

DEPARTAMENT DE MEDICINA

DIFERENCIAS ENTRE LOS CÁNCERES DE MAMA  
DIAGNOSTICADOS CLÍNICAMENTE Y LOS DETECTADOS  
EN UN PROGRAMA DE CRIBADO.

ANA MARÍA SANTABALLA BERTRÁN

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 10 de juny de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Vicente Alberola Candel
- Dr. Enrique Aranda Aguilar
- Dr. Pere Gascón Vilaplana
- Dr. Miguel Martín Jiménez
- Dr. Carlos Monteagudo Castro

Va ser dirigida per:

Dra. Ana Lluch Hernández

Dra. Blanca Munárriz Gandía

©Copyright: Servei de Publicacions  
Ana María Santaballa Bertrán

---

Dipòsit legal: V-4176-2010

I.S.B.N.: 978-84-370-7699-7

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

**Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Medicina**

**DIFERENCIAS ENTRE LOS CANCERES DE MAMA  
DIAGNOSTICADOS CLINICAMENTE Y LOS  
DETECTADOS EN UN PROGRAMA DE CRIBADO**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:  
Ana M<sup>a</sup> Santaballa Bertrán

**Valencia, 2009**

A *Fernando*, mi marido, mi compañero en todas las noches de trabajo, por su buen humor, por su ayuda informática, por estar siempre ahí.

A mis hijos, *María* y *Fernando*, que nacieron durante la elaboración de esta tesis y que han crecido con ella. Por los momentos que no hemos compartido.

A *mis padres*, me enseñaron lo más importante, el valor del esfuerzo. Por vuestro apoyo constante.

A *mi familia*.

*A las pacientes con cáncer de mama. A las que lucharon y vencieron, a las que lucharon y perdieron. A todas ellas les dedico mi esfuerzo diario y esta tesis doctoral.*

## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es fruto del trabajo desarrollado dentro de la Unidad de Cáncer de Mama y Tumores Ginecológicos del Hospital Universitario La Fe desde que acabé mi residencia en el Servicio de Oncología del mismo hospital hace ya nueve años.

El final de este proyecto supone una gran satisfacción personal y profesional, pero nada habría sido posible sin todos los compañeros, familiares y amigos que me han prestado su apoyo a lo largo de estos años.

A la **Dra. Blanca Munárriz**, compañera, maestra y amiga. Por su apoyo profesional y sobre todo humano en estos, casi diez años, de trabajo diario en común. En los peores momentos, cuando creía que esta tesis nunca llegaría a buen fin, con su ánimo y confianza en mí, no me dejó abandonar. Por esos momentos malos y tantos buenos compartidos en nuestra Sección.

A la **Dra. Ana Lluch**, por su confianza en mí desde el primer momento, su ánimo continuo durante la elaboración de esta tesis y su ayuda en la tarea burocrática.

Al **Dr. Joaquín Montalar**, jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital La Fe. Con el me inicié en la Oncología hace 20 años y con el aprendí a explorar una mama.

A **Constantino Herranz Fernández**, mi jefe durante mi residencia y durante la gestación de este proyecto. Por ayudarme a escoger el tema para mi tesis Por su dedicación al Programa de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana desde sus inicios. Por su asesoría en epidemiología y cribado mamográfico.

A **Dolores Salas**, Jefa de Servicio y **Josefa Miranda**, Jefa de Sección de la Oficina del Plan de Cáncer de la Consellería de Sanidad. Por su ayuda en todo lo relacionado con el Programa de Prevención de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana.

Al **Dr. Pascual Bolufer**, Jefe de Servicio del Laboratorio de Biología Molecular del Hospital La Fe, por su rigor y entusiasmo científico.

Al **Dr. Francisco Vera**, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital La Fe y a la **Dra. Ana García**, patóloga y compañera de la Unidad de Mama, por su asesoría anatomopatológica.

Al **equipo de la “Mater”** (Isabel, Mariló, Maite). Por estos años en común dedicados a las pacientes con cáncer de mama. Habeis demostrado que una asistencia de calidad es posible.

A todos los compañeros del Hospital La Fe que me han ayudado y animado durante estos años de trabajo.

A esos amigos y que siempre han estado para cualquier cosa, desde una ayuda informática hasta apoyo moral.

## **ABREVIATURAS**

PDPCM: Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama.

HULF: Hospital Universitario La Fe.

CDIS: Carcinoma ductal in situ.

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ.

TNM: T, extensión tumor primario, N: afectación ganglionar, M: metástasis

UICC: Internacional Union Against Cancer

BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela.

RE: Receptor de estrógeno.

RP: Receptor de progesterona.

CMF: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo.

FAC: 5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida.

FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida.

AC: adriamicina, ciclofosfamida.

TAC: docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida.

FISH : Hibridación in situ con inmunofluorescencia

DP : Diagnóstico precoz.

DC : Diagnóstico clínico.

OR: Odds ratio



*A Fernando, mi marido, mi compañero en todas las noches de trabajo, por su buen humor, por su ayuda informática, por estar siempre ahí.*

*A mis hijos, María y Fernando, que nacieron durante la elaboración de esta tesis y que han crecido con ella. Por los momentos que no hemos compartido.*

*A mis padres, me enseñaron lo más importante, el valor del esfuerzo. Por vuestro apoyo constante.*

*A mi familia.*



*A las pacientes con cáncer de mama. A las que lucharon y vencieron, a las que lucharon y perdieron. A todas ellas les dedico mi esfuerzo diario y esta tesis doctoral.*



## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis es fruto del trabajo desarrollado dentro de la Unidad de Cáncer de Mama y Tumores Ginecológicos del Hospital Universitario La Fe desde que acabé mi residencia en el Servicio de Oncología del mismo hospital hace ya nueve años.

El final de este proyecto supone una gran satisfacción personal y profesional, pero nada habría sido posible sin todos los compañeros, familiares y amigos que me han prestado su apoyo a lo largo de estos años.

A la **Dra. Blanca Munárriz**, compañera, maestra y amiga. Por su apoyo profesional y sobre todo humano en estos, casi diez años, de trabajo diario en común. En los peores momentos, cuando creía que esta tesis nunca llegaría a buen fin, con su ánimo y confianza en mí, no me dejó abandonar. Por esos momentos malos y tantos buenos compartidos en nuestra Sección.

A la **Dra. Ana Lluch**, por su confianza en mí desde el primer momento, su ánimo continuo durante la elaboración de esta tesis y su ayuda en la tarea burocrática.

Al **Dr. Joaquín Montalar**, jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital La Fe. Con el me inicié en la Oncología hace 20 años y con el aprendí a explorar una mama.

A **Constantino Herranz Fernández**, mi jefe durante mi residencia y durante la gestación de este proyecto. Por ayudarme a escoger el tema para mi tesis. Por su dedicación al Programa de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana desde sus inicios. Por su asesoría en epidemiología y cribado mamográfico.

A **Dolores Salas**, Jefa de Servicio y **Josefa Miranda**, Jefa de Sección de la Oficina del Plan de Cáncer de la Consellería de Sanidad. Por su ayuda en todo lo relacionado con el Programa de Prevención de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana.

Al **Dr. Pascual Bolufer**, Jefe de Servicio del Laboratorio de Biología Molecular del Hospital La Fe, por su rigor y entusiasmo científico.

Al **Dr. Francisco Vera**, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital La Fe y a la **Dra. Ana García**, patóloga y compañera de la Unidad de Mama, por su asesoría anatomopatológica.

Al **equipo de la “Mater”** (Isabel, Mariló, Maite). Por estos años en común dedicados a las pacientes con cáncer de mama. Habéis demostrado que una asistencia de calidad es posible.

A todos los compañeros del Hospital La Fe que me han ayudado y animado durante estos años de trabajo.

A esos amigos y que siempre han estado para cualquier cosa, desde una ayuda informática hasta apoyo moral.

## **ABREVIATURAS**

PDPCM: Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama.

HULF: Hospital Universitario La Fe.

CDIS: Carcinoma ductal in situ.

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ.

TNM: T, extensión tumor primario, N: afectación ganglionar, M: metástasis

UICC: Internacional Union Against Cancer

BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela.

RE: Receptor de estrógeno.

RP: Receptor de progesterona.

CMF: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo.

FAC: 5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida.

FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida.

AC: adriamicina, ciclofosfamida.

TAC: docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida.

FISH : Hibridación in situ con inmunofluorescencia

DP : Diagnóstico precoz.

DC : Diagnóstico clínico.

OR: Odds ratio





## INDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>I.1. Importancia del problema .....</b>	<b>1</b>
<b>I.1.1. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama .....</b>	<b>1</b>
<b>I.1.2. Efecto del diagnóstico precoz y el tratamiento adyuvante en la mortalidad por cáncer de mama.....</b>	<b>2</b>
<b>I.1.3. El cribado mamográfico como factor independiente para la supervivencia en el cáncer de mama. ....</b>	<b>2</b>
<b>I.2. Diagnóstico precoz del cáncer mama .....</b>	<b>3</b>
<b>I.2.1. El diagnóstico precoz.....</b>	<b>3</b>
<i>I.2.1.1. Sesgos potenciales del cribado.....</i>	<i>3</i>
I.2.1.1.1. Sesgo de selección .....	3
I.2.1.1.2. Sesgo del tiempo de adelanto diagnóstico .....	4
I.2.1.1.3. Sesgo de duración de la enfermedad.....	4
<b>I.2.2. Tipos de cribado y metodología.....</b>	<b>5</b>
<i>I.2.2.1. Cribado poblacional .....</i>	<i>5</i>
<i>I.2.2.2. Diagnóstico a demanda o búsqueda de casos.....</i>	<i>6</i>
<b>I.2.3. El cribado del cáncer de mama. ....</b>	<b>6</b>
<i>I.2.3.1. Mamografía y mortalidad por cáncer de mama: ensayos aleatorizados .....</i>	<i>7</i>
<i>I.2.3.2. Riesgos asociados al cribado mamográfico.....</i>	<i>9</i>
<b>I.2.4. Programas de cribado en España. ....</b>	<b>10</b>

<b>I.2.5. Programa de cribado de la Comunidad Valenciana</b> .....	12
<i>I.2.5.1. Características del programa</i> .....	12
I.2.5.1.1. Objetivos .....	12
I.2.5.1.2. Metodología .....	13
I.2.5.1.3. Resultados .....	14
<b>I.3. El cáncer de mama</b> .....	18
<b>I.3.1. Factores de riesgo</b> .....	18
<i>I.3.1.1. Factores no genéticos</i> .....	18
I.3.1.1.1. Edad .....	18
I.3.1.1.2. Factores reproductivos .....	18
I.3.1.1.3. Factores hormonales .....	20
I.3.1.1.4. Factores nutricionales y de estilo de vida .....	21
I.3.1.1.5. Densidad mamaria .....	22
I.3.1.1.6. Enfermedad mamaria benigna .....	22
I.3.1.1.7. Factores ambientales.....	22
<i>I.3.1.2. Factores genéticos</i> .....	23
<b>I.3.2. Clasificación anatomopatológica</b> .....	24
<i>I.3.2.1. Carcinoma no invasivo</i> .....	25
<i>I.3.2.2. Carcinoma invasivo</i> .....	25
I.3.2.2.1 Carcinoma ductal .....	25
I.3.2.2.2.Carcinoma lobulillar .....	26
<i>I.3.2.3. Enfermedad de Paget del pezón</i> .....	26
<b>I.3.3. Estadificación</b> .....	27
<b>I.3.4. Historia natural</b> .....	27
<b>I.3.5. Factores pronóstico y predictivos</b> .....	28
<i>I.3.5.1. Definición</i> .....	28
<i>I.3.5.2. Factores pronóstico</i> .....	28
I.3.5.2.1. Factores pronóstico clásicos.....	28
I.3.5.2.2. Factores pronóstico moleculares y genéticos.....	30

I.3.5.3. Factores pronóstico y predictivos.....	33
I.3.5.3.1. Receptores hormonales .....	33
I.3.5.3.2. Her2/neu .....	34
I.3.5.3.3. Activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) y su inhibidor (PAI-1) .....	34
I.3.5.3.4. Perfil genético .....	35
I.3.5.3.5. Topoisomerasa 2 alfa .....	37
<b>I.3.6. Tratamiento.....</b>	<b>38</b>
<i>I.3.6.1. Locoregional.Cirugía conservadora .....</i>	<i>38</i>
<i>I.3.6.2. Sistémico .....</i>	<i>39</i>
I.3.6.2.1. Selección de tratamiento adyuvante.....	39
I.3.6.2.2. Quimioterapia adyuvante .....	40
I.3.6.2.3. Hormonoterapia adyuvante .....	41
I.3.6.2.4. Tratamiento adyuvante con trastuzumab .....	42
<b>II. HIPOTESIS .....</b>	<b>43</b>
<b>III. OBJETIVOS .....</b>	<b>45</b>
<b>III.1. Principal .....</b>	<b>45</b>
<b>III.2. Secundarios .....</b>	<b>45</b>
<b>IV. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>47</b>
<b>IV.1. Diseño del proyecto .....</b>	<b>47</b>
<b>IV.2. Población objeto de estudio .....</b>	<b>47</b>
<b>IV.2.1. Criterios de inclusión .....</b>	<b>47</b>

<b>IV.2.2. Grupos de diagnóstico</b> .....	47
<i>IV.2.2.1. Grupo de diagnóstico precoz</i> .....	47
<i>IV.2.2.2. Grupo de diagnóstico clínico</i> .....	48
<b>IV.3. Identificación de las pacientes y obtención de la información</b> .....	48
<b>IV.3.1. Fuentes de información</b> .....	48
<b>IV.3.2. Identificación de las pacientes</b> .....	48
<b>IV.3.3. Obtención de la información</b> .....	49
<i>IV.3.3.1. Revisión de la historia clínica</i> .....	49
<i>IV.3.3.2. Definición de variables</i> .....	49
<b>IV.3.4. Análisis de los datos</b> .....	58
<i>IV.3.4.1. Introducción y validación de los datos</i> .....	58
<i>IV.3.4.2. Variables nuevas</i> .....	58
<i>IV.3.4.3. Metodología estadística y soporte informático</i> .....	59
I.3.4.3.1. Tamaño muestral .....	59
I.3.4.3.2. Metodología estadística .....	59
I.3.4.3.3. Soporte informático .....	60
<b>V. RESULTADOS</b> .....	61
<b>V.1. Factores de riesgo de las pacientes identificadas</b> .....	61
<b>V.1.1. Antecedentes familiares</b> .....	61
<b>V.1.2. Edad de la menarquia</b> .....	62
<b>V.1.3. Estado menopáusico</b> .....	62
<b>V.1.4. Embarazos</b> .....	62
<b>V.1.5. Uso de anticonceptivos orales</b> .....	62

---

<b>V.1.6. Uso de terapia hormonal sustitutiva .....</b>	<b>62</b>
<b>V.2. Factores pronóstico de las pacientes identificadas.....</b>	<b>65</b>
<b>IV.2.1. Factores pronóstico histológicos .....</b>	<b>65</b>
<i>IV.2.1.1. Tamaño tumoral.....</i>	<i>65</i>
<i>IV.2.1.2. Afectación ganglionar.....</i>	<i>65</i>
<i>IV.2.1.3. Grado histológico .....</i>	<i>65</i>
<i>IV.2.1.4. Tipo histológico .....</i>	<i>66</i>
<b>IV.2.2. Factores pronóstico moleculares .....</b>	<b>69</b>
<i>IV.2.2.1. Receptores de estrógeno .....</i>	<i>69</i>
<i>IV.2.2.2. Receptores de progesterona.....</i>	<i>69</i>
<i>IV.2.2.3. Bcl2 .....</i>	<i>69</i>
<i>IV.2.2.4. P53 .....</i>	<i>69</i>
<i>IV.2.2.5. Ki-67 .....</i>	<i>69</i>
<i>IV.2.2.6. Angiogénesis .....</i>	<i>70</i>
<i>IV.2.2.7. HER-2 .....</i>	<i>70</i>
<b>V.3.Tratamiento de las pacientes identificadas .....</b>	<b>73</b>
<b>V.3.1. Cirugía de la mama .....</b>	<b>73</b>
<b>V.3.2. Cirugía axilar .....</b>	<b>73</b>
<b>V.3.3. Quimioterapia .....</b>	<b>73</b>
<b>V.3.4. Hormonoterapia .....</b>	<b>74</b>
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>79</b>

<b>VI.1. Factores pronóstico histológicos en función del tipo de diagnóstico .....</b>	<b>79</b>
<b>VI.2. Factores pronóstico biológicos en función del tipo de diagnóstico .....</b>	<b>81</b>
<b>VI.3. Factores de riesgo en función del tipo de diagnóstico .....</b>	<b>82</b>
<b>VI.4. Tratamiento recibido en función del tipo de diagnóstico .....</b>	<b>83</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>85</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>87</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO I. Clasificación TNM .....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO II. Grado histológico (Scarff-Bloom- Richardson) ..</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO III. Hoja de recogida de datos .....</b>	<b>105</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

### *Introducción:*

<b>Tabla 1.</b> Ensayos clínicos publicados sobre cribado .....	8
<b>Tabla 2.</b> Encuesta sobre programas de cribado de cáncer de mama de las comunidades autónomas. Año 2007 .....	12
<b>Tabla 3.</b> Indicadores del programa “Europa contra el cáncer” .....	17
<b>Tabla 4.</b> Clasificación anatomopatológica del cáncer de mama.....	25

### *Materiales y Métodos:*

<b>Tabla 1.</b> Descripción de las variables clínicas .....	47
<b>Tabla 2.</b> Descripción de las variables anatomopatológicas .....	48
<b>Tabla 3.</b> Descripción de las variables moleculares determinadas mediante inmunohistoquímica .....	49
<b>Tabla 4.</b> Inmunohistoquímica. Anticuerpos empleados .....	52
<b>Tabla 5.</b> Descripción de las variables de tratamiento .....	53

### *Resultados:*

<b>Tabla 1.</b> Distribución porcentual de los factores de riesgo para cáncer de mama las pacientes incluidas en el estudio .....	47
<b>Tabla 2.</b> Asociación entre los factores de riesgo para cáncer de mama analizados en la serie y el tipo de diagnóstico.....	48
<b>Tabla 3.</b> Distribución porcentual de los factores histológicos de los cánceres de mama de las pacientes incluidas en el estudio.....	64
<b>Tabla 4.</b> Asociación entre los factores histológicos analizados en la serie y el tipo de diagnóstico .....	65
<b>Tabla 5.</b> Distribución porcentual de los factores moleculares de los cánceres de mama de las pacientes incluidas en el estudio.....	68

<b>Tabla 6.</b> Asociación entre los factores moleculares analizados en la serie y el tipo de diagnóstico.....	69
<b>Tabla 7.</b> Distribución porcentual de los tratamientos administrados a las pacientes incluidas en el estudio.....	70
<b>Tabla 8.</b> Asociación entre los tratamientos administrados y el tipo de diagnóstico.....	73
<b>Tabla 9.</b> Quimioterapia adyuvante. Esquemas .....	77
<b>Tabla 10.</b> Hormonoterapia adyuvante .....	77



## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. Importancia del problema

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud en los países de nuestro entorno, tanto por su elevada incidencia y mortalidad como por sus repercusiones físicas, psicológicas y económicas en la población.

#### I.1.1. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama

La tasa de incidencia anual de cáncer de mama varía según los países, siendo más alta en Norteamérica y los países del norte de Europa<sup>1</sup>. España ocupa un lugar intermedio - bajo en incidencia de cáncer de mama, aunque los datos proporcionados por los registros de tipo poblacional estiman un aumento progresivo para los próximos años. La tasa estandarizada a la población mundial estimada para España en el año 2002 fue de 51 casos/100.000 habitantes año<sup>2</sup>.

En la Comunidad Valenciana (CV) las tasas de incidencia han aumentado en las últimas décadas como en el resto del estado español. En el año 2005 se diagnosticaron 2.396 casos nuevos, con una tasa bruta de 101.5 por 100.000 mujeres y tasa ajustada a la población mundial de 65.1 por 100.000<sup>3</sup>.

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama en España se triplicaron entre 1950 y 1990, se estabilizaron entre 1990-1995 y comienzan a descender desde entonces. En 2006, con 5939 defunciones, (tasa cruda de 26.73 y estandarizada a la población mundial de 13.1 por 100.000 mujeres) fue la primera causa de años potenciales de vida perdidos en la mujer (23.7%)<sup>4</sup>.

Los datos de mortalidad en la Comunidad Valenciana indican que en el 2004 murieron 601 mujeres por cáncer de mama (tasa cruda de 26.2 por 100.000

mujeres), lo que representó 17 % de las muertes tumorales en la mujer. Tal y como ocurre en España la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en la CV en los últimos diez años es significativamente descendente<sup>5</sup>.

### **I.1.2. Efecto del diagnóstico precoz y el tratamiento adyuvante en la mortalidad por cáncer de mama**

La reducción de la mortalidad observada en los últimos años en España, EEUU y algunos países europeos debería explicarse por el diagnóstico precoz a través del cribado mamográfico y los avances en el tratamiento. El cribado puede reducir la tasa de muertes por cáncer de mama sólo si va seguido de un tratamiento adecuado.

Las estimaciones realizadas en relación a la esperada reducción de la mortalidad por cáncer de mama desde la implantación de programas de cribado, ponen de manifiesto la dificultad para separar la magnitud del beneficio atribuible al cribado de la que es atribuible a la mejora de los tratamientos.

En 2005, *Berry y cols*<sup>6</sup> publicaron los resultados de un estudio donde se desarrollaban 7 modelos estadísticos para estimar la contribución relativa de la mamografía y el tratamiento para reducir la mortalidad por cáncer de mama en Estados Unidos. El porcentaje de beneficio atribuido a la mamografía varió del 28% al 65% (mediana 46%) y el del tratamiento varió entre el 35% y 72% (mediana 54%).

