizados, en seis se midió el efecto de la invitación mamográfica sola vs. revisiones clínicas habituales; en dos de ellos la aleatorización se realizó por grupos (“cluster”) e individualizada por fechas de nacimiento en los demás. También se analizaron los ensayos que implicaban screening mamográfico más examen clínico; el HIP de Nueva York mostró resultados similares a los previos, mientras que el ensayo de Edinburgo mostró fallos en la selección por grupos con diferencias socioeconómicas notables; los ensayos canadienses no mostraron reducción en la mortalidad, pero en el grupo de edad 40-49 el intervalo de confianza fue similar al de los estudios de sólo mamografía en este grupo de edad.

Aunque los ensayos canadienses no mostraron reducción en la mortalidad, los hallazgos globales en el seguimiento de todos los ensayos para mujeres entre 50-69 años mostraron un RR de 0.75 (IC 95% 0.67-0.85), mientras que para el grupo de edad 40-49 años (43-49 en un ensayo y 45-49 en otro) mostró un RR de 0.81 (IC 95% 0.65-1.01); el número de muertes evitadas en diez años de seguimiento tras la primera invitación mamográfica es de 0.5 por cada 1000 mujeres de entre 40-49 años y 0.9 por cada 1000 en el grupo 50-59; los autores no encontraron sesgos metodológicos de suficiente entidad como para que dichos resultados fuesen invalidados, por lo que concluyeron que:

- existe suficiente evidencia sobre la eficacia del cribado mamográfica en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres de 50-69 años;
- evidencia limitada en el cribado de mujeres entre 40-49 años;
- evidencia inadecuada para justificar screening en menores de 40 años y mayores de 69;
- evidencia inadecuada para justificar el screening con autoexploración o exploración clínica mamaria;
- no se puede determinar con exactitud el intervalo entre mamografías, aunque en la mayoría de los ensayos es de 24 meses;
- los programas de cribado implantados en los diversos países pueden reducir la mortalidad en un 20% ⁽²⁰³⁾

I.9.3 U.S. PREVENTIVE SERVICE TASK FORCE

.También en el año 2002 la U.S. Preventive Service Task Force, un panel de expertos independientes en prevención y medicina basada en la evidencia, publicó en 2002

un metaanálisis de 154 publicaciones derivadas de los ensayos antes descritos (salvo el Age Trial) en el que se puso de manifiesto la variedad en cuanto al reclutamiento de los participantes, el protocolo mamográfico, el tamaño y los grupos de control; seis ensayos examinaban la efectividad del screening en mujeres entre 40 a 74 años, otro en mujeres de 40-49 y otro entre 50-59 años, cuatro ensayos analizaban solo mamografía y otros cuatro (los dos de Canadá, New York y Edinburgo) lo hacían con mamografía y exploración clínica.

La calidad de estos ensayos se midió usando criterios de métodos de asignación de grupos, fidelidad de los mismos, métodos de verificación de mortalidad por cáncer de mama, otros cánceres y cualquier causa, validación externa, etc., de modo que salvo el estudio canadiense, que obtuvo la calificación de “correcto o bueno”, y el de Edinburgo que fue calificado como “pobre” por las diferencias socioeconómicas entre los grupos comparados, el resto fue clasificado como “correcto”. La conclusión del análisis de los ensayos al menos “correctos” fue que, en mujeres de entre 40-74 años de edad, el riesgo relativo fue de 0.84 (95% 0.77-0.91), y el número necesario tratar para prevenir una muerte de cáncer de mama tras 14 años de observación fue de 1.224; para mujeres entre 40-49 años el RR fue de 0.85 (0.73-0.99) y el número necesario tratar de 1.972; por otra parte, la sensibilidad de la mamografía oscilo entre el 71 al 96%, y la especificidad fue del 94 al 97%, lo que significa que hasta el 6% de mujeres que no tenían cáncer de mama requirieron una evaluación posterior (examen clínico, más mamografías o ecografía); en base a esto se recomendó screening mamográfica anual o bienal acompañado o no de exploración mamaria en mujeres a partir de los 40 años.⁽²⁰⁴⁾

Una actualización de dicho grupo de expertos publicada en 2009, obteniendo datos de 600.830 mujeres mayores de 40 años, se ha basado en los mismos ensayos más una actualización del ensayo de Göteborg y la incorporación del Age Trial británico, cuya incorporación no ha cambiado de manera decisiva el resultado del metaanálisis pero su contribución al peso de la evidencia sí es importante dado que es el único ensayo diseñado específicamente para evaluar la efectividad del cribado en mujeres de 40-49 años, es el más numeroso y reciente (inmerso en la era del tamoxifeno); el resultado de dicha actualización mantiene una reducción estadísticamente significativa gracias al cribado mamográfico del 15% en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres entre 40-49 años pero con una alta tasa de falso-positivo de hasta 97.8 por cada mil mujeres en cada ronda de cribado (1.904 NNT), similar para el tramo 50-59 años (1.339 NNT), del 32% entre 60-69 años (377 NNT) y nula entre 70-74 años.⁽²⁰⁵⁾

Como resultado de dichos análisis, la USPSTF emitió en 2009 una serie de conclusiones como:

- recomendar el screening mamográfico para mujeres entre 50-74 años (grado B de recomendación)

- y recomendar contra el screening mamográfico en mujeres entre 40-49 (sobre todo por la baja incidencia y el elevado número de falsos-positivo en esta edad); la decisión de comenzar el screening regular antes de los 50 años debería ser una decisión individual teniendo en cuenta el contexto de la paciente explicando los riesgos y beneficios del proceso (grado C); esta recomendación, como vimos anteriormente está en contra de organismos como el American Cancer Society, en National Comprehensive Cancer Network y a favor de otros como el American College of Physicians.

Tabla 26. Sumario de recomendaciones de la U.S. Preventive Service Task Force en 2009 ⁽¹⁸³⁾

| Población | Mujeres entre 40-49 años | Mujeres entre 50-74 años | Mujeres ≥75 años |
|---------------|--|--------------------------|----------------------------------|
| Recomendación | No cribado rutinario Comenzar cribado bienal tras tomar decisión individualizada al contexto de la paciente | Cribado cada dos años | No recomendación |
| | Nivel:C | Nivel:B | Nivel I (evidencia insuficiente) |

I.9.4 EUROSREEN

En 2012, el grupo del Euroscreen Working Group, un grupo cooperativo compuesto por expertos de nueve países implicados en el desarrollo y evaluación de programas de cribado europeos, publicó una revisión de 20 estudios que reflejaban mortalidad basada en la incidencia de cáncer de mama y describió una reducción media de mortalidad de un 26% en mujeres invitadas a programas de cribado seguidas durante 6 a 11 años comparada con mujeres no invitadas o regiones sin programas implantados.

Dicho grupo considera una reducción de la mortalidad de un 31% si se tienen en cuenta los estudios de casos-control y un sobrediagnóstico entre 1-10% de la incidencia estimada en ausencia de cribado; para mujeres que han realizada diez test de cribado bienal el riesgo acumulado de resultados falso positivos sin necesidad de pruebas invasivas es del 17% y del 3% con pruebas invasivas; además, por cada mil mujeres con cribado bienal entre 50-69 años se estiman entre 7-9 vidas salvadas, 4 casos de sobrediagnóstico, 170 casos recitados sin pruebas invasivas y 30 mujeres recitadas con pruebas invasivas con resultado negativo.⁽²⁰⁶⁾

Y concluye afirmando que la tasa de vidas salvadas es mayor que la de sobrediagnóstico en una proporción de 1 a 0.4-0.6, por lo que estiman en positivo los programas de cribado poblacional sobre cáncer de mama en Europa.⁽¹⁷⁴⁾

I.9.5 CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE

Por otra parte, una revisión sistemática publicada en 2011 por el Servicio de Prevención de Salud de la Canadian Task Force, un panel de expertos independientes, considera una reducción de la mortalidad de un 15% en mujeres entre 40-49 años, un 29% en mujeres entre 50-69 años y un 31% entre 70-74 años, con 327 falsos positivos y 36 biopsias innecesarias por cada mil mujeres cribadas entre 40-49 años, 282 falsos positivos y 37 biopsias innecesarias por cada mil mujeres entre 50-69 años y 212 falsos positivos y 26 biopsias innecesarias en mujeres entre 70 y 74 años; además se describe que el número necesario tratar para evitar una muerte es mucho mayor en el rango 40-49 años (2.108) que entre 50-69 años (721), de modo que concluyen en:

- no recomendar cribado sistemático en mujeres entre 40-49 años (recomendación débil, evidencia de moderada calidad);
- recomendar el cribado sistemático cada dos o tres años en mujeres entre 50-69 años (recomendación débil, evidencia de moderada calidad);
- y recomendar el cribado sistemático cada dos o tres años en mujeres entre 70-74 (recomendación débil, evidencia de baja calidad)⁽²⁰⁷⁾

I.9.6 IBSR (INDEPENDENT BREAST SCREENING REVIEW)

Este grupo de expertos británicos publicó en 2012 sus resultados en un metaanálisis sobre once ensayos clínicos, describiendo una disminución de la mortalidad tras 13 años de seguimiento de mujeres sometidas a screening de aproximadamente un 20%, con resultados similares en estudios poblacionales de programas implantados y una reducción de mortalidad absoluta en torno a una muerte evitada por cada 250 mujeres invitadas; estiman además un sobrediagnóstico del 11% para la población general y del 19% para la población sometida a cribado en los ensayos clínicos y de hasta un 36% en estudios poblacionales.

En términos generales, en U.K., por cada 10.000 mujeres invitadas a cribado a partir de los 50 años de edad durante 20 años, se diagnosticarán 681 cánceres de mama (in situ e

infiltrantes), se sobrediagnosticarán 129 casos y se salvarán 43 vidas, de modo que concluyen indicando que:

- los programas de screening en U.K. confieren un beneficio significativo y deberían continuar en mujeres entre 50-70 con cribado sistemático cada tres años.⁽²⁰⁸⁾

Tabla 27. Resumen de disminución relativa de la mortalidad en los metaanálisis

| | | Disminución relativa de la mortalidad |
|----------------------------|--------------|---------------------------------------|
| IARC (2002) | 40-49 años | 19% |
| | 50-69 años | 25% |
| REVISION COCHRANE (2011) | | 15% |
| U.S TASK FORCE (2009) | 40-49 años | 15% |
| | 50-59 años | 14% |
| | 60 a 69 años | 32% |
| CANADIAN TASK FORCE (2011) | 40-49 años | 15% |
| | 50-69 años | 21% |
| | 70-74 años | 32% |
| EUROSCREEN (2012) | Invitadas | 26% |
| | Cribadas | 38% |
| IBSR (2012) | | 20% |

Tabla 28. Resumen de disminución absoluta de la mortalidad en los metaanálisis

| | | Disminución absoluta de la mortalidad |
|----------------------------|-----------------|---|
| REVISION COCHRANE (2011) | | 1/2.000 mujeres invitadas durante 10 años |
| U.S TASK FORCE (2009) | De 50 a 59 años | 1/1.339 invitadas durante 7 años |
| | De 60 a 69 años | 1/337 invitadas durante 7 años |
| CANADIAN TASK FORCE (2011) | De 50 a 69 años | 1/720 invitadas durante 11 años |
| EUROSCREEN (2012) | | 1/111-143 cribadas durante 20 años |
| IBSR (2012) | | 1/235 mujeres invitadas durante 10 años |

I.10 SESGOS DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO

Los programas de cribado persiguen la detección precoz de una determinada enfermedad, en este caso, del cáncer de mama; si el tratamiento que se aplica tras el mismo es curativo, se observara una disminución de la mortalidad por dicha causa.

Por otra parte, en la historia natural del cáncer de mama existen dos fases: una etapa en la que la enfermedad no se detecta clínicamente (subclínica, preclínica o de latencia) y otra clínica en la que los síntomas la hacen perceptible; a su vez hay que definir el período de detección durante la fase de latencia (“sojourn time”), que se extiende desde que se puede detectar la enfermedad en cualquier tipo de prueba hasta la aparición de la clínica, y el período de adelanto diagnóstico (“lead time”), que es el período comprendido desde que se diagnostica con cribado y el comienzo de la fase clínica.

El conocimiento del crecimiento tumoral es importante para diseñar ensayos clínicos y programas de cribado; un exhaustivo estudio noruego sobre este tema estimó que el crecimiento tumoral varía ampliamente entre sujetos, de modo que solo un 5% de los casos necesitan menos de 1.2 meses para crecer de 10 a 20 mm de diámetro y otro 5% precisa de más de 6.3 años para el mismo aumento; la media de tiempo que necesita un tumor para pasar de 10 a 20 mm es de 1.7 años, y dicho período aumenta con la edad, siendo menor en mujeres más jóvenes, y sitúa el tiempo de detección asintomático en 6.1 años para mujeres entre 50-59 años y 7.9 entre 60-69 años⁽²⁰⁹⁾⁽²¹⁰⁾; otro estudio estima que el tumor duplica su tamaño en un tiempo que oscila entre 80 y 260 días, y que el tiempo de latencia desde que puede ser diagnosticado por screening hasta que se hace sintomático oscila entre 1.3 a 4.2 años.⁽²¹¹⁾

Incluso en el caso de que el tratamiento del cáncer de mama no sea efectivo, el diagnóstico precoz por screening mamográfico provocara un aparente aumento de la supervivencia, lo cual es motivado por varios tipos de sesgos:

1.10.1 Sesgo de punto final

Uno de los factores que pueden dar lugar a confusión es el “end-point” o punto final de los estudios, que en el caso de los ensayos aleatorizadas es la mortalidad por cáncer de mama, pero también puede ser reflejada la “mortalidad por otros cánceres” y la “mortalidad por todas las causas”; algunos autores como Gøtzsche y Olsen han propuesto que esta última debe ser la medida de la eficacia de los ensayos, de modo que se evitaría la los errores derivados de la discordancia existente entre la causa de muerte en estadísticas oficiales cuando las mismas son revisadas por comités independientes; estos autores encontraron que, debido a una mala clasificación de la causa de muerte, la mortalidad por cáncer de mama era un resultado no fiable que provocaba un sesgo favorable al cribado.

1.10.2 Sesgo de selección o voluntario sano

Un programa de cribado es un programa de prevención que implica una preocupación de los participantes por su propia salud, habiéndose comprobado que las mujeres que acuden voluntariamente a dichos programas presentan en general mejor estado de salud y menor mortalidad general y por cáncer de mama, lo cual hace que el screening tienda a aportar datos más beneficiosos de los que en realidad le corresponden.

1.10.3 Sesgo de adelanto del diagnóstico (“lead time bias”):

Si tomamos el ejemplo de una enfermedad mortal al 100% y una supervivencia media de tres años tras la presentación clínica y una fase preclínica asintomática de 4 años, la media desde el diagnóstico hasta la muerte en la población general será de tres años, pero si introducimos un método de screening que diagnostica la enfermedad por ejemplo dos años antes de su manifestación sintomática, la supervivencia de este grupo será de media de cinco años; por tanto, cuando dos poblaciones son comparadas en términos de supervivencia, la población sometida a cribado puede parecer erróneamente como de mejor supervivencia; para evitar este sesgo, los estudios de eficacia de los programas de cribado deben medirse en términos de reducción de las tasas de mortalidad, dado que ésta no se modifica según el momento en el que se ha producido el diagnóstico.

Dado que el cribado mamográfico permite diagnosticar la enfermedad antes de que la clínica comience, el intervalo entre dicho diagnóstico y el final natural de la misma es mayor que el intervalo entre el diagnóstico clínico y el final de la enfermedad, lo que hace aparentar un aumento en la supervivencia, sin que en realidad el diagnóstico precoz no haya mejorado el pronóstico, sino que la paciente ha conocido durante más tiempo su enfermedad.

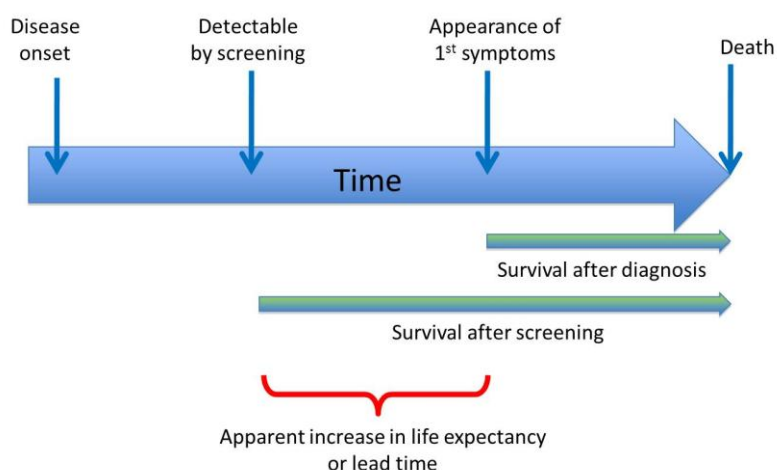


Figura 29. Sesgo de adelanto diagnóstico⁽²¹²⁾

1.10.4 Sesgo de duración de la enfermedad (“length bias”)

Este sesgo ocurre debido a la heterogenicidad del cáncer, que presenta un amplio espectro de actividad biológica, de modo que algunos pacientes presentan tumores agresivos, de rápido crecimiento con cortos períodos asintomáticos mientras otros son menos agresivos, de crecimiento más lento y con períodos asintomáticos más prolongados y, por lo tanto, más fácil y frecuentemente identificados en un programa de screening, de modo que pueden parecer mejorar la supervivencia cuando en realidad solo ha ocurrido que dicho programa ha seleccionado los de mejor pronóstico.

El cribado es básicamente un estudio transversal reiterado, por lo que es más probable que detecte casos de tumores con crecimiento más lento y con fases preclínicas (“sojourn”) de mayor duración; por ello, los pacientes diagnosticados en cribado tendrán mejor supervivencia, mientras que los tumores de crecimiento más rápido y de fase preclínica más breve serán más probablemente diagnosticadas en fase clínica, fuera del cribado o entre rondas del mismo, constituyendo los denominados “cánceres de intervalo”.

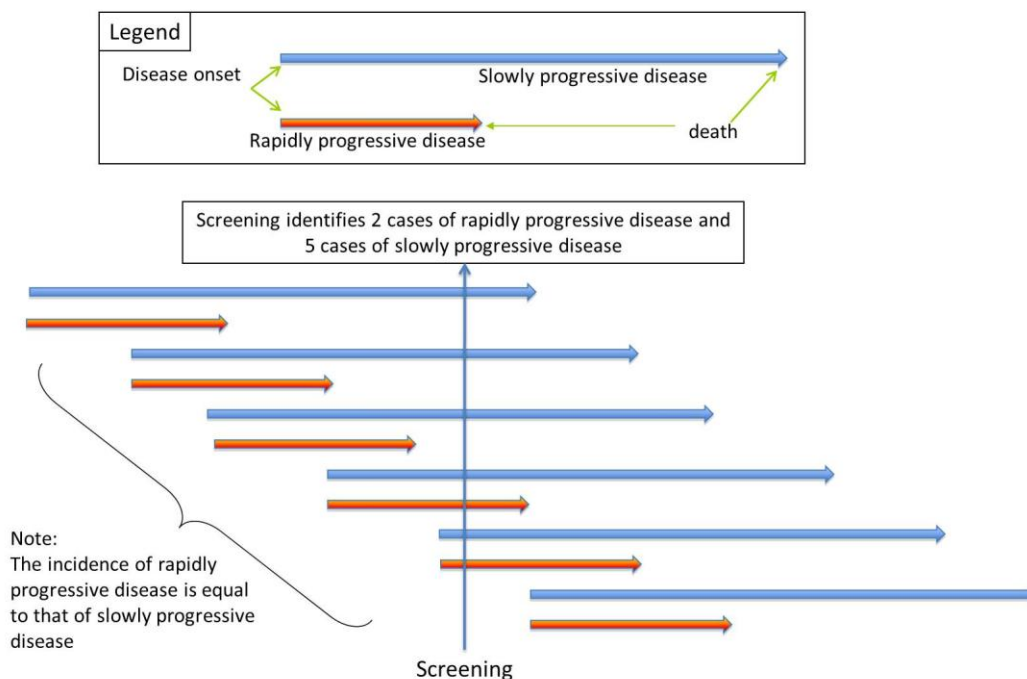


Figura 30. Sesgo de crecimiento o “length bias”⁽²¹²⁾

1.10.5 Sobrediagnóstico

El efecto extremo del sesgo de duración de la enfermedad sesgo es el llamado “sobrediagnóstico”; el screening del cáncer puede conllevar la detección precoz de tumores letales, pero también detecta tumores menos agresivos o inofensivos que no causan síntomas ni mortalidad; la detección de estos tipos de tumores que no habrían sido identificados durante toda la vida de las pacientes es el llamado sobrediagnóstico; al no ser

posible distinguir a priori entre cánceres agresivos o inofensivos, todos los tumores detectados son tratados, surgiendo el concepto entonces de “sobretatamiento”, igualmente perjudicial.^{(213) (214)}

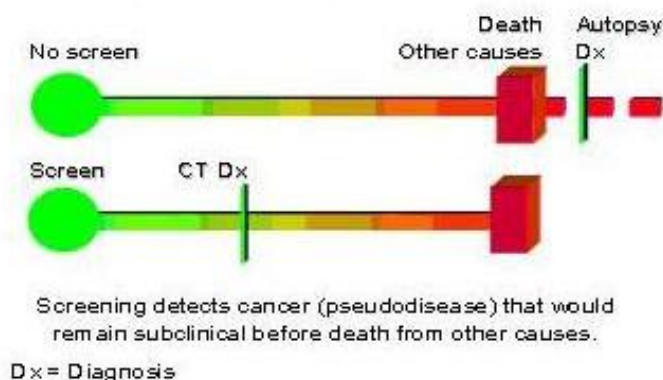


Figura 31. Sesgo de sobrediagnóstico⁽²¹⁵⁾

Varias razones podrían explicar este concepto:

- primero, es bien conocido que muchos casos de carcinoma in situ de la mama no desarrollan carcinoma invasivo, potencialmente letal; por razones éticas, los datos sobre la evolución del carcinoma ductal in situ no tratado son limitados, describiendo algunos estudios la evolución hacia formas infiltrantes del 75% a los cuatro años, y otros describen un 40% de progresión en 30 años de evolución;
- por otra parte, estudios basados en series de autopsias hospitalarias y forenses de mujeres que no habían sido diagnosticadas de cáncer de mama en toda su vida mostraron la presencia de cáncer invasivo en un 1.3 % de las mismas (0-1.8%) y de carcinoma ductal in situ de 8.9% (0 hasta 14.7%), mayor aún en mujeres en edad de cribado (40-70 años);⁽²¹⁶⁾
- en tercer lugar, comparando las tasas de incidencia acumulada de poblaciones cribadas con la incidencia esperada y observada en poblaciones no cribadas que se someten por primera vez a un screening mamográfica se aprecia que algunos cánceres de mama que se detectan en mamografías repetidas podrían no ser apreciados al final de un período de observación de seis años, habiéndose sugerido la posibilidad de que en la historia natural de algunos cánceres de mama detectados por screening puedan regresar espontáneamente, y dicha facultad se atribuye al sistema inmunológico.⁽²¹⁷⁾

No existe consenso en cuanto al porcentaje de sobrediagnóstico atribuible al cribado del cáncer de mama; la revisión del grupo Nórdico de la Cochrane cifró en un 30% el

sobrediagnóstico en los ensayos clínicos aleatorizados antes descritos, y hasta un 52% analizando datos de incidencia antes y después de la implantación de programas en diversos países; el metaanálisis de la IARC cifra entre el 5 y el 25% el sobrediagnóstico en los ensayos y estudios poblacionales; una revisión sistemática estima un tasa de hasta 7% en mujeres de 40-49 años, de hasta 54% en 50-60 años, y el 21 % hasta 70 años⁽²¹⁸⁾ ; según una revisión sistemática publicada recientemente por un panel independiente de UK sobre cribado de cáncer de mama, a la pregunta de una mujer de “si soy invitada a ingresar en un programa de screening de cáncer de mama y diagnosticada de cáncer durante el período de cribado, cuál sería la probabilidad de sobrediagnóstico” la respuesta más probable se situaría alrededor del 19%.⁽¹⁹³⁾

I.11 CÁNCER DE INTERVALO

Un caso especial de tumores sintomáticos serían los cánceres de intervalo, entendidos estos como los que se presentan en una población sometida a cribado mamográfico en el período de tiempo comprendido entre un screening normal y la siguiente invitación a screening; como vimos, existen tumores en los que la mamografía previa ha sido normal o refleja hallazgos benignos (los llamados verdaderos intervalo, inclasificable y ocultos), otros en los que retrospectivamente se hallan anomalías sospechosas o malignas en la mamografía previa (falsos negativos) y otros en los que retrospectivamente se aprecian hallazgos sutiles que no claramente indican malignidad (cánceres con mínimos signos)⁽²¹⁹⁾; usualmente se refleja que entre un 10-20% de los casos de cáncer en una cohorte invitada a un programa de screening mamográfica son diagnosticados entre rondas de examen mamográfico.⁽²²⁰⁾

Los tumores de intervalo exhiben un comportamiento más virulento que los detectados por screening, con un porcentaje mayor estadísticamente significativo de afectación ganglionar, mayor tasa de mortalidad y menor supervivencia, lo que sugiere que se trata de una forma más agresiva de tumores de mama, con tasa de crecimiento más rápidas, mayor potencial maligno y pronóstico más desfavorable⁽²²¹⁾; incluso algunos artículos refieren que los tumores que aparecen “de novo” tras una mamografía normal (verdaderos tumores de intervalo) pueden tener mayor velocidad de crecimiento y peor pronóstico que los que ya estaban en dicha mamografía pero no fueron diagnosticados (falso negativo).⁽²²²⁾



II. JUSTIFICACIÓN

Los esfuerzos para reducir la mortalidad por cáncer de mama se han centrado en una detección y tratamiento tempranos del cáncer. El cribado consistente en el examen mamográfico es una buena prueba de estos esfuerzos. Hoy en día, a pesar de algunos resultados contradictorios existe un amplio consenso en que se ha producido una reducción superior al 20% en la mortalidad por cáncer de mama debido al uso rutinario del screening entre mujeres de edad comprendida entre 50-65 años.

El retraso en el diagnóstico y tratamiento que se produce consecutivo a un examen mamográfico falso negativo puede acontecer en una proporción importante de tumores con mal pronóstico. Parece lógico pensar que los tumores de lento crecimiento (con una fase preclínica duradera) serán más comunes en la primera ronda del cribado, mientras que en rondas posteriores tumores más agresivos y de crecimiento más rápido serán detectados. El fallo de la mamografía para detectar cáncer de mama depende de los procedimientos diagnósticos, interpretación radiológica, características del paciente y propiedades del tumor. Aunque errores de lectura radiológica pueden explicar algunos cánceres de incidencia (falsos negativos) otra explicación podría ser el que el tumor tiene un rápido crecimiento y un tamaño pequeño para ser detectado en la anterior mamografía.

Un rápido crecimiento surge de un índice de proliferación celular elevado, una apoptosis disminuida, o de una disrregulación del ciclo celular con una inestabilidad genética asociada. Aunque un rápido crecimiento tumoral es un mecanismo plausible biológicamente que pudiera explicar algunos fallos de diagnóstico mamográficos, la relación entre cáncer de incidencia (detectado en 2ª ronda de cribado), índice de proliferación tumoral, muerte celular por apoptosis, y disrregulación del ciclo celular no ha sido estudiada. Sin embargo, en cuanto a los cánceres de intervalo (aquellos que se hacen sintomáticos entre rondas de screening), en algunos estudios la asociación entre estos y medidas de la agresividad tumoral, tal como metástasis nodal y alto grado histológico, han sido publicados.⁽²²³⁾ Además, los cánceres de mama con una alta proporción de células proliferantes, con expresión de p53 o con un alto grado histológico, fueron con más frecuencia cánceres de intervalo que tumores con una proporción disminuída de células proliferantes, sin expresión de p53 o bien diferenciados.⁽¹⁹⁹⁾

Las características patológicas con significación pronóstica en el cáncer de mama son el tamaño tumoral, grado histológico y la presencia de metástasis nodulares linfáticas. En el cáncer sintomático, la presencia de metástasis nodulares linfáticas es el factor pronóstico considerado de mayor importancia. En los cánceres detectados mediante cribado, sin embargo, la incidencia de tumores con implicación de ganglios linfáticos es baja como consecuencia de un diagnóstico precoz y del pequeño tamaño tumoral y, por tanto, es de valor pronóstico limitado.

La expresión de varias proteínas ha sido medida en cánceres de mama sintomáticos en un intento de identificar factores pronósticos con los cuales predecir la

conducta biológica de un tumor individual. Los estrógenos son importantes en el control del crecimiento de las células de mama tumorales, y los ER son los que median sus efectos. Es bien conocido que el receptor de estrógenos es un marcador de buen pronóstico así como un predictor de la respuesta a la hormonoterapia. Asimismo, el receptor de progesterona es inducido por los estrógenos en una variedad de tejidos siendo igualmente un marcador de buen pronóstico de respuesta hormonal. P53 es uno de los genes comúnmente mutados en el cáncer y su expresión en células cancerígenas normalmente refleja mutaciones que estabilizan la proteína. C-erbB2 es un miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento. La sobreexpresión de p53 o c-erbB2 es un marcador de mal pronóstico. La expresión del antígeno Ki67 está limitada a las fases G1 y S del ciclo celular y es ampliamente utilizado como marcador de proliferación celular. Una elevada actividad proliferativa, reflejada por ki67 así como en el número de mitosis, es también indicativa de un mal pronóstico.

A diferencia de la mayoría de publicaciones nos proponemos no sólo evaluar expresión de genes relacionados con la proliferación celular sino también con el proceso de apoptosis celular, lo que a tenor de los conocimientos actuales supone una justa medida de la conducta biológica del tumor que estamos evaluando. En este sentido, hemos también de destacar que a diferencia de lo que ocurre con los cánceres de intervalo, no existen estudios en la literatura que aborden la conducta biológica para los tumores de incidencia, únicamente en este caso ha sido evaluada la diferencia en cuanto a factores pronósticos clásicos encontrándose diferencias en el grado histológico y el porcentaje de metástasis axilares. Por tanto, nos proponemos evaluar si los tumores agresivos y de crecimiento rápido acontecen en una proporción sustancial de fallos mamográficos para detectar cánceres de mama.

II.1 HIPÓTESIS NULA

Los cánceres de mama detectados mediante cribado representan tumores en fase temprana de su desarrollo y no una clase biológica diferente.

