



TESIS DOCTORAL:

**EVALUACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO DE PACIENTES
CON TUMORES NO PALPABLES DIAGNOSTICADOS EN EL
PROGRAMA DE CRIBADO MAMOGRÁFICO Y CON GANGLIOS
NEGATIVOS MEDIANTE LA PLATAFORMA PAM50.
¿POSIBLE SOBREDIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA?**



PRESENTADA POR:
SALVADOR GÁMEZ CASADO

2023



TESIS DOCTORAL:

**EVALUACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO DE PACIENTES
CON TUMORES NO PALPABLES DIAGNOSTICADOS EN EL
PROGRAMA DE CRIBADO MAMOGRÁFICO Y CON GANGLIOS
NEGATIVOS MEDIANTE LA PLATAFORMA PAM50.
¿POSIBLE SOBREDIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA?**

PRESENTADA POR:
SALVADOR GÁMEZ CASADO

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSÉ MANUEL BAENA CAÑADA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL PUERTA DEL MAR DE CÁDIZ

A mis padres, Salvador y Juana, mi hermana María,
mi esposa Solange y a Federico, el pequeño de la casa.
Y, en general a toda mi familia, porque sin ellos, nada.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas que espero poder reflejar adecuadamente en este fragmento.

En primer lugar, agradecer al Dr. José Manuel Baena Cañada; él ha sido el promotor de todo esto y él que me animó a embarcarme en esta aventura. Sin su ayuda, nada de esto habría sido posible. Gracias por compartir conmigo tu experiencia y tus consejos y, sobre todo, por haberme guiado en todo momento. Trataré de continuar la senda investigadora en la que tú me iniciaste e intentar mantener siempre el espíritu crítico que tú me inculcaste.

Quiero agradecer también a todo el equipo de Oncología Médica del hospital Puerta del Mar de Cádiz, gracias porque juntos como grupo nos hacemos más fuertes y gracias por el apoyo recibido. Quizá no haya sido siempre fácil investigar, pero con vuestro apoyo se sobrelleva mucho mejor.

También agradecer a Encarnación Benítez de bioestadística, a los compañeros Anatomía Patológica, los compañeros de Oncología Médica del hospital Virgen de la Victoria de Málaga y del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, su interés mostrado en este trabajo y la ayuda prestada para poder recabar todos los datos. Gracias de corazón.

Por supuesto, a mi familia, a esa que siempre está ahí incluso en tus peores momentos y en los días más oscuros, sobre todo mis padres Salvador y Juana y mi hermana María, que nunca dejaron de creer en mí, aunque ni yo mismo creía.

Y a esos amigos que escuchan tus penas y tu desidia y al final siempre te empujan a continuar.

Por supuesto, el agradecimiento principal va para ella, la que me ha aguantado todo este tiempo a pesar de haber sido insoportable. Esto, esto es para ti Sol.

RESUMEN

El sobrediagnóstico de cáncer se refiere al diagnóstico de un cáncer que, si no hubiera sido diagnosticado, no pasaría a causar síntomas ni la muerte. Es un error de pronóstico más que de diagnóstico y puede ocasionar un impacto negativo en la calidad de vida porque conduce al sobretratamiento, exponiendo a los pacientes a los daños potenciales sin ofrecer ningún beneficio.

El proyecto que se presenta quiere proporcionar luz en este campo en el cáncer de mama, de manera que se propone un estudio generador de hipótesis en el que han sido seleccionadas 337 pacientes desde 2003 a 2014 con tumores de mamas no palpables, diagnosticadas en el programa de cribado mamográfico y con ganglios negativos. Todas ellas han sido seguidas un mínimo de 5 años, sus tumores han sido analizados con la plataforma genómica PAM50 para determinar su subtipo intrínseco. Ha sido calculada la supervivencia y analizado el patrón de eventos (recidivas, metástasis a distancia, segundos primarios, muerte).

La hipótesis del estudio establece que las mujeres diagnosticadas en el programa de cribado mamográfico, con tumores no palpables y ganglios negativos, de subtipo luminal A, y sin eventos relacionados con la mortalidad por el cáncer de mama, pertenecerían al subgrupo de cáncer de mama sobrediagnosticado.