### **I.1.3. El cribado mamográfico como factor independiente para la supervivencia en el cáncer de mama**

Los datos de trabajos recientes han demostrado que la detección mediante el cribado mamográfico de un cáncer de mama es un factor pronóstico independiente en estas pacientes asociándose con una supervivencia libre de enfermedad mejor<sup>7,8,9,10,11</sup>.

Las evidencias publicadas sobre las características de los cánceres de mama diagnosticados en el ámbito de un programa poblacional de cribado en España y en la Comunidad Valenciana son escasas, por lo que creemos de interés plantear este estudio sobre las diferencias detectadas entre los cánceres de mama diagnosticados en un programa de cribado y los que se detectan clínicamente.

## **I.2. Diagnóstico precoz del cáncer de mama**

El cáncer de mama tiene una etiología multifactorial sin que en la actualidad se conozca una causa específica. Los estudios realizados han descrito factores que incrementan el riesgo de aparición del cáncer como son factores hormonales relacionados con la persistencia de los estrógenos, el estilo de vida en relación con la obesidad, consumo de tabaco y alcohol y los factores genéticos en relación a la historia familiar de cáncer. Actualmente las posibilidades de intervención sobre los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama son escasas, por lo que la única actividad preventiva posible es la detección precoz de la enfermedad.

### **I.2.1. El diagnóstico precoz**

El diagnóstico precoz es más que la práctica de una prueba diagnóstica para detectar un cáncer en una etapa inicial. Las técnicas de cribado se realizan en individuos asintomáticos para detectar el cáncer si existe y diagnosticarlo posteriormente. Para que el cribado sea beneficioso debe detectar la enfermedad precozmente para poder realizar un tratamiento eficaz y por supuesto, su beneficio debe superar los prejuicios del mismo<sup>12</sup>.

La detección precoz de un cáncer aparentemente localizado no confiere en si misma un beneficio. El principal objetivo de la detección precoz es reducir la morbilidad y mortalidad por un determinado cáncer entre las personas exploradas.

#### ***I.2.1.1. Sesgos potenciales del cribado***

Paradójicamente, aunque el tratamiento de un cáncer no sea efectivo, el diagnóstico precoz incrementará aparentemente la supervivencia del paciente. Este hecho se puede explicar a partir de tres tipos de sesgos.

##### **I.2.1.1.1. Sesgo de selección.**

Se debe a que las personas que participan en programas de cribado y sobre todo en actividades preventivas voluntarias, suelen tener mayor cuidado de su propia salud que las no participantes, lo que puede explicar una mortalidad menor en este grupo<sup>13</sup>.

I.2.1.1.2. Sesgo del tiempo de adelanto diagnóstico (*lead time bias*).

Se refiere al tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico realizado mediante la prueba de cribado y el momento en que se hubiera realizado el diagnóstico clínico habitual. Este sesgo se produce cuando se dispone de una prueba de cribado que permite detectar un caso antes que con el diagnóstico clínico, pero el tratamiento no mejora el pronóstico y el paciente muere en el mismo momento en que lo hubiera hecho en el caso de haber sido diagnosticado clínicamente. En esta situación aparentemente el paciente ha sobrevivido más, aunque en realidad el cribado no ha aumentado la supervivencia ni mejorado el pronóstico sino que el paciente ha sido simplemente diagnosticado cierto tiempo antes y ha conocido su enfermedad durante más tiempo<sup>13</sup>.

I.2.1.1.3. Sesgo de duración de la enfermedad (*length bias*).

Se presenta cuando en el cribado se presentan los tumores de crecimiento más lento, es decir, es más probable encontrar en el cribado pacientes con tumores de crecimiento lento y fases preclínicas de mayor duración. Por tanto, los pacientes diagnosticados en el cribado también tendrán mayor supervivencia, mientras que los tumores con crecimiento más rápido y fases preclínicas más breves tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados clínicamente entre cribado y cribado, formando el grupo de los denominados cánceres de intervalo.

La forma extrema del sesgo de duración de la enfermedad es el sobrediagnóstico<sup>13</sup>. Hay determinados tumores que no se diagnostican por su crecimiento muy lento, que clínicamente no se detectarían y que no serían causa de muerte. La detección de más tumores refleja el descubrimiento de un número de tumores menos agresivos. Al mismo tiempo, el mejor conocimiento de la biología tumoral del cáncer de mama indica que hay una variabilidad significativa en el comportamiento biológico de los tumores y por tanto en su significado clínico.

El estudio mediante ensayos aleatorizados controlados y utilizando variables de resultados adecuadas permite obtener una estimación del efecto del programa de cribado que limita hasta donde es posible, el efecto de estos sesgos.

Una necesidad importante en el área de la oncología es desarrollar la capacidad de predecir mejor el comportamiento biológico de los cánceres más allá del grado histológico<sup>12</sup>.

## I.2.2. Tipos de cribado y metodología

### I.2.2.1. Cribado poblacional (*screening*)

Se dirige a la población general asintomática citada a partir del censo a la que se somete a unas pruebas sistemáticas concretas que deben ser sencillas, baratas e inocuas. Las pruebas se repiten periódicamente y clasifican en posibles o no posibles enfermos. Las personas con pruebas anormales son objeto de estudios complementarios con el fin de confirmar o excluir el tumor y si procede, efectuar un tratamiento. Se trata generalmente de Programas de Salud Institucionales cuyo objetivo principal es el descenso de la mortalidad por el tumor en el grupo estudiado y que deben reunir una serie de requisitos para ser considerados como tales<sup>15</sup>.

Los requisitos que debe cumplir un problema de salud para poder realizarse programas de cribado poblacional serían<sup>12</sup>:

- Por parte del tumor. Debe constituir un importante problema de salud pública, causa importante de morbilidad y mortalidad y ser sentido así por la población. El conocimiento de su biología debe permitir el diagnóstico en una fase preclínica o asintomática (*sojourn time*) cuando los tratamientos son menos agresivos y más efectivos, mejorando el pronóstico de la enfermedad respecto a su diagnóstico en una fase sintomática.
- En cuanto a las pruebas a efectuar, deben ser sencillas, seguras, reproducibles y válidas con una adecuada sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Deben ser aceptadas por la población y por los profesionales sanitarios que las apliquen, valorando riesgos, molestias y costes.
- Respecto a los programas. Deben haber demostrado su efectividad, medida en descenso de la mortalidad, acceder a toda la población a la que van dirigidos y garantizar la derivación de las personas con pruebas anormales a los sistemas de confirmación diagnóstica y tratamiento. Las limitaciones de recursos obligan a establecer prioridades entre los programas sanitarios, lo que conlleva una evaluación continua de sus resultados.

### ***1.2.2.2. Diagnóstico a demanda o búsqueda de casos***

Hace referencia a la población que acude voluntariamente a efectuarse unas pruebas. Se busca un beneficio particular de las personas estudiadas mediante un adelanto diagnóstico de su tumor. La iniciativa de estos programas puede ser muy variada (privada, Asociaciones contra el Cáncer, Mutuas, etc.) y la metodología de estudio difiere bastante de la de los Programas poblacionales. No está garantizada la repetición sistemática de los estudios ni la derivación de los casos sospechosos<sup>15</sup>.

### **1.2.3. El cribado del cáncer de mama**

El cáncer de mama reúne todos los requisitos exigibles para ser objeto de un programa de cribado de carácter poblacional<sup>15</sup> porque:

- Constituye un importante problema sanitario, con tasas altas de incidencia y mortalidad.
- El conocimiento de su historia natural permite diferenciar una fase preclínica, detectable mediante mamografía, adelantando de 2 a 4 años el diagnóstico clínico.
- El tratamiento en la fase precoz permite la conservación de la mama en más de la mitad de los casos y proporciona tasas de supervivencia elevadas, de un 87% cuando no hay afectación ganglionar y de un 47% cuando los ganglios están afectados.

Las modalidades de cribado de cáncer de mama que se han estudiado incluyen la autoexploración mamaria, la exploración mamaria por un profesional de la salud y la mamografía. En la actualidad se está investigando el uso de la resonancia nuclear magnética.

La mamografía se ha acreditado como la prueba de cribado más efectiva, permitiendo el diagnóstico de lesiones neoplásicas mucho más pequeñas y con menor afectación ganglionar que mediante el diagnóstico clínico habitual. Tiene escasa morbilidad y buena tolerancia. El examen físico aporta poco a la mamografía, por lo que su práctica sistemática se ha eliminado en la mayoría de los programas.

Los numerosos estudios piloto y ensayos aleatorizados que posteriormente analizaremos con detalle, desarrollados en América y en Europa desde hace más

de tres decenios, han demostrado la posibilidad de reducir la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres estudiadas en alrededor de un 30% con respecto a las no estudiadas. Estos resultados son muy claros en mujeres de más de 50 años y con una participación de más del 60%, existiendo todavía controversia sobre los beneficios en menores de 50 años y sobre diversos aspectos metodológicos.

La limitación de recursos incluye estos programas dentro de las prioridades sanitarias de los diversos países y obliga a una continua evaluación de su metodología y resultados.

### ***1.2.3.1. Mamografía y mortalidad por cáncer de mama: ensayos aleatorizados***

El cribado poblacional del cáncer de mama mediante mamografía asociada o no a examen físico, se inició en la década de los 70 en EEUU y Canadá, pasando luego a diversos países del Norte de Europa. Los resultados de estos estudios y de algunas revisiones sistemáticas de los mismos demuestran la eficacia de la mamografía como método de detección precoz para reducir la mortalidad por cáncer de mama en determinados grupos de edad<sup>14,15,16</sup>.

En 2000, *Gotzsche y Olsen* publicaron un metaanálisis<sup>17</sup>, que se actualiza en 2001 por los mismos autores<sup>18</sup> y que cuestiona la eficacia del cribado mamográfico.

En posteriores revisiones sistemáticas de los estudios suecos se demostró que la mamografía sería capaz de reducir la mortalidad por cáncer de mama en alrededor de un 21% (RR: 0.79, IC 95% 0.70-0.89) en las mujeres de 40 a 74 años y en un 25% (RR: 0.75; IC 95% 0.67-0.85) en las mujeres de 50 a 69 años<sup>19,20</sup>. Aunque dentro del grupo de edad entre 50 y 69 años, se ha estimado que la reducción de la mortalidad por cáncer de mama es menor en las mujeres de 50 a 59 años y especialmente entre las de 50 y 55 años respecto a las mujeres de entre 60 y 69 años. Estas diferencias podrían atribuirse a las diferencias en la medida de los tumores diagnosticados y a la diferente densidad mamográfica en este grupo de edad<sup>19,21</sup>.

El uso de la mamografía en mujeres en la década de los 40 y en mujeres mayores de 69 años sigue generando controversia ya que la evidencia generada por los estudios no es concluyente. Los resultados de los estudios se muestran en la **tabla I.1.**<sup>22, 23,24,25,26</sup>

<b>Tabla I.1. Ensayos clínicos publicados sobre cribado de cáncer de mama</b>					
<b>Ensayo y técnica</b>	<b>Años de seguimiento</b>	<b>Edades incluidas</b>	<b>Mujeres de 40-49 años RR (IC 95%)</b>	<b>Mujeres de 40-74 años RR (IC 95%)</b>	<b>Mujeres de 50-69 años RR (IC 95%)</b>
<b>Mamografía</b>					
<i>Stockholm</i>	14.9	40-65	1.01 (0.51-2.02)	0.90 (0.63-1.28)	0.65 (0.40-1.08)
<i>Göteborg</i>	13.3	40-59	0.56 (0.32-0.98)	0.78 (0.57-1.07)	0.91 (0.53-1.55)
<i>Malmö</i>	19.2	45-70	0.51 (0.22-1.17)	0.81 (0.66-1.00)	0.86 (0.64-1.16)
<i>Kopparberg</i>	20	40-74	0.67 (0.37-1.22)	0.59 (0.47-0.75)	0.67 (0.50-0.90)
<i>Ostergötland</i>	17.4	40-74	1.02 (0.59-1.77)	0.89 (0.72-1.09)	0.75 (0.57-0.99)
<b>Estudios suecos<sup>1</sup></b>			<b>0.80 (0.63-1.01)</b>	<b>0.79 (0.70-0.90)</b>	<b>0.75 (0.67-0.85)</b>
<b>Mamografía- EF</b>					
<i>Canada 1</i>	13	40-49	1.14 (0.83-1.56)		
<i>Canada 2</i>	13	50-59			1.02 (0.78-1.33)
<i>HIP (New York)</i>	18	40-64	0.77 (0.53-1.11)	0.78 (0.61-1.00)	0.68 (0.49-0.96)
<i>Edinburg</i>	12.6	45-64	0.81 (0.54-1.20)	0.78 (0.62-0.97)	0.85 (0.63-1.14)
<b>Todos<sup>2</sup></b>		<b>40-74</b>	<b>0.85 (0.73-0.99)<sup>3</sup></b>		<b>0.78 (0.70-0.87)</b>

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza ; EF:exploración física

<sup>1</sup> Evaluation model. Nyström L et al. The Lancet, 2002.

<sup>2</sup> Humprehey LL, 2002

<sup>3</sup> No se incluye el ensayo de Edimburgo



### *I.2.3.2. Riesgos asociados al cribado mamográfico.*

#### *I.2.3.2.1. Falsos positivos.*

De las mamografías anormales sólo se encuentra un cáncer de mama en un 3% de ellas. Los falsos positivos aumentan la ansiedad de las pacientes lo que produce un aumento en los procedimientos pero por otra parte, estos falsos positivos aumentan la adherencia de las mujeres a los programas de cribado.

El riesgo de falsos positivos en las mamografías está relacionado con diferentes factores como son : edad joven, número de biopsias mamarias, historia familiar de cáncer de mama, uso de estrógenos, intervalo más largo entre los estudios, ausencia de comparación con mamografías previas, la tendencia del radiólogo de interpretar un resultado anormal y las mamas densas mamográficamente.

#### *I.2.3.2.2. Sobrediagnóstico.*

Este término hace referencia a la detección de tumores de crecimiento lento que cumplen criterios histológicos de cáncer pero que nunca serán clínicamente significativos ni causantes de muertes<sup>12</sup>

#### *I.2.3.2.3. Radiación.*

Los riesgos asociados a la radiación son pequeños. Se estima que de 10.000 pacientes que se han hecho una mamografía anual durante 10 años, 1 desarrollará cáncer de mama por la radiación recibida.

#### *I.2.3.2.4. Dolor secundario a la mamografía.*

Disminuye con exploraciones subsiguientes.

#### *I.2.3.2.5. Falsos negativos.*

Son más frecuentes en mujeres jóvenes con mamas densas.

#### I.2.4. Programas de cribado en España

Desde principios de los años 90, el cribado poblacional del cáncer de mama mediante mamografía se ha ido extendiendo por los diferentes países europeos. Algunos de los programas europeos, entre los que se incluían el de la Comunidad Navarra, Galicia y Comunidad Valenciana, formaron una red de programas (European Breast Cancer Network) que atendían a las recomendaciones y guías de calidad publicadas por la Unión Europea en 1991.

Actualmente todas las Comunidades Autónomas españolas poseen programas de cribado poblacional de cáncer de mama<sup>27</sup>. En 1991, la Unión Europea dió sus recomendaciones relacionadas con el cribado mamográfico, publicó una serie de guías de calidad y estableció una red de Programas europeos (*European Breast Cancer Network*). Posteriormente, y a raíz de unas recomendaciones ministeriales, se pusieron en marcha programas similares en todas las Comunidades Autónomas españolas. Actualmente, todas las comunidades autónomas ofertan este tipo de programas.

En la **tabla I.2** se detallan las fechas de inicio, características y cobertura de cada uno de los programas españoles.

Tabla I.2. Encuesta sobre programas de cribado de cáncer de mama de las comunidades autónomas.						
Año 2007						
Comunidades Autónomas	Año de inicio del programa	Grupo de edad diana	Mujeres de ese grupo de edad	%	Población cubierta a 31/12/05	
					Número	%
Andalucía	1995	50-69	821.463	16,6	821.463	100,0
Aragón	1997	50-64	116.995	2	116.995	100,0
Asturias	1991	50-69	135.689	2,7	135.689	100,0
Baleares (Mallorca e Ibiza-Formentera)	1998	50-66	90.782	2	82.644	91,0
Canarias	1998	50-69	173.808	3,5	173.808	100,0
Cantabria	1997	50-69	68.375	1	68.375	100,0
Castilla-La Mancha	1992	45-69	271.363	5,5	271.363	100,0
Castilla y León	1992	45-69	361.794	7	361.794	100,0
Cataluña	1992	50-69	689.996	13,9	689.996	100,0
Ceuta	2001	45-69	8.757	0	4.223	48,2
Comunidad Valenciana	1992	45-69	595.531	12,0	595.531	100,0
Extremadura (*)	1998	50-69	108.347	2	108.347	100,0
Galicia	1992	50-67	307.234	6,2	307.234	100,0
La Rioja	1993	45-67	41.207	1	41.207	100,0
Madrid	1999	50-69	704.646	14,2	704.646	100,0
Murcia	1995	50-69	132.697	3	132.697	100,0
Navarra	1990	45-69	89.276	1,8	89.276	100,0
País Vasco	1995	50-66	235.770	5	235.770	100,0

## **I.2.5. Programa de cribado de la Comunidad Valenciana**

El Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PDPCM) de la Comunidad Valenciana se puso en funcionamiento en el año 1992 dirigido a mujeres asintomáticas entre 45 y 65 años. Desde 2001, y de forma progresiva, se ha ido aumentando la franja de edad hasta los 69 años para ajustarse a los estándares de la Red Europea de Cáncer de Mama<sup>28</sup>.

### *I.2.5.1. Características del programa*

El Programa de Prevención del Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana comenzó a implantarse en 1992 con una cobertura del 14%, incorporando progresivamente nuevas unidades y alcanzando en 2001 el 100% de la población diana<sup>28</sup>.

#### **I.2.5.1.1. Objetivos**

##### **I.2.5.1.1.a. Objetivo general**

El objetivo general de este programa es obtener una reducción del 30% en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres sometidas a cribado, mediante el acceso de las mujeres entre 45 y 65 años a examen de sus mamas (mamografía y exploración física selectiva) cada dos años y en caso de que se sospeche un cáncer, a confirmación diagnóstica y tratamiento en atención especializada.

##### **I.2.5.1.1.a. Objetivos específicos**

Lograr una participación en el programa por parte de las mujeres citadas de al menos un 70%, según las características de cada una de las áreas de salud a estudio.

En estudios sucesivos, lograr que exista una continuidad de al menos el 75%, del primer estudio al segundo.

Asegurar un nivel de calidad adecuado en características técnicas de las mamografías, tasas de detección de cáncer, relación de

biopsias malignas/benignas, tamaño y afectación ganglionar de las lesiones detectadas.

Garantizar la coordinación adecuada entre los servicios diagnósticos, analíticos, clínicos, quirúrgicos, etc, para asegurar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento correctos de los casos detectados en el menor intervalo de tiempo.

Desarrollar estudios epidemiológicos acerca de factores de riesgo, para evaluar la metodología del estudio, etc.

#### I.2.5.1.2. Metodología

##### I.2.5.1.a. Población diana

De acuerdo con las recomendaciones de diferentes grupos de expertos y la experiencia de otros programas españoles se consideró adecuado estudiar las mujeres entre 45 y 69 años. Con esta elección la población diana total son 476.964 mujeres.

##### I.2.5.1.b. Citación

La citación es de base poblacional.

##### I.2.5.1.c. Recitaciones

En caso de que no acuda a la primera citación, se le volverá a citar para otro día y hora al finalizar el estudio de la zona.

##### I.2.5.1.d. Estudios

En el programa de la Comunidad Valenciana se realizan las siguientes pruebas:

- Mamografía bilateral, en doble proyección (craneo-caudal y oblicua medio lateral) en la primera vuelta, y proyección única (oblicua mediolateral) en vueltas sucesivas.

Se realiza una primera lectura por el médico o radiólogo de la unidad y una segunda lectura por otro radiólogo de forma independiente, en caso de desacuerdo se realiza una lectura conjunta.

- Exploración clínica. Se realizará cuando la mujer refiera alguna sintomatología, o tiene antecedentes familiares de cáncer de mama, o por los hallazgos radiológicos.

Ante sospecha de patología las mujeres serán estudiadas según el protocolo diagnóstico del centro.

#### I.2.5.1.e. Intervalo entre los estudios

En este programa se propone un intervalo entre estudios de dos años.

#### I.2.5.1.3. Resultados

Las unidades del Programa de la Comunidad Valenciana disponen de un soporte informático compuesto por bases de datos relacionales, que proporciona sistemas de control sobre la integridad de la información y garantizan la calidad.

Aunque el objetivo final es el descenso de la mortalidad por cáncer de mama en la población estudiada, el programa de la CV ha adoptado los objetivos intermedios que coinciden mayoritariamente con las Guías Europeas de Garantía de Calidad del Screening de Cáncer de Mama (**tabla I.3**).

Los resultados se presentan de acuerdo a la siguiente metodología:

- Tipo de visita por el que la mujer acude a la unidad:
  - *Cribado inicial.*

Se trata de mujeres que no han sido exploradas previamente por el programa y que acuden por primera vez al mismo.

Dentro del cribado inicial existen dos situaciones:

Mujeres que acuden por primera vez a la unidad tras recibir la primera invitación.

Mujeres que acuden por primera vez a la unidad aunque hayan sido invitadas a participar en una o más vueltas anteriores.

- *Cribado sucesivo.*

Incluye a las mujeres que han sido exploradas con anterioridad por el programa. Llamando *sucesivo regular* a la participación de mujeres que ya fueron exploradas en la vuelta anterior y *sucesivo irregular* a las que han acudido al programa en algún momento pero no en la vuelta anterior.

- Edad.