Así mismo, los diferentes tipos de tumores detectados mediante cribado (prevalencia, incidencia, intervalo) no presentarían diferencias biológicas entre ellos.

II.2 OBJETIVOS

- 1) *Comprobar si los cánceres sintomáticos son biológicamente diferentes a los tumores detectados mediante screening.*

- 2) *Dentro de los tumores detectados mediante cribado comprobaremos si los cánceres de incidencia son biológicamente diferentes de los de prevalencia, lo que nos indicaría que las diferencias no serían únicamente atribuibles a ser tumores más difíciles de detectar en el primer screening.*

- 3) *Comprobar si los tumores falsos negativos de incidencia presentan diferencias con aquellos verdaderos incidentes al ajustar por el tamaño tumoral.*

- 4) *Evaluar la supervivencia de los diferentes grupos tumorales incluidos en este estudio.*



III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1 DISEÑO

Se diseñó un estudio transversal y posterior estudio de cohortes (seguimiento).

III.2 SUJETOS DE ESTUDIO

Se consideran sujetos de estudio a las pacientes con cáncer de mama sintomáticas y cánceres de mama detectados en el programa de detección precoz de la Junta de Andalucía diagnosticados y tratados en el Hospital Costa del Sol de Marbella durante el período 1997-2005.

Dentro del grupo de tumores sintomáticos se excluirán aquellos que hubiesen recibido radioterapia o quimioterapia previa a la cirugía; dicho grupo de carcinomas sintomáticos corresponde a pacientes del mismo rango de edad que en el de cánceres procedentes del programa de cribado, no apreciándose diferencias en la edad media entre pacientes con carcinomas detectados por screening y los casos sintomáticos (56.33 ± 1.14 vs. 56.73 ± 1.18)

El programa de cribado mamográfico se ofrece bienalmente para mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años de edad, el cual comenzó en nuestra área en 1997 y actualmente alcanza a mujeres de hasta 69 años. El protocolo de lectura mamográfica es doble proyección (CC y OML) y doble lectura independiente (dos radiólogos). Las pacientes con cáncer proceden del programa de prevención de cáncer de mama tras hallazgos radiológicos ajustados al sistema BIRADS código 5 (altamente sugestivo de carcinoma), código 4 (sospechoso de carcinoma) o código 3 (probablemente benigno).

El estudio fue llevado a cabo entre mujeres diagnosticadas histológicamente de cáncer de mama y que habían sido sometidas a resección quirúrgica de la lesión. Este estudio poblacional estuvo constituido por 291 pacientes derivadas al correspondiente servicio de la Unidad Funcional de Patología Mamaria del Hospital Costa del Sol de Marbella entre 1997 a 2005, de las que 130 casos fueron sintomáticos y 161 casos tras hallazgos de cribado. Los casos sintomáticos se presentaron en mujeres que fueron remitidas con anomalías mamarias, sobre todo lesiones palpables, por sus médicos de Atención Primaria.

En general, siguiendo a un screening inicial, la mujeres fueron invitadas a participar en nuevas tandas de recribado a intervalos de dos años, salvo casos de individuos con un indicador clínico de riesgo de cáncer de mama incrementado o que se incluyen en los grupos de moderado y alto riesgo de cáncer de mama por antecedentes familiares de primer y/o segundo grado, en cuyos casos se ofreció ronda de cribado anual.

Los tumores diagnosticados en un episodio inicial de screening fueron designados como prevalentes; los diagnosticados en una ronda consecutiva a la primera o siguientes rondas de cribado en las que el tumor no había sido detectado fueron clasificados como tumores incidentes; todas las mamografías fueron revisadas por radiólogos experimentados

en patología mamaria para confirmar los casos de tumores incidentes. En nuestra serie se describen 76 tumores prevalentes, 65 tumores incidentes y consideramos un tercer grupo de tumores falso negativos, es decir, aquellos que estaban presentes en rondas de cribado previas pero no habían sido detectados (n=20).

Los cánceres de intervalo, que, como expusimos previamente, se definen como aquellos que se detectan clínicamente dentro de los 24 meses siguientes a una ronda de cribado negativo y antes de la siguiente invitación mamográfica fueron excluidos de este estudio. Además, los pacientes que recibieron terapia adyuvante preoperatorio fueron excluidos del estudio. También los carcinomas in situ fueron excluidos del análisis de supervivencia.

En el estudio de supervivencia nuestro primer punto final se estableció como el tiempo hasta la recidiva o la muerte específica por cáncer, medida desde el momento del diagnóstico de la enfermedad; el tiempo de supervivencia de pacientes aún vivos o que fallecieron por otras causas fueron censurados tomándose como fecha el último seguimiento realizado al paciente. El seguimiento fue realizado por el Registro Hospitalario de Tumores y se logró finalizar en el 93.7% de los pacientes, con un período medio de 71 meses. El registro de tumores del Hospital Costa del Sol se creó en Enero de 1995 por iniciativa de la Comisión de Tumores. Recoge la información, al igual que otros registros, con una demora de 2-3 años. Tiene como finalidad recoger el 100% de los casos presentados en ese período y sigue las normas dadas por la OMS y el IACR (International Association of Cancer Registries)⁽²²⁴⁾ en cuanto a la definición de caso, a las fuentes de información, a los datos registrados y a las condiciones utilizadas.

Finalmente se consideró el concepto de retraso de tratamiento, definiéndose como aquel en que transcurrió más de un mes desde el diagnóstico hasta el inicio del primer tratamiento realizado.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Costa del Sol, y se obtuvo un consentimiento informado para aportar material tumoral para su evaluación patológica y análisis inmunohistoquímico.

III.3 TAMAÑO MUESTRAL

Para un error alfa menor al 5%, una potencia (1- β) del 80%, con una prevalencia estimada en no expuestos del 20% (basado en resultados previos en carcinoma de mama), razón no expuestos/expuestos de 1:3 y una odds ratio de 4, el número de muestras

correspondientes a cada uno de los grupos será de 30 y el grupo de pacientes con carcinoma sintomático será de 91. Este tamaño muestral para pacientes con carcinoma de mama resulta suficiente ya que el tamaño muestral para el estudio de cohortes (supervivencia) ha resultado ser de 62 pacientes teniendo en cuenta un error alfa inferior al 5%, una potencia del 80%, razón 1:1, una prevalencia del 25% y razón de riesgo (riesgo relativo) de 2.5.⁽²²⁵⁾

III.4 VARIABLES

Todos los especímenes quirúrgicos fueron fijados en formalina neutra al 10% e incluídas en parafina.

El estadiaje tumoral fue realizado de acuerdo a la clasificación posquirúrgica de la International Unión Against Cancer (UICC) Tumour-Node-Metástasis (TNM).⁽²²⁶⁾

La tipificación histológica y el grado tumoral fue realizado de acuerdo con las criterios de la clasificación de la OMS.⁽¹²¹⁾

Doscientos treinta casos fueron adenocarcinomas ductales y 61 tumores pertenecían a otros subtipos histológicos.

Los datos patológicos fueron obtenidos del examen de los cortes teñidos de hematoxilina y eosina. La información con respecto al tamaño tumoral y número de nódulos linfáticos tumorales se obtuvieron de los informes de anatomía patológica. Con los datos referentes al tamaño tumoral, a los ganglios linfáticos afectados y a la presencia de metástasis a distancia, se construye el estadio según la UICC. El diagnóstico histológico, utilizando la clasificación de la OMS para los tumores malignos de la mama, y el grado histológico de acuerdo al esquema de graduación de Bloom and Richardson para el carcinoma ductal invasivo⁽¹²²⁾, fueron realizados por un patólogo miembro del equipo el cual desconocía la procedencia de cada una de las muestras.

Se registraron:

1) Parámetros clínico-patológicos:

- edad,
- tipo histológico,
- tamaño tumoral,
- diferenciación,
- estadio tumoral,
- tipo de tratamiento administrado,
- datos de seguimiento (recidiva, metástasis, fallecimiento).

Estos parámetros fueron recogidos por el registro hospitalario de tumores del HCS así como por la información contenida en las historias clínicas del HCS y Hospital de Referencia (Hospital Clínico Universitario de Málaga).

2) Variables moleculares:

- porcentaje de células apoptóticas
- células que expresan bcl-2 (inhibidor de apoptosis) y bax (estimulador de apoptosis)
- parámetros relacionados con la proliferación celular como
 1. ki67,
 2. número de mitosis
 3. c-erbB2,
 4. inmunotinción para p53

III.5 TECNICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS

III. 5.1 ER, PR, Ki67, bcl-2

Las técnicas inmunohistoquímicas son utilizadas para detectar la expresión de receptores hormonales y proteínas relacionadas con el proceso apoptótico y proliferativo, detectando la expresión de ki67, c-erbB2, ER, PR y bcl-2. Están basadas en el sistema estreptavidina-biotina-enzima, de gran sensibilidad y especificidad, y por ello, ampliamente utilizadas.

Secciones de tejido incluidas en parafina son desparafinadas con xylol y posteriormente rehidratadas en concentraciones decrecientes con etanol. Después de calentar durante 15 min en una solución buffer citrato, la peroxidasa endógena del tejido es bloqueada con una solución al 3% de H₂O₂ durante 15 min. Posteriormente se incuba con el anticuerpo primario correspondiente durante una hora a temperatura ambiente. Después de lavar se incuban con el anticuerpo secundario unido a biotina y a continuación con estreptavidina marcada con peroxidasa; la unión biotina-estreptavidina es una de los enlaces químicos más fuertes que se conocen. Los productos de la reacción son revelados utilizando como colorante (cromógeno) la diaminobencidina; finalmente las secciones se tiñen con hematoxilina y se montan para su visualización.

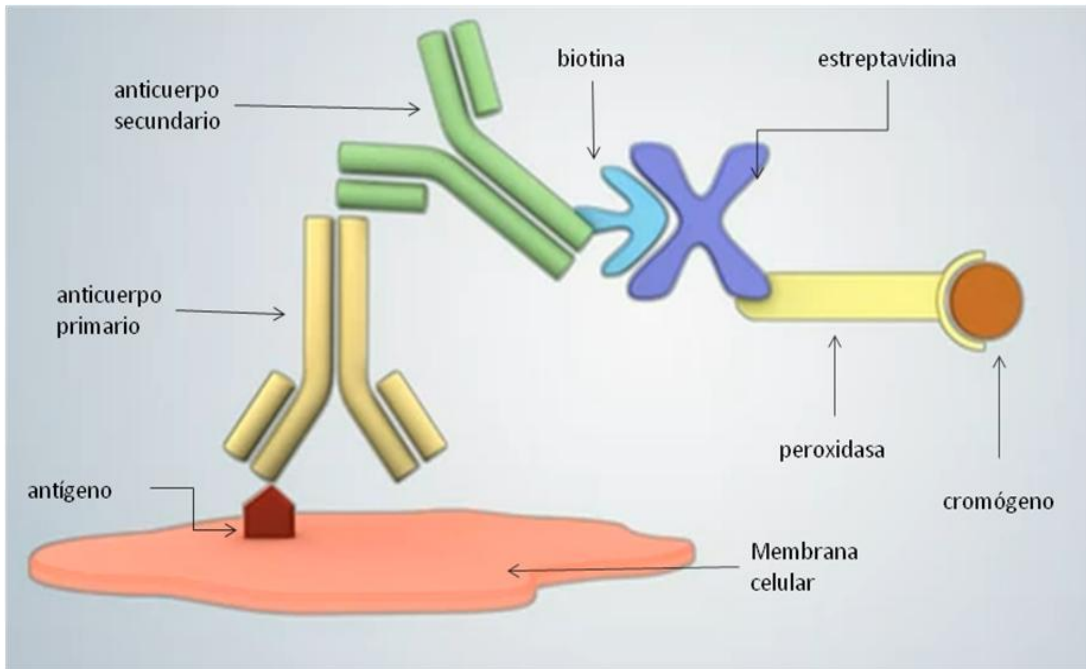


Figura 32. Esquema de inmunohistoquímica basado en el sistema estreptavidina-biotina

Los anticuerpos primarios utilizados en este estudio han sido ampliamente utilizados en nuestro laboratorio así como en otros. Se incluyen ER (clon ID5), PR (clon 636), Ki67 (30-9), bcl-2 (SP66) y p53 (DO7).

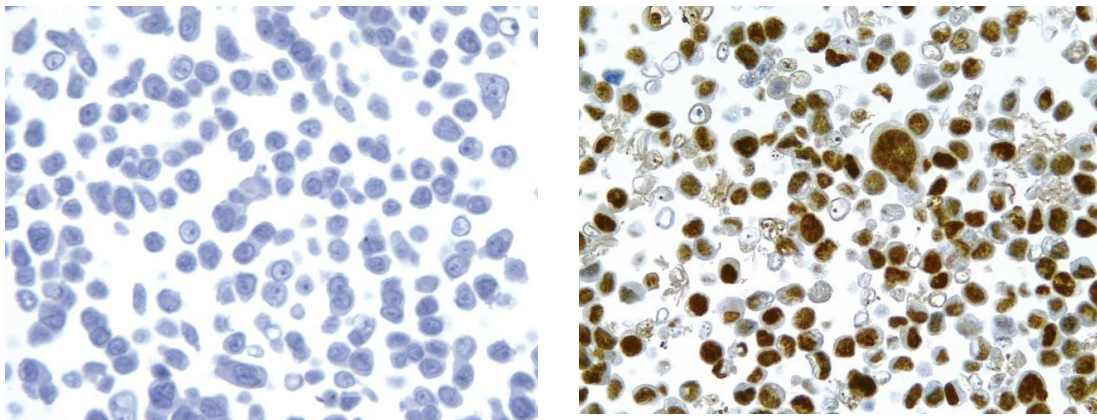


Figura 33. ER negativo y positivo

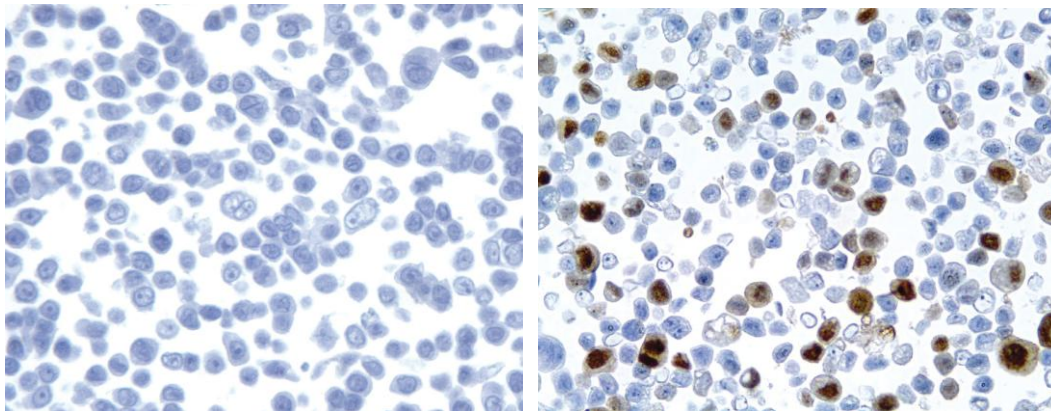


Figura 34. PR negativo y positivo

Un control positivo y negativo fue utilizado en todos los ensayos de inmunohistoquímica. Secciones de tejido de amígdala humana normal fue utilizada como control positivo para Ki67 y bcl-2. Así mismo, los linfocitos del estroma fueron considerados un control positivo interno para bcl-2. Muestras de tejido normal de la mama se usaron como control positivo para ER y PR. Como control positivo para p53 se utilizó un tumor de mama previamente evaluado para p53. El control negativo se obtiene omitiendo el anticuerpo primario.

La expresión de la proteína fue analizada en 20 campos diferentes del tumor, y los valores obtenidos representan las medias de las áreas medidas. La tinción del anticuerpo es nuclear y se valora numéricamente tanto la intensidad de la tinción, como la proporción de núcleos tumorales teñidos).

Con respecto a los receptores hormonales, la expresión fue clasificada como sigue:

1. negativo si no se ve tinción o si la inmunorreactividad se observa en menos del 10% de células tumorales;
2. positivo si más del 10% de las células tumorales muestran tinción con una intensidad mayor de 1 (valor máximo =3). Los controles fueron analizados y anotados como estudio a ciegas.

No obstante, como comentamos en la pág. 91, la guía ASCO de 2010 consideró positivo cualquier tumor con expresión del receptor en al menos el 1% de las células independientemente de la intensidad.⁽²²⁷⁾

Por otra parte se consideró positivo Bcl-2 cuando más del 10% de las células expresaban el antígeno.

La positividad de p53 se definió como la expresión de este antígeno en más del 5% de los núcleos de las células tumorales y los valores de antígeno para ki-67 superiores al 10% se consideraron como de nivel proliferativo alto.

La puntuación fue llevada a cabo por dos observadores independientes y los resultados discrepantes fueron consensuados sobre un microscopio de doble observador.

III.5.2 HERCEPTEST

En este estudio, la expresión de la proteína HER-2/neu fue evaluada usando el Hercep-Test® para la tinción inmunoenzimática de acuerdo con el protocolo descrito en la guía que acompaña al kit.

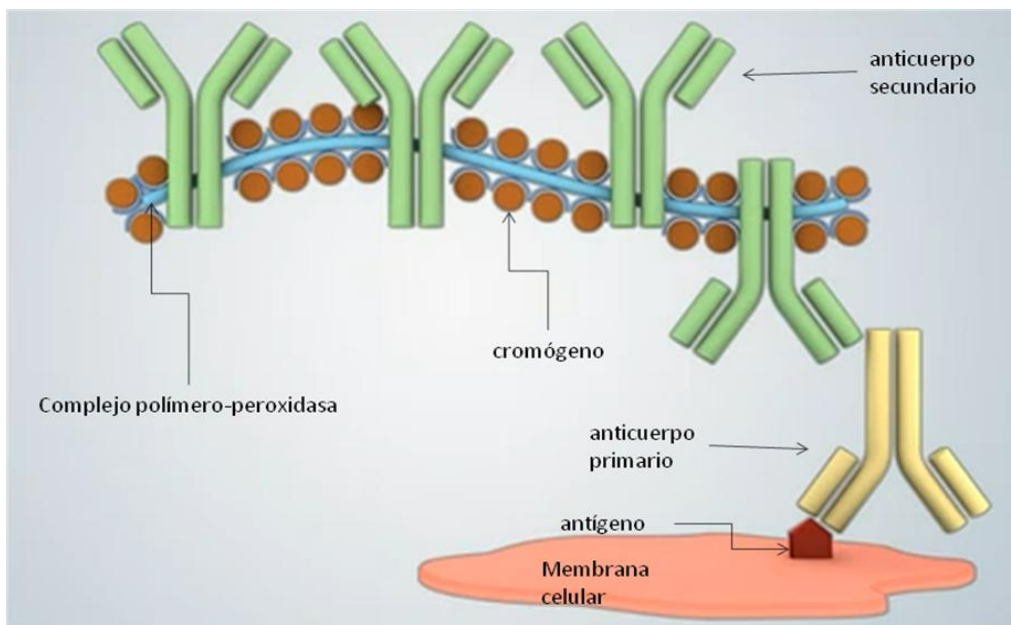


Figura 35. Esquema del proceso del Herceptest

Las secciones de tejido fueron desparafinadas en dos cambios de cinco minutos de xileno y fueron prehidratadas a través de alcoholes a agua destilada. Las secciones fueron incubadas con un anticuerpo primario específico para la oncoproteína HER-2/neu (como se suministra prediluida en el kit Herceptest®) en un contenedor durante 30 minutos a temperatura ambiente; posteriormente el anticuerpo fue visualizado tras incubar las secciones con el reactivo de visualización, un polímero dextrano incubado con la enzima peroxidasa unido a un denominado anticuerpo secundario que se une al primario durante 30 minutos; como reactivo cromogénico, es decir, que aporta el color, se usó diaminobenzidina, y el resto del tejido de las secciones fueron contrateñidas con hematoxilina.

Los controles positivos fueron incluidos en cada ronda de tinción y consistieron en tejido fresco de casos de cáncer de mama de los que se conoce su expresión HER2/neu y

una sección de control consistente en tres porciones comprimidas de líneas de células humanas mamarias fijadas en formol y embebidas en parafina con rangos de intensidad de tinción de 0, 1+ y 3+ (suministrados en el kit Herceptest).

Los controles negativos consistieron en la sustitución de suero normal de conejo (Dako Negativo Control reactivo) por el anticuerpo primario HER2/neu. Solo la intensidad de tinción de la membrana y su patrón fueron evaluadas usando la escala de 0 a 3+ como se ilustra en las guías de puntuación del Herceptest.

De acuerdo con los parámetros vigentes en los años del estudio, la puntuación de 0 a 1+ fue considerada negativa para la sobreexpresión de HER2/neu, 2+ fue considerada débilmente positiva (actualmente indeterminado) y 3+ fuertemente positivo. Para calificar en la categoría 2+ y 3+ (es decir, positivo), la tinción completa de la membrana celular debe observarse en más del 10% de células tumorales. Nosotros también usamos una modificación de este sistema de puntuación que toma en consideración el nivel de tinción del epitelio no neoplásico presente en la misma sección que el cáncer. En este sistema, el epitelio no neoplásico también fue puntuado en una escala de 0 a 3+ usando los mismos criterios usados para la evaluación de la tinción de células tumorales. Los casos fueron considerados HER2/neu positivos solo cuando la diferencia entre la puntuación entre la tinción de las células tumorales y las células del epitelio no neoplásico fue de 2.

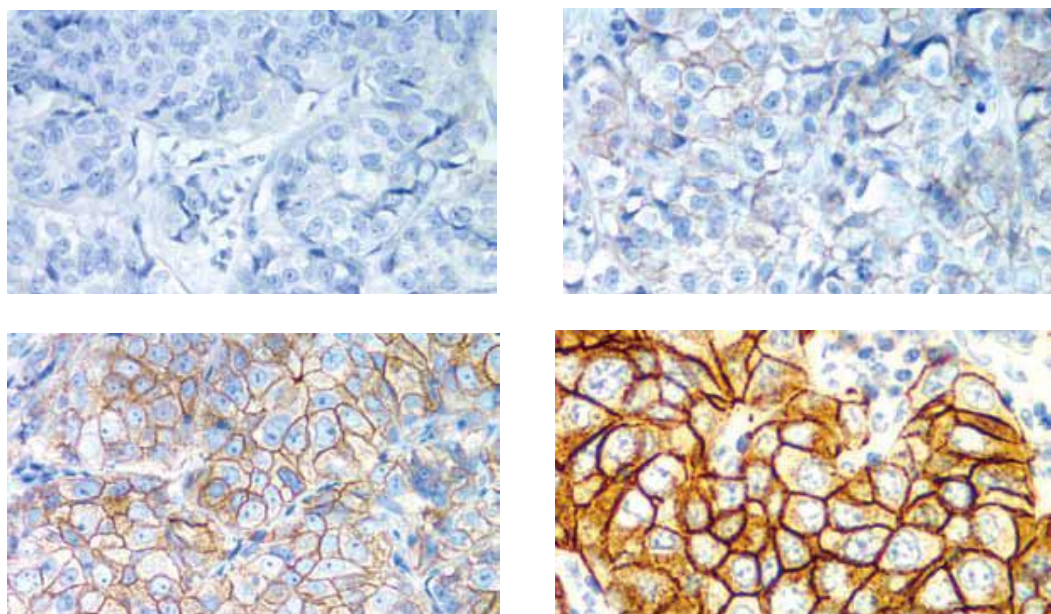


Figura 36. Herceptest desde 0 a 3+

III.5.3 FISH

La técnica FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) permite realizar un mapa del material genético presente en una célula, visualizando genes o partes de genes. El gen HER-2 está presente en dos copias en todas las células diploides normales; como vimos, en una proporción de paciente con cáncer de mama el gen se amplifica lo que lleva a una sobreexpresión de la proteína HER-2 en la superficie de las células mamarias.

En nuestra serie los casos con resultado intermedio en el Herceptest (2+) fueron estudiados con esta técnica usando el kit FISH pharmDx (Dako, Dinamarca).

El procedimiento se basa en secciones de tejido incluídas en parafina y fijadas en formol que son sometidas a desparafinado y rehidratación, tras lo cual se calientan en una solución de pretratamiento durante 10 minutos; tras esto se bañan en una solución proteolítica con pepsina, y se utiliza una mezcla de sondas de ADN marcadas con fluoresceína cuya diana es la región centromérica del cromosoma 17 y del gen HER-2. El resultado de la hibridación (o unión de las dos hebras de ADN) de ambas dianas conduce a la formación de una señal fluorescente de color rojo en cada gen HER-2 y otra señal fluorescente verde en el centrómero de cada cromosoma 17.

Las células normales no tumorales sirven como control del proceso, debiendo éstas presentar 1-2 señales bien visibles tanto rojas como verdes.

Usando un microscopio de fluorescencia con los filtros adecuados se lleva a cabo el conteo de las señales rojas y verdes y se calcula la proporción entre ambas; por regla general deben contarse 20 núcleos y las muestras con relación entre señales del gen Her-2 /centrómero mucho mayor de 2 deben considerarse como amplificadas (fig.39), mientras que se recomienda repetir el ensayo si el cociente es entre 2 y 2,2.

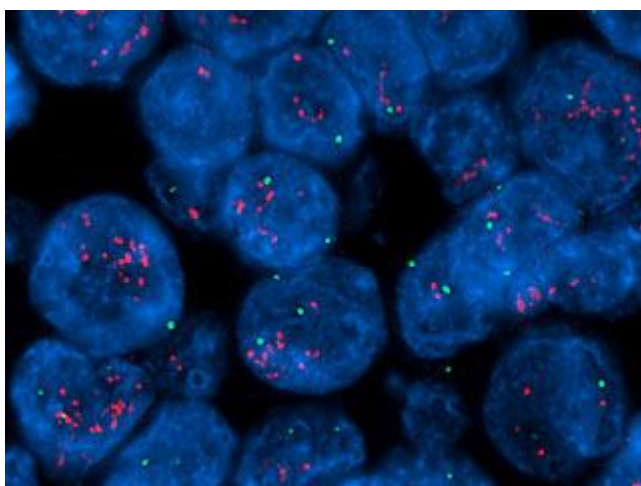


Figura 37. FISH amplificado (cociente aprox.= 5)

III. 5.4 DETECCIÓN DE APOPTOSIS CELULAR MEDIANTE EL MÉTODO TUNEL

Descrita inicialmente por Gavrieli en 1992⁽²²⁸⁾, la técnica TUNEL (“*TdT-mediated dUTP-biotin nick end-labeling*”) se desarrolla tras la observación de la aparición de extremos libres del ADN fragmentado por enzimas endonucleasas durante el proceso de muerte celular programada (apoptosis).

La técnica se basa en la unión específica de la enzima TDT (desoxinucleótido transferasa) en los extremos libres del ADN, que a su vez transfiere una molécula de dUTP (desoxi-uridina trifosfato), siendo la uridina un análogo de las bases del ADN con propiedades fluorescentes; en la cromatina de células normales no hay prácticamente tinción ya que cada cadena de cromatina tiene sólo un extremo libre.

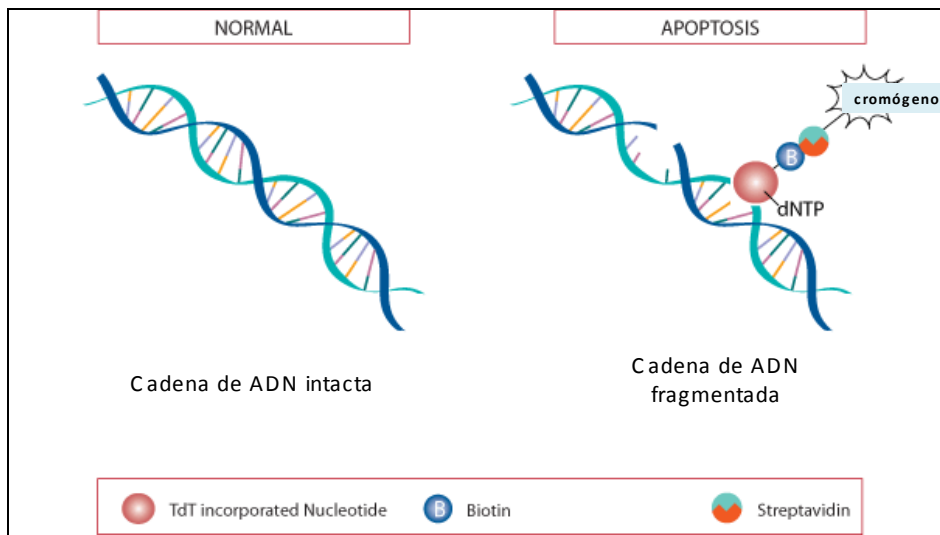


Figura 38. Esquema de método TUNEL para la detección de apoptosis

En nuestro estudio se usó un kit comercial de detección de apoptosis (Roche Diagnostic, Germany). Secciones desparafinadas son incubadas con enzimas proteinasas que facilitan el acceso a los puntos de rotura que están cubiertos con proteínas nucleares; la enzima TdT es utilizada para incorporar fluorescein-dUTP en los sitios de rotura del ADN. Posteriormente se añade un anticuerpo anti-fluoresceína conjugado con peroxidasa, y se lleva a cabo el revelado de esta última como en las técnicas inmunohistoquímicas descritas previamente (sistema biotina-estreptavidina).

Las células fueron definidas como apoptóticas si el área nuclear completa de la célula se tiñe completamente y se etiquetaron positivamente. Los cuerpos apoptóticos fueron definidos como pequeños cuerpos globulares positivamente teñidos en el citoplasma de las células tumorales los cuales pueden ser encontrados bien solos o en grupos. Mil células fueron contadas en cada espécimen.

El número de células teñidas positivamente se dividió por 1000 para estimar el porcentaje de células apoptóticas en cada espécimen. Como valor de corte usamos la media de la apoptosis en nuestras series (1%) (rango 0.01-10.8%).

III.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las diferencias entre los grupos de detección en términos de características de los pacientes, variables clínicas, biológicas e histopatológicas se analizaron a través de una tabla de contingencia (test exacto de Fisher) para variables categóricas y test análisis de la varianza para variables continuas (con transformación logarítmica cuando era necesario).

Las curvas de supervivencia se generaron usando el método de Kaplan-Meier, y el test estadístico utilizado fue el test de "log-rank".

El análisis multivariante y los cálculos de razones de riesgo con intervalos de confianza del 95% se realizaron usando el modelo de riesgo proporcional de Cox.

Todos los cálculos fueron ejecutados usando el software SPSS (Chicago,IL). Todos los valores de P son de doble cola.