Introducción y objetivos: La universalización del cribado mamográfico ha ocasionado un incremento en el diagnóstico de cánceres de mama con riesgo ultra-bajo. Identificar subgrupos sin eventos relacionados con la mortalidad por cáncer de mama a largo plazo (sobrediagnóstico) puede servir para no exponerlos a tratamientos innecesarios (sobretratamiento).

Diseño: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de ámbito hospitalario de los casos de cáncer de mama probablemente sobrediagnosticado tratados en el servicio de Oncología Médica del hospital universitario Puerta del Mar (HUPM) de Cádiz y el hospital universitario Virgen de la Victoria (HUVV) de Málaga, con medida de supervivencia.

Sujetos y ámbito de estudio: Mujeres con diagnóstico en el cribado mamográfico de carcinoma de mama no palpable, con ganglios negativos, de tipo hormonosensible u hormonorresistente, HER-2 negativo o positivo, desde 2001 hasta 2014.

Instrumentalización: Identificación de las pacientes de la base de datos de Oncología Médica. Revisión retrospectiva de los datos clínicos de las historias de salud de las pacientes y de la información sobre su tratamiento. Datos de mortalidad procedentes del Registro Nacional de Defunciones.

Determinaciones: Datos clínicos de las pacientes, características histopatológicas, inmunohistoquímicas y genómicas del tumor mamario, tipo de tratamiento, tipo de cirugía, tipo de tratamientos sistémico hormonal y quimioterápico, resultados de salud de efectividad (recidivas, metástasis, segundos primarios, supervivencia).

Resultados: Se detectaron 337 pacientes con carcinoma de mama, estadio I y IIA atendidas entre el 1/1/2001 y 31/12/2014, que procedían del cribado mamográfico con tumores no palpables. Tenían 56 años de mediana de edad (rango: 38-71). Doscientos sesenta y ocho

(79,50%) eran hormonosensibles, 23 (6,80%) triples negativos, y 15 (4,40%) HER-2. La mediana de seguimiento fue 10 años (rango: 3.5-17). Solo 18 (5,30%) pacientes desarrollaron metástasis; hubo 16 (4,70%) recidivas loco-regionales, 31 (9,30%) pacientes presentaron segundos tumores primarios infiltrantes, 7 (2,10%) pacientes con segundos primarios no infiltrantes y hubo 30 (9%) muertes, de las cuales solo 16 (4,80%) fueron por cáncer de mama y 14 (4,20%) por otras causas. La probabilidad de supervivencia global (SG) hasta el tiempo máximo de seguimiento, que fue de 20 años, fue 0,86 (IC 95%, 0,81-0,92). La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 20 años fue 0,63 (IC 95%, 0,51-0,77). El intervalo libre de metástasis a distancia (ILMD) a los 20 años fue 0,92 (IC 95%, 0,88-0,92). En 98 tumores hormonosensibles de grado histológico I (36,50%) (aproximación a luminales A) y en 179 de grado histológico 2-3 (66,80%) (aproximación a luminales B) la probabilidad de SG fue 0,87 (IC 95%, 0,76-0,98) y 0,88 (IC 95%, 0,81-0,94) respectivamente ($p=0.669$), de SLE fue 0,73 (IC 95%, 0,58-0,87) y 0,62 (IC 95%, 0,46-0,79) ($p=0.400$) y de ILMD 0,92 (IC 95%, 0,86-0,98) y 0,91 (IC 95%, 0,87-0,96) ($p=0.307$). En los casos de tumores triples negativo la probabilidad de SG fue 0,86 (IC 95%, 0,66-1,00), SLE 0,58 (IC 95%, 0,30-0,85) e ILMD 0,95 (IC 95%, 0,86-1,00). En el subgrupo HER-2 la probabilidad de SG fue 0,81 (IC 95%, 0,58-1,00), SLE 0,70 (IC 95%, 0,44-0,95) e ILMD 1,00. En los tumores menores y mayores de 1 cm no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG ($p=0,50$), ni en SLE ($p=0,54$) ni en ILMD ($p=0,064$), aunque esta última está muy cerca de la significación. La SG en los tumores menores de 1 centímetro fue 0,93 (IC 95%, 0,91-0,94) y en los mayores de 1 centímetro fue 0,90 (IC 95%, 0,85-0,95). La SLE en los tumores menores de 1 centímetro fue 0,82 (IC 95%, 0,80-0,83) y en los mayores de 1 centímetro fue 0,79 (IC 95%, 0,77-0,81). El ILMD en los tumores menores de 1 centímetro fue 0,97 (IC 95%, 0,95-0,98) y en los mayores de 1 centímetro fue 0,91 (IC 95%, 0,88-0,94). Se ha realizado el análisis del subgrupo intrínseco mediante PAM-50, del que solo ha sido posible obtener el resultado en 95 pacientes (28%). En estas pacientes se alcanza una SG de 0,91 (IC 95%, 0,90-0,91) hasta el tiempo máximo de seguimiento que fue de 20 años, una SLE de 0,52 (IC 95%, 0,20-0,84) a los 20 años y un ILMD de 0,96 (IC 95%, 0,92-1,00) a los 20 años. Además, hemos cotejado los eventos de las pacientes en función de su subtipo intrínseco y el tamaño tumoral (menor o mayor de un centímetro) y hemos obtenido que las pacientes con subtipo luminal A y B menores de un centímetro no presentan eventos relacionados con mortalidad.