- Ambito geográfico.

Los **resultados globales del PDPCM** de la CV en el año 2006 se detallan a continuación<sup>29</sup>:

El programa citó durante este año a 311.262 mujeres, de ellas acudieron a la citación 219.936, lo que supone una tasa de participación global de 70.66%.

Las mujeres que asistieron al cribado sucesivo de forma regular fueron el 90.7%, cuando se incorporan mujeres nuevas (45 años) la tasa desciende a 65.4%.

La tasa global de valoración adicional, entendida como el conjunto de otras pruebas necesarias para concretar el diagnóstico tras la mamografía, fue del 7%. La valoración adicional agrupa las proyecciones adicionales para las que se obtienen una tasa de 4.3% y/o el seguimiento en el hospital de 3.6%. estas tasas son mayores en el cribado inicial (14.4% y 6.3% respectivamente).

Al observar los resultados diferenciados por cribado inicial y cribado sucesivo, se comprueba que tanto la valoración adicional como el seguimiento en el hospital son mayores en el cribado inicial (14.4% y 6.3% respectivamente) , donde se concentran las mujeres más jóvenes que tienen mamas más densas y ausencia de estudios previos que sirvan de referencia. Para el cribado sucesivo estos indicadores son más bajos (3.9% y 2.4% respectivamente).

Durante el año 2006 se detectaron 714 cánceres de mama, lo que supone una tasa de detección de 3.3 por 1.000 mujeres cribadas.

La precocidad diagnóstica fue valorada por los indicadores de tasas de carcinoma in situ, cánceres invasivos menores o iguales a 1 cm, la proporción de tumores sin afectación ganglionar y la proporción de tumores en estadio 0 y I.

La proporción de tumores in situ y tumores menores de 1 cm obtienen valores de 15.8% y 28.1% respectivamente. La proporción de tumores sin afectación ganglionar es del 68% y de tumores en estadio 0 y I de 61.3%.

Al comparar la distribución del tamaño en función del tipo de visita, en el cribado sucesivo, se observa, como era de esperar, que los tumores detectados en el cribado sucesivo tienen un tamaño menor que en el cribado inicial.



<b>Tabla I.3. Indicadores del programa “Europa contra el Cáncer”.<sup>30</sup></b>		
<i>Indicadores</i>	<i>Objetivo aceptable</i>	<i>Objetivo deseable</i>
<b>Tasa de participación</b>	<70%	>75%
<b>Tasa de rellamadas*:</b>		
Cribado inicial	<7%	<5%
Cribados sucesivos regular	<5%	<3%
<b>Tasa de proyecciones adicionales</b>	<5%	<1%
<b>Razón de biopsias quirúrgicas benignas/malignas</b>	<=1:1	-
<b>Tasa de detección de cánceres (x 1.000):</b>		
Cribado inicial	> 3 x tasa de incidencia	> 3 x tasa de incidencia
Cribados sucesivos regular	1.5 x tasa de incidencia	1.5 x tasa de incidencia
<b>Porcentaje de cánceres invasivos &lt; = 1 cm:</b>		
Cribado inicial	>=20%	>=25%
Cribados sucesivos regular	>=25%	>=30%
<b>Porcentaje de cánceres invasivos de c. detectados</b>	90%	80-90%
<b>Ausencia de afectación ganglionar de c. detectados:</b>		
Cribado inicial	70%	>70%
Cribados sucesivos regular	75%	>75%

\*Incluye mujeres con proyecciones adicionales y a seguir estudio en hospital

## **I.3. El cáncer de mama**

### **I.3.1. Factores de riesgo**

Se han identificado numerosos factores de riesgo asociados al cáncer de mama. La mayoría de los ellos se relacionan con los antecedentes reproductivos que modulan la exposición hormonal durante la vida.

#### *I.3.1.1. Factores no genéticos*

##### **I.3.1.1.1. Edad**

El cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad como ocurre con todos los carcinomas. Sin embargo, la pendiente de crecimiento se ralentiza tras la menopausia, con la caída de los estrógenos circulantes<sup>31,32,33</sup>.

##### **I.3.1.1.2. Factores reproductivos**

La menarquia temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo son los principales factores reproductivos.

##### **I.3.1.1.2.a. Edad de la menarquia.**

La menarquia temprana se asocia con un riesgo aumentado de cáncer de mama tanto en la premenopausia como en la postmenopausia<sup>34</sup>.

#### I.3.1.1.2.b. Embarazos y edad del primer embarazo

El embarazo tiene un doble efecto a corto y largo plazo, ya que se asocia con un incremento en el riesgo inicial, ligado al aumento de hormonas circulantes, pero constituye un factor de protección a largo plazo, debido a la maduración del tejido mamario, que se traduce en una menor tasa de proliferación<sup>33</sup>.

#### I.3.1.1.2.c. Número y espacio entre nacimientos

La paridad es un factor protector, siendo este efecto más pronunciado entre las mujeres con menor tiempo transcurrido entre un nacimiento y otro<sup>31</sup>.

#### I.3.1.1.2.d. Lactancia

La lactancia materna prolongada constituye otro factor de protección<sup>31</sup>, tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas<sup>32</sup>.

#### I.3.1.1.2.e. Edad de la menopausia

Cada año de retraso en la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 3%<sup>34</sup>.

#### I.3.1.1.2.f. Ooforectomía

La ooforectomía temprana también reduce el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres a las que se les practica una ooforectomía bilateral antes de los 45 años tienen la mitad de riesgo de padecer un cáncer de mama que las que tienen una menopausia natural a partir de los 50 años<sup>34</sup>.

### I.3.1.1.3. Factores hormonales

#### I.3.1.1.3.a. Uso de anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales suponen un moderado incremento de riesgo que se atenúa al interrumpir su uso, hasta desaparecer trascurridos 10 años<sup>31</sup>. Dado que las principales usuarias de anticonceptivos orales son mujeres jóvenes, con una incidencia basal de cáncer de mama todavía baja, el efecto global de los anticonceptivos es pequeño.

#### I.3.1.1.3.b. Uso de terapia hormonal sustitutiva

La terapia hormonal sustitutiva aumenta el riesgo en las mujeres tratadas. Los estudios observacionales demuestran que la terapia con estrógenos incrementa el riesgo de cáncer de mama; este efecto desaparece tras abandonar su uso<sup>31,32,35,36</sup>. El riesgo es mayor en usuarias de estrógenos en combinación con progesterona<sup>36</sup>. Los estudios de intervención confirman estos resultados<sup>36</sup>. *Hofvind y cols*<sup>37</sup> analizan el riesgo de cáncer de mama detectado en el screening mamográfico y en el intervalo del mismo en relación con la terapia hormonal sustitutiva, analizan 296.651 mujeres entre 50 y 69 años de edad que participan en el programa de detección precoz de Noruega. Tras un seguimiento de 3.8 años, se detectaron 1.512 cánceres invasivos, de los cuales 814 fueron de intervalo. La toma de terapia hormonal sustitutiva aumentaba el riesgo de cáncer en un 58% cuando se comparaba con las que nunca habían tomado tratamiento, probablemente porque la terapia hormonal sustitutiva disminuye la sensibilidad de la mamografía.

#### I.3.1.1.3.c. Niveles hormonales

Aunque los estudios sobre niveles hormonales en sangre y/o orina han obtenido resultados inconsistentes, el análisis combinado de varios estudios prospectivos demuestra que niveles elevados de estrógenos y de testosterona se asocian a un mayor riesgo<sup>36,38</sup>. Más de la mitad de los tumores mamarios tienen receptores para la prolactina, por lo que la concentración de esta hormona podría modular el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un gran estudio prospectivo apoyan esta asociación<sup>31</sup>.

#### I.3.1.1.4. Factores nutricionales y de estilo de vida

Los factores nutricionales se consideran determinantes en la etiología del cáncer de mama debido a la gran variabilidad en la incidencia entre los diferentes países y al aumento de las tasas de cáncer de mama entre los inmigrantes desde países con baja tasa a países con alta tasa de incidencia.

##### I.3.1.1.4.a. Factores dietéticos

La dieta supone la exposición a una gran variedad de compuestos cancerígenos y anticancerígenos. Existen datos que sugieren que un alto consumo de grasa puede incrementar el riesgo aunque los estudios epidemiológicos no son concluyentes<sup>31,32,35,39</sup>. Resultados en animales de experimentación señalan que el exceso de riesgo estaría ligado al consumo de grasas poliinsaturadas, mientras que los ácidos grasos omega-3 y el aceite de oliva disminuyen la ocurrencia de tumores mamarios en el laboratorio<sup>31</sup>. El efecto protector del aceite de oliva ha sido corroborado en estudios epidemiológicos de países mediterráneos como Italia, Grecia y España<sup>31,39</sup>.

Se ha propuesto que el consumo de frutas, verduras y alto consumo de fibra podría jugar un papel protector, ya que la fibra inhibe la reabsorción de estrógenos en el tracto digestivo<sup>31</sup>. Algunos estudios de casos y controles corroboran dicho efecto, aunque los estudios prospectivos no han demostrado su papel protector<sup>31,35,40</sup>.

La soja y otros alimentos contienen fitoestrógenos que pueden interferir con la acción y el metabolismo de los estrógenos endógenos<sup>31,41</sup>. Existen distintos mecanismos de acción que harían prever un efecto protector pero estudios experimentales muestran un efecto proliferativo sobre tumores hormonosensibles<sup>41</sup>. Por el momento, los estudios epidemiológicos y experimentales presentan resultados contradictorios y no permiten extraer conclusiones<sup>35,40,41</sup>.

##### I.3.1.1.4.b. Alcohol

El consumo de alcohol aumenta la frecuencia de cáncer de mama<sup>31,32,35,42</sup>. El mecanismo no es del todo conocido. La

evidencia disponible sugiere un efecto carcinogénico directo del acetaldehído, principal metabolito del alcohol, así como un efecto hormonal, ya que el consumo de alcohol aumenta los niveles de estrógenos circulantes<sup>31,42</sup>.

#### I.3.1.1.4. c. Actividad física

El ejercicio físico es un factor protector<sup>31,32,35</sup>. Durante la adolescencia, la actividad física contribuye a reducir el riesgo retrasando la menarquia y modificando el nivel de hormonas biodisponibles<sup>32</sup>. En mujeres adultas, la actividad física actuaría disminuyendo el número de ciclos ovulatorios, los niveles de estrógenos y previniendo la obesidad.

#### I.3.1.1.4.d. Obesidad

En las mujeres postmenopáusicas la principal fuente de estrógenos procede del tejido adiposo, por ello la obesidad es un factor de riesgo<sup>31-35</sup>. Sin embargo, la obesidad en niñas y adolescentes se asocia con una menor incidencia de cáncer de mama premenopáusico, posiblemente relacionada con irregularidades en el ciclo y mayor número de ciclos anovulatorios en las niñas y adolescentes obesas<sup>31</sup>.

#### I.3.1.1.5. Densidad mamaria

Existe una clara asociación entre asociación entre la densidad mamográfica y el riesgo de cáncer de mama<sup>31,32,43</sup>, aunque todavía se desconoce la base biológica de esta asociación.

#### I.3.1.1.6. Enfermedad mamaria benigna

La enfermedad mamaria benigna también aumenta el riesgo de cáncer de mama. El riesgo es mayor para las lesiones proliferativas y aumenta si se asocian a atípias<sup>31,32</sup>.

#### I.3.1.1.7. Factores ambientales

La exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo en los primeros años de vida y en la adolescencia aumenta el riesgo de padecer un cáncer de mama<sup>31,32,44</sup>. Otros factores ambientales como la exposición a campos electromagnéticos o

pesticidas organoclorados también se han relacionado con el aumento del riesgo de cáncer de mama<sup>45</sup>.

### *1.3.1.2. Factores genéticos*

Se estima que el 5-10% de los cánceres de mama son debidos a mutaciones en genes de alta penetrancia, de las cuales el 20-25% ocurren en *BRCA 1* y *2*<sup>31,46</sup>. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida se sitúa en alrededor de un 60% en las portadores de *BRCA 1* del 50% en las de *BRCA 2*<sup>47</sup>. Existen otros genes conocidos de alta penetrancia que incrementan el riesgo de cáncer de mama son *p53*, *PTEN* y *ATM*<sup>31,32</sup>, genes de alta penetrancia intermedia como *SKT11* (Peutz-Jeghers) y *CDH1* y genes de penetrancia intermedia como *BRIP1*, *CHECK2* y *PALB2* donde también se han descrito mutaciones relacionadas con el cáncer de mama.

Puesto que sólo entre un 5 y 10% de los cánceres de mama puede atribuirse a síndromes de predisposición familiar al cáncer que suponen mutaciones de genes únicos con alta penetrancia, probablemente gran parte de la fracción etiológica restante relacionada con una causa genética se deba a polimorfismos de un nucleótido único (SNP) o a una combinación de SNP. Los polimorfismos más investigados incluyen los genes implicados en las rutas de síntesis y metabolismo de los estrógenos, la reparación del ácido dextrirribonucleico (ADN) y las principales rutas metabólicas<sup>31</sup>. Habitualmente el riesgo de cáncer de mama asociado a estos SNP es bajo o moderado<sup>46</sup>. Recientemente se han descrito una amplia colección de polimorfismos en genes de baja penetrancia y elevada incidencia. Estos alelos presentan una elevada incidencia en la población (5-50%) y existe una fuerte evidencia de que actúan como modificadores de riesgo de cáncer de mama<sup>48</sup>.

### I.3.2. Clasificación anatomopatológica

La clasificación histopatológica de los tumores mamarios se basa en la evaluación con microscopía óptica convencional de las muestras. La anatomía patológica ofrece una clasificación diagnóstica y pronóstica para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama. La clasificación más utilizada para los cánceres de mama es la de la Organización Mundial de la Salud, 2ª edición<sup>49</sup> (**tabla I.4**). Este esquema de clasificación se basa en el patrón de crecimiento y las características de las células del tumor invasivo y no implica histogénesis o lugar de origen en la glándula mamaria.

<b>Tabla I. 4: Clasificación anatomopatológica del cáncer de mama</b>
<b>Carcinoma no invasivo.</b> Carcinoma ductal in situ
<b>Carcinoma invasivo</b> Carcinoma ductal invasivo Carcinoma lobular invasivo Carcinoma mucinoso Carcinoma medular Carcinoma papilar Carcinoma tubular Carcinoma adenoide quístico Carcinoma secretor (juvenil) Carcinoma apocrino Carcinoma con metaplasia (carcinoma metaplásico) Carcinoma inflamatorio Otros
<b>Enfermedad de Paget del pezón</b>

El cáncer de mama se divide convencionalmente en dos tipos histológicos: ductal, que supone aproximadamente el 85% de los cánceres de mama y lobulillar que supone el 15% aproximadamente de ellos. Estos dos tipos se subdividen en función de las características microscópicas en invasivos o infiltrantes y no invasivos o in situ<sup>45</sup>.



### *1.3.2.1. Carcinoma no invasivo*

El carcinoma in situ se define por la presencia de células epiteliales malignas en los ductos o lóbulos de los acini que no han invadido la membrana basal. El carcinoma in situ se subdivide en carcinoma ductal in situ (CDIS) y carcinoma lobulillar in situ (CLIS).

El CDIS se detecta generalmente como microcalcificaciones en las mamografías de cribado. En la actualidad, el LCIS no se considera un cáncer sino un marcador de cáncer.

### *1.3.2.2. Carcinoma invasivo*

#### *1.3.2.2.1. Carcinoma ductal*

Es el más frecuente, supone entre el 65 y 80% de todas las neoplasias malignas de la mama. El carcinoma ductal invasivo común se designa como NOS (no otros tipos especificados) para distinguirlo de otros subtipos morfológicos, que suponen alrededor del 10% de los casos y que tienen mejor pronóstico.

Subtipos especiales de carcinoma ductal invasivo:

- Carcinoma mucinoso o coloide. Supone un 2% de los casos, aunque la incidencia es algo más alta en las pacientes ancianas. Suele presentarse como una masa . Tiene buen pronóstico, una tasa baja de afectación ganglionar y una supervivencia elevada tras el tratamiento.
- Carcinoma medular. Supone aproximadamente el 5% de los casos y tiende a presentarse en pacientes más jóvenes. Suele presentarse como una masa circunscrita similar a un fibroadenoma y tiene mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante.
- Carcinoma papilar. Supone del 1 al 2% de los cánceres de mama. Suele presentarse en pacientes ancianas y tiene mejor pronóstico que el carcinoma ductal invasivo.
- Carcinoma tubular. No supone más de un 1 a 2% de los tumores invasivos y es el que mejor se diferencia del carcinoma ductal invasivo. Tienden a ser tumores pequeños,

menores de 1 cm y se asocian con carcinoma intraductal de bajo grado. Tiene un pronóstico favorable.

- Carcinoma inflamatorio. Es una variante agresiva y se caracteriza por la apariencia clínica de inflamación e induración de la piel, afectación difusa de la mama y piel de naranja.

#### I.3.2.2.2. Carcinoma lobulillar.

Supone del 5 al 10% de los carcinomas invasivos. Suele presentarse como masa o densidad asimétrica en la mamografía. El componente infiltrante suele ser difuso y existe mayor riesgo de bilateralidad. Las metástasis ganglionares son difíciles de diagnosticar por el patrón histológico y precisan de inmunohistoquímica con citoqueratinas. Tiene tendencia a invadir la superficie meníngea o peritoneal.

El uso extendido de las mamografías para diagnóstico precoz ha tenido un gran impacto en la naturaleza de los cánceres invasivos que se encuentran en la práctica clínica. La mamografía detecta un mayor porcentaje de cánceres ductales in situ y cánceres invasivos más pequeños y con menos afectación ganglionar. Los tipos especiales de cáncer, especialmente los carcinomas tubulares se observan con más frecuencia en las poblaciones con cribado mamográfico que en los grupos de diagnóstico clínico, particularmente en las rondas prevalentes.

#### *I.3.2.3. Enfermedad de Paget del pezón*

Se caracteriza por la presencia de células de Paget en la epidermis del pezón. En muchos aspectos la enfermedad de Paget es una variante de CDIS. La enfermedad de Paget se asocia con frecuencia con un carcinoma intraductal subyacente. El pronóstico depende de la asociación o no de componente infiltrante.

### I.3.3. Estadificación

La estadificación hace referencia al agrupamiento de pacientes en función de la extensión de su enfermedad. Para la estadificación del cáncer de mama se utiliza la clasificación TNM, descrita según las normas de la Internacional Union Against Cancer (U.I.C.C.) y que contiene tres parámetros que coinciden con los principales factores pronósticos.

T = Extensión del tumor primario

N = Ausencia o presencia de afectación ganglionar axilar

M = Ausencia o presencia de metástasis a distancia

Esta clasificación fue revisada en 2002<sup>50</sup> y se detalla en el *anexo I*.

### I.3.4. Historia natural

El cáncer de mama tiene una larga historia natural todavía no bien conocida. A lo largo de los años se han postulado diversas teorías que intentan explicar como se produce el desarrollo y diseminación de un cáncer de mama.

La mayor parte del siglo XX estuvo dominada por la teoría de Halsted que postulaba que el cáncer de mama se extendía de una forma ordenada. Según Halsted, el tumor se originaba en el epitelio glandular de la mama donde se mantenía localizado durante un tiempo. Después invadía estructuras vecinas, posteriormente los ganglios linfáticos y finalmente el torrente circulatorio produciendo metástasis a distancia. La teoría de Halsted fue la base de los tratamientos locales agresivos.

La teoría del cáncer de mama como enfermedad sistémica desde fases muy precoces, es desarrollada por Fisher<sup>51</sup> en las décadas de los 70 y 80. Fruto de esta teoría son los tratamientos adyuvantes que han conseguido aumentar la supervivencia de las pacientes.

En 1994 Hellman<sup>52</sup>, postulaba que ninguna de las dos teorías explicaba definitivamente la evolución del cáncer de mama. Basándose en los datos que proporcionaban los estudios de cribado definió el cáncer de mama como un proceso heterogéneo con posibilidad de mezcla de las dos teorías anteriores donde existe un aumento de la tendencia a la diseminación en función del tamaño tumoral. Su hipótesis sugiere que la afectación ganglionar es de importancia pronóstica no sólo porque indica una biología tumoral más agresiva, sino porque la enfermedad ganglionar puede ser una fuente de metástasis a distancia.

### **I.3.5. Factores pronóstico y predictivos**

#### *I.3.5.1. Definición*

Un factor pronóstico es cualquier medida disponible en el momento de la cirugía o del diagnóstico que se correlaciona con la evolución de la enfermedad en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico. El factor pronóstico se relaciona con la historia natural de la enfermedad. Los factores pronósticos seleccionan a las pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante.

Un factor predictivo es cualquier medida que predice la respuesta a un tratamiento específico. Los factores predictivos pueden identificar el mejor tratamiento para un paciente concreto

#### *I.3.5.2. Factores pronóstico*

##### **I.3.5.2.1. Factores pronóstico clásicos**

###### **I.3.5.2.1.a. Estado de los ganglios axilares**

La presencia o ausencia de afectación ganglionar axilar es el factor pronóstico aislado más significativo en el cáncer de mama inicial. Existe una relación directa entre el número de ganglios axilares afectados y el riesgo de desarrollar metástasis a distancia. De forma aproximada el intervalo libre de enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar es del 80%, mientras que las pacientes con afectación axilar tienen un riesgo de recaída de alrededor del 63% si no reciben tratamiento adyuvante.

Tradicionalmente el estado de la axila ha sido analizado por disección axilar, con la morbilidad que asocia este procedimiento. Desde hace casi diez años la progresiva introducción de la disección del ganglio centinela (BSGC) ha permitido ahorrar vaciamientos axilares en los casos en que el examen pormenorizado del ganglio centinela no detecta metástasis en el

mismo. Sin embargo, esta técnica ha abierto nuevos interrogantes que hacen referencia al significado de las micrometástasis<sup>53,54</sup>.