III.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los tumores sintomáticos son frecuentemente de mayor tamaño que los tumores detectados mediante screening lo que puede confundir la relación tumor-agresividad. Para evitar este error todos los análisis de asociaciones fueron ajustados en un modelo de regresión logística por el tamaño de tumor.

Las características tumorales son medidas al diagnóstico más bien que al tiempo de la mamografía lo cual sería la situación ideal. Esta situación como es fácil de comprender es insalvable aunque en nuestro ámbito hospitalario no existe un período excesivo entre mamografía y diagnóstico histológico (aproximadamente 30 días).

En el análisis de supervivencia no se valoró la supervivencia global sino la supervivencia libre de enfermedad debido al amplio tiempo de seguimiento necesario en el primer caso. Sin embargo, se valoró la tasa de recidiva realizando análisis de comparación de tasas entre tumores detectados mediante screening y tumores sintomáticos debido al sesgo del tiempo de adelanto. Por el contrario, cuando comparamos la supervivencia dentro del grupo de los tumores detectados mediante cribado utilizamos el análisis de Kaplan-Meier (univariante) debido a la no influencia de este sesgo.

El tiempo promedio de seguimiento se estableció en 3 años (el intervalo medio para desarrollar una recidiva locorregional se sitúa entre 3 y cuatro años).⁽²²⁹⁾ En cuanto al control del sesgo de selección (pérdidas) en un estudio previo el porcentaje de pérdidas no

superó el 15% (9%). Así mismo, se realizó un análisis comparativo entre el grupo de sujetos que completan el seguimiento y el grupo de sujetos perdidos en el seguimiento antes de completar el período completo (3 años).



IV. RESULTADOS

IV.1 CARCINOMAS DETECTADOS POR SCREENING VS. SINTOMÁTICOS

Desde el punto de vista clínico-patológico las pacientes detectadas por cribado (tanto prevalentes como incidentes) presentan persistentemente tumores más pequeños (1.62 ± 0.14 vs. 2.68 ± 0.15 , $p < 0.001$), una tasa más baja de nódulos axilares metastásicos (22.3% vs. 48.9%, $p < 0.001$), y un mayor porcentaje de carcinomas in situ (11.4% vs. 1.5%, $p < 0.001$). (ver tablas en Anexo I)

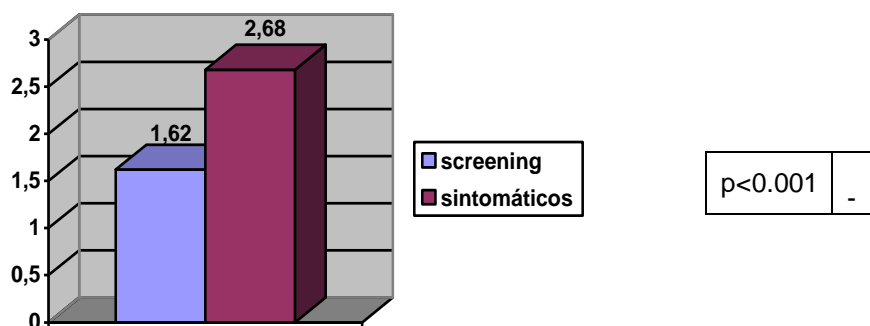


Gráfico 4. Tamaño medio (cm) (screen. vs. sint.)

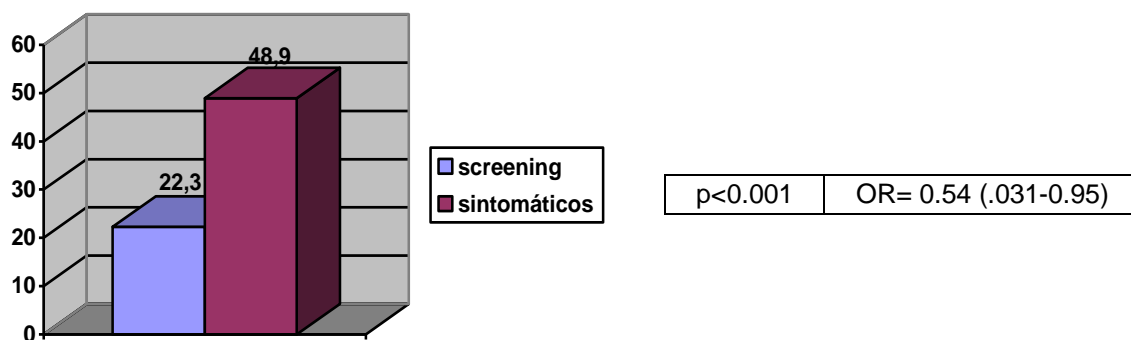


Gráfico 5. Nódulo linfático positivo (%) (screen. vs. sint.)

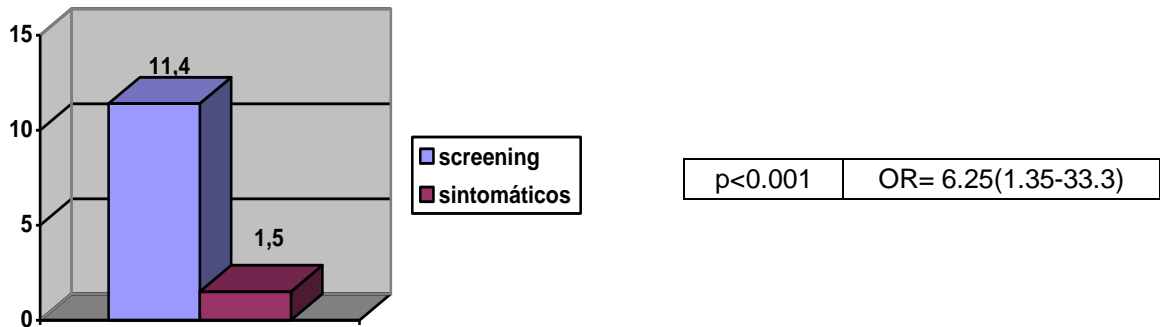


Gráfico 6. Carcinoma in situ (%) (screen. vs. sint.)

También encontramos diferencias biológicas entre los dos grupos. Así, los tumores detectados por screening fueron más frecuentemente ER y PR positivo (87.8% vs. 57.4%, $p < 0.001$ y 73.1% vs. 36.4%, $p < 0.001$ respectivamente), presentan una mayor expresión de proteína bcl-2 (78.4 vs. 62.7%, $p < 0.01$), y son menos frecuentemente c-erbB2 positivo (14.6% vs. 26.3%, $p < 0.05$).

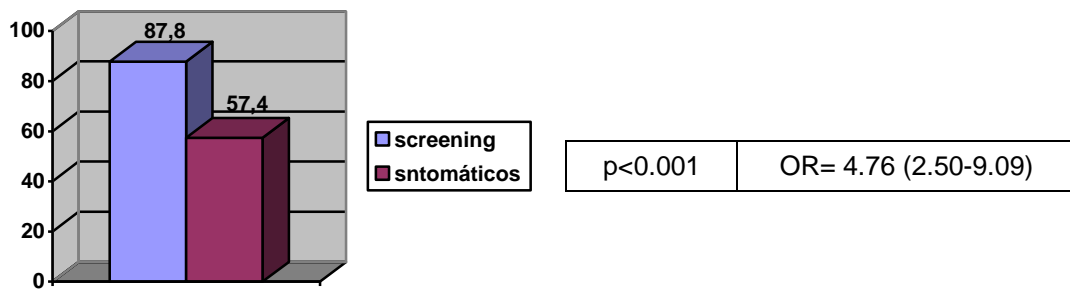


Gráfico 7. Tumores ER positivo (%) (screen. vs. sint.)

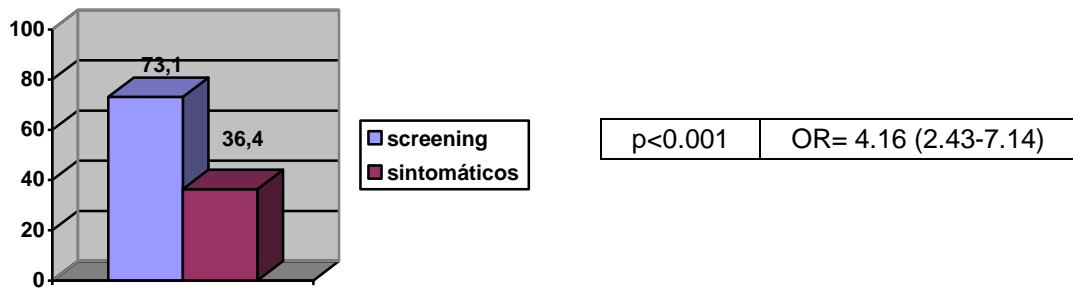


Gráfico 8. Tumores PR positivo (%) (screen. vs. sint.)

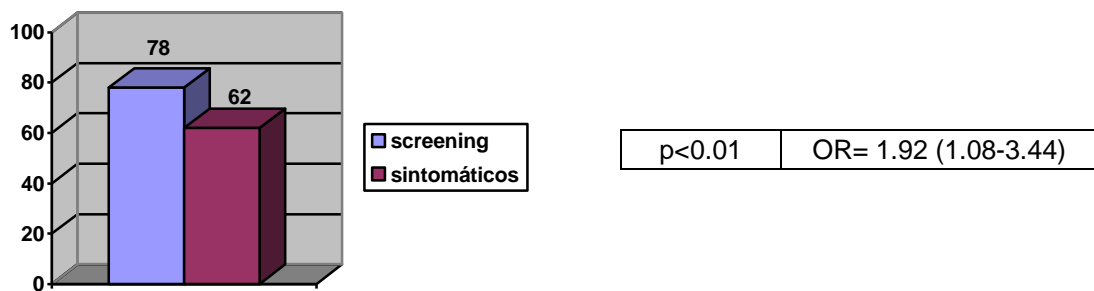


Gráfico 9. Tumores que expresan Bcl-2 (%) (screen. vs. sint.)

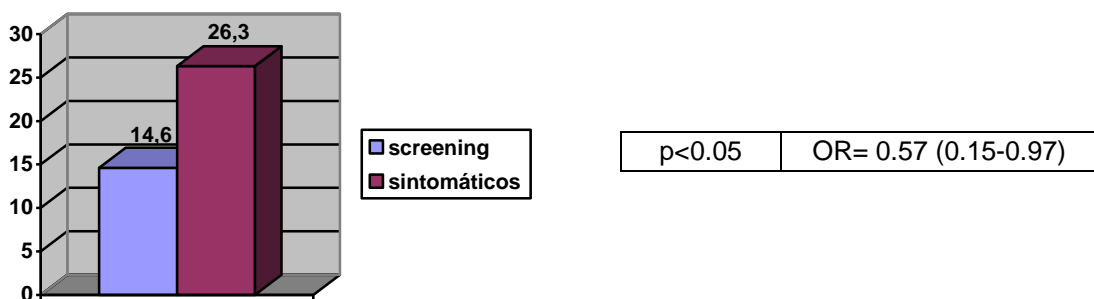


Gráfico 10. Tumores que expresan c-erbB2 (%) (screen. vs. sint.)

RESULTADOS

No encontramos diferencias significativas entre los tumores de cribado respecto a los sintomáticos en lo que refiere a las variables de edad (56.33 ± 1.14 vs 56.73 ± 1.18), porcentaje de tumores pobremente diferenciados (33.1 vs. 39.7), porcentaje de tumores que expresan apoptosis (48.8 vs 38.5), porcentaje de tumores que expresan alto nivel de proliferación con Ki67 (46.7 vs 52.5) y casos en los que se produce un retraso diagnóstico-tratamiento >30 días (47.5% vs 57%).



Gráfico 11. Edad media (screen. vs sint.)

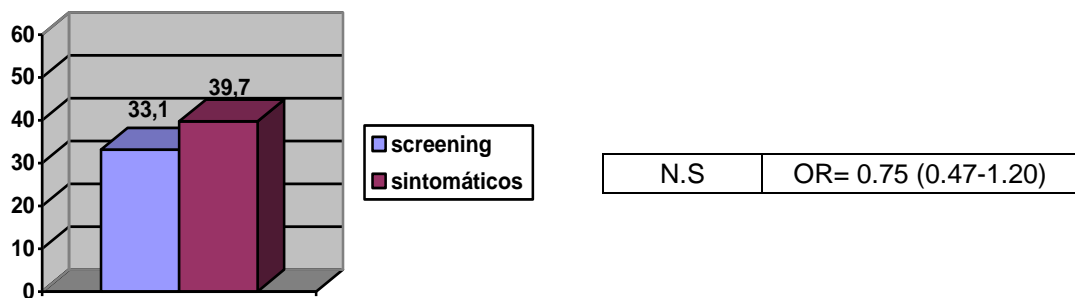


Gráfico 12. Tumores pobremente diferenciados (%) (screen. vs sint.)

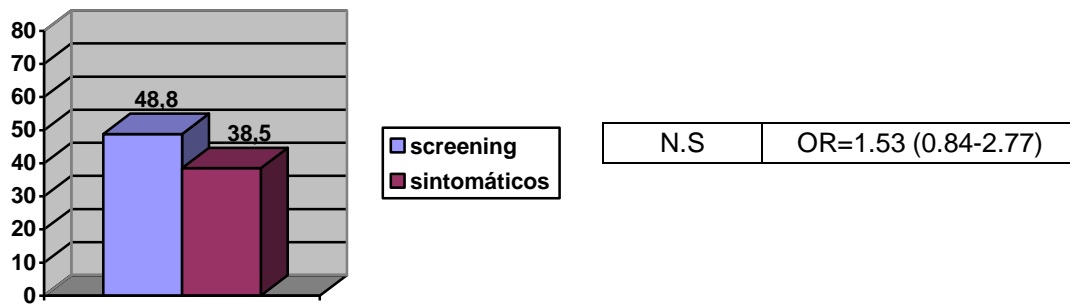


Gráfico 13. Apoptosis (%) (screen. vs sint.)

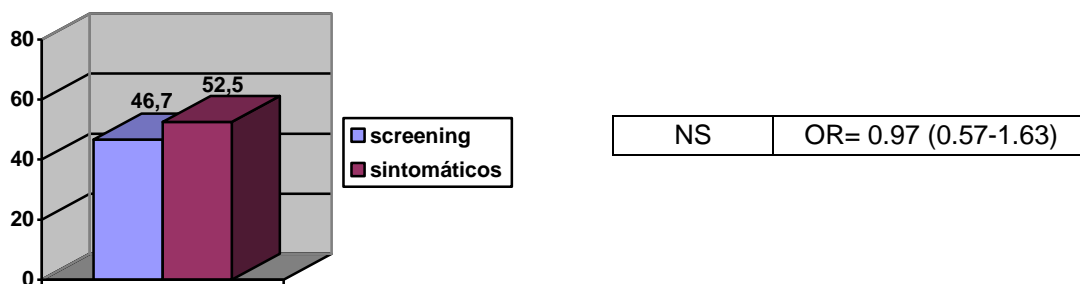


Gráfico 14. Tumores que expresan Ki 67 (%) (screen. vs. sint.)

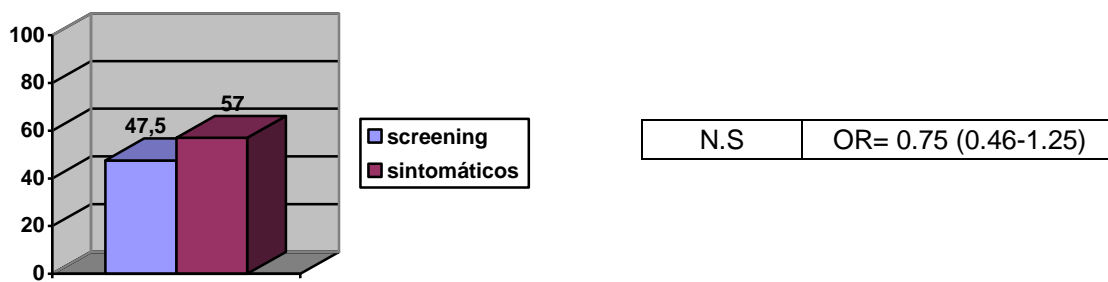


Gráfico 15. Retraso diagnóstico > 30 días (%) (screen. vs. sint.)

Al tener en cuenta el menor tamaño de los tumores detectados por screening comparados con los cánceres de control, y tras ajustar dicho parámetro, las diferencias entre los dos se mantuvieron en relación a la presencia de nódulos axilares metastásicos (OR= 0.25; IC= 0.13-0.47) , porcentaje de carcinoma in situ (OR=6.19, IC= 1.35-28.37), expresión de receptor de estrógenos (OR=3.38, IC= 1.72-6.63) y de progesterona (OR=3.44, IC=1.94-6.10), y porcentaje de c-erbB2 positivo más bajo en tumores detectados por screening comparados con los sintomáticos (OR=0.57, IC= 0.15-0.97).

IV.2 CARCINOMAS PREVALENTES VS. SINTOMÁTICOS

Tras comparar los 76 casos de tumores prevalentes (es decir, diagnosticados en la primera ronda de cribado mamográfico) con los 130 casos de tumores sintomáticos, se apreciaron diferencias significativas en el tamaño tumoral medio (1.64 ± 0.15 vs. 2.68 ± 0.15 $p < 0.001$), la presencia de nódulos linfáticos positivos (25% vs. 48.5% $p < 0.001$), y presencia de carcinoma in situ (13% vs. 1.5% $p < 0.001$).

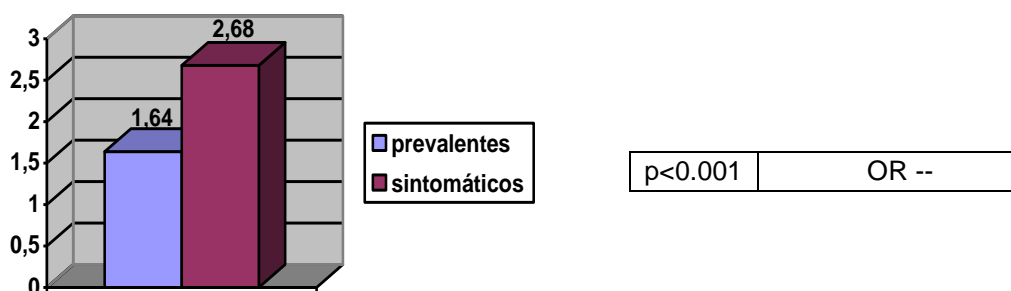


Gráfico 16. Tamaño medio (cm) (prevalentes vs sintomáticos)

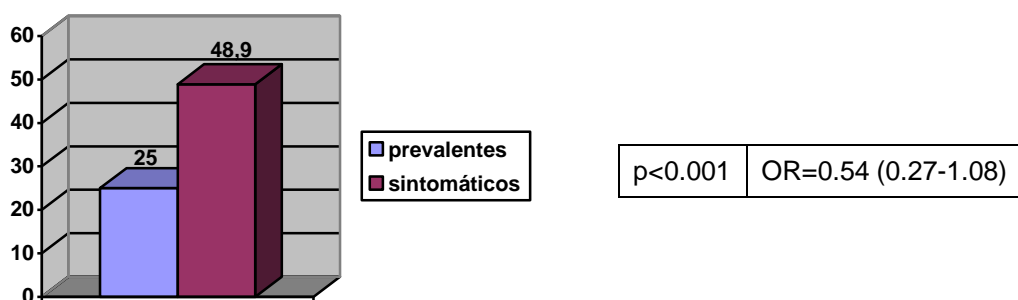


Gráfico 17. Nódulo linfático positivo (%) (prev. vs. sint.)

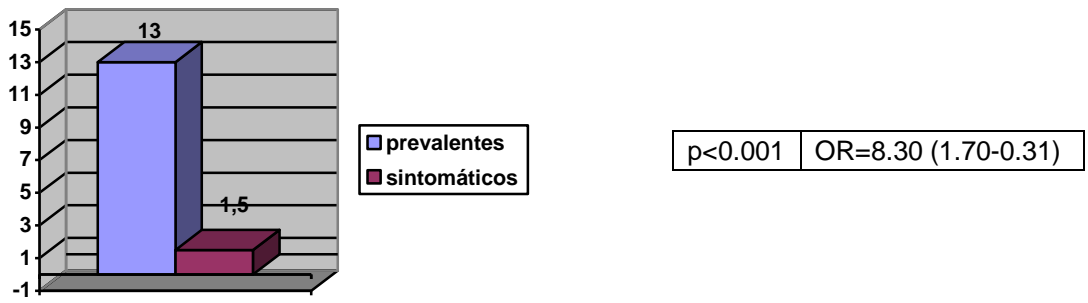


Gráfico 18. Carcinoma in situ (%) (prev. vs. sint.)

Los tumores prevalentes presentaron significativamente mayor porcentaje de ER (87.5% vs. 57.4% p<0.001), PR (70.3% vs. 36.4% p< 0.001) y menor expresividad de c-erbB2 (7.4% vs. 26.3% p<0.01).

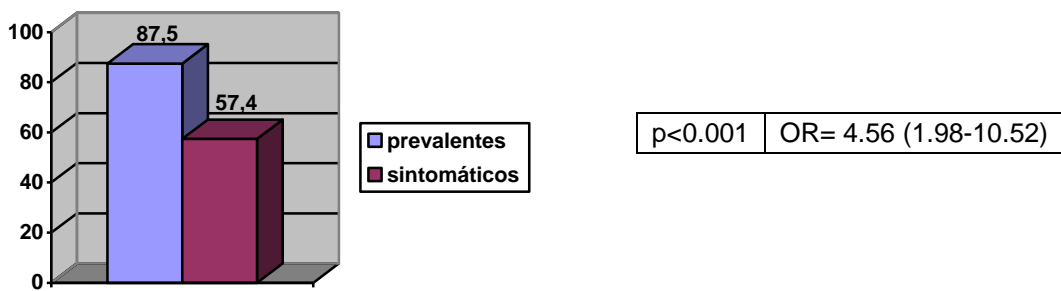


Gráfico 19. Tumores que expresan ER (%) (prev. vs. sint.)

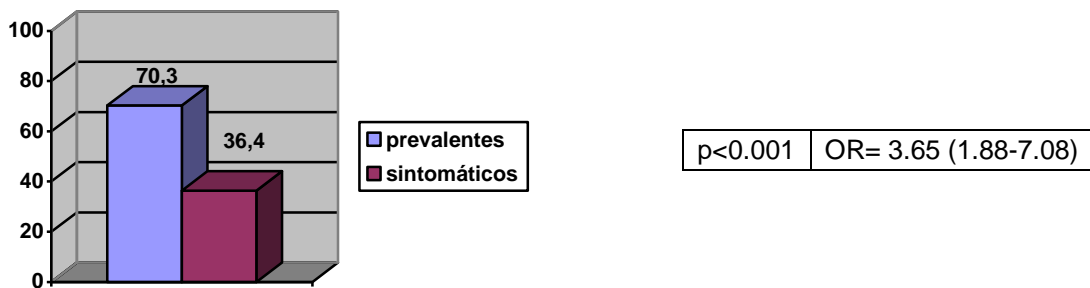


Gráfico 20. Tumores que expresan PR (%) (prev. vs. sint.)

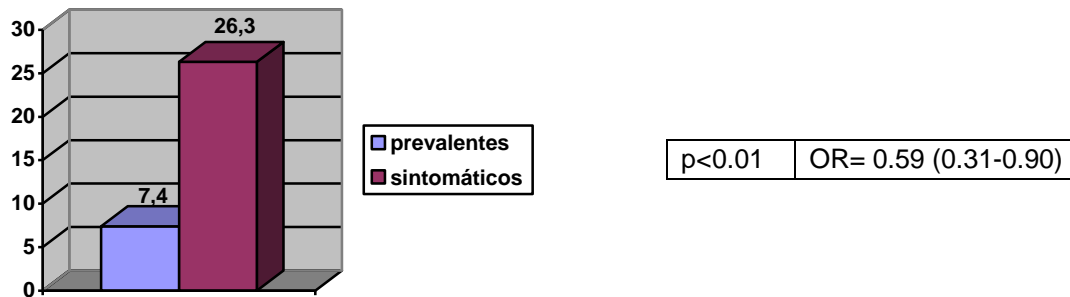


Gráfico 21. Tumores que expresan c-erbB2 (prev. vs. sint.)

No se apreciaron diferencias en edad media (56.8 ± 0.65 vs. 56.3 ± 1.14), porcentaje de tumores pobremente diferenciados (32.1% vs. 39.7%), apoptosis (42.5% vs. 38.5%), bcl-2 (75.4% vs. 62.7%), Ki-67 (38.5% vs. 52.5%) y retraso diagnóstico-tratamiento >30 días (64.5% vs. 55%).

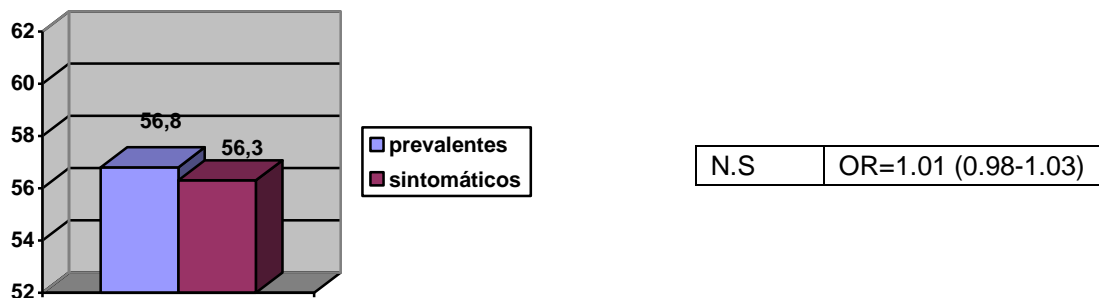


Gráfico 22. Edad media (prev. vs. sint.)



Gráfico 23. Tumores pobremente diferenciados (%) (prev. vs. sint.)



Gráfico 24. Apoptosis (%) (prev. vs. sint.)



Gráfico 25. Porcentaje de tumores que expresan Bcl-2 (prev. vs. sint.)



Gráfico 26. Tumores que expresan ki-67 (prev. vs. sint.)

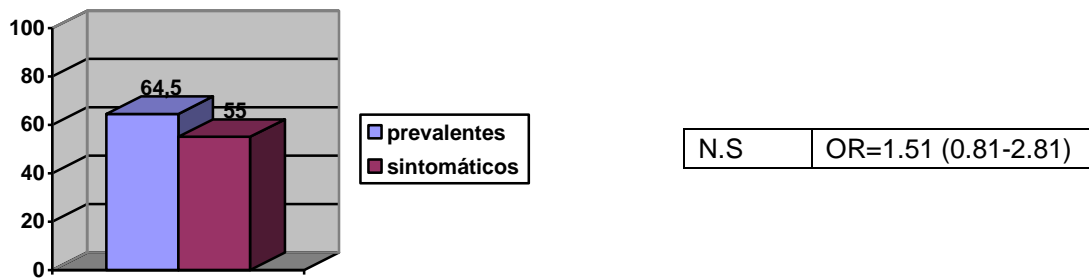


Gráfico 27. Retraso diagnóstico-tratamiento mayor de 30 días (%) (prev. vs. sint.)

Al fijar el tamaño tumoral las diferencias entre los tumores prevalentes y sintomáticos se mantuvieron en relación al mayor porcentaje de tumores que expresan ER (OR=4.56, IC=1.98-10.52) y PR (OR= 3.65 IC=1.88-7.08), mayor porcentaje de carcinoma in situ (OR= 8.30 IC=1.70-40.31) y menor porcentaje de tumores c-erbB2 positivo (OR= 0.59 IC=0.31-0.90) de los tumores prevalentes.

IV. 3 CARCINOMAS DE INCIDENCIA VS. SINTOMÁTICOS

En tercer lugar hemos comparado los 65 casos de tumores de incidencia (es decir, tumores diagnosticados en segundas y sucesivas rondas de screening) con los 130 casos de tumores sintomáticos.

Encontramos diferencias significativas entre ambas categorías con respecto a la edad media de presentación (59.7 ± 0.68 vs. 56.3 ± 1.14 , $p < 0.05$), el tamaño medio tumoral (1.27 ± 0.17 vs. 2.68 ± 0.15 $p < 0.001$), la presencia de nódulos linfáticos positivos (21.5% vs. 48.9 % $p < 0.001$), y el hallazgo de carcinoma in situ (11% vs. 1.5% $p < 0.001$).



Gráfico 28. Edad media (incidencia vs. sintomáticos)

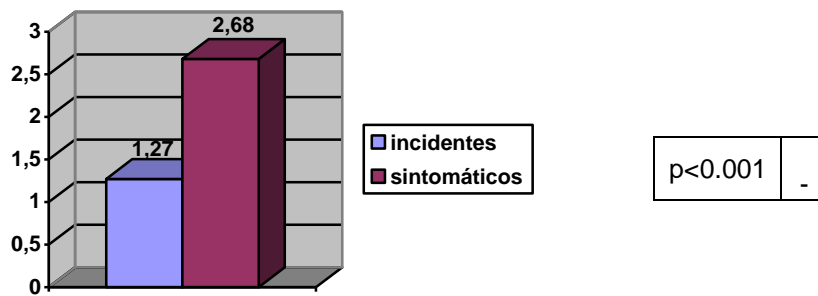


Gráfico 29. Tamaño medio (cm) (inc. vs. sint.)

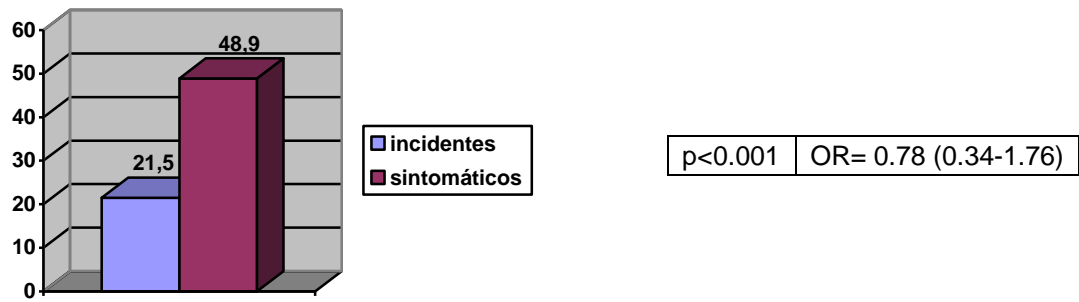


Gráfico 30. Nódulo linfático positivo (%) (inc. vs. sint.)