#### I.3.5.2. 1.b. Tamaño tumoral

Tras la afectación ganglionar, el tamaño tumoral es el factor pronóstico más relevante. Las pacientes con tumores mayores tienen menor supervivencia<sup>55</sup>.

#### I.3.5.2. 1.c. Tipo histológico

En general, los carcinomas ductales invasivos tienen un pronóstico algo peor que los cánceres lobulillares. Los subtipos tubular, mucinoso y medular tienen mejor pronóstico que el carcinoma ductal invasivo sin especificar<sup>45</sup>.

#### I.3.5.2.1.d. Grado histológico

La estimación del grado histológico es una apreciación subjetiva con diferencias interpersonales en su evaluación. En un intento de disminuir la variabilidad interobservador se han propuesto numerosos sistemas de gradación, siendo el más aceptado el de Scarff-Bloom-Richardson<sup>56</sup> (ver anexo II). El grado histológico tiene significación pronóstica<sup>55</sup>.

#### I.3.5.2.1.e. Invasión linfovascular

La invasión linfovascular es un factor pronóstico independiente tanto en mujeres con afectación ganglionar como sin afectación ganglionar<sup>45</sup>.

#### I.3.5.2.1.f. Edad

Las pacientes menores de 35 años tienen peor pronóstico que las pacientes más mayores. Los cánceres de mama detectados en este grupo de pacientes suelen tener mayor grado histológico, los receptores hormonales negativos y mayor porcentaje de invasión linfovascular que los cánceres de mujeres mayores, aunque no está bien estudiado si estas diferencias patológicas explican el peor pronóstico de las pacientes jóvenes<sup>45</sup>.

#### I.3.5.2.1.g. Índice pronóstico de Nottingham

El índice pronóstico de Nottingham se desarrolló con el objetivo de estimar la probabilidad de morir por cáncer de mama en lesiones invasivas sin metástasis a distancia y se utiliza por los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama en Europa para describir sus resultados<sup>57</sup>. Clasifica los tumores en tres grupos pronósticos a partir del tamaño tumoral, el número de ganglios afectados y el grado histológico, los únicos factores que resultaron significativos en los análisis multivariantes llevados a cabo por sus creadores.

#### I.3.5.2.2. Factores pronóstico moleculares y genéticos.

Los factores pronóstico clásicos no son lo suficientemente precisos para predecir la evolución del cáncer de mama tras la cirugía primaria. La precisión de los factores individuales es limitada y quizá se precisen modelos más complejos que incluyan nuevos factores moleculares o plataformas de expresión génica, para poder mejorar el poder pronóstico de los factores clásicos.

#### I.3.5.2. 2.a. Marcadores de proliferación celular

Los marcadores de proliferación celular son un instrumento útil para estimar el grado de agresividad de un tumor de mama. Se han investigado varios métodos de valoración de la tasa de proliferación celular como factor pronóstico en el cáncer de mama que incluyen el índice de captación de timidina (TLI), la citometría de flujo de ADN, la cuantificación de la fracción de células en fase S, el índice mitótico y técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos presentes durante la proliferación celular (KI-67/MIB-1).

- Ploidía de DNA y fase S.

La ploidía del DNA y el estado de la fracción de la fase S se han correlacionado generalmente con alto grado del tumor, RH negativos y amplificación de ciertos marcadores moleculares que

indican pronóstico desfavorable como los genes HER2 neu y c-myc<sup>58</sup>. Sin embargo, los estudios de significación pronóstica del análisis de la ploídia de ADN y del estado de la fase S han variado enormemente, hallando un significado pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en análisis uni y multivariados mientras que en otros no han observado impacto en la supervivencia<sup>59</sup>

- Índice mitótico

Pocos estudios han demostrado su utilidad en la predicción de un mayor riesgo de recaída o de mortalidad<sup>60</sup>, sin embargo un estudio holandés con más de 2400 enfermas encontró una elevada consistencia del mismo<sup>61</sup>.

- Índice de captación de timidina

Este índice mide las células activas en proliferación en la fase S. Diferentes grupos han observado que los tumores sin afectación ganglionar axilar y una capacidad replicativa baja tienen un mejor pronóstico<sup>62</sup>

- Ki-67 o MIB-1

El marcaje de la proliferación tumoral determinado por la inmunotinción ki-67 se correlaciona con los niveles de la fase calculados con citometría de flujo. La expresión de Ki-67 se ha relacionado con el pronóstico de las pacientes, de tal forma que un valor alto del mismo se asocia con peor pronóstico. Su presencia se asocia con otras variables de mal pronóstico como son el alto grado histológico, la afectación ganglionar o la ausencia de receptores hormonales<sup>60</sup>

En el metaanálisis de *Azambuja y cols*<sup>63</sup> la positividad de ki-67 se asocia con un alto riesgo de recaída y con peor supervivencia en pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama.

Los resultados de un estudio reciente sugieren que Ki-67 pueda ser también un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante<sup>64</sup>.

Casi todos los estudios, en particular los realizados con la fase S, TLI y ki-67, incluyendo un metaanálisis sobre más de 12.000 pacientes, sugieren que los marcadores de proliferación son predictores independientes de la evolución del cáncer de mama operable<sup>65</sup>, aunque los problemas metodológicos en los trabajos analizados en el metaanálisis hacen que no puedan recomendarse como factores pronóstico en la práctica clínica habitual.

#### I.3.5.2.2.b. Factores angiogénicos: DMV (densidad intratumoral de microvasos)

La evaluación cuantitativa de la DMV sigue siendo una de las técnicas más utilizadas para determinar la angiogénesis intratumoral en el cáncer de mama y su valor clínico como factor pronóstico. En 1991-93, Weidner describió por primera vez la DMV utilizando el procesamiento inmunohistoquímico de muestras fijadas de tejido de cáncer de mama y de próstata mediante la tinción de células endoteliales de los vasos sanguíneos en busca de factor VIII. Más tarde para mejorar la DMV cuantitativa, mediante anticuerpos se tiñeron antígenos adicionales de los vasos sanguíneos como CD31, CD34, CD105, y PECAM1.

En el metaanálisis de *Uzzan y cols*<sup>66</sup> donde revisaron todos los artículos disponibles publicados hasta 2004 se encuentra que DMV es un factor pronóstico para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en 22 de los 43 estudios analizados.

#### I.3.5.2.2.c. p-53

P-53 es un estabilizador genómico, inhibidor de la progresión del ciclo celular y facilitador de la muerte celular programada. El significado pronóstico de las mutaciones de p53 se ha visto ensombrecido por la imprecisión de los resultados inmunohistoquímicos frente a los moleculares<sup>67,68</sup>. El metaanálisis de *Paroah y cols*<sup>69</sup> concluyó que el valor pronóstico independiente de p53 debería validarse en un estudio prospectivo.



#### I.3.5.2. 2.d. bcl2

Es un protooncogen que codifica una proteína de 25 kDa que se expresa en algunos tejidos normales y en cánceres. Dicha proteína promueve la supervivencia celular bloqueando la apoptosis. La expresión de bcl-2, se correlaciona con el estado de los receptores hormonales positivos y se ha asociado con un pronóstico favorable en cáncer de mama operable<sup>70</sup>. En una muestra de 930 tumores demostró su valor como factor pronóstico independiente de la supervivencia global<sup>71</sup>, principalmente en los primeros 5 años.

En 2008, *Callagy y cols*<sup>72</sup> publican un metaanálisis que identifica a bcl2 como factor pronóstico cuando se determina por inmunohistoquímica, siendo independiente de la afectación ganglionar axilar, el tamaño del tumor o el grado histológico.

#### I.3.5.2.2.e. Factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Las tasas de expresión de EGFR en el cáncer de mama varían entre el 15 y el 91%. Tanto la supervivencia libre de enfermedad como la global resultaron significativamente más cortas cuando los tumores expresan EGFR en relación con tumores que no lo expresan.

### **I.3.5.3. Factores pronóstico y predictivos**

#### I.3.5.3.1. Receptores hormonales.

Tanto los receptores de estrógeno (RE) como los de progesterona (RP) son factores pronóstico en la evolución inicial del cáncer de mama aunque agotan y pierden su valor pronóstico a largo plazo. Los pacientes con tumores con RE positivos tienen mejor supervivencia en los 5 primeros años aunque esta ventaja desaparece en seguimientos más largos. El estado de los RP añade poca información pronóstica al de los RE.

No existe ninguna duda de que el estado de RE es un potente predictor de respuesta al tamoxifeno y que la respuesta está relacionada con los niveles de RE<sup>73</sup>.

La expresión del RP se ha asociado con una función óptima del RE sin embargo el poder predictivo del RP es controvertido. El metaanálisis de Oxford no encontró valor predictivo en el RP, aunque las determinaciones del mismo no fueron homogéneas. Estudios que analizan los niveles de RE y RP con técnicas apropiadas demuestran que los pacientes con RE positivos y RP negativos obtienen menos beneficio con el tamoxifeno adyuvante que aquellas que tiene ambos receptores positivos<sup>74</sup>. Se postula que los niveles bajos de RP podrían reflejar el aumento de actividad de los receptores IGF-IR, EGFR y HER2 que se encuentran a menudo en estas pacientes. La pérdida adquirida de RP puede ser un indicio de hormonoresistencia a antiestrógenos<sup>73</sup>. La presencia del receptor de progesterona se había asociado con mejor respuesta al tratamiento adyuvante con anastrozol en un análisis retrospectivo que no se confirmó posteriormente<sup>75</sup>. Tampoco se ha confirmado su papel en el tratamiento con letrozol.

#### I.3.5.3.2. Her2/neu.

El protooncogen *cerb2* (HER2/neu) está localizado en 17q21 y codifica una glicoproteína de transmembrana con actividad tirosina kinasa intrínseca, homóloga al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Está amplificado y/o sobreexpresado en el 20-30% de los cánceres de mama. La amplificación se asocia con una peor supervivencia en enfermas con ganglios negativos o positivos que no reciben tratamiento adyuvante<sup>76,77,78</sup>.

La amplificación de HER2 se ha asociado con un índice de respuesta bajo a esquemas de quimioterapia tipo CMF<sup>79</sup> y mayor sensibilidad a antraciclinas<sup>80,81</sup>. Por otra parte, la amplificación de este gen se ha asociado con resistencia al tamoxifeno<sup>82,83</sup>, aunque no todos los estudios han sido concluyentes en este sentido<sup>84,85</sup>.

La amplificación de Her2neu demostrada por FISH y, en menor medida, la sobreexpresión demostrada por métodos de inmunohistoquímica predicen la respuesta al tratamiento con trastuzumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra HER-2<sup>86</sup>.

#### I.3.5.3.3. Activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) y su inhibidor (PAI-1).

Estos 2 marcadores de invasión tienen significado pronóstico y predictivo. Las pacientes con ganglios negativos y bajos niveles de uPA/PAI-1 tienen un pronóstico excelente sin tratamiento adyuvante (supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de más del 90%), sin embargo las mismas pacientes con niveles altos tienen mayor riesgo de recaída<sup>87</sup>. El análisis retrospectivo de 8.377 pacientes de una única institución mostró que los niveles de UPA/PAI-1 eran el factor pronóstico más potente<sup>88</sup> y estos resultados alcanzaban nivel de evidencia I cuando se validaba utilizando los criterios del *Tumor Marker Utility Grading System*<sup>89</sup>. Los niveles altos de uPA o PAI-1 se asociaron con un mayor efecto de la quimioterapia adyuvante CMF en pacientes sin afectación ganglionar<sup>87,90</sup>.

#### I.3.5.3.4. Perfil genético.

La introducción de la tecnología de microarray de DNA ha permitido analizar la expresión génica de forma amplia. Los análisis iniciales plantearon la clasificación de los tumores de mama en cuatro categorías que fueron denominadas: tipo basal que expresa las citoqueratinas 5 y 17, tipo HER2+ que expresa diferentes genes ubicados en el amplicón de her2, incluyendo el gen her2 y el gen codificante del factor de crecimiento, el tipo normal que expresa genes que son propios de las células no epiteliales y el tipo con receptores de estrógeno positivo que fue dividido en dos subgrupos: el luminal A con una elevada expresión de citoqueratina 8 y 18 y el subtipo luminal B con una baja expresión de los genes citados. Estos subtipos se asocian con evoluciones diferentes. El subtipo luminal A es el perfil que tiene un mejor pronóstico en comparación con el resto<sup>91</sup>.

Utilizando análisis de microarrays puede identificarse un perfil genético que proporciona información pronóstica y predictiva en el cáncer de mama.

El *Netherlands Cancer Institute de Amsterdam*<sup>92</sup> definió un clasificador génico (MammaPrint®) consistente en 70 genes relacionados con la regulación de la proliferación, invasión, metástasis, integridad del estroma y angiogénesis. Este perfil predecía la recaída precoz en un grupo de 98 pacientes con cánceres de mama con ganglios negativos menores de 55 años. En un estudio posterior se clasificaron los tumores de 295 pacientes también menores de 55 años con estadios I o II en un subgrupo de mal pronóstico y otro de buen pronóstico según su perfil genético. A 10 años de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fue de 50.6% y 54.6% respectivamente para el grupo de mal pronóstico comparado con 85.2% y 94.5% para el grupo de buen pronóstico. Con un hazard ratio para la recaída a

distancia en el grupo de mal pronóstico comparado con el de buen pronóstico de 5.1 ( $p < 0.001$ ). El análisis multivariante demostró que el perfil génico era el factor pronóstico de evolución independiente más sólido. La validación independiente de este perfil en pacientes con ganglios negativos de centros europeos corrobora su valor pronóstico.

Wang y cols<sup>93</sup>. seleccionaron un conjunto de 76 genes, denominado firma Rotterdam, que fue capaz de predecir la recaída en un pequeño grupo de pacientes de todos los grupos de edad, grado, tamaño tumoral y estado de los RH con ganglios negativos. Este perfil genético fueron validados en otra serie con 171 casos.

Ambos perfiles génicos son buenos predictores del desarrollo de metástasis a distancia en los primeros cinco años pero su valor pronóstico disminuye al aumentar el seguimiento.

El grupo del NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project*)<sup>94</sup> identificó un perfil con 21 genes que eran capaces de predecir la recaída (*recurrence score*) en pacientes sin afectación ganglionar y a la vez era capaz de discriminar aquellas que se beneficiaban de recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia o bien con tamoxifeno.

Uno de los problemas existentes con este tipo de estudios es la ausencia de concordancia de los genes de cada uno de los grupos pronósticos. En tres estudios diferentes sólo hay una concordancia de 2 genes<sup>91</sup>.

Existe otro amplio grupo de clasificaciones supervisadas que parten de una hipótesis biológica en lugar de seleccionar genes por su relación con la supervivencia.

El modelo de respuesta cicatricial define un perfil que separa un grupo de alto y bajo riesgo, apoyando la correlación entre la respuesta cicatricial y la conducta tumoral<sup>95</sup>. El modelo de grado genómico es una plataforma que cuenta con 97 genes expresados diferencialmente entre los cánceres de mama de alto y bajo grado, que están asociados con la progresión del ciclo celular y la proliferación<sup>96</sup>. El perfil de p53 es un modelo que incluye 32 genes que dan una medida más precisa y clínicamente relevante del estado funcional de la ruta molecular de p53, mejorando el valor de la secuenciación de las mutaciones de p53<sup>97</sup>. El perfil de invasividad de 186 genes validado no sólo en neoplasias mamarias tenía una escasa coincidencia con los perfiles anteriores, y su valor pronóstico era notorio en tumores RE positivos y de grado de diferenciación<sup>98</sup>.

Además de su valor pronóstico el perfil genético tiene valor predictivo. Investigadores del *MD Anderson Cancer Center* y de la Universidad de Carolina del Norte<sup>99</sup> analizaron la relación entre el subtipo intrínseco y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel/FAC encontrando la mayor tasa de respuestas en los subtipos basal y HER2+/RE-. *Chang y cols*<sup>100</sup> también identificaron un clasificador de 92 genes que se correlacionaba con la respuesta clínica tras 4 ciclos de docetaxel neoadyuvante administrado a 24 pacientes.

#### I.3.5.3.5. Topoisomerasa 2 alfa

La topoisomerasa 2 alfa es una enzima que juega un papel importante en la duplicación y segregación cromosómicas y se considera la principal diana de varios fármacos, en particular de las antraciclinas. Se ha sugerido que las enfermas con cáncer de mama operable que se benefician de las antraciclinas adyuvantes más que de esquemas tipo CMF son las que tienen una amplificación o delección del gen que codifica esta enzima<sup>101</sup>.

### I.3.6. Tratamiento

#### *I.3.6.1. Locoregional. Cirugía conservadora*

El tratamiento locoregional del carcinoma de mama ha evolucionado en las últimas décadas. Desde 1970 se han publicado 6 estudios aleatorizados que comparan la cirugía conservadora seguida de radioterapia con la mastectomía. Los resultados de estos estudios pusieron de manifiesto que el tratamiento conservador de la mama era tan satisfactorio para pacientes con ganglios negativos como positivos y aunque el control local era algo superior con mastectomía no afectaba a la supervivencia. Dos estudios prospectivos aleatorizados demostraron la validez de la cirugía conservadora seguida de radioterapia sobre la glándula mamaria, en términos de supervivencia en tumores de pequeño tamaño<sup>102,103</sup>.

Los resultados del ensayo NSABP B-04<sup>104</sup> publicados recientemente en el que se compara la mastectomía radical, la mastectomía simple con RT y la mastectomía simple en estadios iniciales sin afectación ganglionar no han mostrado, con 25 años de seguimiento, mejoría en la supervivencia global de las pacientes que habían recibido tratamiento regional (linfadenectomía o radioterapia). Por lo tanto, considera que la linfadenectomía axilar es una técnica diagnóstica y sólo se considera terapéutica si existe afectación ganglionar.

En la década de los 90, el desarrollo de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) dió lugar al concepto de cirugía conservadora de la axila. La BSGC se ha convertido en el método más sensible de estadificación axilar, con el mismo riesgo de recaída regional que cuando se realiza una linfadenectomía y con menor morbilidad.

La cirugía conservadora debe ser pues el tratamiento de elección para tumores de hasta 30 mm siempre que no exista contraindicación. Las contraindicaciones para la cirugía conservadora incluyen: una mala relación tumor/mama que no permite un buen resultado estético, multifocalidad o multicentricidad del tumor primario, presencia de microcalcificaciones dispersas, contraindicación para el tratamiento posterior con radioterapia, antecedente de radioterapia torácica y enfermedades del colágeno.

En los tumores que por su tamaño no permiten un tratamiento conservador la quimioterapia preoperatoria ha pasado a ser el tratamiento inicial con la intención de facilitar una cirugía menos radical.

### I.3.6.2. Sistémico

#### I.3.6.2.1. Selección del tratamiento adyuvante

La mejora en el pronóstico del cáncer de mama en las últimas décadas ha sido notable. Se ha logrado detectar antes la enfermedad y se ha mejorado la supervivencia mediante el tratamiento sistémico adyuvante aplicado tras la cirugía con la finalidad de eliminar la enfermedad micrometástática.

La decisión para indicar un tratamiento adyuvante se fundamenta en la estimación del riesgo de recurrencia ante la presencia de un conjunto de variables que se asocian con un mayor o menor riesgo de recaída. De forma periódica se celebran algunas conferencias de consenso para establecer unas guías para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Las más importantes son la conferencia de *St Gallen*<sup>105</sup> y la Conferencia de consenso del NIH (*National Institute of Health*)<sup>106</sup>.

El consenso de *St Gallen* en su última edición establece tres categorías de riesgo (**tabla I.4**).

En los últimos años está adquiriendo importancia la selección del tratamiento adyuvante basada no sólo en las características pronósticas de una paciente, sino también en las características biológicas de su enfermedad. Ejemplo de ello es el uso de tratamiento hormonal en función de la expresión o no de los receptores hormonales. Se prevé que en un futuro sea más importante el perfil de expresión génica del tumor que los factores clásicos como la afectación ganglionar o el tamaño del tumor para seleccionar el tratamiento adyuvante.

<b>Tabla I.4. Categorías de riesgo. Consenso de St Gallen</b>	
<i>Riesgo Bajo</i>	Tumor sin afectación ganglionar axilar y todas las condiciones siguientes: Tamaño del tumor < 2 cm Grado histológico I Ausencia de signos de permeación vascular o linfática Ausencia de amplificación del gen <i>cerbB2</i> Edad superior o igual a 35 años
<i>Riesgo Intermedio</i>	Tumor sin afectación ganglionar axilar, con al menos una de las siguientes condiciones: Tamaño del tumor > 2 cm Grado II o III Presencia de invasión perivascular o linfática Amplificación del gen <i>HER-2/neu</i> Edad inferior a 35 años Tumor con metastasis en 1-3 ganglios de la axila: Ausencia de expresión del oncogen <i>cerbB-2</i>
<i>Riesgo Alto</i>	Tumor con metástasis en 1-3 ganglios de la axila y sobreexpresión del oncogen <i>HER-2/neu</i> Metástasis en cuatro o más ganglios de la axila independiente de la existencia de amplificación de <i>HER-2/neu</i>

### 3.6.2.2. Quimioterapia adyuvante

La mayor parte de los datos relativos al beneficio de la quimioterapia adyuvante proceden de los ensayos aleatorizados más recientes y del metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCCG)*. La última actualización fue publicada en el año 2005<sup>107</sup> e incluyó a más de 48.000 pacientes reclutadas puestas en marcha a partir de 1995. El metaanálisis refleja que la administración de poliquimioterapia adyuvante obtiene mayores beneficios en mujeres jóvenes con receptores hormonales negativos. Así, en pacientes menores de 50 años reduce el riesgo de recaída y de muerte anual en un 37% y 30%, respectivamente. En mujeres entre 50 y 69 años esta reducción es del 19% y 12%, respectivamente. El metaanálisis no permite extraer conclusiones sobre pacientes de más de 70 años. En relación con el estado de los receptores hormonales, se observó que en las mujeres de menos de 50 años con receptores



negativos, la reducción absoluta de riesgo de muerte con la poliquimioterapia era del 13%, mientras que era del 8% en las mujeres con receptores hormonales positivos. En el caso de las mujeres entre 50 y 69 años, la reducción del riesgo de muerte a los 5 años tras poliquimioterapia fue del 10% con receptores negativos y 5% en pacientes con receptores hormonales positivos.

En la década de los 80, los esquemas de quimioterapia con antraciclinas se mostraron superiores a aquellos sin antraciclinas representados fundamentalmente por el CMF. Esquemas con antraciclinas tipo FEC o FAC se consideraron hasta finales de los 90 tratamientos estándar, sin embargo los resultados de los estudios con taxanos que demostraban una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad primero en ganglios positivos y muy recientemente en ganglios negativos ha reconvertido el estándar en esquemas que combinan antraciclinas y taxanos.

#### I.3.6.2.3. Hormonoterapia adyuvante

El beneficio del tratamiento hormonal adyuvante queda bien establecido en los sucesivos metaanálisis de Oxford, centrados en el uso del tamoxifeno. En la revisión de 2005, la administración del tamoxifeno durante 5 años en las pacientes con receptores de estrógeno positivos reduce el riesgo de recurrencia en un 41% y el riesgo de muerte en un 34%, independientemente de la edad, del uso o no de quimioterapia o de la afectación ganglionar.

En el metaanálisis se señala como beneficiosa la supresión ovárica en las pacientes premenopáusicas. La diferencia absoluta los 15 años cuando se compara con el control en pacientes menores de 50 años en cuanto a recidiva es del 4.3% y en cuanto a mortalidad del 3.2%. Sin embargo es más dudoso su papel en presencia de quimioterapia adyuvante.

El tratamiento hormonal estándar en las pacientes premenopáusicas sigue siendo el tamoxifeno. Otras opciones de tratamiento en este grupo son la supresión de la función ovárica asociada o no a tamoxifeno, sin embargo ninguna de estas opciones ha sido evaluada correctamente hasta la fecha. Aunque existen muchos estudios aleatorizados que evalúan el papel de la supresión ovárica, la mayoría presentan problemas metodológicos que han impedido establecer conclusiones.

En las mujeres postmenopáusicas el tratamiento hormonal estándar debe incluir un inhibidor de la aromatasa en base a los resultados de los últimos ensayos aleatorizados publicados que comparan estos fármacos con el tamoxifeno<sup>108,109,110</sup>. Estos

estudios han demostrado que el uso de inhibidores de la aromatasas de tercera generación en pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos disminuye el riesgo de recaída, de cáncer de mama contralateral y de metástasis a distancia comparados con el tamoxifeno.

#### I.3.6.2.4. Tratamiento adyuvante con Trastuzumab

El seguimiento de los estudios de adyuvancia con trastuzumab<sup>111, 112</sup> confirma el beneficio en reducción de riesgo de recaída y muerte para las pacientes con cáncer de mama localizado que sobreexpresan HER 2.

## **II. HIPÓTESIS**

El análisis de la bibliografía científica y el estado actual de los conocimientos permiten establecer que el pronóstico del cáncer de mama viene determinado por las características biológicas del tumor, la precocidad de su diagnóstico y la calidad del tratamiento recibido.

El cribado mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres con edades entre 50 y 69 años. Se ha postulado que la reducción de la mortalidad entre las mujeres sometidas a cribado mamográfico no se deba sólo al diagnóstico de tumores más pequeños, sino también a que éstos se diagnostican en una etapa en la que son menos agresivos biológicamente<sup>108</sup>. Esto sugiere que la historia natural del cáncer de mama comporta un crecimiento tumoral y una progresión biológica hacia tumores más agresivos.

Las determinaciones histológicas del cáncer de mama sólo identifican de forma parcial su comportamiento biológico, por lo que tiene interés analizar factores biológicos para determinar la agresividad de los carcinomas de mama diagnosticados a través del cribado mamográfico.

Los datos disponibles sobre la agresividad biológica de los cánceres detectados en programas de cribado comparados con los detectados clínicamente son en ocasiones contradictorios y en nuestro medio escasos, por lo que se pensó que podría tener interés analizar en nuestro medio si el cribado mamográfico selecciona o no un grupo de pacientes con carcinomas de mama de menor agresividad biológica.



### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1. Principal**

Determinar si los cánceres de mama diagnosticados clínicamente tienen características histológicas y biológicas diferentes a los que se diagnostican en un programa de cribado.

#### **III.2. Secundarios**

Determinar si las mujeres con cánceres de mama diagnosticados clínicamente tienen diferentes factores de riesgo que las que se diagnostican en un programa de cribado.

Determinar si las mujeres con cánceres de mama diagnosticados en un programa de cribado reciben un tratamiento local distinto que las que se diagnostican clínicamente.

Determinar si existen diferencias en cuanto al tratamiento adyuvante recibido por las pacientes con cáncer de mama según se diagnostiquen clínicamente o en un programa de cribado.



## **IV. MATERIAL Y METODO**

### **IV.1. Diseño del proyecto**

Se diseñó un estudio de casos controles que fue desarrollado en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario La Fe (HULF) de Valencia.

### **IV. 2. Población objeto de estudio**

#### **IV.2.1. Criterios de inclusión**

Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama con edades comprendidas entre los 45 y 65 años, que fueron atendidas en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario la Fe entre los años 1999 y 2003. Las pacientes fueron diagnosticadas y tratadas con un criterio común, según las directrices del protocolo multidisciplinario del HULF.

#### **IV.2.2. Grupos de diagnostico**

Se establecieron dos grupos de pacientes en función del origen del diagnóstico.

##### *IV.2.2.1. Grupo de diagnóstico precoz*

Se consideraron para su inclusión en este grupo todas aquellas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama mediante estudio mamográfico efectuado dentro del programa de cribado de la Comunidad Valenciana,

en las dos Unidades de Prevención de Cáncer de Mama (ubicadas en la Escuela de Enfermería anexas al HULF). No disponemos del dato de la ronda de screening en que se diagnosticaron los carcinomas para identificar si eran casos incidentes o prevalentes.

#### *IV.2.2.2. Grupo de diagnóstico clínico*

En este grupo se incluyeron las pacientes cuyo carcinoma de mama se diagnosticó tras consultar por síntomas la paciente, dentro de los circuitos asistenciales habituales.

### **IV.3. Identificación de las pacientes y obtención de la información**

#### **IV.3.1. Fuentes de información**

La información se ha obtenido del Registro del Programa de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Mama de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana, de la base de datos del Servicio de Oncología Médica del HULF, de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del mismo hospital y de las historias clínicas de las pacientes.

Para la recogida de la información se contó con las preceptivas autorizaciones.

#### **IV.3.2. Identificación de las pacientes**

Para localizar a las mujeres de ambos grupos se ha consultado:

- Sistema de Información del Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana donde se registran todas las neoplasias diagnosticadas como consecuencia de la participación de las mujeres en el Programa.
- Base de datos del Servicio de Oncología Médica del HULF donde están recogidas todas las pacientes remitidas con un diagnóstico de cáncer de mama y tratadas en el mismo.



### **IV.3.3. Obtención de la información**

#### *IV.3.3.1. Revisión de la historia clínica*

Los datos necesarios para el estudio se han obtenido principalmente a partir de la documentación presente en la historia clínica.

La recogida de datos se realizó de forma sistemática mediante un formulario (*Anexo II*).

#### *IV.3.3.2. Definición de variables*

En las tablas siguientes se detallan las variables recogidas con su definición.

<b>Tabla IV-1. Descripción de las variables clínicas</b>	
Variable clínica	Definición
<i>Número de historia clínica</i>	Número de identificación asignado a la mujer en el hospital
<i>Fecha de nacimiento</i>	Según consta en los datos administrativos recogidos en la historia clínica
<i>Antecedentes familiares de cáncer de mama</i>	1: si (al menos 1 familiar con cáncer de mama) 0: no
<i>Edad de la menarquia</i>	Según consta en la historia clínica
<i>Estado menopáusico</i>	0:premenopáusica (la mujer mantenía las reglas en el momento del diagnóstico de cáncer de mama) 1:perimenopáusica (Hacía menos de 1 año que la mujer no tenía la regla cuando se diagnostica el cáncer de mama) 2:postmenopáusica (Hacía más de 1 año que la mujer no tenía la regla cuando se diagnostica el cáncer de mama)
<i>Embarazos</i>	1: si (la paciente había estado embarazada al menos 1 vez) 0: no 2: desconocido
<i>Tratamiento hormonal sustitutivo</i>	1:si (la paciente había recibido tratamiento hormonal sustitutivo durante al menos 6 meses) 0: no 2: desconocido
<i>Uso de anticonceptivos orales</i>	1: si (la paciente había recibido anticonceptivos orales durante al menos 6 meses) 0: no 2: desconocido
<i>Fecha de diagnóstico</i>	Fecha del resultado anatomopatológico que confirma el diagnóstico
<i>Fecha de último control</i>	Fecha de la última visita al Servicio de Oncología Médica
<i>Situación en el último control</i>	0: sin enfermedad 1:con enfermedad
<i>Tipo de situación</i>	0: Viva 1: Alta definitiva 2: Pérdida de seguimiento 3: Muerta por el tumor 4: Muerta por toxicidad 5: Muerta por otra causa
<i>Tipo de diagnóstico</i>	0. Precoz: En una mujer que participaba en el PPCM 1:Clínico: en una mujer que nunca ha sido invitada al PPCM o en una mujer que siendo citada ha rehusado a participar en el mismo

<b>Tabla IV-2. Descripción de las variables anatomopatológicas (AP).</b> <i>Recogidas en el informe anatomopatológico</i>	
<b>Variabes AP</b>	<b>Definición</b>
<i>Tipo histológico</i>	0: Ductal 1: Lobulillar 2: Medular 3: Coloide 4: Papilar 5: Tubular 6: Otros
<i>Grado histológico</i>	Solo se ha aplicado en los carcinomas ductales. En los carcinomas lobulillares o de otros tipos histológicos aparece como no aplicable. Se codifica siguiendo los criterios de Scarff-Bloom Richardson como: 0: I o bien diferenciado 1: II o moderadamente diferenciado 2: III o pobremente diferenciado 3: Desconocido o no aplicable
<i>Tamaño tumoral</i>	Diámetro máximo tumoral del componente invasivo (en mm). En el caso de tumores multicéntricos o multifocales se ha considerado el de mayor tamaño
<i>Número de ganglios axilares aislados</i>	Según consta en el informe AP
<i>Número de ganglios axilares afectos</i>	Según consta en el informe AP

<b>Tabla IV-3. Descripción de las variables moleculares determinadas mediante inmunohistoquímica.</b>	
<i>Recogidas en el informe de anatomía patológica</i>	
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>
<i>Receptores estrogénicos</i>	0: negativo 1: positivo 2: desconocido
<i>Receptores de progesterona</i>	0: negativo 1: positivo 2: desconocido
<i>B-cl2</i>	0: negativo 1: positivo 2: desconocido
<i>Ki-67</i>	0: negativo 1: positivo 2: desconocido
<i>p-53</i>	0: negativo 1: positivo 2: desconocido
<i>Angiogénesis</i>	0: negativo 1: positivo 2: desconocido
<i>HER2</i>	0: negativo 1: positivo 2: desconocido

Las determinaciones inmunohistoquímicas se realizaron en tejido fijado en formaldehído tamponado al 10%, eligiéndose un bloque de tejido con tumor y parénquima mamario normal que sirve de control interno.

Los cortes histológicos de entre 3 / 4 micras, se desparafinaron en estufa a 37°, durante toda la noche.

La recuperación antigénica se realizó con tampón citrato, ajustando pH, y en PTLINK de DAKO a 95° durante 20 minutos.

Los anticuerpos utilizados fueron todos monoclonales (tabla IV-4), utilizándose para la tinción plataforma automática tipo Autostainer de la casa DAKO.

El método de valoración de cada variable fue:

▪ **Receptores de estrógeno y progesterona.**

La tinción del anticuerpo es nuclear y se valora tanto la intensidad de la tinción, como la proporción de núcleos tumorales teñidos (Quick score):

Intensidad 0... no hay tinción  
1... tinción débil  
2... tinción moderada  
3... tinción intensa

Proporción 0... no hay tinción  
1... < 1% de núcleos teñidos  
2... 1-10% de núcleos  
3... 11-33%  
4... 34-66%  
5... 67-100%

▪ **BCL-2.**

La tinción del anticuerpo es citoplasmática. La valoración se realizó calculando la intensidad de 0 a 3+.

▪ **p53.**

La tinción del anticuerpo es nuclear. La valoración se realizó calculando la intensidad de 0 a 3+.

▪ **Ki 67.**

La tinción del anticuerpo es nuclear. Se valora calculando el porcentaje de núcleos tumorales teñidos.

▪ **CD34.**

Se contabilizó la neoformación vascular en las zonas más de calientes de la neoplasia con el objetivo de 20X.

▪ **HER-2.**

Para su determinación se utilizó el Herceptest e Hibridación In Situ con Inmunofluorescencia (FISH).

- **HercepTest.** Esta determinación se realizó en tejido fijado en formaldehído tamponado al 10%, eligiéndose un bloque de tejido con tumor infiltrante. La recuperación antigénica se realizó en baño a 96 /99 grados. Se utilizó el anticuerpo policlonal de Pharma Dx (Dako Corp) clon A0485.

Se valoró la tinción membranosa en las células tumorales infiltrantes:

- 3+: Tinción completa de membrana, intensa y uniforme de > del 30% de células tumorales infiltrantes.
  - 0 / 1+: Ausencia de tinción o tinción débil de membrana incompleta.
  - 2+: Tinción completa de membrana, débil o no uniforme en al menos 10% de células tumorales infiltrantes.
- **FISH.** Determina si existe amplificación del Her-2 neu en el cromosoma 17. La sonda utilizada para es HER2 FISH pharmDx Referencia: K5331 de Dako.

<b>Tabla IV.4. Inmunohistoquímica. Anticuerpos empleados</b>	
<b>Antígeno</b>	<b>Clon</b>
<i>Estrógenos y progesterona</i>	Pharma Dx kit, código k 4071
<i>Bcl 2</i>	124
<i>P 53</i>	Do-7
<i>Ki-67</i>	MIB-1
<i>CD34</i>	QBEnd-11

Un tumor se clasificó como positivo para receptores de estrógeno y progesterona cuando más del 1 % de los núcleos celulares del tumor expresaban el antígeno.

Se consideró positivo BCL2 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 tumorales.

Las titulaciones de antígeno superiores al 10% se consideraron positivas para ki-67.

La densidad de microvasos se consideró positiva cuando se contabilizaban más de 100 vasos por campo de 20x.

HER-2 se consideró positivo con +++ en el Herceptest® o cuando estaba amplificado con FISH.

<b>Tabla IV-5. Descripción de las variables de tratamiento</b>	
<b>VARIABLES TRATAMIENTO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<i>Cirugía en 1 tiempo</i>	Recoge si la cirugía del cáncer de mama se realizó en un solo acto quirúrgico o en más de uno. 1: Si 0: No
<i>Fecha de la 1ª cirugía de mama</i>	Según consta en la historia clínica
<i>1ª cirugía de mama</i>	Primer tratamiento quirúrgico realizado sobre la mama según las siguientes categorías: 0= Mastectomía radical modificada 1= Cirugía conservadora con márgenes libres 2= Cirugía conservadora con márgenes afectos 3= Otros tipos
<i>Linfadenectomía axilar 1ª</i>	Recoge si se realizó en el primer acto quirúrgico o no 1: Si 0: No
<i>Fecha de 2ª cirugía de mama</i>	Según consta en la historia clínica
<i>2ª cirugía de mama</i>	Segundo tratamiento quirúrgico realizado sobre la mama según las siguientes categorías: 0= Mastectomía radical modificada 1= Cirugía conservadora con márgenes libres 2= Cirugía conservadora con márgenes afectos 3= Otros tipos
<i>Linfadenectomía axilar 2ª</i>	Recoge si se realizó en el segundo acto quirúrgico o no 1: Si 0: No
<i>Quimioterapia (QT) adyuvante</i>	Recoge si se administró QT postoperatoria 1: si 0: no



<b>Tabla IV-5. Descripción de las variables de tratamiento II</b>	
<b>VARIABLES TRATAMIENTO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<i>Fecha de inicio de la QT</i>	Según consta en las hojas de tratamiento de Hospital de Día incluidas en la historia
<i>Fecha de fin de la QT</i>	
<i>Esquema de QT</i>	0= CMF 1= FAC 2= FEC 3= AC 4= TAC 5= FEC x 4 seguido de paclitaxel semanal x 8
<i>Nº de ciclos de QT</i>	Según consta en las hojas de tratamiento de Hospital de Día incluidas en la historia
<i>Hormonoterapia (HT)</i>	Recoge si se administró HT postoperatoria 1: Si 0: No
<i>Fármaco utilizado</i>	0= Tamoxifeno 1= Ablación ovárica 2= Inhibidores de aromatasa
<i>Fecha de inicio de la HT</i>	Según consta en la historia clínica
<i>Fecha de fin de la HT</i>	

CMF: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo, FAC: 5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida, FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida, AC: adriamicina, ciclofosfamida, TAC: docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida.

#### IV.3.4. Análisis de los datos

La información recogida se registró en una base de datos diseñada con el programa Acces.

##### *IV.3.4.1. Introducción y validación de los datos*

Tras la introducción de los datos se detectaron las incongruencias o ausencias de información o valores incorrectos. Cuando se detectó alguna se revisó de nuevo la hoja de recogida de datos y si era necesario los datos originales.

##### *IV.3.4.2. Variables nuevas*

Son aquellas variables que se generaron a partir de las variables anteriores:

- Edad en el momento del diagnóstico: fecha de diagnóstico – fecha de nacimiento/365.
- Carcinoma invasivo o no invasivo: Se consideraron no invasivos aquellos con tamaño tumoral = 0.
- Tipo histológico: se consideraron tres tipos: ductal, lobulillar y tipos especiales (tubular, medular, cribiforme, papilar, mucinoso).
- Número de ganglios (categórica): 0 = sin ningún ganglio afecto, 1= al menos 1 ganglio afecto.
- Tamaño tumoral categórica (mm): 0.1-5,5-10,10-20, 20-50, mayor de 50.

#### IV.3.4.3. Metodología estadística y soporte informático

##### IV.3.4.3.1. Tamaño Muestral

El cálculo del tamaño muestral requiere la asunción de determinados parámetros de margen de seguridad/error. Así, fijamos un intervalo de confianza del 95% para un riesgo alfa asumido de 1.96.

Necesitábamos un conocimiento previo, por la literatura de las diferencias que esperábamos encontrar en las diversas variables ejes del estudio.

Considerando como variable principal la afectación ganglionar axilar, las diferencias que esperaban encontrarse según la literatura entre las series estudiadas de grupos de cribado y grupos diagnosticados clínicamente viene cifrándose en torno al 15% de menor afectación en el grupo de cribado. Con este dato de prevalencia la cantidad muestral se cifra en 196 pacientes.

Utilizando un procedimiento similar la mayor prevalencia encontrada en las diferencias de tamaño tumoral consignadas en la literatura vienen a resultar en un 30%, lo que bajo las mismas condiciones anteriores supondría la consideración de un tamaño muestral de 323.

##### IV.3.4.3.2. Metodología estadística

El análisis que se ha llevado a cabo contempla los siguientes apartados:

*IV.3.4.3.2.a. Análisis descriptivo* del conjunto de pacientes identificadas y según el tipo de diagnóstico (clínico o precoz).

Para las variables cualitativas se han descrito frecuencias y para las cuantitativas los estimadores de tendencia central y de dispersión habituales (media, desviación típica y tamaño).

IV.3.4.3.2.2. *Análisis bivariante* para comparar las distintas variables en estudio entre los dos grupos según el tipo de diagnóstico.

Dado que, los totales de las mujeres con diagnóstico clínico y con diagnóstico precoz están fijadas por el diseño del estudio, la medida utilizada para cuantificar la asociación de la exposición a un determinado factor y el tipo de diagnóstico ha sido la Odds Ratio. Además, para las variables continuas, se ha realizado Regresión Logística, con lo que hemos obtenido que el Exp (coeficiente en la ecuación de regresión logística) puede ser interpretado como la OR.

Para variables con más de dos categorías o variables continuas, se ha realizado la regresión logística donde la OR viene dada por la Exponencial del Coeficiente en la ecuación de regresión y su interpretación debe realizarse respecto a la categoría de referencia en cada una de las demás.

Para el diagnóstico, se ha considerado categoría basal o de referencia, el diagnóstico precoz y categoría de riesgo, el diagnóstico clínico.

Se han dado las OR o Exp(B), en caso de las variables continuas o categóricas de más de dos categorías y su Intervalos de Confianza.

#### IV.3.4.3.3. Soporte informático

Todos los análisis se han realizado con el programa SPSS para Windows (versión 15.0).

## V. RESULTADOS

En el período estudiado, entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2003, se identificaron 327 posibles casos. De estos se excluyeron 16 por estar fuera del rango de edad. De los 311 casos encontrados en el período analizado, 153 (49.2%) se diagnosticaron clínicamente y 158 (50.8%) a partir del programa de detección precoz.

En 49.1% mujeres el cáncer fue de la mama derecha y en 50.9% de la mama izquierda.

La edad media de las pacientes incluidas en el estudio fue de 55.45 años (+/- 5.9). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de edad según el origen del diagnóstico. La edad media fue de 55.77 (+/- 5.929) en el grupo de diagnóstico precoz y de 55.13 (+/- 6.003) en el grupo de diagnóstico clínico.