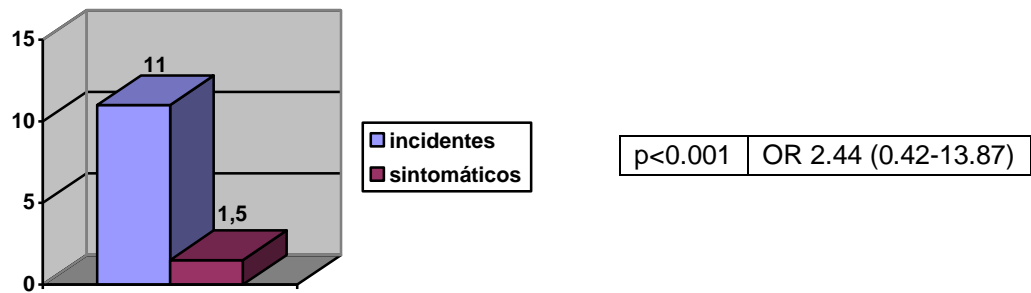


Gráfico 31. Carcinoma in situ (%) (inc. vs. sint.)

Desde el punto de vista de la biología tumoral también hay diferencias significativas en estatus de ER (89.1% vs. 57.4% $p < 0.001$), PR (78.2 vs. 36.4% $p < 0.001$), índice de apoptosis (66.7% vs. 38.5% $p < 0.05$), Bcl-2 (81.3% vs. 62.7% $p < 0.05$), y tiempo de retraso entre diagnóstico y tratamiento > de 30 días (35.4% vs. 57% $p < 0.05$).

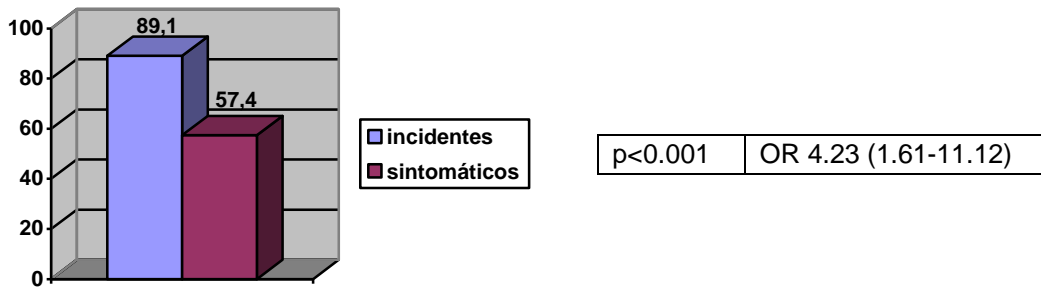


Gráfico 32. Tumores que expresan ER (%) (inc. vs. sint.)



Gráfico 33. Tumores que expresan PR (%) (inc. vs. sint.)

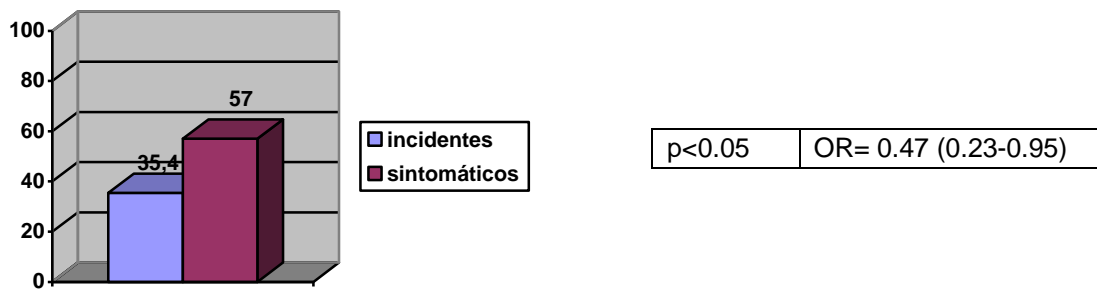


Gráfico 34. Retraso diagnóstico-tratamiento > 30 días (%) (inc. vs. sint.)

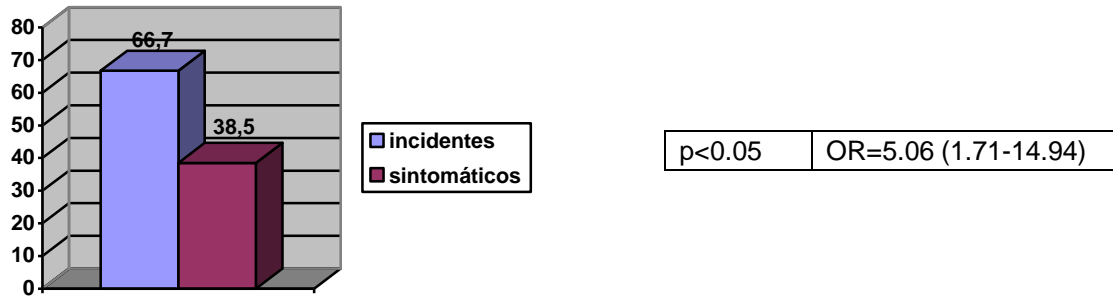


Gráfico 35. Apoptosis (%) (inc. vs. sint.)



Gráfico 36. Tumores que expresan Bcl-2 (%) (inc. vs. sint.)

No hallamos diferencias significativas entre ambos grupos en el porcentaje de tumores pobremente diferenciados, c-erbB2 y Ki 67.

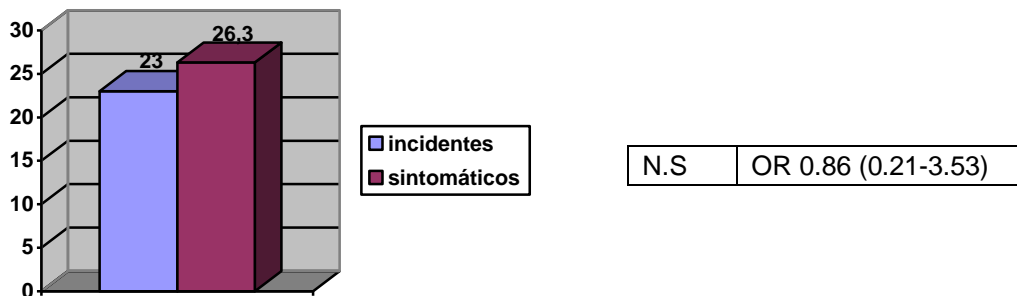


Gráfico 37. Tumores que expresan c-erbB2 (inc. vs. sint.)



Gráfico 38. Tumores que expresan ki67 (%) (inc. vs. sint.)



Gráfico 39. Tumores pobremente diferenciados (%) (inc. vs. sint.)

Tras fijar el tamaño tumoral los tumores de incidencia mostraron que se diagnosticaron en mujeres de más edad (OR=1.04 IC=1.01-1.08), mayor probabilidad de ser ER y PR positivos (OR=4.23 IC=1.61-11.12 y OR=4.60 IC= 2.11-10.03 respectivamente), mayor índice de apoptosis (OR=5.06 IC=1.71-14.94) y sufrieron menor demora entre diagnóstico y tratamiento (OR=0.47 IC=0.23-0.95).

IV.4 TUMORES DETECTADOS POR SCREENING PREVALENTES VS. INCIDENTES

La comparación de tumores prevalentes vs. incidentes mostró que en el caso de los tumores prevalentes las pacientes eran más jóvenes (56.88 ± 0.65 vs. 59.71 ± 0.68 , $p < 0.01$) y el tumor era de mayor tamaño (1.64 ± 0.15 vs. 1.27 ± 0.17 ; $p = 0.04$).

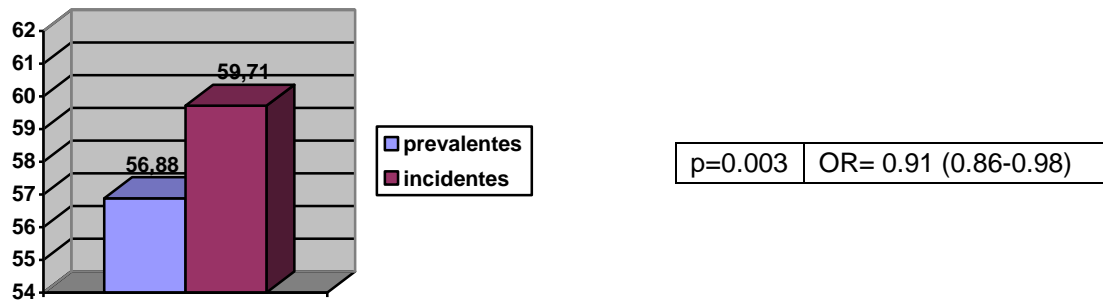


Gráfico 40. Edad media (prevalentes vs. incidentes)



Gráfico 41. Tamaño medio (cm) (prev. vs. incid.)

Sin embargo, los tumores prevalentes fueron menos probablemente c-erbB2 ($OR = 0.22$; $IC = 0.087-0.61$) y Ki67 positivos ($OR = 0.36$, $IC = 0.17-0.77$) que los tumores de incidencia, y además presentaron un retraso mayor en recibir tratamiento después del diagnóstico ($OR = 3.31$; $IC = 1.65-6.62$).

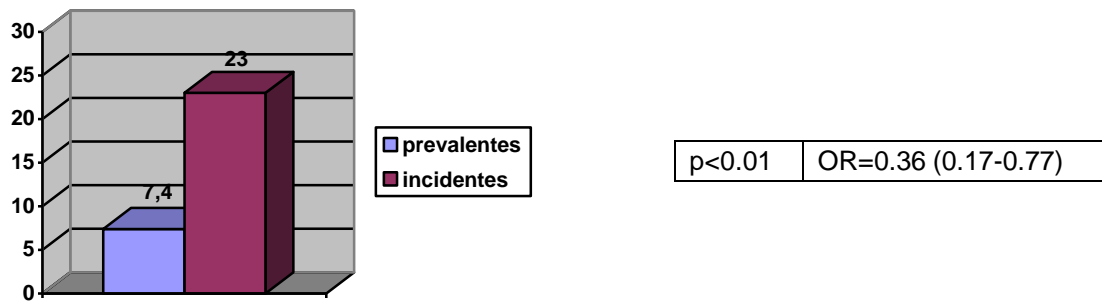


Gráfico 42. Tumores que expresan c-erbB2 (%) (prev. vs. incid.)

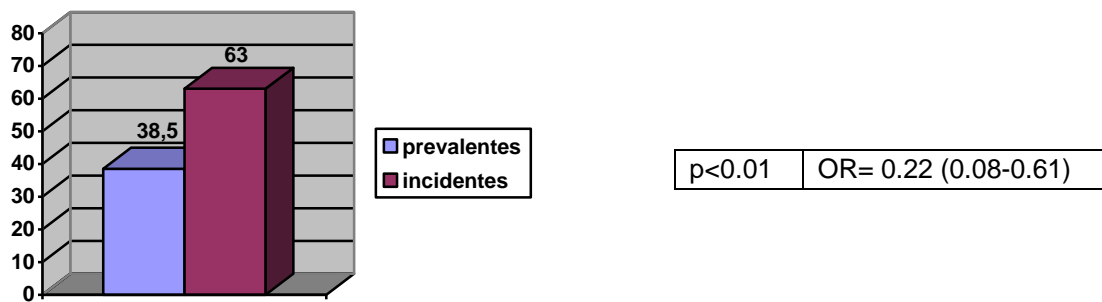


Gráfico 43. Tumores que expresan Ki-67 (%) (prev. vs. incid.)

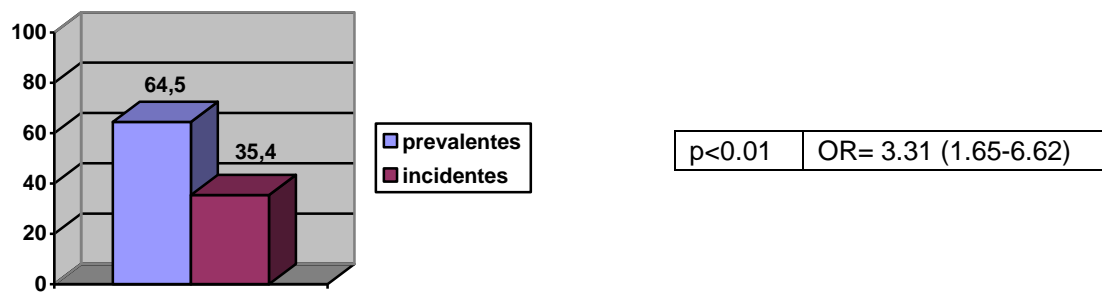


Gráfico 44. Retraso diagnóstico-tratamiento >30 días (%) (prev. vs. incid.)

La presencia de ganglios linfáticos, la diferenciación tumoral, el estatus hormonal, la presencia de carcinoma in situ, la apoptosis y el Bcl-2 no mostró diferencias entre ambos grupos.

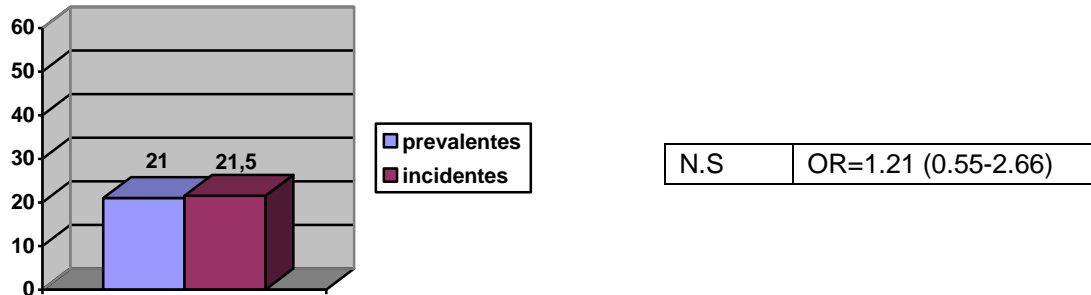


Gráfico 45. Nódulo linfático positivo (%) (prev. vs. incid.)

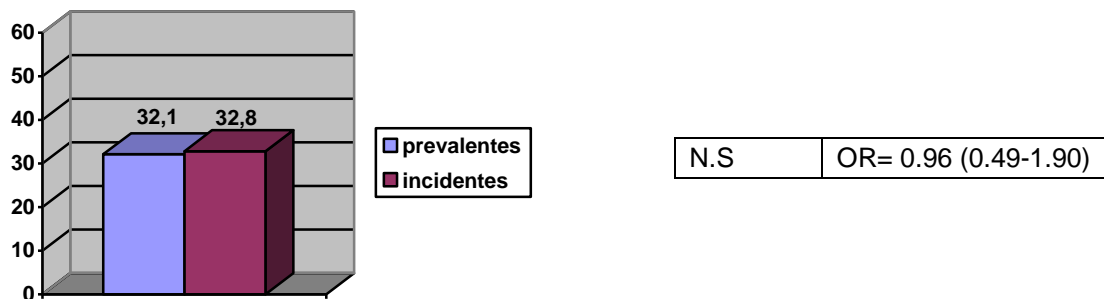


Gráfico 46. Tumores pobremente diferenciados (%) (prev. vs. incid.)

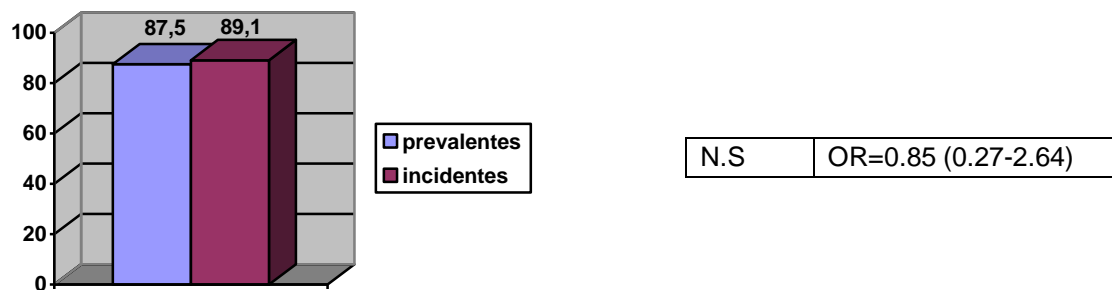


Gráfico 47. Tumores que expresan ER (%) (prev. vs. incid.)

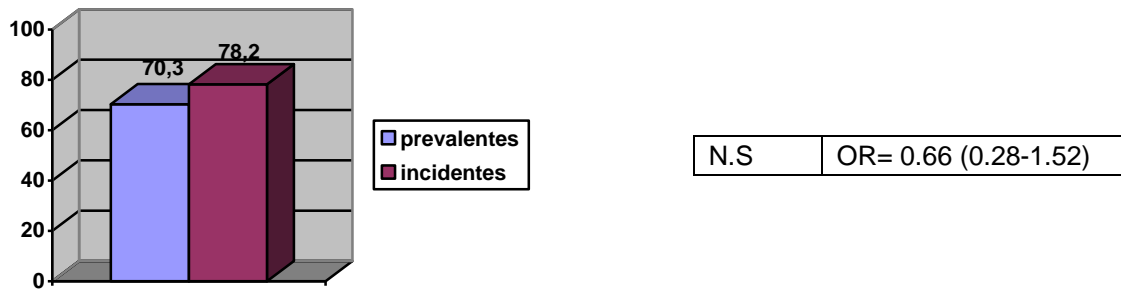


Gráfico 48. Tumores que expresan PR (%) (prev. vs. incid.)

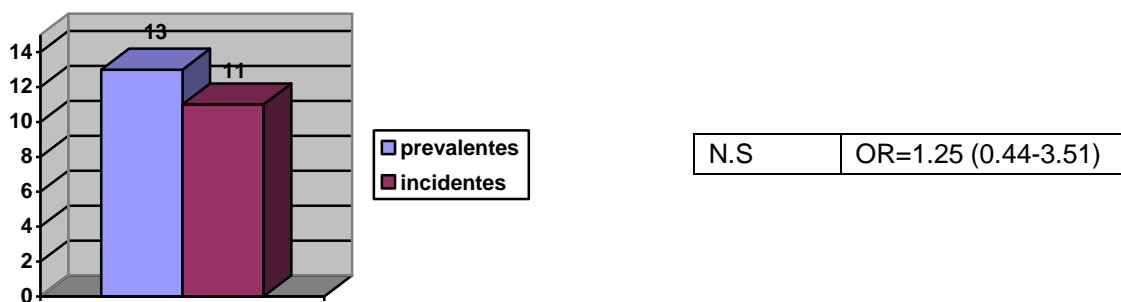


Gráfico 49. Carcinoma in situ (%) (prev. vs. incid.)

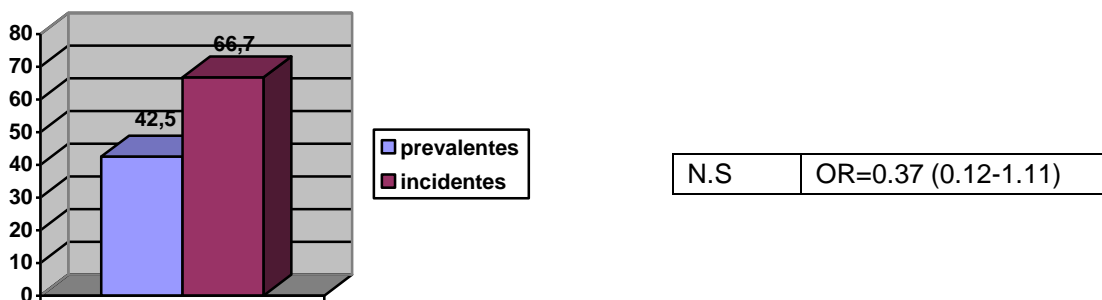


Gráfico 50. Apoptosis (%) (prev. vs. incid.)

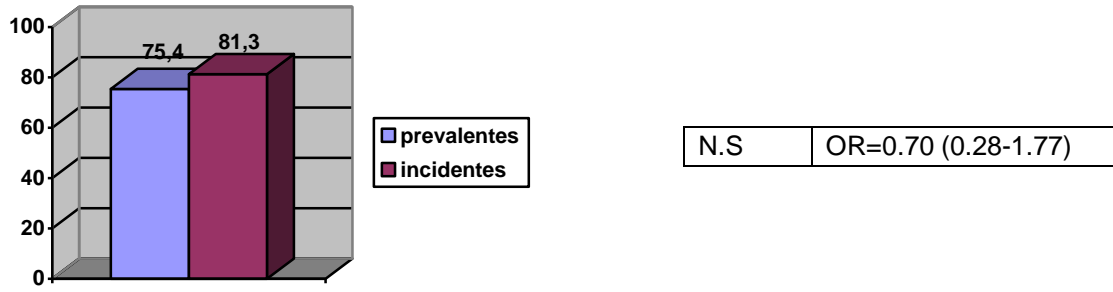


Gráfico 51. Tumores que expresan bcl-2 (%) (prev. vs. incid.)

IV.5 MAMOGRAFÍA FALSO NEGATIVO VS. VERDADEROS INCIDENTES

Tras la revisión de las mamografías de los casos recogidos de cáncer de mama, hemos detectado 20 casos con una mamografía previa falso negativo. A pesar del pequeño número de casos, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de células que expresan antígenos Ki67. Así, solamente el 33% fueron positivos en el grupo de mamografía falso negativo versus 63% para los carcinomas detectados por cribado verdaderos incidentes (OR= 0.29; IC=0.08-0.98)

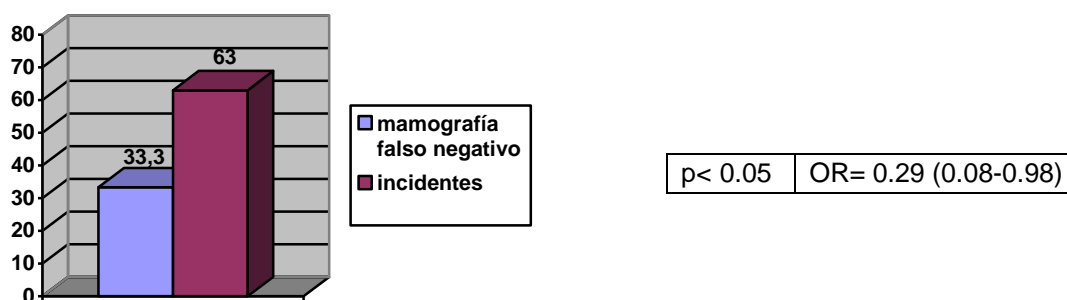


Gráfico 52. ki-67+ (%) (mam. falso negativo vs. incidentes)

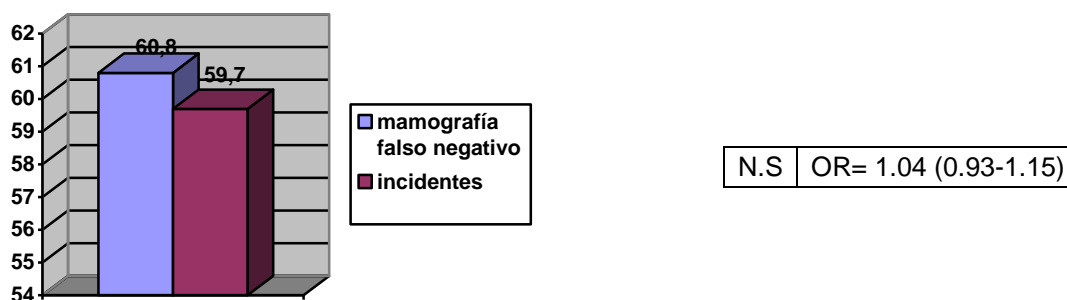


Gráfico 53. Edad media (falso neg. vs. indic.)

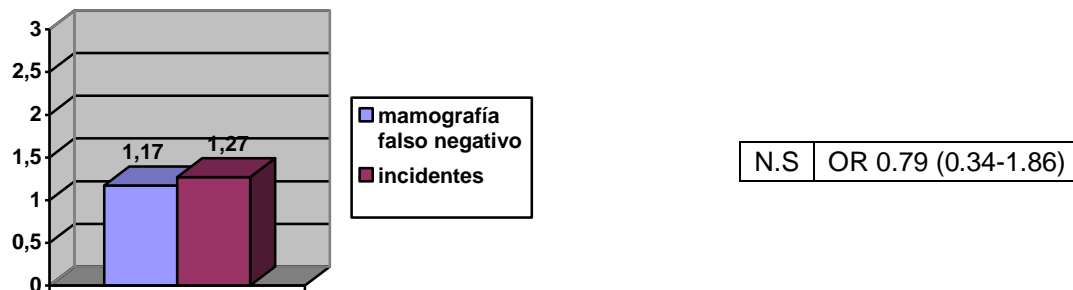


Gráfico 54. Tamaño medio (cm) (falso neg. vs. indic.)

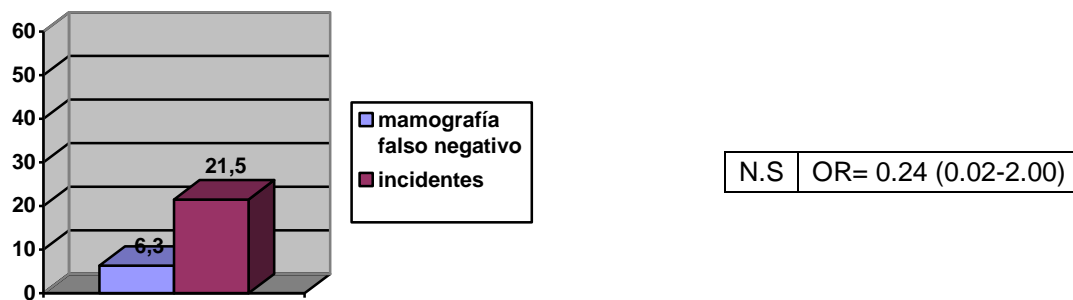


Gráfico 55. Nódulo linfático positivo (%) (falso neg. vs. indic.)

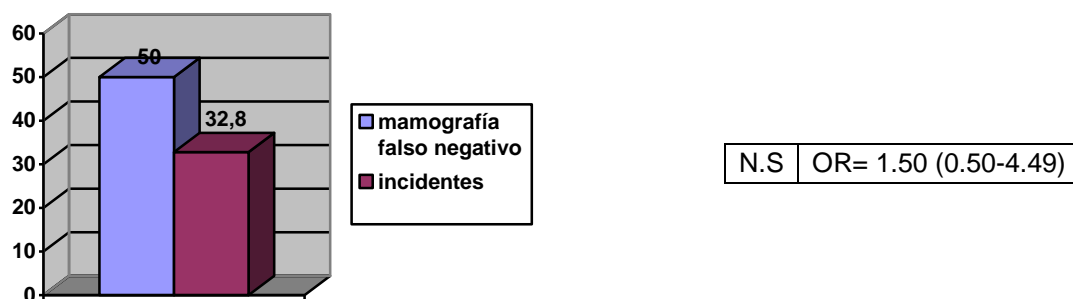


Gráfico 56. Tumores pobremente diferenciados (%) (falso neg. vs. indic.)

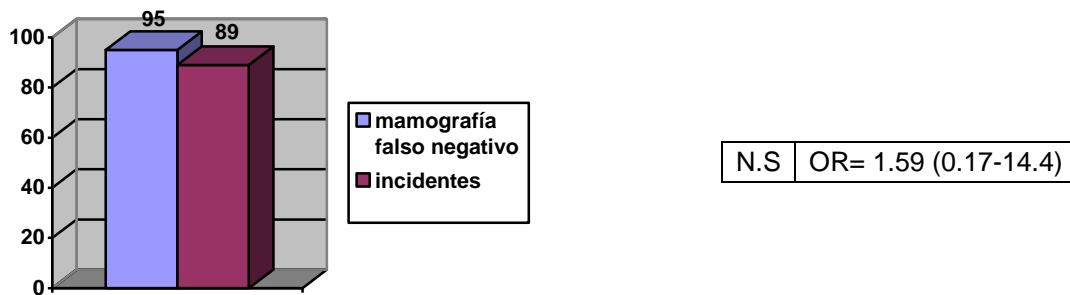


Gráfico 57. Tumores que expresan ER (%) (falso neg. vs. indic.)

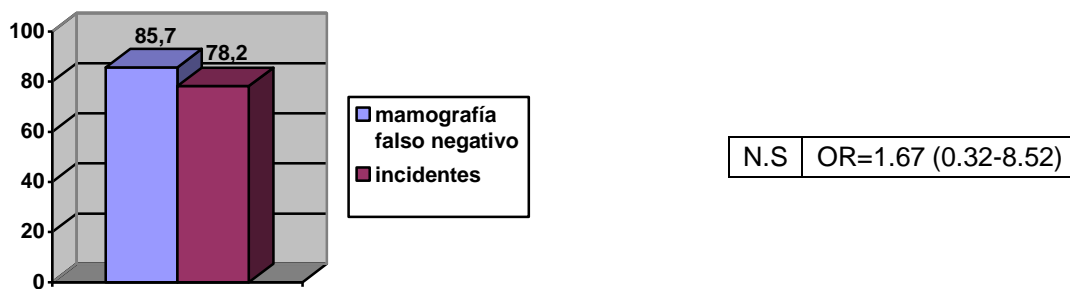


Gráfico 58. Tumores que expresan PR (%) (falso neg. vs. indic.)

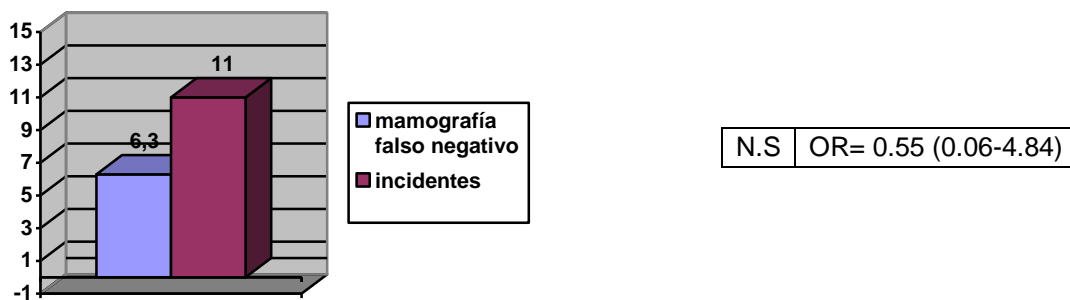


Gráfico 59. Carcinoma in situ (%) (falso neg. vs. indic.)

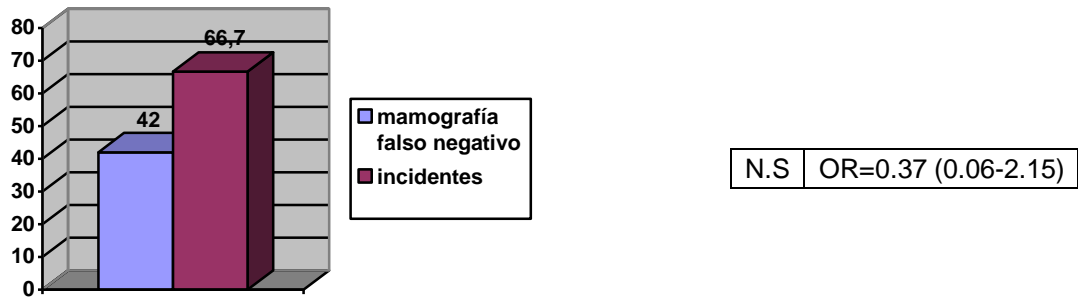


Gráfico 60. Apoptosis (%) (falso neg. vs. indic.)

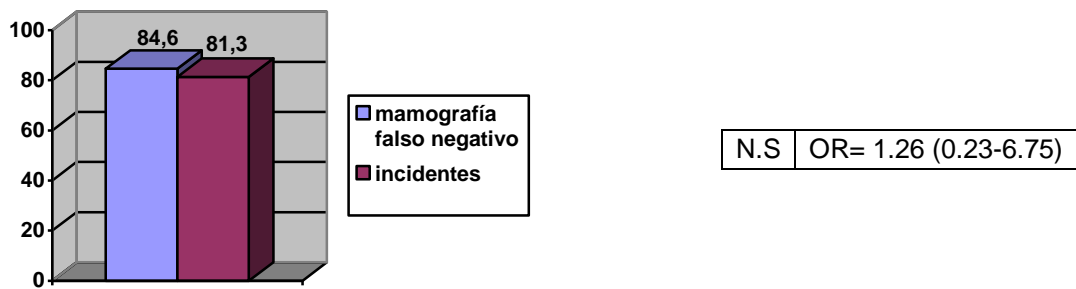


Gráfico 61. Tumores que expresan bcl-2 (%) (falso neg. vs. indic.)

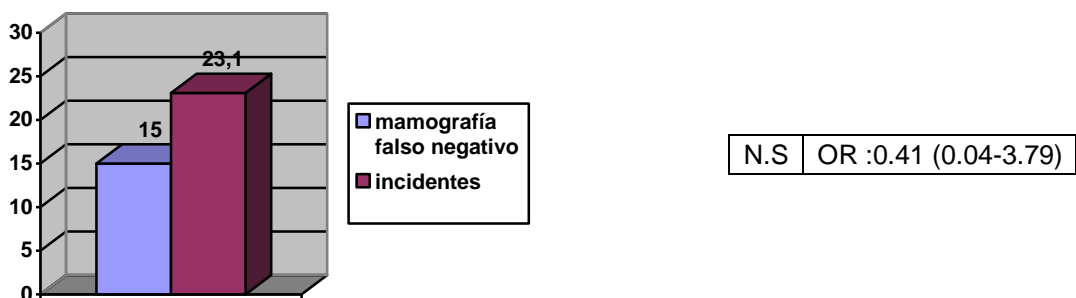


Gráfico 62. Tumores que expresan c-erbB2 (%) (falso neg. vs. indic.)

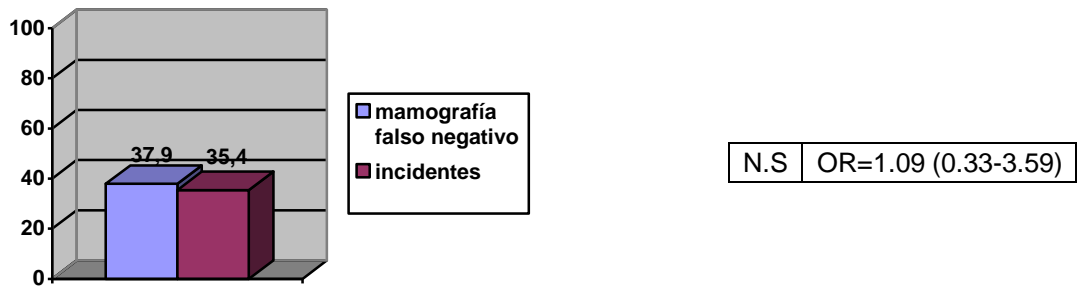


Gráfico 63. Retraso diagnóstico-tratamiento >30 días (%) (falso neg. vs. indic.)

IV.6 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL MÉTODO DE DETECCIÓN

Los tumores detectados por screening mamográfico tuvieron el período de supervivencia libre de enfermedad mayor al compararlos con los tumores diagnosticados por síntomas.(gráf. 64)

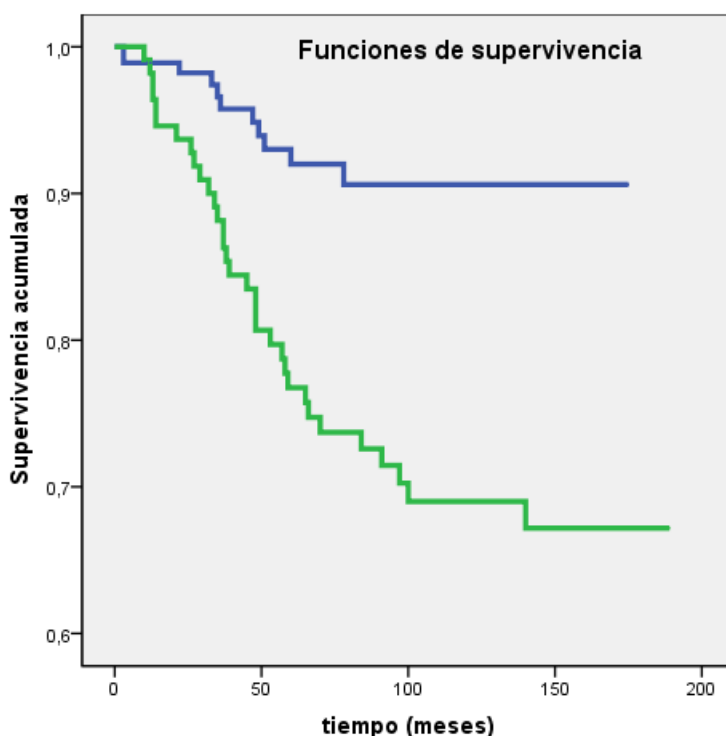


Gráfico 64. Distribución de supervivencia acumulada en carcinomas detectados por screening (línea azul) y sintomáticos (línea verde).

Este resultado fue esperado porque la comparación del tiempo de supervivencia podría haberse afectado por el sesgo de adelanto diagnóstico y otros sesgos comentados. Para minimizar el efecto del sesgo de adelanto diagnóstico en los siguientes análisis, comparamos las distribuciones de supervivencia según el método de detección para pacientes cuyos cánceres de mama tenían el mismo tamaño. De este modo, tras ajustar por tamaño tumoral, encontramos que los carcinomas detectados por cribado mamográfico presentaron un descenso en el porcentaje de recurrencias y mejor supervivencia libre de enfermedad. Así, en tumores \leq de 2 cms. el porcentaje de recidivas para tumores sintomáticos fue del 30 %, mientras fue solo del 6% para tumores detectados por screening ($p < 0.05$). El riesgo relativo para la supervivencia libre de enfermedad ajustada por tamaño tumoral fue de 0.33 (IC 95%= 0.15-0.70).

Cuando introdujimos no sólo el estadio tumoral sino también las características biológicas tumorales en el análisis multivariante, el método de detección del cáncer de mama mantuvo su información pronóstica (RR=0.42; IC= 0.19-0.93).

La comparación de los tumores prevalentes versus incidentes mostró que la supervivencia fue significativamente más corta en casos incidentes (RR=4.88, IC= 1.12-21.19).(gráf.65)

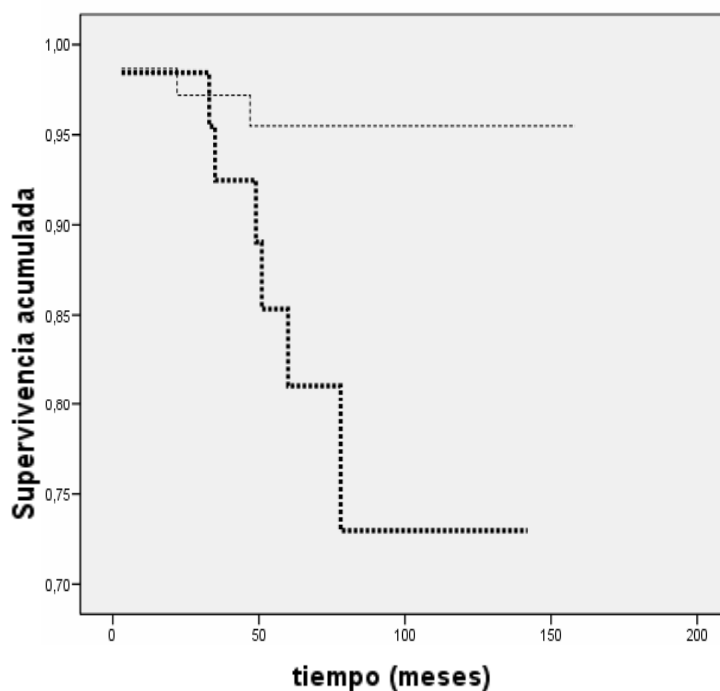


Gráfico 65. Distribución de supervivencia acumulada en carcinomas diagnosticados por screening. La supervivencia acumulada de pacientes en el grupo de incidentes (línea gruesa) es significativamente más corta que el grupo de prevalentes (línea delgada)

De manera relevante, no se apreciaron diferencias en la supervivencia entre casos incidentes y los sintomáticos (RR=0.57, IC=0.46-3.96) (gráf.66). Sin embargo, cuando comparamos carcinomas prevalentes versus sintomáticos, se halló una tasa de supervivencia significativamente mayor para casos prevalentes (OR=0.34, IC= 0.13-0.88)(gráf.67). Por tanto, los carcinomas incidentes representan una variedad de carcinomas detectados por screening cuyo significado pronóstico es similar a los carcinomas de mama sintomáticos.

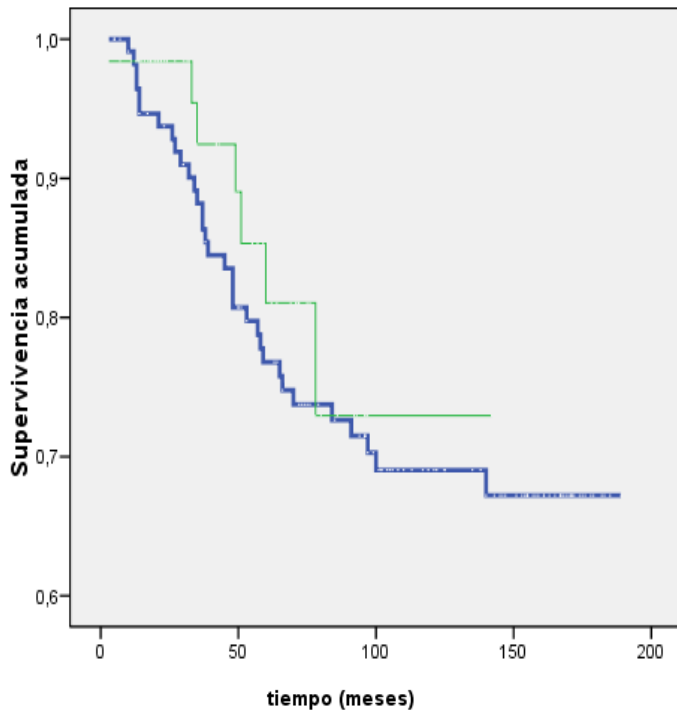


Gráfico 66. La supervivencia acumulada de los pacientes en el grupo de tumores incidentes (línea azul) es similar a la encontrada para las pacientes sintomáticas (línea verde)

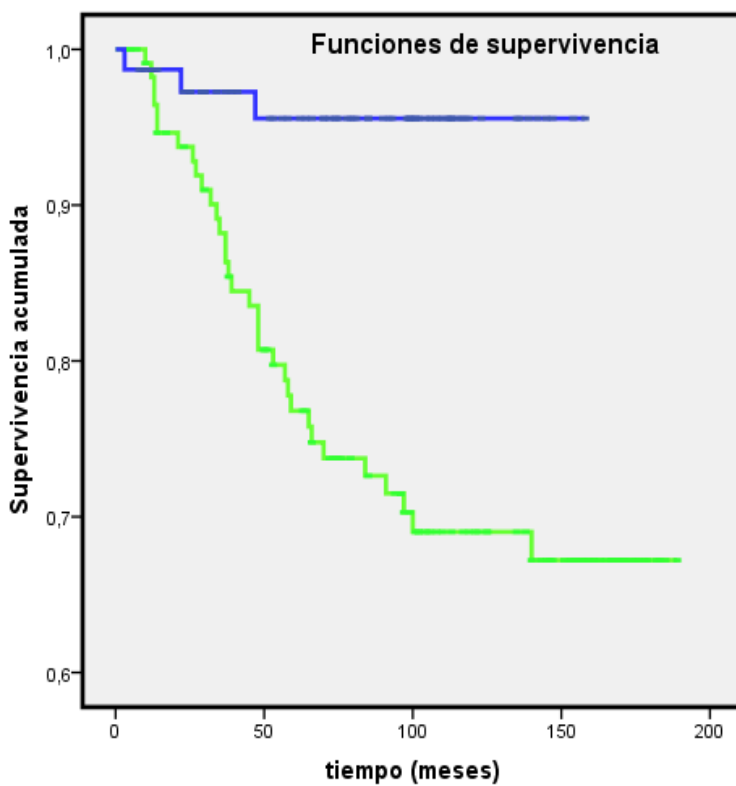


Gráfico 67. La supervivencia acumulada de las pacientes en el grupo de tumores prevalentes (línea azul) es mayor que la hallada para las pacientes sintomáticas (línea verde)

V. DISCUSIÓN

De nuestro estudio se deduce que los **tumores detectados en programas de cribado con respecto a los tumores sintomáticos** tuvieron un menor tamaño, se presentaron con mayor probabilidad con axila negativa en el momento del diagnóstico y mayor probabilidad de diagnóstico de carcinoma in situ, y, en su biología, fueron tumores más frecuentemente positivos a ER y PR, más frecuentemente Bcl-2 positivos y c-erbB2 negativos; no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la edad media de presentación, el grado histológico (aunque los sintomáticos fueron más probablemente pobremente diferenciados), el índice apoptótico (aunque éste fue menor en los sintomáticos), el Ki67 alto (mayor probabilidad en los sintomáticos) ni el índice de retraso diagnóstico-tratamiento mayor de 30 días (también mayor en el grupo sintomático).

En nuestro estudio, dado la escasa bibliografía al respecto, tratamos de diferenciar el comportamiento de los tumores de cribado según fuesen diagnosticados en la primera ronda de cribado (de prevalencia) o en rondas sucesivas (de incidencia).

Así, los **tumores diagnosticados como de prevalencia comparados con los sintomáticos** mantuvieron las mismas características descritas previamente para los tumores de cribado en general, siendo estadísticamente significativos los datos referentes al tamaño medio, axila positiva, ER y PR positivos, probabilidad de carcinoma in situ y c-erbB2, aunque, a diferencia de los tumores de cribado en general, la probabilidad de ser Bcl-2 positivo no mostró significación; tampoco hubo cambios respecto a las variables de edad media, pobre diferenciación, apoptosis, Ki-67 ni retraso diagnóstico-tratamiento mayor de 30 días.

Por otra parte, los **tumores diagnosticados como de incidencia comparados con los sintomáticos** también mantuvieron las características descritas para los tumores de cribado general con respecto a datos estadísticamente significativos referidos al tamaño medio, axila positiva, ER y PR positivos y probabilidad de carcinoma in situ; además, a diferencia de los de prevalencia, los tumores de incidencia se diagnosticaron en pacientes de más edad, la probabilidad de índice de apoptosis fue mayor, hubo un mayor índice de tumores que expresan Bcl-2 y un retraso entre diagnóstico y tratamiento menor; no se hallaron diferencias en la probabilidad de ser tumores pobremente diferenciados, en la expresión del Ki-67 ni en la probabilidad de ser tumores c-erbB2 positivos (a diferencia de los de prevalencia).

Cuando comparamos **ambos grupos de tumores de screening entre sí, los tumores de prevalencia con respecto a los de incidencia**, parecen ser muy similares, pero en el estudio hallamos que los tumores prevalentes se diagnosticaron en mujeres más jóvenes, fueron de mayor tamaño, menos probablemente c-erbB2(+) y menos probablemente Ki-67 elevado; además se trataron significativamente antes los tumores de incidencia que los diagnosticados en primera ronda.

Dentro de los tumores diagnosticados con al menos una ronda de cribado previo se detectaron 20 casos de **tumores de intervalo con mamografía falso negativo**; al compararlos con los tumores verdaderos incidentes no se hallaron diferencias significativas salvo para la probabilidad de ser Ki-67(+), que fue mucho menor en tumores de intervalo con mamografía falso negativo.

El screening o cribado del cáncer de mama se define como el proceso por el cual se explora una población de mujeres asintomáticas en un esfuerzo por detectar una enfermedad no sospechada en un tiempo en que la curación todavía es posible. El objetivo de dicho programa es básicamente el de reducir la mortalidad en la medida de que detectar la enfermedad en fase preclínica (1 a 3 años en el cáncer de mama) mejora la efectividad de tratamiento con respecto a si se hubiese diagnosticado en fase clínica y, en consecuencia, en un estadio más avanzado de la enfermedad.⁽²³⁰⁾

El screening mamográfico inevitablemente detecta proporcionalmente más tumores de crecimiento lento y mejor pronóstico que aquellos diagnosticados la población sintomática y, además, permite diagnosticar tumores en un estadio de la enfermedad más temprana.

Así, coincidiendo con los resultados de nuestros estudios, está bien documentado que los cánceres detectados por cribado son generalmente más pequeños, de menor grado histológico y con menor afectación ganglionar, lo que se conoce como “*stage shift*” o cambio de estadio.

El Breast Cancer Surveillance Consortium, un grupo de investigadores norteamericanos con acceso a diferentes registros de cáncer y al SEER, analizó 8.815 diagnósticos de carcinoma de mama surgidos de 26.748 biopsias de 1.664.032 mamografías de screening, poniendo de manifiesto que:

- el 78% de los tumores invasivos detectados por screening cursaba con ganglios axilares negativos, (en contraste con el 66% de los tumores invasivos no detectados por screening para el mismo período);
- y la mayoría de los tumores de cribado medían entre 0-10 mm (35%) o entre 11-20 mm (36%)⁽²³¹⁾, mientras que en la época precibado solo el 5.4% de los tumores medían entre 0-10 mm y el 28,2 entre 11-20 mm.⁽²³²⁾

De todo lo anterior se deduce que los pacientes cuya enfermedad es detectada por programas de screening sobreviven más tiempo después del diagnóstico que aquellos que son tratados tras el desarrollo de los síntomas, debido fundamentalmente a varios factores:

- *primero*, el diagnóstico en fase precoz de la enfermedad puede ayudar en la mejora del tratamiento, lo que disminuiría la mortalidad;
- *segundo*, el tiempo aumentado de supervivencia provocado por el efecto del sesgo de adelanto diagnóstico y,
- *Tercero*, la detección de tumores de mejor pronóstico que motiva el sesgo de duración de la enfermedad, como anteriormente comentamos.

Estos efectos hacen, además, que el numerador de la tasa de mortalidad (número de muertes por cáncer de mama) disminuya, al tiempo que el denominador (número de casos de cáncer de mama) aumente. La cuestión pasa por saber si, *dado un determinado estadio, tamaño tumoral, estado ganglionar y edad de la mujer al diagnóstico existe un valor pronóstico adicional en conocer el método de detección de la enfermedad*; es decir, si tumores con el mismo estadio presentan diferencias en la supervivencia según el método de diagnóstico (screening o sintomáticos).

Para ello sería preciso intentar eliminar en lo posible los sesgos de adelanto diagnóstico y duración de la enfermedad; si fijamos el estadio tumoral comparando tumores en el mismo estadio, es decir, tamaño tumoral y estado ganglionar, reduciríamos de manera importante el “lead bias”, y, aunque no lo eliminemos completamente, su efecto residual sería despreciable.

Más complejo es tratar de evitar el sesgo de duración de la enfermedad, dado que fijar el tamaño y estadio tumoral no reduce su impacto; sin embargo, sí sería teóricamente evitable si ajustamos la agresividad tumoral sobre la base de una descripción de sus características biológicas; dichos perfiles establecidos de agresividad de los tumores mamarios incluyen metástasis a ganglios linfáticos regionales, pérdida de expresividad de receptores estrogénicos y de progesterona, altas tasas proliferativas y sobreexpresión del oncogén c-erbB-2, p53, ki-67, etc.⁽²³³⁾

Por otro lado, la apoptosis celular tiene una fuerte asociación con la proliferación, y en estudios previos el índice apoptótico en carcinomas de mama primarios se asociaba independientemente con menor supervivencia⁽²³⁴⁾; sin embargo, la expresión de bcl-2 estaba estadísticamente asociada con un mejor comportamiento clínico y con un número de rasgos pronósticos favorables⁽²³⁵⁾. Nuestros resultados indican que los tumores de mama detectados por cribado mamográfico se encuentran significativamente asociados con varios rasgos asociados con bajo potencial de malignidad, tal y como se ha descrito en otros estudios.⁽²³⁶⁾⁽²³⁷⁾

Hasta el momento la detección del cáncer de mama basado en el screening mamográfico no se considera de importancia significativa para valorar el riesgo de recidiva tumoral, o en la decisión de la necesidad de terapias adyuvantes en el tratamiento del cáncer temprano; pero si los tumores de mama detectados por cribado están asociados a

mejor pronóstico que los de similar tamaño detectados fuera de los programas de screening, evidenciaríamos que nos podemos encontrar administrando terapias sistémicas adyuvantes a mujeres de bajo riesgo de recurrencia.

En nuestro estudio encontramos que el método de detección es un importante factor pronóstico para la supervivencia del cáncer de mama, incluso después de ajustar por las características tumorales.

Numerosos artículos han sugerido que la detección por screening:

- *proporciona un beneficio en la supervivencia* adicional más allá de la mejora del estadio,
- *reduce el riesgo de recidiva* cuando se comparan con tumores sintomáticos de similar estadio,
- *y es un factor pronóstico independiente.*

Por un lado, un estudio retrospectivo publicado en 2004 por Joensuu et al, oncólogo de la Universidad de Helsinki, sobre datos de 1.983 cánceres de mama recogidos en el Finnish Cancer Registry, comparando rasgos clínicos, histopatológicos y biológicos de tumores detectados por screening mamográfico vs. tumores detectados fuera del screening afirma que los cánceres de mama diagnosticados por screening mamográfico están asociados con un mejor pronóstico que los de tamaño similar diagnosticados fuera del cribado; además, al incluir datos de biología tumoral (receptores hormonales, her-2/neu, MK 167) en un análisis multivariante, el riesgo de recidiva tumoral era significativamente mayor en este segundo grupo, otorgando al cribado mamográfico un valor pronóstico independiente junto con el status axilar, el tamaño tumoral, el grado histológico, edad, estado hormonal y amplificación HER2/neu. Además, tumores del mismo tamaño detectados por mamografía de cribado tienen mejor pronóstico que tumores sintomáticos: por ejemplo mujeres con tumores de entre 11 a 30 mm de diámetro que se detectan por cribado presentan la misma supervivencia que tumores sintomáticos de 10 o menos mm de diámetro.⁽²³⁸⁾

Un año más tarde, un estudio del National Cancer Institute publicado en 2005 por Yu Shen et al, epidemiólogo del M.D. Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas, usando datos de los tres ensayos más numerosos sobre screening del cáncer de mama como el HIP de New York y del CNBSS -1 y 2 canadiense sobre más de cien mil pacientes comparó curvas de distribución de supervivencia según el método de detección; tras fijar

tamaño tumoral, estado ganglionar y estadio de la enfermedad, es decir, eliminando en lo posible el sesgo de adelanto diagnóstico (lead bias) mostró que las pacientes con cáncer de intervalo y aquellas con cáncer diagnosticadas en el grupo de control (sintomáticas) tienen respectivamente un 53 % y un 36% más de riesgo de mortalidad que las pacientes con cánceres diagnosticados por screening mamográfico, concluyendo que el método de detección parece ser un importante factor pronóstico incluso después de ajustar las características tumorales; en este estudio se revisaron independientemente los cánceres de intervalo, cuyas características fueron muy similares a los sintomáticos.⁽²³⁹⁾

Usando el Índice Pronóstico de Nottingham, (basado en el tamaño y grado tumoral más el estado ganglionar), el cirujano de la Universidad de Cambridge G. Wisahrt et al. examina en el año 2008 datos de 5.604 mujeres entre 50-70 años de edad diagnosticadas de cáncer infiltrante entre 1998 y 2003, y estima el efecto en la supervivencia a cinco años de los casos detectados por cribado comparada con los sintomáticos ajustados los casos por edad y por IPN, de modo que puede apreciar que, aunque la mayor parte del beneficio (72%) en la supervivencia por cribado era debida a diferencias en la edad y en dicho índice (tamaño, grado y ganglios) con la de los casos sintomáticos, un beneficio residual pequeño pero significativo no podía ser explicado por esta causa y sí probablemente atribuible a diferencias en la biología tumoral, incluyendo receptores hormonales, HER2/neu y otros factores biológicos⁽²⁴⁰⁾. Es posible que determinados marcadores tumorales que por sí solos no son significativos contribuyan a ese 28% de mejora restante no explicable tras ajustar tamaño y grado tumoral (el estado ganglionar parece ser menos interesante al ser los tumores detectados por screening precoces y sin afectación ganglionar); dicho artículo concluye confirmando que la detección por screening es un factor independiente para tanto la supervivencia enfermedad-específica como la recidiva.

En el mismo sentido, con el objeto de examinar las características moleculares de los tumores de screening vs. los sintomáticos e identificar si las diferencias en la biología tumoral podría explicar parte de los beneficios en la supervivencia de cribado, este mismo grupo de investigadores publicó en 2009 un estudio sobre 1379 mujeres con cáncer de mama infiltrante incluyendo datos de tamaño tumoral, grado histológico, estado linfático, terapia adyuvante, cribado mamográfico, mortalidad y status inmunohistoquímico usando 11 anticuerpos primarios para definir 5 subtipos moleculares; tras comprobar que la mayoría del beneficio en la supervivencia está justificado por el "stage shift", se apreció una mínima variación de dicho beneficio tras un análisis multivariante en el que se incluyeron características biológicas o subtipos moleculares; tras un análisis estadístico de dicho efecto se resume que el IPN (es decir, estadio) supone el 56% del mismo, un 10 % lo explican las características biológicas del tumor y un 30 % permanece inexplicado; es decir, las diferencias en la biología tumoral sólo explican un pequeño porcentaje del beneficio en la supervivencia entre los tumores de cribado y los sintomáticos.⁽²³⁶⁾

Además, otro estudio dirigido por la epidemióloga Yu Shen, publicado en 2008 sobre 5.481 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 1997 y 2005 que recibieron tratamiento en el M.D. Anderson Cancer Center de Texas describe, de manera coincidente con nuestro trabajo, que los tumores detectados por screening eran significativamente de menor tamaño y menor grado nuclear, tenían menos ganglios axilares afectados y menor invasión vascular; además, los pacientes con tumores sintomáticos tienen un riesgo incrementado de recurrencia o muerte que pacientes con tumores detectados con cribado tras ajustar características de estadio y biológicas del tumor (TNM, tamaño, estado ganglionar, grado nuclear, invasión linfática o vascular, receptores estrogénicos y de progesterona, HER2/neu y Ki67); y los tumores detectados por screening tienden a presentar menor expresión de ki67 y mayor ER positivos; tras esto concluyen exponiendo que el método de detección es un predictor independiente estadísticamente significativo de recurrencia tumoral, y preconizan que dicha información debería ser recogida como factor predictivo de pronóstico en las pacientes de cáncer de mama (aunque sugiere que dicho beneficio podría ser explicado por determinadas características biológicas desconocidas inseparables del sesgo de duración de la enfermedad o “length bias”).⁽²⁴¹⁾

Otro artículo publicado por el grupo de Joensuu et al. en 2008 sobre 274 cánceres de mama de cribado y 989 tumores sintomáticos, clasificándolos en los subtipos moleculares *luminal A* (ER+ y/o PR positivo, HER2/neu-), *luminal B* (ER+ y/o PR+, HER2/neu+), *basal-like* (ER-, PR-, HER2/neu-, citoqueratina 5+, y/o HER1+), y *HER2/neu+/ER-* (ER-, PR-, y HER2/neu+), describió que el subtipo molecular A era el más frecuente (hasta el 75%) y el HER2/neu+ y el basal, de peores pronósticos, raro en los tumores detectados por cribado mamográfico; además, en un modelo multivariante, la detección por screening predice de forma independiente la mayor supervivencia libre de enfermedad incluso cuando el subtipo molecular se incluye como una covariable junto con la edad, grado histológico y tamaño tumoral; además los tumores HER2/neu+ se encuentran en mayor proporción en los tumores de intervalo que en los detectados por screening. Dicha publicación explica que el dolor mamario, la sensación anormal y el sangrado de los tumores sintomáticos son la expresión de la mayor invasividad o la secreción de factores citotóxicos o proinflamatorios.⁽²⁴²⁾

En el mismo sentido, otro estudio publicado en 2012 estudiando la clasificación en subtipos moleculares (luminal A, luminal B, HER2/neu+, y triple negativo) de más de tres mil mujeres con cáncer de mama describe que, al igual que otros, los tumores detectados por screening son de mayor edad, menor tamaño, más receptor hormonal positivo, menos afectación ganglionar, estadio más precoz y mortalidad reducida con respecto a tumores sintomáticos; más común en subtipo luminal A, lo que en parte explicaría dicha diferencia en la supervivencia, mientras el subtipo HER2/neu+, que se asocia a un curso clínico desfavorable es relativamente infrecuente en estos tumores.⁽²⁴³⁾

Como hemos dicho, todos los artículos citados previamente muestran que el método de detección es un factor pronóstico independiente sobre tanto la supervivencia como la recidiva; sin embargo, ninguna de las herramientas informáticas utilizadas para conocer el riesgo de padecer cáncer de mama o saber el pronóstico de la enfermedad incorporan dicho ítem en sus formulaciones.