### V.1. Factores de riesgo de las pacientes identificadas

En la **tabla V. 1** se muestra la distribución porcentual y las frecuencias de los diferentes factores de riesgo para cáncer de mama analizados en la serie y su relación con el tipo de diagnóstico. En la **tabla V.2** se muestra la significación estadística de la asociación entre los factores evaluados y el tipo de diagnóstico, así como la fuerza de la asociación con sus respectivos intervalos de confianza.

#### V.1.1. Antecedentes familiares

El 72.2% de las mujeres de la serie no tenían antecedentes familiares de cáncer de mama mientras que el 27.8% si los tenían. No se encontraron diferencias según el tipo de diagnóstico.

### **V.1.2. Edad de la menarquia**

La edad media de la menarquia de las mujeres estudiadas fue de 12.51 años (+/- 1.686). En las mujeres que se diagnosticaron en el programa de cribado la edad media de la menarquia fue de 12.57 años (+/- 1.796) mientras que en las que se diagnosticaron clínicamente fue de 12.45 años (+/- 1.569). No se encontraron diferencias en este factor en función del tipo de diagnóstico.

### **V.1.3. Estado menopáusico**

El 73% de las pacientes de la serie eran postmenopáusicas en el momento del diagnóstico, 7.7% perimenopáusicas y 19.3% premenopáusicas. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de diagnóstico y el estado menopáusico, encontrando que la posibilidad de ser diagnosticada clínicamente era menor si la paciente era perimenopáusica que si era premenopáusica.

### **V.1.4. Embarazos**

El 82.1% de las mujeres de la serie habían estado embarazadas al menos 1 vez a lo largo de su vida, frente al 16.5% de ellas que no habían estado gestantes nunca. No se encontró una asociación entre este factor y el tipo de diagnóstico.

### **V.1.5. Uso de anticonceptivos orales**

Sólo un 20.4% de las mujeres de la serie habían utilizado anticonceptivos orales, mientras que el 68.9% no los habían utilizado nunca. Tampoco se encontró una asociación entre este factor de riesgo y el tipo de diagnóstico.

### **V.1.6. Uso de terapia hormonal sustitutiva**

La mayoría de las pacientes postmenopáusicas de la serie no recibieron tratamiento hormonal sustitutivo (73.8%). Sólo recibieron dicha terapia el 9.8% de las pacientes analizadas. No se encontró relación entre el tipo de diagnóstico y el hecho de haber recibido terapia hormonal sustitutiva.

**Tabla V.1.** Distribución porcentual de los factores de riesgo para cáncer de mama de las pacientes incluidas en el estudio.

		Tipo de diagnóstico				Total (N=311)	
		Precoz (n=158)		Clínico (n=153)			
Variable		n	%	n	%	N	%
<b>Antecedentes familiares</b> (n=284)	<b>Si</b>	38	26.6	41	29.1	79	27.8
	<b>No</b>	105	73.4	100	70.9	205	72.2
<b>Estado menopáusico</b> (n=311)	<b>Premenopáusica</b>	25	15.8	35	22.9	60	19.3
	<b>Perimenopáusica</b>	18	11.4	6	3.9	24	7.7
	<b>Postmenopáusica</b>	115	72.8	112	73.2	227	73
<b>Embarazos</b> (n=285)	<b>Si</b>	122	84.7	112	79.4	234	82.1
	<b>No</b>	20	13.9	27	19.1	47	16.5
	<b>Desconocido</b>	2	1.4	2	1.4	4	1.3
<b>Uso anticonceptivos</b> (n=274)	<b>Si</b>	32	23.4	24	17.5	56	20.4
	<b>No</b>	86	62.8	81	59.1	167	68.9
	<b>Desconocido</b>	19	13.9	32	23.4	51	18.6
<b>Terapia hormonal sustitutiva</b> (n=275)	<b>Si</b>	14	10.1	13	9.5	27	9.8
	<b>No</b>	107	77.5	96	70.1	203	73.8
	<b>Desconocido</b>	17	12.3	28	20.4	45	14.5

**Tabla V.2. Asociación entre los factores de riesgo para cáncer de mama analizados en la serie y el tipo de diagnóstico.**

<b>Variable: Categoría riesgo</b>	<b>OR</b>	<b>Límite inferior IC 95%</b>	<b>Límite superior IC 95%</b>
<b>Edad</b>	0.982	0.946	1.020
<b>Edad menarquia</b>	0.960	0.833	1.107
<b>Antecedentes: Si</b>	1.133	0.674	1.904
<b>Embarazos: Si</b>	0.680	0.361	1.280
<b>Terapia hormonal sustitutiva :Si</b>	1.035	0.463	2.312
<b>Anticonceptivos orales: Si</b>	0.796	0.433	1.466
<b>Estado menopáusico: perimenopáusico</b>	<b>0.238</b>	<b>0.083</b>	<b>0.685</b>
<b>Estado menopáusico: postmenopáusico</b>	0.696	0.391	1.237

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza



## V.2. Factores pronóstico de las pacientes identificadas

### V.2.1. Factores pronóstico histológicos

En la **tabla V.3** se muestra la distribución porcentual de los diferentes factores pronóstico histológicos analizados y su relación con el tipo de diagnóstico. En la **tabla V.4** se muestra la significación estadística de la asociación entre los factores evaluados y el tipo de diagnóstico.

#### V.2.1.1. Tamaño tumoral

Se identificaron 19 (6.11%) carcinomas in situ en el total de los carcinomas de mama estudiados, mientras que 292 (93.89%) fueron carcinomas invasivos. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de diagnóstico y la existencia de un carcinoma invasor o no. La probabilidad de que un tumor diagnosticado clínicamente sea invasivo ha sido más de 4 veces superior que si se hubiera diagnosticado dentro del programa de cribado.

Un 16.8% de los tumores tenían diámetros inferiores o iguales a 10 mm. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de diagnóstico y el tamaño tumoral. Los tumores de cribado son con mayor frecuencia menores de 10 mm que los que se diagnostican clínicamente. La probabilidad de que un cáncer de mama diagnosticado clínicamente mida más de 20 mm ha sido casi 8 veces superior a la de los cánceres de cribado.

#### V.2.1.2. Afectación ganglionar

Un 65.9 % de las pacientes de la serie no tenían afectación de los ganglios axilares. La afectación axilar se encontró asociada estadísticamente al origen del diagnóstico: las pacientes sin afectación axilar en el grupo de diagnóstico precoz fue casi del 80%, mientras que este porcentaje fue 55.6% en el grupo de diagnóstico clínico.

#### V.2.1.3. Grado histológico

Sólo el 11.9% de los tumores de mama estudiados en nuestra serie eran pobremente diferenciados (grado III). Se encontró una diferencia

estadísticamente significativa en función del tipo de diagnóstico: la probabilidad de que los tumores de las pacientes diagnosticadas clínicamente tuvieran tumores menos diferenciados que las que se diagnosticaban a través del programa de cribado fue de 2.5 veces superior.

*V.2.1.4. Tipo histológico*

El tipo histológico más frecuente entre los tumores invasivos de la serie estudiada fue el ductal infiltrante (80.1%), mientras que el 12.5% fueron carcinomas lobulillares. No se encontraron diferencias en la histología del tumor mamario en función del tipo de diagnóstico.

**Tabla V.3. Distribución porcentual de los factores histológicos de los cánceres de mama de las pacientes incluidas en el estudio.**

		Tipo de diagnóstico				Total (N=311)	
		Precoz (n=158)		Clínico (n=153)			
Variable		n	%	n	%	N	%
<b>Tumor invasivo</b>	<b>Si</b>	143	90.5	149	97.38	292	93.89
	<b>No</b>	15	9.50	4	2.62	19	6.11
<b>Tamaño tumoral</b>	<b>Menor de 10 mm</b>	37	25.9	12	8.1	49	16.8
	<b>10 y 20 mm</b>	87	60.8	47	39.6	146	50
	<b>20-50 mm</b>	15	9.5	68	45.3	83	26.9
	<b>Mayor de 50 mm</b>	4	2.5	10	6.7	14	4.5
<b>Afectación ganglionar</b>	<b>Si</b>	38	24.1	68	44.4	106	34.1
	<b>No</b>	120	75.9	85	55.6	205	65.9
<b>Grado histológico</b>	<b>I</b>	60	38	38	24.8	98	31.5
	<b>II</b>	49	31	55	35.9	104	33.4
	<b>III</b>	14	8.9	23	15	37	11.9
	<b>Desconocido/NA</b>	35	22.2	37	24.2	72	23.2
<b>Tipo histológico</b>	<b>Ductal</b>	128	81	121	79.1	249	80.1
	<b>Lobulillar</b>	17	10.8	22	14.4	39	12.5
	<b>Tipos especiales</b>	13	8.2	10	6.5	23	7.4

NA: No aplicable

**Tabla V.4. Asociación entre los factores histológicos analizados en la serie y el tipo de diagnóstico.**

Variable: categoría riesgo	OR	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
<b>Invasivo</b>	<b>4.197</b>	1.370	12.857
<b>Tamaño tumoral: mayor de 10 mm</b>	<b>4.186</b>	2.460	7.122
<b>Tamaño tumoral: mayor de 20 mm</b>	<b>7.925</b>	4.453	14.107
<b>Ganglios afectados: Si</b>	<b>2.526</b>	1.556	4.101
<b>Tipo histológico: Ductal</b>	0.886	0.508	1.546
<b>Diferenciación: II</b>	<b>1.772</b>	1.013	3.102
<b>Diferenciación: III</b>	<b>2.594</b>	1.191	5.652

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza

## V.2.2. Factores pronóstico moleculares

En la *tablas V.5* se muestra la distribución porcentual de los diferentes factores pronóstico analizados y su relación con el tipo de diagnóstico. En la *tabla V.6* se muestra la significación estadística de la asociación entre los factores evaluados y el tipo de diagnóstico.

### V.2.2.1. Receptores de estrógeno

La mayoría de los tumores estudiados tenían los receptores de estrógeno positivos (83.2%). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en función del origen del diagnóstico: la positividad de los receptores de estrógeno fue menor en el grupo de diagnóstico clínico (79.1%) que en el de diagnóstico precoz (87.3%).

### V.2.2.2. Receptores de progesterona

El porcentaje de receptores de progesterona positivos entre los tumores estudiados fue del 80.6%. Los receptores de progesterona fueron positivos en el 84.3% de los tumores diagnosticados en el programa de cribado, mientras que en los tumores del grupo de diagnóstico clínico el porcentaje de positividad fue de 76.7%, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

### V.2.2.3. Bcl2

Se encontró expresión de bcl2 en 206 cánceres de mama de la serie (69.4%), no existía expresión de bcl2 en 14 cánceres (15.2%). La expresión de bcl2 en los tumores del grupo de diagnóstico precoz fue del 75.3%, mientras que fue del 62.9% en los tumores del grupo de diagnóstico clínico, siendo estadísticamente significativa esta diferencia.

### V.2.2.4. P 53

P53 se encontraba mutada en 85 cánceres de la serie (28.5%). No se encontraron diferencias en la mutación de p53 en el tumor mamario en función del tipo de diagnóstico.

### V.2.2.5 Ki-67

Se encontró que Ki-67 era superior al 10% en 172 tumores de la serie (57.7%), en el grupo de diagnóstico precoz Ki-67 fue positivo en 78 (51.3%), mientras que en el grupo de tumores diagnosticados clínicamente fue positivo en 94 (64.4%), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

*V.2.2.6. Angiogénesis*

Este marcador biológico fue positivo en 110 muestras de la serie (36.9%) y negativo en 116 (38.9%) de los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este factor según el origen del diagnóstico.

*V.2.2.7. HER 2*

La determinación por inmunohistoquímica y FISH de la proteína Her 2 sólo pudo realizarse en un tercio de los caso de la serie. Se detectó sobreexpresión de HER2 en 14 muestras (13.6%), en 89 muestras (86.4%) no se detectó la sobreexpresión de esta proteína. No se realizo estimación de riesgos dado el escaso número de casos del global de la serie en los que disponíamos de esta determinación.

**Tabla V.5. Distribución porcentual de los factores moleculares de los cánceres de mama de las pacientes incluidas en el estudio.**

		Tipo de diagnóstico				Total (N=311)	
		Precoz (n=158)		Clínico (n=153)			
Variable		n	%	n	%	N	%
<b>Receptores estrógeno (n=310)</b>	<b>Positivos</b>	137	87.3	121	79.1	258	83.2
	<b>Negativos</b>	15	9.6	31	20.3	46	14.8
	<b>Desconocidos</b>	5	3.2	1	0.7	6	1.9
<b>Receptores progesterona (n=299)</b>	<b>Positivos</b>	129	84.3	112	76.7	241	80.6
	<b>Negativos</b>	14	9.2	30	20.5	44	14.7
	<b>Desconocidos</b>	10	6.5	4	2.7	14	4.7
<b>Bcl2 (n=297)</b>	<b>Positivo</b>	116	75.3	90	62.9	206	69.4
	<b>Negativo</b>	14	9.1	31	21.7	45	15.2
	<b>Desconocido</b>	24	15.6	22	15.4	46	15.5
<b>P53 (n=298)</b>	<b>Positivo</b>	43	28.1	42	29.0	85	28.5
	<b>Negativos</b>	88	57.5	81	55.9	169	56.7
	<b>Desconocido</b>	22	14.4	22	15.2	44	14.8
<b>Ki-67 (n=298)</b>	<b>Positivo</b>	78	51.3	94	64.4	172	57.7
	<b>Negativos</b>	48	31.6	36	24.7	84	28.2
	<b>Desconocido</b>	26	17.1	16	11.0	42	14.1
<b>Her-2 (n=103)</b>	<b>Positivo</b>	4	9.3	10	16.7	14	13.6
	<b>Negativo</b>	39	90.7	50	83.3	89	86.4
<b>Angiogénesis (n=298)</b>	<b>Positivos</b>	58	37.9	52	35.9	110	36.9
	<b>Negativo</b>	54	35.3	62	42.8	116	38.9
	<b>Desconocido</b>	41	25.9	31	21.4	72	24.2

**Tabla V.6. Asociación entre los factores moleculares analizados en la serie y el tipo de diagnóstico.**

Variable: categoría riesgo	OR	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
<b>Receptores estrogénicos: negativos</b>	<b>2.340</b>	1.206	4.542
<b>Receptores de progesterona: negativos</b>	<b>2.468</b>	1.247	4.886
<b>Bcl2: negativo</b>	<b>2.854</b>	1.434	5.682
<b>P53: positivo</b>	1.061	0.630	1.787
<b>Ki-67: positivo</b>	1.607	0.949	2.719
<b>Angiogénesis: positivo</b>	0.781	0.463	1.317

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza



### V.3. Tratamiento de las pacientes

En la *tabla V.7* se muestran los tratamientos administrados analizados y su relación con el tipo de diagnóstico. En la *tabla V.8* se muestra la significación estadística de la asociación entre los tratamientos y el tipo de diagnóstico.

#### V.3.1. Cirugía de la mama

Todas las neoplasias diagnosticadas fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, en el 87.46% la cirugía sobre la mama se realizó en un único tiempo y en el 12.54% se llevó a cabo en dos o más tiempos.

En el 61.9% de las pacientes, la cirugía de primer tiempo fue conservadora con márgenes libres, en el 11.1% conservadora con márgenes afectos y en el 26.7% de los casos se practicó una mastectomía. El porcentaje de cirugías conservadoras en un primer tiempo fue significativamente superior en el grupo de pacientes diagnosticadas a través del cribado mamográfico frente a las que se diagnosticaron clínicamente (69.7% y 53.9% respectivamente).

Se practicaron el mismo porcentaje de cirugías conservadoras con márgenes libres que mastectomías en un segundo tiempo quirúrgico, aunque existe una diferencia significativa entre cirugía conservadora (con márgenes libres y afectos) y mastectomía entre ambos grupos de diagnóstico siendo significativamente superior la mastectomía en el grupo de diagnóstico clínico.

#### V.3.2. Cirugía axilar

Se practicaron un 80.5% de linfadenectomías axilares en un primer tiempo quirúrgico y un 12.2% en un segundo tiempo. Se encontraron diferencias según el tipo de diagnóstico siendo significativamente superior el porcentaje de linfadenectomías en un primer tiempo en el grupo de diagnóstico clínico (74.3% para el DP y 86.6% para el de DC).

#### V.3.3. Quimioterapia adyuvante

Más de la mitad de las pacientes (61.1%) de la serie recibieron quimioterapia adyuvante tras la cirugía. La administración de quimioterapia adyuvante fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con diagnóstico clínico (78.45%) frente a las pacientes diagnosticadas a través del cribado (44.3%).

El tipo de quimioterapia administrado se describe en la *tabla V.9*.

#### **V.3.4. Hormonoterapia adyuvante**

Un 92.3% de las pacientes del grupo de diagnóstico precoz recibieron hormonoterapia, mientras que en el grupo de diagnóstico clínico el porcentaje fue de 82.9%, siendo estadísticamente significativa esta diferencia. El tipo de hormonoterapia administrada fue tamoxifeno en casi la totalidad de los casos (*tabla V.10* ).

**Tabla V. 7. Distribución porcentual de los tratamientos administrados a las pacientes incluidas en el estudio.**

		Tipo de diagnóstico				Total (N=311)	
		Precoz (n=158)		Clínico (n=153)			
Variable		n	%	n	%	N	%
<b>Cirugía mama Primer tiempo</b>	<b>Conservadora márgenes libres</b>	108	69.7	82	53.9	190	61.9
	<b>Conservadora márgenes afectos</b>	21	13.5	13	8.6	34	11.1
	<b>Mastectomía</b>	26	16.8	56	36.8	82	26.7
	<b>Otros</b>	0	0	1	0.7	1	0.3
<b>Cirugía mama Segundo tiempo</b>	<b>Conservadora márgenes libres</b>	11	45.8	3	20	14	35.9
	<b>Conservadora márgenes afectos</b>	1	4.2	0	0	1	2.6
	<b>Mastectomía</b>	5	20.8	9	60	14	35.9
	<b>Otros</b>	7	29.2	3	20	10	25.6
<b>Linfadenectomía axilar Primer tiempo</b>	<b>Si</b>	104	74.3	123	86.6	227	80.5
	<b>No</b>	36	25.7	19	13.4	55	19.5
<b>Linfadenectomía axilar Segundo tiempo</b>	<b>Si</b>	26	92.9	12	92.3	38	92.7
<b>Quimioterapia</b>	<b>Si</b>	70	44.3	120	78.4	190	61.1
	<b>No</b>	88	55.7	33	21.6	121	38.9
<b>Hormonoterapia</b>	<b>Si</b>	143	92.3	121	82.9	264	87.7
	<b>No</b>	12	7.6	25	17.1	37	12.3

**Tabla V.8. Asociación entre los tratamientos administrados y el tipo de diagnóstico.**

Variable: Categoría riesgo	OR	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
<b>Cirugía mama primer tiempo:</b> <i>Conservadora con márgenes libres</i> Referencia: mastectomía	<b>0.353</b>	0.204	0.609
<b>Cirugía mama primer tiempo:</b> <i>Conservadora, márgenes afectos</i> Referencia :mastectomía	<b>0.287</b>	0.125	0.661
<b>Linfadenectomía axilar primer tiempo:</b> <i>Si</i> Referencia: No	<b>.241</b>	1.213	4.141
<b>Cirugía mama segundo tiempo:</b> <i>Conservadora con márgenes libres</i> Referencia: mastectomía	<b>0.152</b>	0.28	0.814
<b>Quimioterapia adyuvante:</b> <i>Si</i> Referencia: no	<b>4.571</b>	2.781	7.514
<b>Hormonoterapia adyuvante:</b> <i>Si</i> Referencia: no	<b>0.406</b>	0.196	0.843

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza

Tabla V.9. Quimioterapia adyuvante. Esquemas.

	Tipo de diagnóstico				Total (N=311)	
	Precoz (n=158)		Clínico (n=153)			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>CMF</b>	12	17.1	16	13.3	28	14.7
<b>FAC/AC</b>	38	54.3	67	55.8	105	55.3
<b>TAC</b>	13	18.3	11.8	15	31	16.3
<b>FEC-paclitaxel</b>	7	10	16	13.3	23	12.1
<b>ADM-paclitaxel</b>	0	0	2	1.7	2	1.1
<b>Paclitaxel semanal</b>	0	0	1	0.8	1	0.5

**CMF:** ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo **FAC:** 5-fluorouracilo ,adriamicina, ciclofosfamida **AC:** adriamicina, ciclofosfamida **TAC:** docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida **FEC:** 5-fluorouracilo ,epirubicina, ciclofosfamida **ADM:** adriamicina.

Tabla V. 10. Hormonoterapia adyuvante.

	Tipo de diagnóstico				Total (N=311)	
	Precoz (n=158)		Clínico (n=153)			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%
<b>Tamoxifeno</b>	135	97.8	109	92.4	244	95.3
<b>Castración</b>	1	0.6	1	0.8	2	0.8
<b>Inhibidores de aromatasa</b>	2	1.3	8	6.08	10	3.9



## VI. DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que los cánceres de mama diagnosticados a través del cribado se asocian con características que sugieren menor agresividad biológica, tiene un porcentaje menor de ganglios afectados y son más diferenciados que los que se diagnostican clínicamente. Los tumores del cribado tienen también un porcentaje mayor de expresión de receptores de estrógeno y progesterona y de sobreexpresión de bcl 2.

Aunque las comparaciones con los trabajos publicados pueden ser difíciles debido a las diferencias en la población objeto de estudio, los periodos considerados y a la forma de analizar y presentar los resultados nuestros resultados han sido congruentes con los de otros autores.

### VI.1. Factores pronóstico histológicos en función del tipo de diagnóstico

El porcentaje de carcinomas no invasores varía significativamente según el origen del diagnóstico, siendo menor, sólo de un 2.6%, en el grupo de diagnóstico clínico y de casi un 10% en el grupo de cribado en nuestra serie. En concordancia con nuestros datos *Hakama y cols*<sup>114</sup> reportan un 5% de carcinomas in situ en la población sin cribado y un 12% de carcinomas in situ en la rama de cribado (16% la primera ronda del cribado, 8% en las siguientes rondas y un 7% en los cánceres de intervalo que detectan), *Cowan y cols*<sup>115</sup> detectan un 20% en el grupo de cribado y un 5% en el grupo de diagnóstico clínico y en un trabajo más reciente y cercano a nuestro medio *Bare y cols*<sup>116</sup> reportan un 18.8% en el grupo de cribado, 5.2% en el de cánceres de intervalo y 8.6% en las pacientes diagnosticadas por otras vías, cifras algo más altas que las encontradas en nuestra serie, aunque la diferencia absoluta entre carcinomas de cribado y no cribado es prácticamente la misma (8%)

Los resultados de nuestro trabajo muestran que los cánceres diagnosticados a través del cribado tiene un tamaño tumoral menor y menos afectación ganglionar axilar.

El porcentaje de tumores menores o iguales a 10 mm fue de 25.9 en el grupo de cribado, mientras que fue de 8.1 en el de diagnóstico clínico. Esta diferencia es reportada por varios autores. *Klemi y cols*<sup>117</sup> publicaron un 46% de tumores menores de 10 mm en el DP y un 10% en el de DC, *Cowan y cols*<sup>115</sup> reportan porcentajes de 23% y

6% para el grupo de DP y DC respectivamente, *Ernst y cols*<sup>118</sup> encuentran un 29% en los tumores invasivos de DP y un 17% de los de DC y *Joensuu y cols*<sup>7</sup> encuentran un 38% en el grupo de DP y un 14% en el de DC. *Baré y cols*<sup>116</sup> analizan las diferencias entre los tumores invasivos diagnosticados en el programa de diagnóstico precoz del área de Sabadell-Cerdanyola, los de intervalo y los que se diagnostican fuera del cribado institucional encontrando un 36.4% de carcinomas menores o iguales a 10 mm en los cánceres de intervalo, un 75.7% en los del programa de cribado y un 50.7% en los cánceres diagnosticados a través de otros circuitos. *Palka y cols*<sup>119</sup> analizan una serie de 569 cánceres de mama invasivos diagnosticadas y tratadas en único centro de Hungría entre mayo de 2004 y enero de 2007; publican un 34.1% en el grupo de cribado, 7.2% en el sintomático y un 6.2% para los de intervalo.

A diferencia de nuestro estudio, *Joensuu et al*<sup>120</sup> y *Sweeney et al*<sup>121</sup> no encuentran diferencias en el tamaño tumoral de los tumores invasivos según el origen del diagnóstico.

Es posible que la variabilidad de las cifras en la detección de tumores pequeños en las diferentes series sea debida a la evolución de la mamografía con el tiempo y el desarrollo de los programas, encontrando porcentajes más altos en las series más modernas o en los resultados de los programas que llevan más años de funcionamiento.

En nuestra serie, el 75.9% de las pacientes de grupo de DP no tenían afectación de los ganglios axilares en el momento del diagnóstico (N0) mientras que el 55.6% de las pacientes del grupo de DC eran N0. Esta diferencia es una constante en la gran mayoría de los estudios que analizan tumores procedentes del cribado<sup>7,9,11,114-19,122-26</sup> con diferencias en la proporción de ganglios negativos entre el grupo de cribado y el clínico entre un 10 y un 30%.

No se han detectado diferencias en la distribución de los subtipos histológicos de los tumores invasivos en nuestra serie. Los datos de la literatura a este respecto son variados, aunque en la mayoría de series que comparan los carcinomas de mama en función del tipo de diagnóstico no se encuentran diferencias<sup>116,219-21,123</sup>, hay autores que han encontrado entre los cánceres de cribado mayor porcentaje de carcinomas tubulares cuando se comparan con los que se obtienen en el diagnóstico clínico<sup>115,124,127-28</sup>. *Joensuu y cols*<sup>7</sup> encuentran más tipos histológicos especiales en el grupo de diagnóstico precoz considerando como tales los que no son ni ductales ni lobulares. *Klemi y cols*<sup>117</sup> encuentran en su serie más carcinomas ductales frente a otros subtipos histológicos en el grupo de diagnóstico clínico.

La interpretación del grado de diferenciación como reflejo directo de la biología del tumor o un factor dependiente del tiempo sigue siendo un tema de debate en la bibliografía más reciente. En nuestra serie hemos encontrado que los cánceres del cribado son más diferenciados que los que se diagnostican clínicamente. Este dato está en consonancia con los de otros autores que han estudiado la cuestión<sup>7,9,114-15,118-19,123</sup>. Sin embargo, *Bare y cols*<sup>116</sup> no encuentran diferencias en el grado histológico entre los carcinomas invasores diagnosticados en el cribado, los de intervalo o los diagnosticados clínicamente.

Algunos autores postulan que el hecho de comparar el grado histológico de los cánceres de cribado y los que se diagnosticaban clínicamente debe ser matizado ya que el tumor



al crecer se desdiferencia<sup>117</sup> Por lo tanto, si los cánceres que se detectan por screening se comparan con los detectados clínicamente, sin ajustar por el tamaño tumoral, los cánceres más grandes se están comparando con los más pequeños y por tanto los cánceres del cribado pueden parecer menos agresivos simplemente por su falta de evolución en el tiempo. Sin embargo, aunque hay trabajos que ajustan por el tamaño tumoral y no encuentra diferencias<sup>115</sup> hay otros que las siguen encontrando tras el ajuste<sup>117, 129</sup>, con lo que no queda demostrado que el grado histológico dependa sólo de la evolución en el tiempo del tumor sino que puede ser una característica biológica del mismo.

## VI.2. Factores pronóstico biológicos en función del tipo de diagnóstico

Los carcinomas detectados en el cribado tenían porcentajes más altos de expresión de receptores de estrógeno cuando se comparaban con los diagnosticados clínicamente. Esta diferencia también la encuentran otros autores<sup>7, 9, 117-19, 122-23, 129</sup> sin embargo, otros no detectan diferencias en este factor entre ambos grupos<sup>115-16, 119, 128</sup>.

*Ernst y cols*<sup>118</sup> encuentran menor expresión de receptores de estrógeno en los tumores de cribado menores de 1 cm comparados con los de diagnóstico clínico sin embargo, en los tumores entre 1.1 y 2 cm encuentran que los de diagnóstico precoz tienen más receptores de estrógeno positivos y finalmente, no encuentran diferencias entre los tumores de 2.1 a 3 cm. El autor no tiene explicación para este hecho, incluso afirma que es el único factor que contradice su teoría de que los cánceres del cribado y los diagnosticados clínicamente son los mismos en diferentes fases de su evolución y no entidades biológicamente distintas.

Los carcinomas detectados en el cribado tenían porcentajes más altos de expresión de receptores de progesterona cuando se comparaban con los diagnosticados clínicamente. Esta diferencia también se reporta en varios trabajos<sup>9, 11, 117, 123, -24</sup> sin embargo, en otras series publicadas<sup>7, 115-16, 119, 124, 128</sup> no se encuentra esta diferencia. *Ernst y cols*<sup>118</sup> encuentran diferencias sólo en los tumores entre 1.1 y 2 cm.

Los tumores de cribado en nuestra serie tienen también un porcentaje mayor de sobreexpresión de bcl2 cuando se comparan con los de diagnóstico clínico. No hemos podido contrastar este dato ya que no hemos encontrado ningún trabajo que analice este factor pronóstico en series de cribado y las compare con tumores diagnosticados clínicamente.

Como otros autores<sup>7, 115</sup> en nuestra serie no hemos detectado diferencias en la sobreexpresión de p53 en función del tipo de diagnóstico. Sin embargo, los trabajos de *Rajakariar y cols*<sup>124</sup> y *Moezzi y cols*<sup>128</sup> reportan que la expresión de p53 es significativamente menor en los carcinomas de mama de las mujeres diagnosticadas a través del cribado cuando se comparan con las diagnosticadas clínicamente.

Todos los autores que analizan la expresión de la expresión de ki-67 refieren que es significativamente menor en los tumores de diagnóstico precoz cuando se comparan con los de diagnóstico clínico<sup>7, 9, 128-29</sup>. En nuestra serie no hemos encontrado esta diferencia,

aunque pensamos que esto pueda deberse a que el tamaño de nuestra muestra haya podido ser pequeño para poder detectarla.

Dado que sólo se pudo determinar en un tercio de las pacientes de la serie como ya se ha comentado en el capítulo de resultados, no se realizó estimación de riesgos para la variable HER2. Los datos de la literatura son variados en este sentido, aunque también sabemos que hasta su estandarización con el Herceptest® o mediante FISH los datos de los estudios también han variado mucho entre unos autores y otros. Los trabajos que han analizado este factor comparándolo en cánceres de mama diagnosticados a través del cribado y clínicamente utilizan métodos inmunohistoquímicos, aunque ninguno de ellos ha utilizado el Herceptest®. Los resultados de los trabajos de *Rajakariar y cols*<sup>124</sup>, *Dong y cols*<sup>9</sup> detectan diferencias según el tipo de diagnóstico en la sobreexpresión de HER2, sin embargo no las encuentran *Cowan y cols*<sup>115</sup>, *Joensuu y cols*<sup>7</sup> y *Palka y cols*<sup>119</sup>.

El trabajo de *Moezzi y cols*<sup>118</sup> analiza la densidad de microvasos como factor pronóstico en pacientes con diagnóstico de cribado y pacientes de diagnóstico clínico encuentra que la densidad de microvasos es menor en los tumores detectados con mamografías, en nuestro estudio sin embargo, no hemos encontrado esta diferencia en nuestra serie, aunque pensamos que es posible que la muestra de la que disponemos pueda ser insuficiente para detectarla.

### VI.3. Factores de riesgo en función del tipo de diagnóstico

No hemos detectado diferencias en la edad de presentación del cáncer de mama en ambos grupos, aunque se ha detectado que el estado perimenopáusico está asociado con el grupo de diagnóstico precoz si lo comparamos con el estado premenopáusico. *Palka y cols*<sup>19</sup> encuentran que el porcentaje de pacientes premenopáusicas era significativamente menor en el grupo de cribado si se comparaba con el grupo de cánceres de intervalo y con el grupo de tumores diagnosticados clínicamente. Dada la falta de criterios uniformes en la definición de perimenopausia no hemos considerado insistir en la explicación de la diferencia encontrada en esta variable en nuestra serie.

En nuestra serie no hay diferencias significativas en los factores de riesgo en los dos grupos de diagnóstico. *Burke y cols*<sup>123</sup> utilizan el modelo de Gail para valorar el riesgo en 200 pacientes que se diagnosticaron y trataron de un carcinoma de mama en Irlanda, 100 de las cuales se habían diagnosticado a partir de una consulta por síntomas y otras 100 que se habían diagnosticado en el Programa Nacional Irlandés de Cribado. Como en nuestro estudio, los autores no encuentran diferencias en la media de riesgo entre ambos grupos de pacientes.

Sin embargo, en el estudio de *Joensuu y cols*<sup>130</sup> donde se comparan los factores de riesgo de 204 mujeres con cáncer de mama detectado por screening con los de 612 mujeres con cáncer de mama que no se diagnosticó por cribado encontraron que la edad tardía del nacimiento del primer hijo, el cáncer de mama materno y la menarquia temprana eran factores de riesgo independientes para las pacientes con cáncer de mama detectado por cribado.

#### VI.4. Tratamiento recibido en función del tipo de diagnóstico

Nuestros resultados muestran que a las mujeres que participaron en el Programa de Prevención de Cáncer de Mama se les aplicaron tratamientos quirúrgicos menos agresivos que a las que se diagnosticaron clínicamente. Más de la mitad de las pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora en un primer tiempo, esta proporción fue significativamente diferente según el origen del diagnóstico (83.2% DP vs 62.5% DC). Estos resultados son similares a los de otros autores que han comparado el tipo de tratamiento quirúrgico de los cánceres detectados en un programa de cribado y el resto de los tumores. *Barth y cols*<sup>131</sup> describen un 56% de cirugías conservadoras en el grupo de DP y un 32% en el de DC, *Palka y cols*<sup>119</sup> encuentran un 86.4% en el grupo de DP y un 49.8% en el de DC y *Dillon y cols*<sup>132</sup> refieren un 68% de cirugías conservadoras en el grupo de DP (79% en un primer tiempo) y un 53% en el grupo de DC (63% en un primer tiempo). En nuestro entorno, *Naveiro y cols*<sup>133</sup> analizan los casos de cánceres de mama incluidos en el Registro de Tumores Hospitalario de León entre 2000 y 2004, reportando un 67.4% de cirugía conservadora en las mujeres que participaron en el programa de cribado de cáncer de mama de esta comunidad y un 52.6% para las que se diagnosticaron a partir de la práctica asistencial habitual.

También hemos encontrado una reducción en las linfadenectomías axilares (74.3% en DP y 86.6% en DC), a pesar de que la introducción de la técnica del ganglio centinela en nuestro centro se inició en el año 2001. Esta reducción también es detectada en la serie de *Palka y cols*<sup>19</sup> (74.3% DP y 86.6% DC) y de *Dillon y cols*<sup>132</sup> (53.1% DP y 79.8% DC).

En nuestra serie, las pacientes diagnosticadas a través del Programa de Prevención de Cáncer de Mama recibieron menos tratamiento con quimioterapia que las que se diagnosticaron clínicamente (44.3% DP y 61.3% DC). Esta diferencia en el tratamiento adyuvante con quimioterapia también es encontrada por *Barth y cols*<sup>131</sup>, sólo el 28% de las pacientes de su serie diagnosticadas con mamografía reciben quimioterapia adyuvante, mientras que son el 56% de las que se diagnostican clínicamente. *Dong y cols*<sup>9</sup> encuentran también esta diferencia, recibieron quimioterapia el 36.5% de las pacientes del grupo de cribado y el 46.4% de las de diagnóstico clínico. Sin embargo, en el estudio español de *Naveiro y cols*<sup>133</sup> las pacientes que se diagnosticaron a través del programa de Detección precoz de Cáncer de Mama recibieron más quimioterapia adyuvante que las que se diagnosticaron fuera de él.

Las pacientes que se diagnosticaron en el programa de cribado recibieron más hormonoterapia adyuvante cuando se comparan con las de diagnóstico clínico, es lógico pensar que esto sea así ya que existía una diferencia significativa en la expresión de receptores hormonales entre los dos grupos. Como en nuestro estudio en la serie del *MD Anderson Cancer Center*<sup>9</sup> las pacientes diagnosticadas con mamografía reciben más hormonoterapia adyuvante que las que se diagnostican por otras vías (68% DP y 53.3% DC). Sin embargo, esta diferencia no es significativa en el estudio de *Barth y cols*<sup>131</sup>, a pesar de que en su serie también es significativa la diferencia en la expresión de receptores hormonales entre ambos grupos.

El conjunto de estos resultados demuestra que el Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana está consiguiendo beneficios en la salud de las pacientes de nuestro hospital en relación con el cáncer de mama, aunque habrá que confirmarlo con la evaluación a largo plazo de la supervivencia.

Por otra parte aporta más datos sobre la biología del cáncer de mama y su impacto en la evolución de las pacientes, acercándose a una visión más moderna del mismo donde se incluye desde el principio la biología del tumor y no solo factores histológicos.

## VII. CONCLUSIONES

Nuestros resultados han detectado diferencias según el tipo de diagnóstico del cáncer de mama. Estas diferencias han sido en su mayor parte concordantes con las de otros autores.

Ha quedado claramente demostrado que las pacientes del cribado tienen mayor porcentaje de carcinomas no invasores y que los carcinomas invasores en este grupo son de menor tamaño y tienen menos afectación de los ganglios axilares.

Por otra parte, hemos encontrado ciertas diferencias en factores biológicos que sugerirían una menor agresividad de los tumores diagnosticados en el cribado (grado histológico, receptor de estrógeno y progesterona, expresión de bcl2).

Por último, se ha constatado que el cribado mamográfico permite utilizar tratamientos quirúrgicos menos agresivos y menos tratamiento adyuvante con quimioterapia sistémica, no así con hormonoterapia.

De manera más concreta este trabajo permite formular las siguientes conclusiones:

**En relación al primer objetivo:** Determinar si los cánceres de mama diagnosticados clínicamente tienen características histológicas y biológicas diferentes a los que se diagnostican en un programa de cribado.

Los cánceres de mama diagnosticados dentro del programa de cribado han sido con más frecuencia in situ. Los carcinomas infiltrantes dentro del cribado han tenido menor tamaño tumoral, menos afectación ganglionar axilar y han sido más diferenciados que los que se diagnostican clínicamente.

Los cánceres de mama diagnosticados dentro del programa de cribado han tenido con más frecuencia mayor expresión de receptores de estrógeno y progesterona y de bcl2 que los que se diagnostican clínicamente.

**En relación al segundo objetivo:** Determinar si las mujeres con cánceres de mama diagnosticados clínicamente tiene diferentes factores de riesgo a las que se diagnostican en un programa de cribado.

No hemos detectado diferentes factores de riesgo entre las mujeres con cáncer de mama que se diagnosticaron en el programa de cribado y las que se diagnosticaron clínicamente.

**En relación al tercer objetivo:** Determinar si las mujeres con cánceres de mama diagnosticados en un programa de cribado reciben un tratamiento local distinto a las que se diagnostican en un programa de cribado.

Las mujeres con cánceres de mama diagnosticados en el programa de cribado reciben tratamientos más conservadores, con una proporción mayor de cirugía conservadora en los diferentes tiempos quirúrgicos y menor de linfadenectomías axilares.

**En relación al cuarto objetivo:** Determinar si existen diferencias en cuanto al tratamiento adyuvante recibido por las pacientes con cáncer de mama según se diagnostiquen clínicamente o en un programa de cribado.

Las mujeres con cánceres de mama diagnosticadas en el programa de cribado reciben menos quimioterapia adyuvante que las que se diagnostican clínicamente.

A las mujeres con cánceres de mama diagnosticadas en el programa de cribado se les administra más hormonoterapia adyuvante que a las diagnosticadas clínicamente.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Neane M, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Volume IX. IARC Scientific Publications N° 160. Lyon: IARC, 2007.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Incidence and Mortality in Spain. Technical report n° 7. Lyon: IARC, 2005.
3. Generalitat Valenciana. Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública. Accesible en URL: <http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs>
4. Centro Nacional de Epidemiología. Centro de Salud Carlos III. Datos de mortalidad en España. Accesible en URL: <http://www.193.146.50.130>
5. Generalitat Valenciana. Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública. Informe de mortalidad por cáncer. Comunitat Valenciana 2004.
6. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality for breast cancer. N Engl J Med 2005;353(17):1784-1792.
7. 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 2004; 292(9):1064-1073
8. 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.

9. Dong W, Berry DA, Bevers T, Kau SW, 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 Biomarkers Prev* 2008; 17(5):1096-1103.
10. 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* 2008; 98:1741-1744.
11. Gill PG, Farshid G, Luke CG, Roder DM. Detection by screening mammography is a powerful independent predictor of survival in women diagnosed with breast cancer. *The Breast* 2004; 13:15-22.
12. Brawley OW, Kramer BS. Cancer screening in theory and in practice. *J Clin Oncol* 2005; 23(2):293-300.
13. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS): Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía. Madrid:AETS-Instituto de Salud Carlos III,1995.
14. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the international workshop on screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(20):1644-1656.
15. Kerlikowske K, Grady D, Ribin SM, Sandrock C, Ernster VL: Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273(2):149-154.
16. De Koning H J. Current controversies in cancer. Is mass screening for breast cancer cost-effective? *Eur J Cancer* 1996; 32:1835-1844.
17. Gotzsche P, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *The Lancet* 2000; 355: 129-134.
18. Olsen O, Gotzsche P. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *The Lancet* 2001; 358: 1340-1342.
19. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjö B, Rutqvist LE. Long term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *The Lancet* 2002; 359:909-919.



20. Tabar L, Yen MF, Vital B, Chen H, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients. 20-year follow-up before and after introduction of screening. *The Lancet* 2003; 361:1405-1410.
21. Michaelson J, Satija S, Kopans D, Moore R, Silverstein M, Comengo A, *et al.* Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer* 2003; 98:2114-2124.
22. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger woman. *Online J Curr Clin Trials*. 1993; 2: Doc.32.
23. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge III JH, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: A new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monographs* 1997;22:87-92.
24. Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, Hoerger T, Siu A, Atkins D, *et al.* The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: A systematic review for the US Preventive Services Task force. *Ann Intern Med* 2003;139: 835-842.
25. Barratt AL, Les Irving M, Glasziou PP, Salked GP, Houssami N. Benefits, harms and costs of screening mammography in women 70 years and over: a systematic review. *Med J Aust* 2002; 176:266-271.
26. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Wolf SH. Breast cancer screening: A summary of evidence for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med* .2002; 137(5 part 1):347-360.
27. Encuesta sobre programas de cribado de cáncer de mama de las Comunidades autónomas. Año 2007. Accesible en URL: <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/>.
28. Conselleria de Sanitat. 10 años del Programa de Prevención de Cáncer de Mama en la Comunidad Valenciana. Resultados 1992-2001. (Monografías sanitarias. Serie E. N°45). València: Conselleria de Sanitat.
29. Conselleria de Sanitat Programa de Prevención del Cáncer de Mama. Informe anual 2006. (Informes de salud, núm 100). València: Conselleria de Sanitat.