En este sentido, un interesante artículo publicado en 2010 por Mook et al, del Instituto del Cáncer de Holanda, plantea que, si el método de detección tiene valor pronóstico, debería mejorar la predicción de la evolución y la selección de pacientes para terapias adyuvantes sistémicas, de modo que fuese incorporado a guías y herramientas de decisión. Así, se analizaron las características de 2.592 pacientes, y se introdujeron los datos de edad, comorbilidad, tamaño tumoral, grado tumoral, número de adenopatías positivas axilares, receptores estrogénicos y terapia sistémica en la herramienta informática “*Adjuvant! online*”, que realiza predicciones individuales en función de dichos datos; tras comprobar, en la línea de anteriores artículos, una reducción absoluta ajustada de la mortalidad específica por cáncer de mama del 7% en los diagnosticados por cribado, se puso igualmente de manifiesto que dicha herramienta infraestima la supervivencia de las pacientes diagnosticadas por screening hasta en un 5%, por lo que debería ser una de las variables a tener en cuenta en dicho proceso.⁽²⁴⁴⁾

De otro lado, otros artículos publicados no describen esta asociación entre pronóstico y detección por screening.

Así, una revisión sobre 1.200 casos de cáncer de mama y datos obtenidos del registro holandés de cáncer de Eindhoven (Holanda) describe, al igual que otros estudios, que los tumores de cribado son más pequeños, presentan menos metástasis linfáticas, son positivos a ER y PR y presentan menor actividad mitótica; además tras ajustar tamaño tumoral, la mayoría de las diferencias de los parámetros descritos entre tumores sintomáticos y no sintomáticos desaparecían, lo cual sugiere que los cánceres de mama detectados por screening únicamente representan una fase más temprana del desarrollo y no una clase biológica diferente.⁽²⁴⁵⁾

Otros dos estudios sobre más de veinte mil cánceres de mama han sido publicados en Reino Unido por el epidemiólogo Stephen W. Duffy, quien colaboró en el Swedish Two-County Trial sobre el que se ha basado el programa nacional de screening de mama del Reino Unido:

- el primero, tras valorar las publicaciones previas en las que los tumores detectados por cribado tienen mejor pronóstico incluso tras tener en cuenta sus características biológicas, concluye que, efectivamente, los tumores detectados por cribado presentan mejores tasas de supervivencia que los sintomáticos, pero hasta casi el

70% de dicha ventaja podía ser explicado por diferencias en la edad, tamaño tumoral, estado ganglionar, grado histológico, tipo de tumor y año de diagnóstico, y que el 30% restante de dicho beneficio estaría en relación parcialmente con el efecto de adelanto diagnóstico y por diferencias en hallazgos biológicos como el estado HER2/neu y su relación con el sesgo de duración de la enfermedad, al contrario que el trabajo de Wishart antes citado⁽²⁴⁶⁾;

- y el segundo, en el que se analizan datos de supervivencia de dichos tumores, estudiando tamaño tumoral, grado histológico e IPN en categorías muy estrechas, y ajustando también el sesgo de “lead time”, se apreció que la tasa no ajustada de supervivencia a los 10 años de cánceres de mama en casos detectados por cribado era del 85% y en casos sintomáticos del 63%; tras ajustar dicho sesgo la supervivencia en casos de cribado se reduce al 79%, y ajustando en categorías muy estrechas las variables pronósticas antes descritas, las diferencias en supervivencia se hacen muy pequeñas lo que sugiere que la mayoría del beneficio del cribado se debe a diferencias en la distribución en el tamaño tumoral y el estado ganglionar; dicha pequeña ventaja podría ser explicada por diferencias en la biología tumoral manifestada como “length bias” o sobrediagnóstico.⁽²⁴⁷⁾

Como hemos visto, los resultados generalmente favorables de mujeres con tumores malignos detectados por screening mamográfico comparados con mujeres cuyos tumores fueron hallados por otros métodos podrían ser explicados no solo por el menor tamaño tumoral en los detectados por cribado sino por sus características biológicas más favorables.

Así, en nuestra serie los tumores malignos detectados por screening fueron más frecuentemente c-erbB-2 negativos. Además, bcl-2 y los ER y PR fueron significativamente positivos comparados con los tumores sintomáticos, hallazgos similares a los publicados por Dawson et al⁽²³⁶⁾, Joensuu et al⁽²³⁸⁾⁽²⁴²⁾ y Yu Shen et al⁽²⁴¹⁾. Sin embargo, estas características no explican completamente el mejor comportamiento general de mujeres con cánceres de mama detectados por screening mamográfico, dado que el modo de detección se comporto como una variable de pronóstico independiente en el análisis multivariante.

Coincidiendo con publicaciones previas⁽²⁴⁸⁾⁽²⁴⁹⁾, en las que se han mostrado diferencias significativas en las tasas de recidiva a cinco años entre pacientes que provienen de programas de cribado y las que no, en el presente estudio, las tasas de recidiva del carcinoma de mama fueron significativamente más bajas entre pacientes de cribado comparadas con las de pacientes sin cribado, incluso tras ajustarlas por tamaño tumoral.

Además, nuestras conclusiones apoyan las de los otros estudios citados en mostrar que el método de detección es un factor pronóstico independiente. Igual que en el estudio

de Joensuu et al⁽²³⁸⁾, nosotros ajustamos el resultado según tamaño tumoral, número de ganglios axilares afectos, grado tumoral y contenido de receptor hormonal, así como para factores pronósticos como el estado Her-2 y el Ki-67. Incluso después de ajustar por todos estos factores de los que cabría esperar que reflejaran la agresividad en el crecimiento tumoral (y por lo tanto el sesgo de duración debido al screening), en nuestro estudio encontramos que el diagnóstico por otros medios que no fuese el programa de cribado mamográfico fue un predictor independiente estadísticamente significativo de menor supervivencia libre de enfermedad. Estos resultados parecerían confirmar los estudios previos que han sugerido que la detección por estudios de cribado poblacionales es un factor pronóstico independiente tanto para supervivencia enfermedad-específica, como para recurrencia a distancia. Nuestros resultados también mostraron que en tumores de < 2 cms. la supervivencia enfermedad-específica de cánceres sintomáticos es más corta que en el grupo de tumores de cribado. De hecho, Joensuu et al observaron que en mujeres entre los 50- 69 años con tumores con ganglios negativos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 10 años en la cohorte de cribado era mejor que la presentada por el grupo de tumores diagnosticados sintomáticamente (93% vs. 87% para tumores ≤1 cm). Este beneficio en la supervivencia es probablemente debida a diferencias en la biología tumoral entre ambos grupos.

En relación a los **tumores de intervalo**, estos presentan hallazgos pronósticos patológicos similares a los cánceres de mama sintomáticos, pero peores que los tumores detectados por screening; los tumores de intervalo, al igual que los cánceres sintomáticos de una población no sometida a cribado, presentan un número de diferencias patológicas cuando se comparan con los tumores detectados por screening: en particular, hay un exceso de tumores lobulares o mucinosos, poca proporción de tumores grado histológico 1, un exceso de tumores grado 3, ganglios positivos, mayor índice de proliferación medido tanto en índice mitótico como en ki-67 (coincidiendo con los resultados de nuestro trabajo) y receptores hormonales negativos; además tienden a presentarse en mayor tamaño y en mujeres más jóvenes que los detectados por cribado.⁽²⁵⁰⁾

Por otra parte, cuando se comparan la actividad mitótica y proliferativa entre tumores sintomáticos diagnosticados fuera de los programas de screening con tumores de intervalo, estos parecen constituir un grupo de pronóstico intermedio entre los primeros y los detectados en programas de screening.⁽²⁵¹⁾

Aunque errores de interpretación radiológica pueden explicar cerca de un 20% de los tumores de intervalo, factores dependientes de la paciente (edad y densidad radiológica) y factores del propio tumor (tales como la histología lobular (los tumores lobulares son más difíciles de diagnosticar mamográficamente lo que explicaría una mayor tasa de falso negativo) y el grado histológico podrían explicar parte de este fallo; las

mujeres de edad más joven, historia familiar de cáncer de mama, densidad mamaria alta o uso de estrógenos pueden tener tumores de crecimiento más rápidos debido a altas tasas de proliferación o menores tasas de índices apoptóticos lo que explicaría una menor sensibilidad de la prueba mamográfica y un mayor índice de tumores de intervalo.⁽²⁵²⁾

Como hemos visto, aunque existen abundantes trabajos publicados sobre las diferencias entre el comportamiento y pronóstico entre los tumores detectados por screening, los de intervalo y los sintomáticos, existe poca literatura sobre si los tumores detectados en rondas sucesivas (tumores de incidencia) presentan diferente biología y pronóstico que aquellos diagnosticados en la primera ronda de cribado mamográfico o fuera de los programas de screening.

Ya hemos descrito cómo los tumores detectados en programas de cribado reflejan tumores de lento crecimiento, con menor potencial metastásico y pronóstico más favorable; sin embargo dichas peculiaridades parecen ser más evidentes en tumores detectados en la primera ronda de cribado; así un estudio sobre citometría de flujo de tumores prevalentes refleja un índice de aneuploidía significativamente menor (46%) en estos comparados con casos control (68%) lo que parece confirmar que dicha primera ronda detecta más lesiones preclínicas y de mejor pronóstico⁽²⁵³⁾⁽²⁵⁴⁾; otro estudio sobre la capacidad metastásica y la fracción S-fase de 834 carcinomas infiltrantes no encontró diferencias entre tumores incidentes y prevalentes, de modo que reflejan que ambos detectan tumores significativamente más pequeños, ganglio negativo, menor grado histológico y receptor estrogénico positivo cuando se comparan con tumores sintomáticos y de intervalo; sin embargo, los tumores de incidencia parecen tener menos factores pronósticos favorables (más probablemente de mayor tamaño, más probabilidad de axila positiva, mayor grado histológico y ER negativos) que los cánceres prevalentes.⁽²⁵⁵⁾⁽²²²⁾

De manera interesante, nuestro estudio claramente muestra que los cánceres de incidencia, es decir, los diagnosticados después de la primera ronda mamográfica, son biológicamente diferentes de los cánceres de prevalencia, es decir, los diagnosticados en la primera ronda. Pocos estudios previos han valorado y medido la expresión de marcadores biológicos de pronóstico en tumores incidentes. Los tumores de incidencia parecen ser de peor pronóstico, sobre la base de la expresión de marcadores biológicos que los tumores prevalentes. En consecuencia, las características tumorales adicionales comúnmente asociadas con comportamiento clínico agresivo en cáncer de mama, tales como la positividad para Ki67 y c-erbB2 se encontraron asociados con cánceres de incidencia, apoyando así la hipótesis de que los tumores incidentes son biológicamente más agresivos que su contrapartida, los tumores de prevalencia.

Claramente, sin embargo, el tamaño de los cánceres de mama se incrementan con el tiempo, así los tumores de prevalencia fueron de mayor tamaño que los de incidencia. Los peores resultados de estos últimos pueden estar asociados con sus diferencias

biológicas y el más rápido crecimiento tumoral. En efecto, estos carcinomas incidentes fueron encontrados después de una mamografía “normal”, lo cual sugiere una tasa de crecimiento más rápida para estos tumores; es conocido que los índices de crecimiento rápido están asociados con la agresividad del cáncer de mama y su peor pronóstico.

Es posible que los cánceres diagnosticados en la primera ronda de cribado mamográfico estén sujetas a sobrediagnóstico y sesgo de duración, y así la primera ronda pueda tener un menor efecto real sobre la mortalidad del cáncer de mama. Nosotros también consideramos los tumores de incidencia de forma separada de los sintomáticos. Sin embargo, la distribución de supervivencia fue similar para cánceres de incidencia y cánceres sintomáticos.

Por otro lado, como vimos en la introducción, un retraso diagnóstico y terapéutico inferior a un mes se asoció con enfermedad avanzada y peor supervivencia. En esta serie de pacientes, encontramos un menor retraso terapéutico para tumores incidentes. Este retraso probablemente significa que los médicos dan prioridad a los pacientes con una mamografía previa negativa.



VI. CONCLUSIONES

- *Los tumores detectados por screening presentan unas características biológicas más favorables (receptor de estrógenos y progesterona positivo, bcl-2 positiva y c-erbB2 negativo) que los sintomáticos.*
- *Cuando se comparan tumores del mismo tamaño procedentes del cribado y sintomáticos, el diagnóstico por screening de cáncer de mama es un factor pronóstico independiente de mejor supervivencia.*
- *Los tumores de screening diagnosticados en primera ronda (prevalencia) presentan rasgos biológicos más favorables que los de rondas sucesivas (incidencia) pero mayor tamaño.*
- *Los tumores de screening diagnosticados en primera ronda (prevalencia) presentan una mejor supervivencia que los de rondas sucesivas (incidencia).*
- *Los tumores falsos negativos de incidencia parecen reflejar una menor actividad proliferativa que los tumores verdaderos incidentes.*
- *El hecho de que existan diferencias marcadas en la supervivencia entre tumores de cribado y sintomáticos, así como entre las diferentes clases de carcinomas detectados por screening, debe hacer que se considere el método de detección a la hora de programar estrategias de de manejo individual de pacientes.*
- *Concluimos que los cánceres de mama de cribado prevalentes están asociados con un comportamiento pronóstico favorable. Los profesionales deberían conocer que los pacientes cuyos tumores son detectados en la primera ronda de un programa de cribado poblacional tienen una probabilidad más alta de un mejor pronóstico. Los paradigmas de tratamiento actual no consideran el método de detección de la enfermedad como un factor importante cuando se seleccionan terapias adyuvantes sistémicas. Nosotros consideramos que el modo de detección del cáncer de mama debería ser tenido en cuenta para determinar estrategias de manejo individual de pacientes. Son necesarias más investigaciones para establecer nuevas características biológicas asociadas al pronóstico de los carcinomas de cribado mamográfico.*

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. marzo de 2010;46(4):765-81.
2. Porter PL. Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Salud Pública México*. 2009;51 Suppl 2:s141-6.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
4. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 15 de diciembre de 2010;127(12):2893-917.
5. EUCAN | Cancer Search. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerSearch.aspx>
6. WHO cancer mortality database (IARC) <http://wwwdep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>
7. Santamaría MP, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología Investig Clínica Biopsicosocial En Oncol*. 2007;4(2):231-48.
8. EUREG | About EUREG | Recommended Reference <http://eco.iarc.fr/EUREG/Reference.aspx>
9. Portal de Salud http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/channels/temas/temas_es/___QUIENES_SOMOS/C_6_Andalucia_en_salud_planes_y_estrategias/plan_oncologia/
10. Estadísticas vitales: distribución espacial y tendencia de la mortalidad por ... - Miguel Ruiz Ramos, Vicente David Canto Casasola http://books.google.es/books/about/Estad%C3%ADsticas_vitales_distribuci%C3%B3n_esp.html?id=DRFTQwAACAAJ&redir_esc=y
11. El Cáncer en España 2011 <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/102744-el-cancer-en-espana-2011>
12. Mortalidad de cáncer en España <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>
13. Atlas_municipal.pdf http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Atlas_municipal.pdf
14. Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía <http://www.ieca.junta-andalucia.es/iea/resultadosConsulta.jsp?codConsulta=67151>
15. Krieger N, Bassett MT, Gomez SL. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010. *The Lancet*. 14 de abril de 2012;379(9824):1391-2.

16. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2010
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=4&pageSEL=sect_04_able.01.html
17. 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mayo de 2010;21 Suppl 3:iii30-6.
18. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mayo de 2010;21 Suppl 3:iii14-20.
19. SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf (objeto application/pdf)
http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf
20. Previous Version: Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2008
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/browse_csr.php
21. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. enero de 2014;15(1):23-34.
22. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2010
[\[http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=4&pageSEL=sect_04_able.15.html\]](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=4&pageSEL=sect_04_able.15.html)
23. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, et al. The «El Alamo» project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. julio de 2006;8(7):508-18.
24. El_Alamo_III.pdf http://www.geicam.org/images/stories/recursos/proyectos-cientificos/estudios_observacionales/El_Alamo_III.pdf
25. Hernández OO, Cabrera MFF, Vicente SP, Arias CD, Hernández JE, Serrano SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE MAMA TRAS 10 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN LAS PROVINCIAS DE GRANADA Y ALMERÍA. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;(6):705-15.
26. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. marzo de 2005;9(1):208-21.
27. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. febrero de 2012;62(1):10-29.
28. Vainshtein J. Disparities in breast cancer incidence across racial/ethnic strata and socioeconomic status: a systematic review. *J Natl Med Assoc*. julio de 2008;100(7):833-9.
29. Cancer of the Breast - SEER Stat Fact Sheets
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
30. Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ, Spinelli JJ, Worth AJ, Ellison LG. Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer*. enero de 1984;49(1):79-85.

31. Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin.* junio de 2006;56(3):168-83.
32. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.* junio de 1991;63(6):963-6.
33. Liu L, Zhang J, Wu AH, Pike MC, Deapen D. Invasive breast cancer incidence trends by detailed race/ethnicity and age. *Int J Cancer J Int Cancer.* 15 de enero de 2012;130(2):395-404.
34. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control CCC.* octubre de 2002;13(8):741-51.
35. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schragger S. Obesity and women's health: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med JABFM.* febrero de 2011;24(1):75-85.
36. Obesity and Cancer Risk - National Cancer Institute [2012]. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/obesity>
37. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA J Am Med Assoc.* 5 de noviembre de 1997;278(17):1407-11.
38. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, et al. Physical Activity and Breast Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 de enero de 2007;16(1):36-42.
39. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer.* 2007;96(7):1139-46.
40. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Cushing CA. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev.* diciembre de 2010;23(2):349-65.
41. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ* <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3437.abstract>
42. Wu AH, Yu MC, Tseng C-C, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 15 de enero de 2008;98(1):9-14.
43. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* agosto de 2006;15(8):1427-37.
44. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1 de mayo de 2008;122(9):2071-6.
45. Abranches MV, Mendes MCS, Pena G das G, Maia YC de P, Ribeiro SMR, Franceschini S do CC, et al. Antioxidant vitamins and cytokines are altered in breast

- cancer. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. septiembre de 2011;20(5):403-10.
46. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA J Am Med Assoc. 7 de noviembre de 2001;286(17):2143-51.
47. WHO | Global status report on alcohol and health 2014
http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
48. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer. 18 de noviembre de 2002;87(11):1234-45.
49. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). Tob Control. enero de 2011;20(1):e2.
50. expert_panel_tobacco_breast_cancer.pdf http://otru.org/wp-content/uploads/2012/06/expert_panel_tobacco_breast_cancer.pdf
51. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA J Am Med Assoc. 8 de febrero de 2006;295(6):629-42.
52. Kim EHJ, Willett WC, Colditz GA, Hankinson SE, Stampfer MJ, Hunter DJ, et al. Dietary Fat and Risk of Postmenopausal Breast Cancer in a 20-year Follow-up. Am J Epidemiol. 15 de noviembre de 2006;164(10):990-7.
53. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. Maturitas. mayo de 2010;66(1):5-15.
54. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. The Lancet. julio de 2002;360(9328):187-95.
55. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. Arch Intern Med. 23 de abril de 2007;167(8):814-20.
56. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ. 9 de septiembre de 2000;321(7261):624-8.
57. Campagnoli C, Pasanisi P, Castellano I, Abbà C, Brucato T, Berrino F. Postmenopausal breast cancer, androgens, and aromatase inhibitors. Breast Cancer Res Treat. :1-11.
58. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women

without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 11 de octubre de 1997;350(9084):1047-59.

59. Rossouw JE, 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 J Am Med Assoc*. 17 de julio de 2002;288(3):321-33.

60. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 9 de agosto de 2003;362(9382):419-27.

61. WHO IRIS: Oral contraceptives and neoplasia : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 3 to 5 December 1990]
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/36932?mode=full>

62. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control CCC*. enero de 1997;8(1):65-72.

63. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025-32.

64. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer*. 7 de agosto de 2006;95(3):385-9.

65. Schneider HPG, Mueck AO, Kuhl H. IARC monographs program on carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and menopausal therapy. *Climacteric J Int Menopause Soc*. diciembre de 2005;8(4):311-6.

66. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. octubre de 2006;81(10):1290-302.

67. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol*. octubre de 2005;106(4):813-7.

68. Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer*. 1985;56(2):383-7.

69. 05 bc epidemiol.pdf <http://www.lidegaard.dk/publ/05%20bc%20epidemiol.pdf>

70. Bennett IC, Gattas M, Teh BT. The management of familial breast cancer. *The Breast*. octubre de 2000;9(5):247-63.

71. Cancer De Mama, Avances En El Diagnostico, Tratamiento E Investigacion (Jose Diaz-Faes Y Alvaro Ruibal).pdf:
[http://www.ashram.net.ve/Cancer%20De%20Mama,%20Avances%20En%20EI%20Diagnostico,%20Tratamiento%20E%20Investigacion%20\(Jose%20Diaz-Faes%20Y%20Alvaro%20Ruibal\).pdf#page=18](http://www.ashram.net.ve/Cancer%20De%20Mama,%20Avances%20En%20EI%20Diagnostico,%20Tratamiento%20E%20Investigacion%20(Jose%20Diaz-Faes%20Y%20Alvaro%20Ruibal).pdf#page=18)

72. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet*. mayo de 2003;72(5):1117-30.

73. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 15 de septiembre de 1999;91(18):1541-8.
74. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 20 de diciembre de 1989;81(24):1879-86.
75. Risk prediction models for breast cancer screening
http://www.uptodate.com/contents/risk-prediction-models-for-breast-cancer-screening?source=search_result&search=breast+cancer+risk+tools&selectedTitle=1%7E150
76. Berry DA, Parmigiani G. Assessing the benefits of testing for breast cancer susceptibility genes: a decision analysis. *Breast Dis.* abril de 1998;10(1-2):115-25.
77. osteba_consejo_genetic.pdf
http://www.programascancerdemama.org/images/archivos/mama/documentacion/informes_tecnicos/archivos/osteba_consejo_genetic.pdf
78. La exposición a la radiación y el cáncer
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/queesloquecausaelcancer/otrosagentescancerigenos/la-exposicion-a-la-radiacion-y-el-cancer>
79. " Public Summary & Executive Summary ." Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2 . Washington, DC: The National Academies Press, 2006 .
80. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):21-32.
81. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of Radiation-induced Breast Cancer from Mammographic Screening. *Radiology.* 1 de enero de 2011;258(1):98-105.
82. Brophy JT, Keith MM, Watterson A, Park R, Gilbertson M, Maticka-Tyndale E, et al. Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case-control study. *Environ Health.* 19 de noviembre de 2012;11(1):87.
83. Olea N, Fernández Cabrera MF. Xenoestrógenos y cáncer de mama. 2006
<http://digibug.ugr.es/handle/10481/24901>
84. European Food Safety Authority (EFSA) – Committed to ensuring that Europe’s food is safe <http://www.efsa.europa.eu/>
85. bb4-chap1.pdf <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/bb4-chap1.pdf>
86. Nguyen CV, Falcón-Escobedo R, Hunt KK, Nayeemuddin KM, Lester TR, Harrell RK, et al. Pleomorphic ductal carcinoma of the breast: predictors of decreased overall survival. *Am J Surg Pathol.* abril de 2010;34(4):486-93.

87. Kurokawa K, Mouri Y, Asano A, Kamei K, Iwata Y, Isogai M, et al. Pleomorphic carcinoma with osteoclastic giant cells of the breast: immunohistochemical differentiation between coexisting neoplastic and reactive giant cells. *Pathol Int.* febrero de 2009;59(2):91-7.
88. Mohammadi A, Rosa M. Carcinoma of the breast with choriocarcinomatous features. *Arch Pathol Lab Med.* septiembre de 2011;135(9):1097-100.
89. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6(3):R149-56.
90. Cabral AH, Recine M, Paramo JC, McPhee MM, Poppiti R, Mesko TW. Tubular carcinoma of the breast: an institutional experience and review of the literature. *Breast J.* agosto de 2003;9(4):298-301.
91. Khomsi F, Ben Bachouche W, Bouzaiene H, Chargui R, Ben Hassouna J, Mtaalah MH, et al. [Typical medullary carcinoma of the breast: a retrospective study about 33 cases]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* noviembre de 2007;35(11):1117-22.
92. Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K, et al. Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. *Breast Cancer Res BCR.* 2005;7(6):R1028-35.
93. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PCW, Chaiyun B, Law BKB. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol.* octubre de 2006;59(10):1079-83.
94. Ilhan E, Vardar E, Ozkok G, Sezgin A, Sahin S, Teker K, et al. A Rare Tumour of the Breast: Carcinosarcoma. *J Clin Med Res.* abril de 2010;2(2):96-8.
95. Toumi Z, Bullen C, Tang ACS, Dalal N, Ellenbogen S. Metaplastic breast carcinoma: a case report and systematic review of the literature. *Pathol Int.* octubre de 2011;61(10):582-8.
96. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Zervoudis S, Doukas M, Zinovieva I, Fotopoulos A, et al. Primary atypical carcinoid of the breast: A case report and brief overview of evidence. *World J Surg Oncol.* 18 de mayo de 2011;9:52.
97. Kawanishi N, Norimatsu Y, Funakoshi M, Kamei T, Sonobe H, Kawano R, et al. Fine needle aspiration cytology of solid neuroendocrine carcinoma of the breast: a case report. *Diagn Cytopathol.* julio de 2011;39(7):527-30.
98. Ragazzi M, de Biase D, Betts CM, Farnedi A, Ramadan SS, Tallini G, et al. Oncocytic carcinoma of the breast: frequency, morphology and follow-up. *Hum Pathol.* febrero de 2011;42(2):166-75.
99. Markopoulos C, Mantas D, Philipidis T, Kouskos E, Antonopoulou Z, Hatzinikolaou M, et al. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. *World J Surg Oncol.* 29 de abril de 2008;6:44.
100. Shi P, Wang M, Zhang Q, Sun J. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathological study of 49 cases. *Tumori.* junio de 2008;94(3):342-6.

101. Varga Z, Kolb SA, Flury R, Burkhard R, Caduff R. Sebaceous carcinoma of the breast. *Pathol Int.* enero de 2000;50(1):63-6.
102. Leonard GD, Swain SM. Ductal Carcinoma In Situ, Complexities and Challenges. *J Natl Cancer Inst.* 16 de junio de 2004;96(12):906-20.
103. Allred DC. Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. *JNCI Monogr.* 10 de enero de 2010;2010(41):134-8.
104. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer.* 1 de noviembre de 1997;80(9):1798-802.
105. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, et al. Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Hum Pathol.* octubre de 1998;29(10):1056-62.
106. Schmale I, Liu S, Rayhanabad J, Russell CA, Sener SF. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: perspectives on biology and controversies in current management. *J Surg Oncol.* febrero de 2012;105(2):212-20.
107. Venkitaraman R. Lobular Neoplasia of the Breast. *Breast J.* 2010;16(5):519-28.
108. Nelia Afonso DB. Lobular carcinoma in situ. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2008;17(4):312-6.
109. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
110. Pal SK, Lau SK, Kruper L, Nwoye U, Garberoglio C, Gupta RK, et al. Papillary Carcinoma of the Breast: An Overview. *Breast Cancer Res Treat.* agosto de 2010;122(3):637-45.
111. Breast sarcoma: Treatment <http://www.uptodate.com/contents/breast-sarcoma-treatment>
112. Torres Gómez FJ, Ibáñez Martínez J, Torres Olivera FJ. Angiosarcoma de mama: A propósito de un caso. *Oncol Barc.* febrero de 2006;29(2):43-7.
113. Yang X, Kandil D, Cosar EF, Khan A. Fibroepithelial Tumors of the Breast: Pathologic and Immunohistochemical Features and Molecular Mechanisms. *Arch Pathol Lab Med.* 30 de diciembre de 2013;138(1):25-36.
114. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* diciembre de 2008;112(3):513-21.
115. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast. *Cancer.* 1 de enero de 2002;94(1):6-13.
116. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* marzo de 2011;22(3):515-23.

117. Yankaskas BC. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Dis.* 2006 de 2005;23:3-8.
118. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* octubre de 2010;11(10):927-33.
119. Santaballa A, De La Cueva H, Salvador C, García-Martínez AM, Guarín MJ, Lorente D, et al. Advantages of one step nucleic acid amplification (OSNA) whole node assay in sentinel lymph node (SLN) analysis in breast cancer. *SpringerPlus.* 2013;2:542.
120. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* noviembre de 1993;11(11):2090-100.
121. Tavassoli FA, Devilee P, Cancer IA for R on. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* IARC; 2003. 436 p.
122. 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.* septiembre de 1957;11(3):359-77.
123. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* octubre de 1992;22(3):207-19.
124. Lee JA, Bae JW, Woo SU, Kim H, Kim CH. D2-40, Podoplanin, and CD31 as a Prognostic Predictor in Invasive Ductal Carcinomas of the Breast. *J Breast Cancer.* junio de 2011;14(2):104-11.
125. Teramoto S, Arihiro K, Koseki M, Kataoka T, Asahara T, Ohdan H. Role of vascular endothelial growth factor-C and -D mRNA in breast cancer. *Hiroshima J Med Sci.* junio de 2008;57(2):73-8.
126. Jensen EV, Numata M, Brecher PI, Desombre ER. Hormone-receptor interaction as a guide to biochemical mechanism. *Biochem Soc Symp.* 1971;32:133-59.
127. C-erbB2 as a Prognostic Factor in Breast Cancer (BC): A Meta-Analysis. - ASCO http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=2&abstractID=201742
128. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Chinchilli V, Engle L, et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 de marzo de 2002;20(6):1467-72.
129. Pharoah PDP, Day NE, Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* agosto de 1999;80(12):1968-73.
130. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer - ASCO <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/American+Society+of+Clinical+Oncology+2007+Update+of+Recommendations+for+the+Use+of+Tumor+Markers+in+Breast+Cancer>

131. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 9 de enero de 2013;24(9):2206-23.
132. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. noviembre de 2005;16(11):1723-39.
133. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 21 de mayo de 2007;96(10):1504-13.
134. Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol*. marzo de 2008;9(3):231-41.
135. Dawson S-J, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Le Quesne J, et al. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer*. 24 de agosto de 2010;103(5):668-75.
136. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 15 de agosto de 2005;11(16):5678-85.
137. Dobbe E, Gurney K, Kiekow S, Lafferty JS, Kolesar JM. Gene-expression assays: new tools to individualize treatment of early-stage breast cancer. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 de enero de 2008;65(1):23-8.
138. Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol*. julio de 2009;16(4):204-15.
139. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 14 de mayo de 2005;365(9472):1687-717.
140. Cribado_poblacional.pdf
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
141. Principles and practice of screening for disease. *J R Coll Gen Pract*. octubre de 1968;16(4):318.
142. AETS_09.pdf http://bvs.isciii.es/mono/pdf/AETS_09.pdf
143. Blanks RG, Moss SM, Wallis MG. A comparison of two view and one view mammography in the detection of small invasive cancers: results from the National Health Service breast screening programme. *J Med Screen*. 1996;3(4):200-3.
144. Warren RM, Duffy SW. Comparison of single reading with double reading of mammograms, and change in effectiveness with experience. *Br J Radiol*. septiembre de 1995;68(813):958-62.

145. Bryan S, Brown J, Warren R. Mammography screening: an incremental cost effectiveness analysis of two view versus one view procedures in London. *J Epidemiol Community Health*. febrero de 1995;49(1):70-8.
146. Effectiveness and cost-effectiveness of double readin... [Breast. 2001] - PubMed - NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965624>
147. Gilbert FJ, Astley SM, McGee MA, Gillan MGC, Boggis CRM, Griffiths PM, et al. Single Reading with Computer-aided Detection and Double Reading of Screening Mammograms in the United Kingdom National Breast Screening Program1. *Radiology*. 10 de enero de 2006;241(1):47-53.
148. Red de Programas de Cribado de Cáncer - CANCER DE MAMA <http://www.cribadocancer.es/index.php/cancer-de-mama>
149. Accuracy of screening mammography interpr... [J Natl Cancer Inst. 2004] - PubMed - NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15601640>
150. Hofvind S, Vacek PM, Skelly J, Weaver DL, Geller BM. Comparing Screening Mammography for Early Breast Cancer Detection in Vermont and Norway. *J Natl Cancer Inst*. 6 de agosto de 2008;100(15):1082-91.
151. 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 MammographyA Cohort Study. *Ann Intern Med*. 18 de octubre de 2011;155(8):481-92.
152. Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am*. mayo de 2002;40(3):431-41.
153. Pisano ED, 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(17):1773-83.
154. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic Accuracy of Digital versus Film Mammography: Exploratory Analysis of Selected Population Subgroups in DMIST. *Radiology*. 1 de febrero de 2008;246(2):376-83.
155. Taylor P, Potts HWW. Computer aids and human second reading as interventions in screening mammography: two systematic reviews to compare effects on cancer detection and recall rate. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. abril de 2008;44(6):798-807.
156. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to Screen Women at High Risk for Breast Cancer. *Ann Intern Med*. 6 de mayo de 2008;148(9):671-9.
157. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW, et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer*. 26 de junio de 2012;107(1):24-30.
158. Lei J, Yang P, Zhang L, Wang Y, Yang K. Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant lesions in breasts: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 13 de septiembre de 2013;

159. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection: Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 7 de mayo de 2000;92(13):1081-7.
160. Olsen AH, Bihrmann K, Jensen M-B, Vejborg I, Lynge E. Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. *Br J Cancer.* 2009;100(7):1205-8.
161. The natural history of breast carcinoma: what have we... [Cancer. 1999] - PubMed - NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430253>
162. AATRM200601.pdf <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/AATRM200601.pdf>
163. Schonberg MA, Silliman RA, Marcantonio ER. Weighing the Benefits and Burdens of Mammography Screening Among Women Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol.* 10 de abril de 2009;27(11):1774-80.
164. Warner E. Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2011;365(11):1025-32.
165. Brown ML, Houn F, Sickles EA, Kessler LG. Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up diagnostic procedures. *Am J Roentgenol.* 12 de enero de 1995;165(6):1373-7.
166. Elmore JG, Barton MB, Moceri 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(16):1089-96.
167. Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res.* 25 de agosto de 2005;7(5):230.
168. MammoAssessmentCategories.pdf
<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/BIRADS/MammoAssessmentCategories.pdf>
169. pecid.pdf http://ppc.cesga.es/files/doc_informes_tecnicos/pecid.pdf
170. Perry N, Broeders M, Wolf C de, Törnberg S, Holland R, Karsa L von. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Ann Oncol.* 1 de abril de 2008;19(4):614-22.
171. Indicadores proceso y resultados 2011 - Indicadores_proceso_resultados_2011.pdf
http://www.programascancerdemama.org/images/archivos/Indicadores_proceso_resultados_2011.pdf
172. Cap 4_Guias_radiologicas - Cap4_Guias_radiologicas.pdf
http://www.cribadocancer.com/images/archivos/mama/documentacion/guias_europeas/archivos/Cap4_Guias_radiologicas.pdf
173. Paci E, on behalf of 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.* 12 de septiembre de 2012;19(Supplement 1):5-13.

174. Paci E. 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*. 9 de enero de 2012;19(suppl 1):5-13.
175. Saint-Jacques N, Younis T, Dewar R, Rayson D. Wait times for breast cancer care. *Br J Cancer*. 19 de diciembre de 2006;96(1):162-8.
176. Maguire A, Porta M, Malats N, Gallén M, Piñol JL, Fernandez E. Cancer survival and the duration of symptoms. An analysis of possible forms of the risk function. ISDS II Project Investigators. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1994;30A(6):785-92.
177. Smith EC, Ziogas A, Anton-Culver H. Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity. *JAMA Surg*. junio de 2013;148(6):516-23.
178. Elwood JM, Moorehead WP. Delay in diagnosis and long-term survival in breast cancer. *Br Med J*. 31 de mayo de 1980;280(6227):1291-4.
179. Hardin C, Pommier S, Pommier RF. The relationships among clinician delay of diagnosis of breast cancer and tumor size, nodal status, and stage. *Am J Surg*. octubre de 2006;192(4):506-8.
180. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. En: *The Cochrane Collaboration, Gøtzsche PC, editores. Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001877.pub2>
181. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. agosto de 1982;69(2):349-55.
182. Chu KC, Connor RJ. Analysis of the Temporal Patterns of Benefits in the Health Insurance Plan of Greater New York Trial by Stage and Age. *Am J Epidemiol*. 15 de mayo de 1991;133(10):1039-49.
183. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 16 de marzo de 2002;359(9310):909-19.
184. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grönroft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 13 de abril de 1985;1(8433):829-32.
185. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer*. septiembre de 1994;70(3):542-8.
186. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med*. 3 de septiembre de 2002;137(5 Part 1):305-12.

187. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst.* 20 de septiembre de 2000;92(18):1490-9.
188. 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.* 11 de febrero de 2014;348(feb11 9):g366-g366.
189. Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and benefits in age group 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;(22):49-51.
190. Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer.* 1 de diciembre de 1997;80(11):2091-9.
191. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 9 de diciembre de 2006;368(9552):2053-60.
192. Johns LE, Moss SM. Randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ('Age' trial): patterns of screening attendance. *J Med Screen.* 2010;17(1):37-43.
193. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet.* noviembre de 2012;380(9855):1778-86.
194. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* enero de 2006;15(1):45-51.
195. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer.* 1 de mayo de 2001;91(9):1724-31.
196. Jonsson H, Bordás P, Wallin H, Nyström L, Lenner P. Service screening with mammography in Northern Sweden: effects on breast cancer mortality – an update. *J Med Screen.* 6 de enero de 2007;14(2):87-93.
197. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CWN, Broeders MJM, Boer R, Hendriks JHCL, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet.* 26 de abril de 2003;361(9367):1411-7.
198. Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JAAM, Broeders MJM, Verbeek ALM, de Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer.* 31 de agosto de 2004;91(5):861-7.
199. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ.* 16 de septiembre de 2000;321(7262):665-9.
200. UK CR. Breast cancer mortality statistics <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/mortality/uk-breast-cancer-mortality-statistics>

201. 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(17):1784-92.
202. Asuncion 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(1):14-20.
203. Handbook7_Breast-8.pdf (objeto application/pdf)
http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook7/Handbook7_Breast-8.pdf
204. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 3 de septiembre de 2002;137(5 Part 1):347-60.
205. 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*. 17 de noviembre de 2009;151(10):727-37, W237-42.
206. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*. 9 de enero de 2012;19(suppl 1):33-41.
207. Care TCTF on PH. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *Can Med Assoc J*. 22 de noviembre de 2011;183(17):1991-2001.
208. Hackshaw A. The benefits and harms of mammographic screening for breast cancer: building the evidence base using service screening programmes. *J Med Screen*. 9 de enero de 2012;19(suppl 1):1-2.
209. Weedon-Fekjær H, Lindqvist BH, Vatten LJ, Aalen OO, Tretli S. Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data. *Breast Cancer Res BCR*. 2008;10(3):R41.
210. Weedon-Fekjaer H, Vatten LJ, Aalen OO, Lindqvist B, Tretli S. Estimating mean sojourn time and screening test sensitivity in breast cancer mammography screening: new results. *J Med Screen*. 2005;12(4):172-8.
211. Estimates of Breast Cancer Growth Rate and Sojourn Time from Screening Database Information | DocGuide <http://www.docguide.com/estimates-breast-cancer-growth-rate-and-sojourn-time-screening-database-information?tsid=5>
212. Some misconceptions about screening | Primer on Public Health Population <http://phprimer.afmc.ca/Part3-PracticeImprovingHealth/Chapter9Screening/Somemisconceptionsaboutscreening>
213. Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 9 de julio de 2009;339(jul09 1):b2587-b2587.
214. Breast Cancer Screening: Q&A <http://www.cancernews.com/data/Article/746.asp>
215. Breast Cancer Screening: Q&A: <http://www.cancernews.com/data/Article/747.asp>

216. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease «reservoir» for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med.* 1 de diciembre de 1997;127(11):1023-8.
217. Zahl P-H, Maehlen J, Welch HG. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med.* 24 de noviembre de 2008;168(21):2311-6.
218. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol.* diciembre de 2007;8(12):1129-38.
219. Porter GJR, Evans AJ, Burrell HC, Lee AHS, Ellis IO, Chakrabarti J. Interval breast cancers: prognostic features and survival by subtype and time since screening. *J Med Screen.* 2006;13(3):115-22.
220. Zackrisson S, Janzon L, Manjer J, Andersson I. Improved survival rate for women with interval breast cancer - results from the breast cancer screening programme in Malmö, Sweden 1976-1999. *J Med Screen.* 2007;14(3):138-43.
221. DeGroot R, Rush BF Jr, Milazzo J, Warden MJ, Rocko JM. Interval breast cancer: a more aggressive subset of breast neoplasias. *Surgery.* octubre de 1983;94(4):543-7.
222. Chiarelli AM, Edwards SA, Sheppard AJ, Mirea L, Chong N, Paszat L, et al. Favourable prognostic factors of subsequent screen-detected breast cancers among women aged 50-69. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* noviembre de 2012;21(6):499-506.
223. Brekelmans CT, Peeters PH, Deurenberg JJ, Collette HJ. Survival in interval breast cancer in the DOM screening programme. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. octubre de 1995;31A(11):1830-5.
224. IARC Publications - PDFs online - Cancer Registration: Principles and Methods <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp95/index.php>
225. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* Wiley; 1981. 354 p.
226. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer.* 1 de noviembre de 1997;80(9):1803-4.
227. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 6 de enero de 2010;28(16):2784-95.
228. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol.* 11 de enero de 1992;119(3):493-501.
229. Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJT, Elkhuizen PHM, van Geel AN, Scheijmans LJEE, et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* noviembre de 2005;41(17):2637-44.

230. Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer
<http://www.rticc.org/index.php?n1=90&articulo=271>
231. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, Ichikawa L, Carney PA, Kerlikowske K, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer*. 15 de febrero de 2006;106(4):732-42.
232. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1 de enero de 1989;63(1):181-7.
233. McGuire WL. Prognostic factors for recurrence and survival in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. octubre de 1987;10(1):5-9.
234. Villar E, Redondo M, Rodrigo I, García J, Avila E, Matilla A. bcl-2 Expression and apoptosis in primary and metastatic breast carcinomas. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. junio de 2001;22(3):137-45.
235. Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PDP, Caldas C. Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:153.
236. Dawson SJ, Duffy SW, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, LeQuesne J, et al. Molecular characteristics of screen-detected vs symptomatic breast cancers and their impact on survival. *Br J Cancer*. 20 de octubre de 2009;101(8):1338-44.
237. Uytterlinde AM, Baak JP, Schipper NW, Peterse HJ, Meijer JW, Vooy PG, et al. Prognostic value of morphometry and DNA flow-cytometry features of invasive breast cancers detected by population screening: comparison with control group of hospital patients. *Int J Cancer J Int Cancer*. 10 de mayo de 1991;48(2):173-81.
238. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA J Am Med Assoc*. 1 de septiembre de 2004;292(9):1064-73.
239. Shen Y, Yang Y, Inoue LYT, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of Detection Method in Predicting Breast Cancer Survival: Analysis of Randomized Screening Trials. *J Natl Cancer Inst*. 17 de agosto de 2005;97(16):1195-203.
240. Wishart GC, Greenberg DC, Britton PD, Chou P, Brown CH, Purushotham AD, et al. Screen-detected vs symptomatic breast cancer: is improved survival due to stage migration alone? *Br J Cancer*. 3 de junio de 2008;98(11):1741-4.
241. Dong W, Berry DA, Bevers TB, Kau S-W, Hsu L, Theriault RL, et al. Prognostic role of detection method and its relationship with tumor biomarkers in breast cancer: the university of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mayo de 2008;17(5):1096-103.
242. Sihto H, Lundin J, Lehtimäki T, Sarlomo-Rikala M, Bützow R, Holli K, et al. Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de julio de 2008;14(13):4103-10.
243. Kim J, Lee S, Bae S, Choi M-Y, Lee J, Jung SP, et al. Comparison between screen-detected and symptomatic breast cancers according to molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. enero de 2012;131(2):527-40.

244. Mook S, Van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Ravdin PM, van de Velde AO, van Leeuwen FE, et al. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 6 de abril de 2011;103(7):585-97.
245. Ernst MF, Roukema JA, Coebergh J-WW, Repelaer van Driel OJ, van Beek MWPM, van der Sangen MJC, et al. Breast cancers found by screening: earlier detection, lower malignant potential or both? *Breast Cancer Res Treat.* noviembre de 2002;76(1):19-25.
246. Nagtegaal ID, Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, Sullivan EO, Tappenden N, et al. Prognosis and pathology of screen-detected carcinomas: how different are they? *Cancer.* 1 de abril de 2011;117(7):1360-8.
247. Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O'Sullivan E, Tappenden N, Wallis MG, et al. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancers. *Br J Cancer.* 2011;104(11):1680-5.
248. Magee B, Stewart AL, Swindell R. Outcome of radiotherapy after breast conserving surgery in screen detected breast cancers. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 1999;11(1):40-5.
249. Webb ML, Cady B, Michaelson JS, Bush DM, Calvillo KZ, Kopans DB, et al. A failure analysis of invasive breast cancer: Most deaths from disease occur in women not regularly screened. *Cancer.* 9 de septiembre de 2013;
250. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1 de diciembre de 1999;91(23):2020-8.
251. Groenendijk RPR, Bult P, Noppen CM, Boetes C, Ruers TJM, Wobbes T. Mitotic activity index in interval breast cancers. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* febrero de 2003;29(1):29-31.
252. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, Hunt WC, Rosenberg R, Redlich G, et al. Biologic Characteristics of Interval and Screen-Detected Breast Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 5 de marzo de 2000;92(9):743-9.
253. Kallioniemi OP, Kärkkäinen A, Auvinen O, Mattila J, Koivula T, Hakama M. DNA flow cytometric analysis indicates that many breast cancers detected in the first round of mammographic screening have a low malignant potential. *Int J Cancer J Int Cancer.* 15 de noviembre de 1988;42(5):697-702.
254. Domingo L, Blanch J, Servitja S, Corominas J, Murta-Nascimento C, Rueda A, Redondo M, Castells X, Sala M. Aggressiveness features and outcomes of true interval cancers: comparison between screen-detected and symptom-detected cancers. *Eur J Cancer Prev.* enero de 2103 22(1):21-28
255. Vitak B, Stål O, Månson JC, Thomas BA, Arnesson LG, Ekelund L, et al. Interval cancers and cancers in non-attenders in the Ostergötland Mammographic Screening Programme. Duration between screening and diagnosis, S-phase fraction and distant recurrence. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. agosto de 1997;33(9):1453-60.

VIII. ANEXOS

ANEXO I: TABLAS

Tabla 29. Tumores detectados en screenig vs sintomáticos

| | Screening (n=161) vs sintomáticos (n=130) | P valor | OR ajustada a tamaño tumoral |
|---|--|---------|---------------------------------|
| Edad media | 56.33 ± 1.14 vs 56.73 ± 1.18 | N.S | 1.03 (0.99-1.05) |
| Tamaño medio (cm) | 1.62 ± 0.14 vs 2.68 ± 0.15 | p<0.001 | -- |
| Nódulo linfático positivo | 22.3% vs 48.9 % | p<0.001 | 0.54 (.031-0.95) |
| Tumores pobremente diferenciados | 33.1% vs 39.7 | N.S | 0.75 (0.47-1.20) |
| ER positivo | 87.8% vs 57.4% | p<0.001 | 4.76 (2.50-9.09) |
| PR positivo | 73.1% vs 36.4% | p<0.001 | 4.16 (2.43-7.14) |
| carcinomas in situ | 11.4% vs 1.5% | p<0.001 | 6.25(1.35-33.3) |
| Apoptosis | 48.8% vs 38.5% | N.S | 1.53 (0.84-2.77) |
| Bcl-2 | 78.4% vs 62.7% | p<0.01 | 1.92 (1.08-3.44) |
| c-erbB2 | 14.6% vs 26.3% | p<0.05 | 0.57 (0.15-0.97) |
| Ki67 | 46.7% vs 52.5% | NS | 0.97 (0.57-1.63) |
| Retraso diagnóstico -tratamiento (>30 días) | 47.5% vs 57% | N.S | 0.75 (0.46-1.25) |

Tabla 30. Tumores detectados por screening prevalentes vs. sintomáticos

| | Prevalentes (n=76) vs sintomáticos (n=130) | P valor | OR ajustada a tamaño tumoral |
|---|---|---------|---------------------------------|
| Edad media | 56.8 ± 0.65 vs 56.73 ± 1.14 | N.S | 1.01 (0.98-1.03) |
| Tamaño medio (cm) | 1.64 ± 0.15 vs 2.68 ± 0.15 | p<0.001 | -- |
| Nódulo linfático positivo | 25% vs 48.9 % | p<0.001 | 0.54 (0.27-1.08) |
| Tumores pobremente diferenciados | 32.1% vs 39.7% | N.S | 0.55 (0.29-1.04) |
| ER positivo | 87.5% vs 57.4% | p<0.001 | 4.56 (1.98-10.52) |
| PR positivo | 70.3% vs 36.4% | p<0.001 | 3.65 (1.88-7.08) |
| carcinomas in situ | 13% vs 1.5 | p<0.001 | 8.30 (1.70-40.31) |
| Apoptosis | 42.5% vs 38.5% | N.S | 1.45 (0.67-3.16) |
| Bcl-2 | 75.4% vs 62.7% | N.S | 1.52 (0.75-3.06) |
| c-erbB2 | 7.4% vs 26.3% | p<0.01 | 0.59 (0.31-0.90) |
| Ki67 | 38.5 vs 52.5% | N.S | 0.64 (0.34-1.22) |
| Retraso diagnóstico -tratamiento (>30 días) | 64.5% vs 55% | N.S | 1.51 (0.81-2.81) |

ANEXO I: TABLAS

Tabla 31. Tumores detectados por screening incidentes vs sintomáticos

| | Incidentes (n=65) vs sintomáticos (n=130) | P valor | OR ajustada a tamaño tumoral |
|---|--|---------|---------------------------------|
| Edad media | 59.7 ± 0.68 vs 56.73 ± 1.14 | p<0.05 | 1.04 (1.01-1.08) |
| Tamaño medio (cm) | 1.27 ± 0.17 vs 2.68 ± 0.15 | p<0.001 | -- |
| Nódulo linfático positivo | 21.5% vs 48.9 % | p<0.001 | 0.78 (0.34-1.76) |
| Tumores pobremente diferenciados | 32.8 vs 39.7% | N.S | 0.56 (0.27-1.17) |
| ER positivo | 89.1% vs 57.4% | p<0.001 | 4.23 (1.61-11.12) |
| PR positivo | 78.2 vs 36.4% | p<0.001 | 4.60 (2.11-10.03) |
| carcinomas in situ | 11% vs 1.5% | p<0.001 | 2.44 (0.42-13.87) |
| Apoptosis | 66.7% vs 38.5% | p<0.05 | 5.06 (1.71-14.94) |
| Bcl-2 | 81.3% vs 62.7% | p<0.05 | 1.39 (0.89-2.19) |
| c-erbB2 | 23% vs 26.3% | N.S | 0.86 (0.21-3.53) |
| Ki67 | 63% vs 52.5% | N.S | 1.96 (0.93-4.09) |
| Retraso diagnostic- tratamiento (>30 días) | 35.4% vs 57% | p<0.05 | 0.47 (0.23-0.95) |

Tabla 32. Tumores detectados por screening prevalentes vs. incidentes

| | Prevalentes (n=76) vs incidentes (n=65) | P valor | OR |
|---|--|---------|------------------|
| Edad media | 56.88 ± 0.65 vs 59.71 ± 0.68 | P<0.001 | 0.91 (0.86-0.98) |
| Tamaño medio (cm) | 1.64 ± 0.15 vs 1.27 ± 0.17 | P<0.05 | 1.44 (1.01-2.08) |
| Nódulo linfático positivo | 25% vs 21.5% | N.S | 1.21 (0.55-2.66) |
| Tumores pobremente diferenciados | 32.1% vs 32.8% | N.S | 0.96 (0.49-1.90) |
| ER positivo | 87.5% vs 89.1% | N.S | 0.85 (0.27-2.64) |
| PR positivo | 70.3% vs 78.2% | N.S | 0.66 (0.28-1.52) |
| carcinomas in situ | 13% vs 11% | N.S | 1.25 (0.44-3.51) |
| Apoptosis | 42.5% vs 66.7% | N.S | 0.37 (0.12-1.11) |
| Bcl-2 | 75.4% vs 81.3% | N.S | 0.70 (0.28-1.77) |
| c-erbB2 | 7.4% vs 23% | p<0.01 | 0.36 (0.17-0.77) |
| Ki67 | 38.5% vs 63% | p<0.01 | 0.22 (0.08-0.61) |
| Retraso diagnóstico- tratamiento (>30 días) | 64.5 vs 35.4 | p<0.01 | 3.31 (1.65-6.62) |

ANEXO I: TABLAS

Tabla 33. Tumores de intervalo falso negativo vs. incidentes

| | Mamografía falso negativo (n=20) vs Incidentes (n=65) | P valor | OR |
|--|--|----------------|------------------|
| Edad media | 60.8 ± 1.1 vs 59.7 ± 0.6 | N.S | 1.04 (0.93-1.15) |
| Tamaño medio (cm) | 1.17 ± 0.16 vs 1.27 ± 0.09 | N.S | 0.79 (0.34-1.86) |
| Nódulo linfático positivo | 6.3% vs 21.5% | N.S | 0.24 (0.02-2.00) |
| Tumores pobremente diferenciados | 50% vs 32.8% | N.S | 1.50 (0.50-4.49) |
| ER positivo | 95% vs 89% | N.S | 1.59 (0.17-14.4) |
| PR positivo | 85.7% vs 78.2% | N.S | 1.67 (0.32-8.52) |
| carcinomas in situ | 6.3% vs 11% | N.S | 0.55 (0.06-4.84) |
| Apoptosis | 42.9% vs 66.7% | N.S | 0.37 (0.06-2.15) |
| Bcl-2 | 84.6% vs 81.3% | N.S | 1.26 (0.23-6.75) |
| c-erbB2 | 15% vs 23.1% | N.S | 0.41 (0.04-3.79) |
| Ki67 | 33.3% vs 63% | p< 0.05 | 0.29 (0.08-0.98) |
| Retraso diagnóstico-tratamiento (>30 días) | 37.9% vs 35.4% | N.S | 1.09 (0.33-3.59) |

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Detection methods predict differences in biology and survival in breast cancer patients

Maximino Redondo^{1*}, Rafael Funez², Francisco Medina-Cano³, Isabel Rodrigo², Mercedes Acebal⁴, Teresa Tellez¹, M Jose Roldan¹, M Luisa Hortas¹, Ana Bellinvia⁵, Teresa Pereda², Laia Domingo⁶, María Morales-Suarez Varela⁷, Maria Sala⁶ and Antonio Rueda⁸

Abstract

Background: The aim of this study was to measure the biological characteristics involved in tumorigenesis and the progression of breast cancer in symptomatic and screen-detected carcinomas to identify possible differences.

Methods: For this purpose, we evaluated clinical-pathological parameters and proliferative and apoptotic activities in a series of 130 symptomatic and 161 screen-detected tumors.

Results: After adjustment for the smaller size of the screen-detected carcinomas compared with symptomatic cancers, those detected in the screening program presented longer disease-free survival (RR = 0.43, CI = 0.19-0.96) and had high estrogen and progesterone receptor concentrations more often than did symptomatic cancers (OR = 3.38, CI = 1.72-6.63 and OR = 3.44, CI = 1.94-6.10, respectively). Furthermore, the expression of bcl-2, a marker of good prognosis in breast cancer, was higher and HER2/neu expression was lower in screen-detected cancers than in symptomatic cancers (OR = 1.77, CI = 1.01-3.23 and OR = 0.64, CI = 0.40-0.98, respectively). However, when comparing prevalent vs incident screen-detected carcinomas, prevalent tumors were larger (OR = 2.84, CI = 1.05- 7.69), were less likely to be HER2/neu positive (OR = 0.22, CI = 0.08-0.61) and presented lower Ki67 expression (OR = 0.36, CI = 0.17-0.77). In addition, incident tumors presented a shorter survival time than did prevalent ones (RR = 4.88, CI = 1.12-21.19).

Conclusions: Incident carcinomas include a variety of screen-detected carcinomas that exhibit differences in biology and prognosis relative to prevalent carcinomas. The detection method is important and should be taken into account when making therapy decisions.

Keywords: Breast cancer, Detection methods, Proliferation, Apoptosis, Survival

Background

The widespread introduction of mammographic screening for breast cancer has led to a 20% reduction in breast cancer mortality [1]. Tumors detected by mammographic screening are generally considered to have good prognoses because of several biases, such as selection bias, lead-time bias, length bias, and, possibly, over-diagnosis (some tumors might never have surfaced) [2]. In support of these observations autopsy studies have revealed occult breast cancer in 1.3% and in situ

carcinoma in 8.9%–18% of women [3,4]. However, it is impossible to determine the natural history of these tumors. Screening will inevitably detect a greater proportion of slower-growing, better-prognosis cancers than those observed in the symptomatic population. The remainder of the survival advantage is likely to be due to additional biological differences between screen-detected and symptomatic cancers, including rates of hormone receptor positivity and proliferation and other biological factors [5].

Therefore, screening enables the detection of breast cancers at an earlier stage of disease. It is now well documented that screen-detected cancers are generally smaller, of lower grade and less likely to have axillary lymph node involvement [6].

* Correspondence: mredondo@hcs.es

¹Research Unit, Hospital Costa del Sol, University of Málaga, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Carretera de Cádiz Km 187, 29600 MarbellaMálaga, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

A number of prognostic factors for symptomatic breast cancer have been identified. The important pathological features of prognostic significance are tumor size and the presence of lymph node metastases. In symptomatic breast cancer, the presence of lymph node metastases is generally considered to be the most important prognostic factor. In screen-detected cancers, however, the incidence of tumors with lymph node involvement is low because of earlier diagnosis and the smaller size of the tumor and is, therefore, of limited prognostic value. Fixing the size of the tumor (by comparing same-size tumors) reduces the lead-time bias. More important is the possible impact of length bias. It is theoretically possible to eliminate length bias by adjusting for the aggressiveness of tumors on the basis of a full biological description [5,7,8].

At present, cancer detection based on mammography screening is not considered to be of significant importance when assessing the risk of breast cancer recurrence or in decision making concerning the need for adjuvant therapies in the diagnosis of early breast cancer. If cancerous tumors detected by mammography screening were associated with better outcomes than tumors of similar size detected by methods other than screening, women with a lower risk of recurrence might be subjected to adjuvant therapies. Recent studies have shown that screen detection remains an independent prognostic factor after adjusting for disease stage [5,7-9].

This paper, therefore, examines whether a cancer detected by mammographic screening confers additional prognostic benefit to the patient over and above that expected by the improved stage shift. In addition, the pathologic features of breast cancer diagnosed in a first screening round (prevalent) were compared with those of incident cases on the basis that prevalent cancers have a potentially longer period over which to develop prior to detection than incident cancers, for which this period is theoretically limited by the screening interval.

Several studies have reported that tumors detected between mammography screening rounds (interval cancers) are similar to those found outside screening programs [10,11]. However, it has not been shown that a cancer detected at a round subsequent to one or more screens (incident tumors) has a different biology and outcome from tumors detected in the first round (prevalent tumors) or outside the screening program.

Material and methods

Patients and samples

A nested case-control study was performed among women who were histologically diagnosed with breast cancer and who had undergone surgical resection between 1996 and 2007. Thus, the study population consisted of 291 patients referred to the symptomatic (n =

130) and screening (n = 161) services of Costa del Sol Hospital. The symptomatic clinic was attended by patients who were referred with breast abnormalities, typically palpable lesions, by their primary care physicians. There were no differences in mean patient age between screen-detected and symptomatic carcinomas (56.33 ± 1.14 vs. 56.73 ± 1.18) (Table 1).

In general, following an initial screen, women are invited to attend rescreening at intervals of two years, while annual screens are offered to individuals with a clinical indicator of increased breast cancer risk detected at screening or who had a first-degree relative with a history of breast cancer. This study was approved by the Costa del Sol Hospital ethics committee, and informed consent was obtained to supply tumor material for pathological evaluation and immunohistochemical analyses.

Cancers diagnosed at the initial screening episode were designated as prevalent. Cancers diagnosed at a round subsequent to one or more screens in which cancer was not detected were classed as incident. All mammograms were reviewed to confirm incident tumors. In our series, there were 76 prevalent tumors, 65 incident tumors, and we also considered a third group, false negative mammograms, which included those tumors that were present in the first round but were not detected (n = 20).

Interval cancers, defined as cancers detected within 24 months after a negative mammogram but before the following invited screening, were excluded from this study. Furthermore, patients who received pre-operative adjuvant therapy were excluded from the study. In situ carcinomas were also excluded from the survival analysis.

In the survival studies, our primary endpoint was time to recurrence or breast cancer-specific death as measured from the time of diagnosis. Survival times of patients still alive or who died of other causes were censored as of the date of the last follow-up. Follow-up was conducted by the Hospital Tumor Registry and was achieved for 93.7% of patients with a median follow-up period of 71 months.

Finally, we considered treatment delay, which was defined as a delay of longer than one month between diagnosis and the first treatment.

All specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin and embedded in paraffin. The following clinical and histopathological data were collected from all cases: patient age at diagnosis, differentiation degree, hormonal receptor status, tumor size, presence of regional (lymph node) metastases, tumor stage and patient survival. Pathological staging was performed according to the postsurgical International Union Against Cancer Tumor-Node-Metastasis classification. The histological typing and grading of the tumors was performed according to the World Health Organization classification.