30. European guidelines for quality assurance in mammography screening 3<sup>rd</sup> Edition. Luxemburg European Comission, 2001.
31. Colditz GA, Baer HJ, Tamini RM. Breast Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. 3<sup>a</sup> edición. New York: Oxford University Press;2006: 995-1013.
32. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk. Where do we stand in 2005? J Cell Mol Med 2005 ;9(1):208-221
33. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. Oncogene 2004; 23(38):6379-6391.
34. Willet WC, Rockhill B, Hankinson SE, Hunter D, Colditz GA. Non Genetic Factors in the Causation of Breast Cancer. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the breast, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004:223-264.
35. World Cancer Research Fundamerican Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical activity, and the Prevention of Cancer: a global Perspective. Washington DC: AICR; 2007.
36. Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancers in users of hormonal preparations. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006 Mar; 98(3):288-296.
37. Hofvind S, Møller B, Thoresen S, Ursin G. Use of hormone therapy and risk of breast cancer detected at screening and between mammographic screens. Int J Cancer 2006; 118(12):3112-3117.
38. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst 2002; 94(8):606-616.
39. Willet WC. Fat, energy and breast cancer. J Nutr 1997; 127 (5 Suppl):S921-3.
40. Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler GP, Moysich KB. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. Cancer 2007; 109 (12 Suppl):2712-2749.

41. Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshops proceedings. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(18):1275-1284.
42. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286(17):2143-2151.
43. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Hoper JL, Yaffe MJ, Paterson AD. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6(10):798-808.
44. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7(1):21-32.
45. Burnstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumours of the Breast. En: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and Practice of Oncology* 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1606-1645.
46. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet.* 2002; 31(1):33-36.
47. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11):1329-1333.
48. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thomson D, Ballinger DG et al. genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447(7148):1087-1093.
49. The World Health Organization histological typing of breast tumours, second edition. *Am J Clin Pathol* 1982; 78:806.
50. American Joint Committee on Cancer Staging System. *Cancer Staging Manual*, 6th edition. Springer-Verlag, Berlin 257-281, 2002.
51. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer. A personal adventure: the David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer Res* 1980; 40:3863-3874.

52. Hellman S. Natural history of small breast cancers. Karnofsky Memorial Lecture. *J Clin Oncol* 1994;12 (10):2229-2234.
53. Wilke LJ, Giuliano A. Sentinel lymph node biopsy in patients with early stage breast cancer: status of the national Clinical Trials. *Surg Clin North Am* 2003; 83:901-910.
54. Lyman GH, Giuliano AE, Sommerfield MR, Benson AB 3<sup>rd</sup>, Bodurka DC, Burnstein HJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720.
55. Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the US SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(1):47-54.
56. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11:359-377.
57. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doule PJ, Campbell FC, *et al.* A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982; 45: 361-366.
58. Bagwell CB, Clark GM, Spyrtos F. DNA and cell cycle analysis as prognostic indicators in breast tumors revisited. *Clin Lab Med* 2001; 21:875-895.
59. Ross JS, Harbeck N. Revision general de los factores pronósticos y predictivos. En: Ross JS, Hortobagyi GN, eds. *Oncología Molecular del Cáncer de Mama*. Barcelona: Ediciones mayo; 2006:137-147.
60. Barnadas A. Factores pronósticos y predictivos. En: Lluch A, eds. *Guía práctica del tratamiento del cáncer de mama*. Madrid; 2007:3-14.
61. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 9-20.
62. Cooke TG, Staton PD, Winstanley J, Murray GD, Croton R, Holton S, *et al.* Long term prognostic significance of thymidine labelling index in primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28: 424-426.

63. 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* 2007;96(10):1504-1513.
64. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7212-7220.
65. 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.* 2005; 16(11):1723-1739.
66. Uzzan B, Nicolas P, Cucheran M, Pret GY. Microvessel density as prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res* 2004; 64:2941-2955.
67. José Antonio López Guerrero. Significado biológico y oncológico de las alteraciones del gen supresor p53 en cáncer de pulmón humano y su relación con los parámetros de proliferación celular y RFCE. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Valencia. 28 de mayo de 1998.
68. López-Guerrero JA, Bolufer Gilabert P, Barragan González E. Significado oncológico y biológico de las alteraciones moleculares de p53 en cáncer humano. *Oncologia*; 1997; 20:769-782.
69. Parohah PD, Day NE, Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1999; 80:1968-1973.
70. Knowlton K, Manzini M, Creason S, Morales C, Hockenber D, Anderson BJ. Bcl-2 slows in vitro breast cancer growth despite its antiapoptotic effect. *J Surg Res* 1998 ;76:22-26.
71. Callagy GM, Paroah PD, Pinde SE, Hsu FD, Nielsen TU, Ragaz J *et al.* B-cl2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin cancer Res* 2006; 12:2468-2475.
72. 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.
73. Martin M. Molecular biology of breast cancer. *Clin Trans Oncol* 2006; 8(1):7-14.

74. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7721-7735.
75. Dowsett M, Cuzick J, Wale Ch, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hipotesis generating study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7512-7517.
76. Maria Dolores Torregrosa Maicas. Estudio de factores pronósticos en cáncer de mama: Receptor del factor de crecimiento epidérmico y encogen C-erbB-2/neu. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Valencia. Diciembre de 1995.
77. Torregrosa MD, Bolufer P, Lluch A, López JA, Barragán E, Ruiz A, Guillem V, Munárriz B, Conde JG. Prognostic significance of c-erbB-2/neu amplification and epidermal growth factor receptor (EGFR) in primary breast cancer and their relation to estradiol receptor (ER) status. *Clin Chim Acta*; 1997; 262:99-119.
78. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meissner LF, Zhou JY, May et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridation: poor prognosis in node negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-2904.
79. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Sävje-Söderborh J *et al.* Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer, International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:1049-1056.
80. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F et al. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330: 1260-1266.
81. Thor AD, Berry DA, Buddman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. ErbB2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node positive breast cancer. *J Natl cancer Inst* 1998; 1346-1360.
82. De Placido S, Carlomagno C, De Laurentis M, Bianco AR. C-erbB2 expression predicts tamoxifen efficacy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 55-64.

- 
83. Leitzel K, Terramoto Y, Konrad K. Elevated serum c-erbB2 antigens levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13: 1129-1135.
84. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. Value of epidermal growth factor receptor HER2, p53 and steroid receptor in predicting the efficacy of tamoxifen in high risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3376-3384.
85. Berry DA, Muss HB, Thor AD, Dressler L, Liu ET, Broadwater D *et al.* HER-2/neu, and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor positive, node breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18: 3471-3479.
86. Slamon D, Leyland-Jones B, Shack S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
87. Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M *et al.* Randomized adjuvant chemotherapy trial in high risk, lymph node –negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 913-920.
88. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomsen C *et al.* Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 116-128.
89. Hayes DF, Bast RC, Desch CE. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers in breast cancer: *J Clin Oncol* 2007; 25:5287-5312.
90. Harbeck N, Kates KE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn G, *et al.* Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1. *Cancer Res* 2002; 62:4617-4622.
91. Weigelt B, Metzger JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005;5: 591-602.

92. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Vilae G, Delorenzi M, Glas AM *et al.* Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node – negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-1192.
93. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwert S, Look MP, Yang *et al.* Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365:671-679.
94. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, *et al.* A multigene assay to predict recurrent of tamoxifen-treated node-negative breast cancer: *N Engl J Med* 2004;351:2718-2826.
95. Chang HY, Nuyten DS, Sneddon JB, Hastie T, Tibshirani R, Sorlie T, *et al.* Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 738-3743.
96. Sotiriou C, Wirapati P, Lois , Harris A, Fox S, Smeds J, *et al.* Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 262-272.
97. Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A, *et al.* An expression signature for p53 status in human breast cancers predicts mutation status, transcriptional effects, and patients survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13550-13555.
98. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, *et al.* The prognostic role of a gene signature from tumorigenesis breast cancer cells. *N Engl J Med* 2007; 356: 217-226.
99. 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* 2005; 11:5678-5685.
100. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Elledge R, *et al.* Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003;362: 362-369.
101. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KU *et al.* Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to



- cyclophosphamide , methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7483-7490.
- <sup>102.</sup> Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 ;347(16):1227-1232.
- <sup>103.</sup> Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.
- <sup>104.</sup> Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002 ;347(8):567-575.
- <sup>105.</sup> Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133-1144.
- <sup>106.</sup> The National Institutes of Health Consensus Development Conference: Adjuvant Therapy for Breast V. Bethesda, Maryland, USA. November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:-152.
- <sup>107.</sup> Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-1717.
- <sup>108.</sup> Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, *et al.* Results of the ATAC (Arimidex, tamoxifen, Alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453):60-62.
- <sup>109.</sup> The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozol and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(26): 2747-2757.
- <sup>110.</sup> Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Phil M, Paridaens R, Jassem J, *et al.* A randomized trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1081-1092.

111. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl Med* 2005; 353(16):1673-1684.
112. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldrisc A, Untch M, Smith I, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl Med* 2005; 353:1659-1672.
113. Tabar L, Duffy WS, Vitak B, Chen H\_H, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma. What have we learned from screening. *Cancer* 1999; 86: 449-462.
114. Hakama M, Holli K, Isola J, Kallioniemi OP, Karkkainen A, Visakorpi T, *et al.* Aggressiveness of screen-detected breast cancers. *Lancet* 1995;345: 221.224.
115. Cowan WK, Kelly P, Sawan A, Cunliffe WJ, Henry L, Higgs MJ, *et al.* The pathological and biological nature of screen-detected breast carcinomas: a morphological and immunohistochemical study. *J Pathol* 1997 ;182(1):29-35.
116. Baré M, Bonfill X, Andreu X; Breast Cancer Screening Programme of Sabadell-Cerdanyola Research Group. Relationship between the method of detection and prognostic factors for breast cancer in a community with a screening programme. *J Med Screen* 2006;13(4):183-191.
117. Klemi PJ, Joensuu H, Toikkanen S, Tuominen J, Räsänen O, Tyrkkö J, Parvinen I. Aggressiveness of breast cancers found with and without screening. *BMJ* 1992;304(6825):467-469.
118. Ernst MF, Roukema JA, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, van Beek MW, van der Sangen MJ, *et al.* Breast cancers found by screening: earlier detection, lower malignant potential or both? *Breast Cancer Res Treat* 2002 ;76(1):19-25.
119. Pálka I, Kelemen G, Ormándi K, Lázár G, Nyári T, Thurzó L, *et al.* Tumor characteristics in screen-detected and symptomatic breast cancers. *Pathol Oncol Res.* 2008; 14(2):161-167.
120. Joensuu H, Toikkanen S, Klemi PJ. Histological features, DNA content and prognosis of breast carcinoma found incidentally or in screening. *Br J Cancer* 1991; 64(3):588-592.
121. Sweeney KJ, Kell MR, Aziz NA, Prunty N, Holloway P, Kennedy M, *et al.* The clinical and pathological differences in prevalent round screen-detected and symptomatic invasive breast cancer. *Ir Med J* 2007;100(8):550-552.

122. Heimann R, Munsell M, McBride R. Mammographically detected breast cancers and the risk of axillary lymph node involvement: is it just the tumor size? *Cancer J* 2002 ;8(3):276-81.
123. Burke JP, Power C, Gorey TF, Flanagan F, Kerin MJ, Kell MR. A comparative study of risk factors and prognostic features between symptomatic and screen detected breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008 ;34(2):149-53.
124. Rajakariar R, Walker RA. Pathological and biological features of mammographically detected invasive breast carcinomas. *Br J Cancer* 1995 ;71(1):150-154.
125. Webster LR, Bilous AM, Willis L, Byth K, Burgemeister FC, Salisbury EL, et al. Histopathologic indicators of breast cancer biology: insights from population mammographic screening. *Br J Cancer* 2005 ;92(8):1366-1371.
126. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM. Biological characteristics of interval screen detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92: 743-749.
127. Porter GJ, Evans AJ, Comford EJ. Influence of mammographic parenchymal pattern in screen detected and interval invasive breast cancer on pathologic features, mammographic features and patient survival. *Am J Roentgenol* 2007;188:679-683.
128. Moezzi M, Melamed J, Vamvakas E, Inghirami G, Mitnick J, Quish A, et al. Morphological and biological characteristics of mammogram-detected invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1996;27:944-948.
129. Molino A, Pavarana M, Micciolo R, Nortilli R, Pedernisi R, Manno P, et al. Comparative study of clinical, pathological and biological characteristics of symptomatic versus asymptomatic breast cancers. *Ann Oncol* 2000;11:581-586.
130. Joensuu H, Tuominen J, Hinkka S, Klemi P, Toikkanen S, Räsänen O, et al. Risk factors for screen-detected breast cancer. A case-control study. *Acta Oncol* 1992;31(7):729-732.
131. Barth RJ Jr, Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2005 ;184(1):324-329.

- <sup>132.</sup> 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(3):130-134.
  
- <sup>133.</sup> Naveiro JC, Peral A, Flores L, Burón JL. Cáncer de mama diagnosticado mediante un programa de detección precoz. ¿Difiere del diagnosticado en el marco asistencial? *Med Clin* 2007; 128(1):18-20.

## Anexo I. Clasificación TNM y estadios

<b>TUMOR PRIMARIO (T)</b>
Tx.No determinado
T0. No hay evidencia de tumor primario
Tis.Carcinoma in situ: carcinoma intraductal o carcinoma lobular in situ o Enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente demostrable. ( La enfermedad de Paget con tumor subyacente se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor)
T1.Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión: T1mic.Microinvasión 0,1 cm o menos T1a. Tamaño mayor de 0.1 cm hasta 0,5 cm T1b.Tamaño mayor de 0.5 cm hasta 1,0 cm T1c. Tamaño mayor de 1,0 cm hasta 2 cm
T2.Tumor entre 2,1 y 5 cm en su mayor dimensión.
T3.Tumor mayor de 5 cm en su mayor dimensión.
T4.Tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared torácica ( que incluye costillas, músculos intercostales y músculo serrato anterior, pero no el pectoral) o a la piel: T4a.Extensión a la pared torácica T4b.Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos cutáneos confinados al mismo pecho. T4c.Ambos (4a + 4b) T4d. Carcinoma inflamatorio (induración y enrojecimiento de la piel con margen erisipeloide, generalmente sin masa palpable subyacente)
<b>GANGLIOS LINFATICOS (N)</b>
Nx.No se puede efectuar porque no se extirparon o lo habían sido previamente.
N0.No hay metástasis en los ganglios regionales.
N1. Hay metástasis en los ganglios axilares ipsilaterales extirpados: - solo micrometástasis ( de 0.2 cm o menos) - alguna de ellas mayor de 0.2 cm: i...metástasis en 1-3 ganglios de tamaño 0.2 a 2 cm ii..metástasis en 4 ó más ganglios de tamaño 0.2 a 2 cm. iii.metástasis con tumor infiltrando la cápsula de ganglios de tamaño 0.2 a 2 cm iv..metástasis ganglionar de tamaño 2 o más cm
N2.Metástasis de ganglios axilares ipsilaterales, fijos entre sí o a otras estructuras o en mamaria interna homolaterales clínicamente aparentes
N3.Metástasis a ganglios infraclaviculares axilares, o en mamaria interna con afectación axilar o supraclaviculares ipsilaterales
<b>METASTASIS A DISTANCIA (M)</b>
MX.No existen requisitos mínimos o se desconoce su situación
M0.No hay metástasis a distancia
M1.Hay metástasis a distancia (incluyendo ganglios supraclaviculares, cervicales o de mamaria interna contralateral).

<b>ESTADIOS</b>			
<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II-A</b>	T2	N0	M0
	T0-T1	N1	M0
<b>II-B</b>	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
<b>III-A</b>	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T0-T1-T2	N2	M0
<b>III-B</b>	T4	Cualquier N	M0
<b>III-C</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

---

**Anexo II. Grado histológico (Scarf-Bloom-Richardson)****Formación de tubulos (porcentaje de carcinoma compuesto por estructuras tubulares)**

>75%	1
10-75%	2
<10%	3

**Pleomorfismo nuclear**

Células uniformes pequeñas	1
Aumento moderado en el tamaño y en la variación	2
Notable variación	3

**Cifra mitótica (por 10 campos potenciados)**

Hasta 7	1
8-14	2
15 o más	3

**Grado histológico final**

Grado 1 (puntuaciones 3-5)
Grado 2 (puntuaciones 6 y 7)
Grado 3 (puntuaciones 8 y 9)

**Anexo III. Formulario de recogida de datos**

**CANCER DE MAMA**

**1- DATOS DEMOGRAFICOS**

Nº Historia [ \_\_\_\_\_ ] /

Fecha de nacimiento  -  -

**2- FACTORES DE RIESGO**

**Antecedentes familiares de cáncer de mama**  
si      no

**Edad de la menarquia** [ \_\_\_\_\_ ]

**Embarazos**  
si      no      Desconocido

**Tratamiento hormonal sustitutivo**  
si      no      Desconocido

**Uso de anticonceptivos orales**  
si      no      Desconocido

**3- EVOLUCION Y SITUACION DE LA PACIENTE**

**Fecha de diagnóstico**  -  -

**Fecha de ÚLTIMO CONTROL**  -  -

Situación en el último control     **con enfermedad**             **sin enfermedad**

Viva                             Alta definitiva             Pérdida de seguimiento  
 Muerta por el tumor     Muerta por toxicidad     Muerta por otra causa

**3- CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DEL TUMOR**

**Tipo histológico**  
*(predominante)*

<input type="checkbox"/> Ductal	<input type="checkbox"/> Lobulillar
<input type="checkbox"/> Medular	<input type="checkbox"/> Coloide
<input type="checkbox"/> Papilar	<input type="checkbox"/> Tubular
<input type="checkbox"/> Otros	[ _____ ]



**Diferenciación (Scarff-Bloom)**

I (Bien dif)    II (Moderadamente dif)    III (Indiferenciado)    Desconocido

**Lado**                                       Derecho                       Izquierdo                       NC

Nº Historia       / 

CANCER DE MAMA

## 4- ESTADIACION

<b>¿METASTASIS?</b>	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Pulmón	<input type="checkbox"/> Hígado	
<input type="checkbox"/> Hueso	<input type="checkbox"/> SNC	
<input type="checkbox"/> Otro ¿Cuál?	[_____]	
<b>Diagnóstico</b>	<input type="checkbox"/> Clínico	<b>Estado menopáusico</b>
<input type="checkbox"/> Diagnóstico precoz		<input type="checkbox"/> Premenopáusica
		<input type="checkbox"/> Perimenopáusica
		<input type="checkbox"/> Postmenopáusica
		<input type="checkbox"/> No consta /No aplic.
<b>Tamaño tumoral</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	(dimensión en cm del más grande)
<b>Número ganglios axilares aislados</b>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<b>Ganglios afectados</b> <input type="text"/> <input type="text"/>
Rotura ganglionar	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Afectación grasa axilar	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

## 5- FACTORES MOLECULARES

<b>Receptores hormonales</b> (según los estándares del centro)			
Estrogénicos	<input type="checkbox"/> Pos.	<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Desc.
Progesterona	<input type="checkbox"/> Pos.	<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Desc.
Método	<input type="checkbox"/> Inmunohistoquímica	<input type="checkbox"/> Cuantitativo	
<b>Herb-2-neu</b> (son positivos si ++ ó +++ o > del 50% de las células ó +1)			
	<input type="checkbox"/> Pos.	<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Desc.
Método	<input type="checkbox"/> Inmunohist.	<input type="checkbox"/> ELISA	<input type="checkbox"/> HERCEPTEST <input type="checkbox"/> WESTERN
<b>B-cl 2</b>	<input type="checkbox"/> Pos.	<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Desc. (positivo si > 10%)
<b>Ki-67</b>	<input type="checkbox"/> Pos.	<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Desc. (positivo si > 10%)
<b>P-53</b>	<input type="checkbox"/> Pos.	<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Desc. (positivo si > 5%)
<b>Angiogénesis</b>	<input type="checkbox"/> Pos.	<input type="checkbox"/> Dudoso	<input type="checkbox"/> Neg. <input type="checkbox"/> Desc.
(positivo si > 100 vasos por campo de 200 >, dudoso si 33-100, negativo si < de 33)			

## 6- CIRUGÍA

<b>PRIMER TIEMPO</b>	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Fecha de cirugía	1ª	<input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>TIPO DE CIRUGIA MAMA</b>	<input type="checkbox"/> Mastectomía radical <input type="checkbox"/> Cirugía conservadora con márgenes libres <input type="checkbox"/> Cirugía sin márgenes libres <input type="checkbox"/> Otras [_____]	
<b>AXILA</b>	<input type="checkbox"/> Linfadenectomía axilar <input type="checkbox"/> No linfadenectomía axilar	

Fecha de cirugía 2ª   -   -

**TIPO DE CIRUGIA MAMA**

- Mastectomía radical
- Cirugía conservadora con márgenes libres
- Cirugía sin márgenes libres
- Otras [\_\_\_\_\_]

**AXILA**

- Linfadenectomía axilar
- No linfadenectomía axilar

**7- RADIOTERAPIA**

SI                       NO

Fecha de inicio   -   -

Fecha de fin   -   -

**CAMPOS**  Volumen mamario (CIR conservadora)  
*(uno o varios)*  Lecho mastectomía  
 Ganglios regionales  
 Otras [\_\_\_\_\_]

**DOSIS**

<input type="text"/>	<input type="text"/>	Gy
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Gy
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Gy
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Gy

**8- QUIMIOTERAPIA**

SI                       NO

Fecha de inicio   -   -

Fecha de fin (último ciclo)   -   -

**ESQUEMA** [\_\_\_\_\_]

- CMF                       FEC 4-taxol 8
- FAC
- FEC
- AC
- TAC

Nº de ciclos

### 9- HORMONOTERAPIA

<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Fecha de inicio	<input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fecha de fin	<input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>FARMACO</b> <input type="checkbox"/> TMX	<input type="checkbox"/> Castración <input type="checkbox"/> inhibidores de aromatasa
[_____]	