Table 1 Clinical-pathological prognostic features of disease

| | Screen-detected (n = 161) vs. Symptomatic (n = 130) | P value | OR adjusted by tumor size |
|---------------------------------------|---|-----------|---------------------------|
| Mean age | 56.33 ± 1.14 vs. 56.73 ± 1.18 | N.S. | 1.03 (0.99-1.05) |
| Mean size (cm) | 1.62 + 0.14 vs. 2.68 + 0.15 | p < 0.001 | – |
| Lymph node positive | 22.3% vs. 48.9% | p < 0.001 | 0.54 (0.31-0.95) |
| Poorly differentiated tumors | 33.1% vs. 39.7% | N.S. | 0.75 (0.47-1.20) |
| ER positive | 87.8% vs. 57.4% | p < 0.001 | 4.76 (2.50-9.09) |
| PR positive | 73.1% vs. 36.4% | p < 0.001 | 4.16 (2.43-7.14) |
| In situ carcinomas | 11.4% vs. 1.5% | p < 0.001 | 6.25 (1.35-33.3) |
| Apoptosis | 48.8% vs. 38.5% | N.S. | 1.53 (0.84-2.77) |
| Bcl-2 | 78.4% vs. 62.7% | p < 0.01 | 1.92 (1.08-3.44) |
| c-erb-B2 | 14.6% vs. 26.3% | p < 0.05 | 0.57 (0.15-0.97) |
| Ki67 | 46.7% vs. 52.5% | N.S. | 0.97 (0.57-1.63) |
| Delay Diagnosis- treatment (>30 days) | 47.5% vs. 57% | N.S. | 0.75 (0.46-1.25) |

ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor.

Two hundred and thirty cases were ductal adenocarcinomas and 61 tumors belonged to other histological subtypes.

HercepTest IHC assay

In this study, HER2/neu protein expression was evaluated using the HercepTest for Immunoenzymatic Staining at PPL according to the protocol described in the manufacturer's guide accompanying the kit. Tissue sections were deparaffinized in two 5-minute changes of xylene and were rehydrated using a gradient of alcohols culminating in distilled water. Subsequently, the slides were immersed in Dako Epitope Retrieval Solution (Dako, Copenhagen, Denmark, 0.01 mol/L citrate buffer; pH = 6) that had been preheated to 95°C; then, this solution was heated in a water bath at 95°C for a total of 40 minutes, followed by a 20-minute cool-down period at room temperature. The slides were incubated with the primary rabbit polyclonal antibody to the HER2/neu oncoprotein (as supplied prediluted in the HercepTest kit) on a Dako Autostainer for 30 minutes at room temperature. The antibody was localized by incubating the slides with the Dako Visualization Reagent (dextran polymer conjugated with horseradish peroxidase and goat anti-rabbit immunoglobulins) for 30 minutes using the Dako Autostainer. Diaminobenzidine (DAB) was used as the chromogen, and the sections were counterstained with hematoxylin. Positive controls were included in each staining run and consisted of freshly cut breast cancer cases known to express HER-2/neu and a control slide consisting of three pelleted, formalin-fixed, paraffin-embedded human breast cell lines with staining intensity scores of 0, 1+, and 3+ (supplied in the HercepTest kit). Negative controls consisted of substituting normal rabbit serum (Dako Negative Control Reagent) for the HER-2/neu primary antibody. Only

membrane staining intensity and pattern were evaluated using the 0 to 3+ scale, as illustrated in the HercepTest kit scoring guidelines. As defined in the HercepTest kit guide, scores of 0 or 1+ were considered negative for HER2/neu overexpression, 2+ was considered weak positive, and 3+ was considered strong positive. To qualify for 2+ and 3+ scoring (i.e., positive), complete membrane staining of more than 10% of tumoral cells had to be observed.

We also used a modification of this scoring system that took into consideration the level of staining of non-neoplastic epithelium present on the same slide as the cancer. In this system, nonneoplastic epithelium was also graded on a 0 to 3+ scale using the same criteria used for the assessment of tumoral cell staining. Cases were considered HER2/neu positive only when the difference between the tumoral cell staining score and the nonneoplastic epithelial cell staining score was 2.

Immunohistochemistry

We studied tumor proliferation and the expression of hormone receptors and proteins related to the apoptotic process by detecting the expression of Ki67, HER2/neu, estrogen receptors, progesterone receptors and bcl-2 (Dako, Copenhagen, Denmark).

One representative block from each patient was sectioned at 5 µm and stained with the primary antibody. A standard, three-step technique using an avidin-biotin-complex/horseradish peroxidase (HRP) kit (Dako) was used as described previously [12]. For the negative control, the primary antibodies were replaced with phosphate-buffered saline (PBS). Tumors and tissues with known staining patterns were used as positive immunostaining controls. Mononuclear infiltrates were used as positive internal controls for bcl-2.

Protein expression was analyzed in 20 different fields of the tumors, and the reported values represent the means of the areas measured. Expression was scored as follows: negative if no staining was observed or if immunoreactivity was observed in less than 10% of the tumor cells and positive if more than 10% of the tumor cells showed staining with an intensity >1 (maximum value = 3). Samples were analyzed and scored blindly.

Scoring was performed by two independent observers, and discrepant results were discussed over a double-headed microscope.

In situ localization of apoptotic cells

To detect apoptotic cells, in situ labeling of the 3'-ends of the DNA fragments generated by apoptosis-associated endonucleases was performed using a commercial apoptosis detection kit (Roche Diagnostic, Germany). Briefly, deparaffinized sections were incubated with 20 µg/ml of proteinase K (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO) for 15 min. Following rinsing in PBS, the slides were covered with terminal deoxynucleotidyl transferase plus a nucleotide mixture at a 1:35 dilution for 60 min at 37°C. Then, the slides were covered with an anti-fluorescein antibody conjugated with alkaline phosphatase. After substrate reaction, the stained cells were analyzed under a light microscope. Pretreatment of sections with DNase served as a positive control for the enzymatic procedures; omission of the enzyme served as a negative control.

Established morphological features used to identify apoptosis on H&E were also required in TUNEL-stained slides. Cells were defined as apoptotic if the entire nuclear area of the cell was positively labeled. Apoptotic bodies were defined as small, positively labeled globular bodies in the cytoplasm of the tumor cells that could be found either singularly or in groups.

One thousand cells were counted for each specimen. The number of positively stained cells was then divided by 1000 to estimate the percentage of apoptotic cells in each specimen. We used the mean level of apoptosis in our series (1%) (range 0.01-10.8%) as a cut-off.

Statistical analysis

Differences between the detection groups with regard to patient characteristics, including clinical, biological and histopathological variables, were analyzed via cross-tabulation (Fisher's exact test) for categorical variables and analysis of variance for continuous variables (natural log transformed when necessary). Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method, and statistical testing was performed using the log-rank test. Multivariate analyses and HR calculations with 95% CIs were performed using the Cox proportional hazards

model. All computations were executed using SPSS software (Chicago, IL). All P values are two-sided.

Results

Symptomatic versus screen-detected carcinomas
Screen-detected patients had persistently smaller tumors (1.62 ± 0.14 vs. 2.68 ± 0.15 , $p < 0.001$), a lower rate of axillary node metastases (22.3% vs. 48.9%, $p < 0.001$) and a higher percentage of in situ carcinomas (11.4% vs. 1.5%, $p < 0.001$). We also found biological differences between the two groups. Screen-detected tumors were more frequently estrogen receptor and progesterone receptor positive (87.8% vs. 57.4%, $p < 0.001$ and 73.1% vs. 36.4%, $p < 0.001$, respectively), presented a higher expression of bcl-2 protein (78.4% vs. 62.7%, $p < 0.01$) and were less frequently HER2/neu positive (14.6% vs. 26.3%, $p < 0.05$) (Table 1). These relationships were maintained when in situ carcinomas were excluded from the analysis (data not shown).

After adjustment for the smaller size of the screen-detected primary tumors compared with control cancers, the differences between the two groups were maintained and related to axillary nodal metastases (OR = 0.25; CI = 0.13-0.47), percentage of in situ carcinomas (OR = 6.19, CI = 1.35-28.37) and estrogen and progesterone receptor expression (OR = 3.38, CI = 1.72-6.63; OR = 3.44, CI = 1.94-6.10, respectively). Furthermore, the expression of bcl-2 was higher (OR = 1.77, CI = 1.01-3.23) and that of HER2/neu was lower in screen-detected cancers compared with symptomatic ones (Table 1).

When prevalent and incident tumors were separated and compared with symptomatic tumors (Tables 2 and 3), similar results were obtained. However, incident screen-detected patients were older (OR = 1.04 CI = 1.008-1.081), and their tumors exhibited apoptotic activity more frequently (OR = 5.06; CI = 1.71-14.94). Additionally, the treatment delay was short in the case of incident screen-detected carcinomas (OR = 0.47, CI = 0.23-0.95) (Table 2).

Prevalent versus incident screen-detected carcinomas

Comparison of prevalent versus incident screen-detected carcinomas (Table 4) showed that in prevalent carcinomas, the tumors were larger (1.64 ± 0.15 vs. 1.27 ± 0.17 ; $p = 0.04$) and the patients were younger (56.88 ± 0.65 vs. 59.71 ± 0.68 , $p < 0.01$); the presence of lymph node metastases did not differ between prevalent and incident-detected cancers (Table 4). However, prevalent tumors were less likely to be HER2/neu and Ki67 positive (O.R = 0.22; CI = 0.087-0.61 and OR = 0.36, CI = 0.17-0.77, respectively) and presented a longer delay prior to receiving treatment after diagnosis (OR = 3.31; CI = 1.65-6.62).

Table 2 Clinical-pathological prognostic features of disease

| | Incident (n = 65) vs. Symptomatic (n = 130) | P value | OR adjusted by tumor size |
|---------------------------------------|---|-----------|---------------------------|
| Mean age | 59.7 ± 0.68 vs. 56.3 ± 1.14 | p < 0.05 | 1.04 (1.01-1.08) |
| Mean size (cm) | 1.27 ± 0.17 vs. 2.68 ± 0.15 | p < 0.001 | – |
| Lymph node positive | 21.5% vs. 48.9% | p < 0.001 | 0.78 (0.34-1.76) |
| Poorly differentiated tumors | 32.8 vs. 39.7% | N.S. | 0.56 (0.27-1.17) |
| ER positive | 89.1% vs. 57.4% | p < 0.001 | 4.23 (1.61-11.12) |
| PR positive | 78.2 vs. 36.4% | p < 0.001 | 4.60 (2.11-10.03) |
| In situ carcinomas | 11% vs. 1.5% | p < 0.001 | 2.44 (0.42-13.87) |
| Apoptosis | 66.7% vs. 38.5% | p < 0.05 | 5.06 (1.71-14.94) |
| Bcl-2 | 81.3% vs. 62.7% | p < 0.05 | 1.39 (0.89-2.19) |
| c-erb-B2 | 26.3% vs. 23% | N.S. | 0.86 (0.21-3.53) |
| Ki67 | 63% vs. 52.5% | N.S. | 1.96 (0.93-4.09) |
| Delay Diagnosis- treatment (>30 days) | 35.4% vs. 57% | p < 0.05 | 0.47 (0.23-0.95) |

In our series, we detected 20 cases with a previous false negative mammogram. In spite of the small number of such cases, we found statistically significant differences in the percentage of cells that expressed Ki67 antigens. Only 33% were positive in the group of false negative mammograms versus 63% for the true incident screen-detected carcinomas (OR = 0.29; CI = 0.08-0.98) (Table 5).

Survival by method of detection

Screen-detected carcinomas had the longest survival period. This result was expected because the comparison of survival time would be affected by lead time and other biases. To minimize lead-time bias in the following analyses, we compared survival distributions by method of detection for patients whose breast cancers were the same size. After adjusting for tumor size, we found that screen-detected carcinomas presented a decreased percentage of recurrences and better disease-free survival.

Thus, for tumors ≤ 2 cm, the percentage of recurrence was 30% for symptomatic tumors, while it was only 6% for screen-detected tumors (p < 0.05). When we selected tumors > 2 cm, the percentages were 39% and 14%, respectively (p < 0.05). Disease-free survival adjusted by tumor size relative risk (RR) was 0.33 (CI = 95%: 0.15-0.70).

When we introduced not only tumor stage but also biological characteristics into the multivariate analysis, the method of detection maintained its prognostic value (RR = 0.42; CI = 0.19-0.93).

Comparison of prevalent vs. incident carcinomas showed that survival was significantly shorter for incident cases (RR = 4.88, CI = 1.12-21, 19) (Figure 1). No differences in survival were detected between incident cases and symptomatic ones (RR = 0.57, CI = 0.46-3.96). However, when we compared prevalent vs. symptomatic carcinomas, survival was found to be significantly longer for prevalent cases (OR = 0.34, CI 0.13-0.88). Therefore, incident carcinomas constitute a type of screen-detected

Table 3 Clinical-pathological prognostic features of disease

| | Prevalent (n = 76) vs. Symptomatic (n = 130) | P value | OR adjusted by tumor size |
|--------------------------------------|--|-----------|---------------------------|
| Mean age | 56.8 ± 0.65 vs. 56.3 ± 1.14 | N.S. | 1.01 (0.98-1.03) |
| Mean size (cm) | 1.64 ± 0.15 vs. 2.68 ± 0.15 | p < 0.001 | – |
| Lymph node positive | 25% vs. 48.5% | p < 0.001 | 0.54 (0.27-1.08) |
| Poorly differentiated tumors | 32.1% vs. 39.7% | N.S. | 0.55 (0.29-1.04) |
| ER positive | 87.5% vs. 57.4% | p < 0.001 | 4.56 (1.98-10.52) |
| PR positive | 70.3% vs. 36.4% | p < 0.001 | 3.65 (1.88-7.08) |
| In situ carcinomas | 13% vs. 1.5% | p < 0.001 | 8.30 (1.70-40.31) |
| Apoptosis | 42.5% vs. 38.5% | N.S. | 1.45 (0.67-3.16) |
| Bcl-2 | 75.4% vs. 62.7% | N.S. | 1.52 (0.75-3.06) |
| c-erb-B2 | 7.4% vs. 26.3% | p < 0.01 | 0.59 (0.31-0.90) |
| Ki67 | 38.5 vs. 52.5% | N.S. | 0.64 (0.34-1.22) |
| Delay Diagnosis-treatment (>30 days) | 64.5% vs. 55% | N.S. | 1.51 (0.81-2.81) |

Table 4 Clinical-pathological prognostic features of disease

| | Prevalent (n = 76) vs. Incident screened (n = 65) | P value | OR |
|---------------------------------------|---|----------|------------------|
| Mean age | 56.88 ± 0.65 vs. 59.71 ± 0.68 | P < 0.01 | 0.91 (0.86-0.98) |
| Mean size (cm) | 1.64 ± 0.15 vs. 1.27 ± 0.17 | p < 0.05 | 1.44 (1.01-2.08) |
| Lymph node positive | 25% vs. 21.5% | N.S. | 1.21 (0.55-2.66) |
| Poorly-differentiated tumors | 32.1% vs. 32.8% | N.S. | 0.96 (0.49-1.90) |
| ER positive | 87.5% vs. 89.1% | N.S. | 0.85 (0.27-2.64) |
| PR positive | 70.3% vs. 78.2% | N.S. | 0.66 (0.28-1.52) |
| in situ carcinomas | 13% vs. 11% | N.S. | 1.25 (0.44-3.51) |
| Apoptosis | 42.5% vs. 66.7% | N.S. | 0.37 (0.12-1.11) |
| Bcl-2 | 75.4% vs. 81.3% | N.S. | 0.70 (0.28-1.77) |
| Ki67 | 38.5% vs. 63% | p < 0.01 | 0.36 (0.17-0.77) |
| c-erb-B2 | 7.4% vs. 23% | p < 0.01 | 0.22 (0.08-0.61) |
| Delay Diagnosis- treatment (>30 days) | 64.5 vs. 35.4 | p < 0.01 | 3.31 (1.65-6.62) |

carcinoma that exhibits a worse prognosis than prevalent carcinomas.

No event was detected in the 20 cases of false negative mammograms.

Discussion

We found the method of detection to be an important prognostic factor for breast cancer survival, even after adjusting for tumor characteristics.

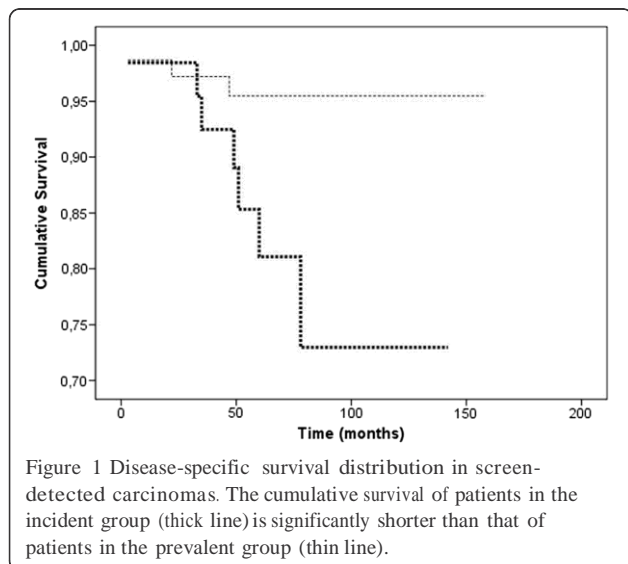
Because lead time manifests itself as an earlier stage of disease, fixing the stage of disease reduces the magnitude of lead-time bias. Such an adjustment, however, has little or no effect on length bias. Cancers found via screening include a higher proportion of slowly growing tumors, some of which might never be found by other means; this observation represents an extreme form of length bias known as overdiagnosis bias. Some studies indicate that the disease prognosis may be predestined at the

time of diagnosis, independent of the tumoral characteristics at diagnosis [13,14]. The other biological characteristics are potentially critical factors that determine the aggressiveness of a tumor and, thus, could be used to further quantify the length bias. The established profile of aggressive breast tumors includes metastasis to regional lymph nodes, loss of ERs and PRs, high proliferative rate and overexpression of c-erbB-2 oncogene [15,16]. However, apoptosis has a strong association with proliferation, and in previous studies, apoptosis in primary breast carcinomas was independently associated with shorter survival [17,18]. However, bcl-2 expression was statistically associated with a better clinical outcome and with a number of favorable prognostic features [19-21]. Our results indicate that screen-detected breast carcinomas are significantly associated with several features indicative of low malignant potential, as has been described in other studies [9,22,23].

Table 5 Clinical-pathological prognostic features of disease

| | False Negative mammograms (n = 20) vs. Incident (n = 65) | P value | OR |
|------------------------------|--|----------|------------------|
| Mean age | 60.8 + 1.1 vs. 59.7 + 0.6 | N.S. | 1.04 (0.93-1.15) |
| Mean size (cm) | 1.17 + 0.16 vs. 1.27 + 0.09 | N.S. | 0.79 (0.34-1.86) |
| Lymph node positive | 6.3% vs. 21.5% | N.S. | 0.24 (0.02-2.00) |
| Poorly differentiated tumors | 50% vs. 40% | N.S. | 1.50 (0.50-4.49) |
| ER positive | 95% vs. 89% | N.S. | 1.59 (0.17-14.4) |
| PR positive | 85.7% vs. 78.2% | N.S. | 1.67 (0.32-8.52) |
| In situ carcinomas | 6.3% vs. 11% | N.S. | 0.55 (0.06-4.84) |
| Apoptosis | 42.9% vs. 66.7% | N.S. | 0.37 (0.06-2.15) |
| Bcl-2 | 84.6% vs. 81.3% | N.S. | 1.26 (0.23-6.75) |
| c-erb-B2 | 15% vs. 23.1% | N.S. | 0.41 (0.04-3.79) |
| Ki67 | 33.3% vs. 63% | p < 0.05 | 0.29 (0.08-0.98) |
| Delay Diag- treat (>30 days) | 37.9% vs. 35.4% | N.S. | 1.09 (0.33-3.59) |

ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor.



The generally favorable outcomes of women with cancerous tumors detected by mammography screening compared with women whose tumors were found by other means might be explained not only by the smaller tumor size detected by screening but by the more favorable biological features of these tumors. In our series, cancerous tumors detected by screening were more often HER2/neu negative. In addition, bcl-2 and estrogen and progesterone receptors were found to be positive at a significantly higher rate in screen-detected tumors than in symptomatic tumors. Similar findings were reported by Crosier et al. [24] and Dawson et al. [9]. However, these features do not fully explain the generally better outcomes of women with cancerous tumors detected by mammography screening because the mode of detection was an independent prognostic variable in the multivariate analyses.

In the present study, breast carcinoma recurrence rates were significantly lower among screened patients compared with unscreened patients after adjusting for tumor size. Two previous studies [25,26] have also reported significant differences in 5-year recurrence rates between screened and unscreened women. In addition, our conclusions support those of other studies [5,9] in showing that the method of detection is an independent prognostic factor. As in the study by Joensuu et al. [5], we adjusted the outcome for tumor size, the number of axillary lymph nodes involved, tumor grade and hormone receptor content, as well as for prognostic factors, such as Her-2 status and Ki67. Even after adjusting for all of these factors that might be expected to reflect the aggressiveness of tumor growth (and, hence, length bias due to screening), we found that diagnosis by a method other than mammographic screening was a statistically significant independent predictor of short

disease-free survival. These results would appear to confirm those of previous studies that have suggested that screen detection is an independent prognostic factor for both disease-specific survival [7-9] and distant recurrence [5]. Our results also show that in tumors < 2 cm, the disease-specific survival of symptomatic cancer is shorter than that in the screen-detected group. In fact, Joensuu et al. [5] observed that in women aged 50–69 years with node-negative tumors, the 10-year distant disease-free survival rate was better in the screen-detected cohort than in the symptomatically presenting group (93% vs. 87% for tumors ≤ 1 cm). This survival benefit is most likely due to differences in tumor biology between screen-detected and symptomatic cancers.

Interestingly, this study clearly shows that incident cancers are biologically different from prevalent ones. No previous studies have measured the expression of biological markers of prognosis in incident cancers. Incident cancers appeared to have worse prognosis than that of prevalent cancers based on the expression of biological marker. Additional tumor characteristics commonly associated with aggressive clinical behavior in breast cancer, such as positivity for Ki67 and HER2/neu, were associated with incident-detected cancers, which supports the hypothesis that incident cancers are biologically more aggressive than their prevalent screen-detected counterparts. Clearly, however, the size of breast cancers increases with time, as prevalent cancers were larger than incident cancers. The poorer outcomes for incident cancers may be associated with their biologic differences and more rapid tumor growth. In fact, these incident carcinomas were found after a “normal” mammogram, which suggests a faster growth rate for these tumors. It is known that indices of rapid growth are associated with breast cancer aggressiveness and poorer prognosis [27,28].

It is possible that cancers diagnosed at the first screening round are subject to overdiagnosis and length bias; thus, first-round screening may have a lesser effect on breast cancer mortality. We also considered incident cancers separately from cancers found in the symptomatic group. Nevertheless, we found similar survival distributions for incident cancers and cancers detected in the symptomatic group.

In a previous work [29], a short, in-hospital, diagnostic delay for breast carcinomas was associated with advanced disease state and poor survival. In this series of patients, we report a short treatment delay for incident tumors. This delay most likely indicates that doctors give priority to patients with a previous negative mammogram.

Conclusions

We conclude that prevalent screen-detected breast cancer is associated with a favorable prognostic profile.

Physicians should know that patients whose breast cancers are detected in the first round of screening have a higher probability of a better prognosis. Current treatment paradigms do not consider the method of tumor detection to be important when selecting systemic adjuvant therapies. We feel that the mode of breast cancer detection should be taken into account when determining individual patient management strategies. Studies with larger series of patients are needed to corroborate our findings and to identify new biological characteristics associated with the prognosis of screen-detected carcinomas.

Abbreviations

ERs: Estrogen receptors; PRs: Progesterone receptors; TUNEL: Tdt-mediated dUTP Nick End Labeling; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio.

Competing interests

The authors declare that they have no competing financial interests.

Authors' contributions

MR: Conceived of the study, performed the statistical analysis, and drafted the manuscript. RF and IR: Evaluated immunohistochemical and apoptosis detection techniques. FMC: Acquisition and interpretation of data. MA and AB: Reviewed and classified the mammograms. TT and MJR: Performed the TUNEL technique. MLH and LD: Participated in immunohistochemical investigations. MMSV, MS and AR: Participated in the design of the study, interpretation of the results and drafting of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank Yolanda de la Torre for her excellent technical assistance. This work was partially supported by Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 09/910, Spain).

Author details

¹Research Unit, Hospital Costa del Sol, University of Málaga, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Carretera de Cádiz Km 187, 29600 MarbellaMálaga, Spain. ²Department of Pathology, Hospital Costa del Sol, 29600 Marbella, Málaga, Spain. ³Department of Surgery, Hospital Costa del Sol, 29600 Marbella, Málaga, Spain. ⁴Department of Radiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Campus Universitario Teatinos, 29010 Málaga, Spain. ⁵Department of Radiology, Hospital Costa del Sol, 29600 Marbella, Málaga, Spain. ⁶Epidemiology and Evaluation Department. IMIM Hospital del Mar, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Catalonia, Spain. ⁷Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, CIBER ESP, University of Valencia, Valencia, Spain. ⁸Department of Medical Oncology, Hospital Costa del Sol, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), 29600 Marbella, Málaga, Spain.

Received: 13 June 2012 Accepted: 13 December 2012

Published: 17 December 2012

References

1. Vainio H: IARC Handbooks of cancer prevention: breast cancer screening. Lyon: IARC press; 2002.
2. Moller H, Davies E: Over-diagnosis in breast cancer screening. *BMJ* 2006, **332**:691–692.
3. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, Crown J, Fleming FJ, McDermott EW, O'Higgins N: Surgical intervention in screen-detected patients versus symptomatic patients with breast cancer. *J Med Screen* 2004, **11**:130–134.
4. Welch HG, Black WC: Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med* 1997, **127**:1023–1028.
5. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, Anttila A, Lundin M, Isola J, Lundin J: Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA* 2004, **292**:1064–1073.
6. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, Ichikawa L, Carney PA, Kerlikowske K, Buist DS, Geller BM, Key CR, Maygarden SJ, Ballard-Barbash R: Pathologic findings from the breast cancer surveillance consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006, **106**:732–42.
7. Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA: Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97**:1195–1203.
8. Wishart GC, Greenberg DC, Britton PD, Chou P, Brown CH, Purushotham AD, Duffy SW: Screen-detected vs symptomatic breast cancer: is improved survival due to stage migration alone? *Br J Cancer* 2008, **98**:1741–1744.
9. Dawson SJ, Duffy SW, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, LeQuesne J, Greenberg DC, Pharoah P, Caldas C, Wishart GC: Molecular characteristics of screen-detected vs symptomatic breast cancers and their impact on survival. *Br J Cancer* 2009, **101**:1338–1344.
10. Burrell HC, Sibbering DM, Wilson AR, Pinder SE, Evans AJ, Yeoman LJ, Elston CW, Ellis IO, Blamey RW, Robertson JF: Screening interval breast cancers: mammographic features and prognosis factors. *Radiology* 1996, **199**:811–817.
11. Brekelmans CT, Peeters PH, Deurenberg JJ, Collette HJ: Survival in interval breast cancer in the DOM screening programme. *Eur J Cancer* 1995, **31A**:1830–1835.
12. Redondo M, García J, Villar E, Rodrigo I, Perea-Milla E, Serrano A, Morell M: Major histocompatibility complex status in breast carcinogenesis and relationship to apoptosis. *Hum Pathol* 2003, **34**:1283–9.
13. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G: Stable portrait of breast tumours during progression: data from biology, pathology and genetics. *Endocr Relat Cancer* 2004, **11**:497–522.
14. Bernards R, Weinberg RA: A progression puzzle. *Nature* 2002, **418**:823.
15. McGuire WL: Prognostic factors for recurrence and survival in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1987, **10**:5–9.
16. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the use of tumour markers in breast and colorectal cancers. *J Clin Oncol* 1996, **14**:2843–2877.
17. Lipponen P, Aaltonen S, Kosma VM, Syrjänen K: Apoptosis in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis. *Eur J Cancer* 1994, **30A**:2068–2073.
18. Villar E, Redondo M, Rodrigo I, García J, Avila E, Matilla A: bcl-2 expression and apoptosis in primary and metastatic breast carcinomas. *Tumour Biol* 2001, **22**:137–145.
19. Bhargava V, Kell DL, van de Rijn M, Warnke RA: Bcl2 immunoreactivity in breast carcinoma correlates with hormone receptor positivity. *Am J Pathol* 1994, **145**:535–540.
20. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J, Ellis IO, Huntsman D, Caldas C: Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin Cancer Res* 2006, **12**:2468–2475.
21. Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PD, Caldas C: Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer* 2008, **8**:153.
22. Kallioniemi OP, Kärkkäinen A, Auvinen O, Mattila J, Koivula T, Hakama M: DNA flow cytometric analysis indicates that many breast cancers detected in the first round of mammographic screening have a low malignant potential. *Int J Cancer* 1988, **42**:697–702.
23. Uytendaele AM, Baak JP, Schipper NW, Peterse HJ, Meijer JW, Vooyes PG, Matze E: Prognostic value of morphometry and DNA flow-cytometry features of invasive breast cancers detected by population screening: comparison with control group of hospital patients. *Int J Cancer* 1991, **48**:173–181.
24. Crosier M, Scott D, Wilson RG, Griffiths CD, May FE, Westley BR: Differences in Ki67 and c-erbB2 expression between screen-detected and true interval breast cancers. *Clin Cancer Res* 1999, **5**:2682–2688.
25. Olivetto 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.

26. Magee B, Stewart AL, Swindell R: Outcome of radiotherapy after breast conserving surgery in screen detected breast cancers. *Clin Oncol* 1999, 11:40–45.
27. Wintzer HO, Zipfel I, Schulte-Mönting J, Hellerich U, von Kleist S: Ki-67 immunostaining in human breast tumours and its relationship to prognosis. *Cancer* 1991, 67:421–428.
28. Merkel DE, McGuire WL: Ploidy, proliferative activity and prognosis. DNA flow cytometry of solid tumours. *Cancer* 1990, 65:1194–1205.
29. Redondo M, Rodrigo I, Pereda T, Funez R, Acebal M, Perea-Milla E, Jimenez E: Effects of emergency admission and delays on prognosis in patients with breast carcinoma. *Supp Care Cancer* 2009, 17:595–599.

doi:10.1186/1471-2407-12-604
Cite this article as: Redondo et al.: Detection methods predict differences in biology and survival in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2012 12:604.