Conclusiones: Las pacientes con tumores no palpables y detectados en el cribado mamográfico tienen un riesgo ultra-bajo. La ausencia de eventos relacionados con la mortalidad por cáncer de mama los hace candidatos a ser considerados sobrediagnósticos, principalmente las pacientes con tumores luminales A y B medidos por inmunohistoquímica y por estudio genómico PAM50 y con un tamaño menor de 1 centímetro. Debería plantearse la desescalada de su tratamiento.

SUMMARY

Cancer overdiagnosis refers to the diagnosis of a cancer that wouldn't have gone on to cause symptoms or death if the person hadn't been tested. It's more a prognosis mistake than a diagnosis mistake and may adversely affect quality of life since it leads to overtreatment, thus exposing patients to potential harm without providing any benefit.

The aim of this project is to shed light on breast cancer by means of a hypothesis-generating study in which 337 patients were selected from 2003 to 2014 who had non-palpable breast tumors, diagnosed by mammographic screening with negative lymph nodes. All of them have been monitored for at least 5 years, their tumors have been analysed using the PAM50 genomic platform to determine their intrinsic subtype. Survival rate has been calculated and patterns of recurrence have been analysed (relapse, distant metastasis, second primary cancer, death).

The study hypothesis establishes that, women who are diagnosed by mammographic screening, with non-palpable tumors and negative nodes, luminal A subtype, and with no breast cancer-related mortality episodes, would belong to the overdiagnosed breast cancer subgroup.

Introduction and objectives: the universalisation of mammographic screening has led to an increase in ultralow-risk breast cancer diagnosis. Identifying subgroups with no related episodes with long-term breast cancer mortality (overdiagnosis) may help to not expose them to unnecessary treatment (overtreatment).

Design: descriptive, observational, retrospective, hospital contextual study of cases of probably overdiagnosed breast cancer cases treated in the Medical Oncology department at the university hospital Puerta del Mar (HUPM) in Cádiz and at the university hospital Virgen de la Victoria (HUVV) in Málaga, survival having been measured.

Study subjects and context: women diagnosed as a result of a mammographic screening of non-palpable breast carcinoma, with negative nodes, hormone-sensitive or hormone-resistant type, HER2-negative or positive, from 2001 to 2014.

Instrumentalisation: identification of patients of the Medical Oncology. Retrospective review of clinical data of patients' medical records and of information on their treatment. Mortality data provided by the National Death Registry.

Determinations: patients' clinical data, histopathological, immunohistochemical and genomic characteristics of breast tumor, type of treatment, type of surgery, type of systemic hormone and chemotherapeutic treatment, effective health outcomes (relapse, metastasis, second primary cancer, survival).

Outcomes: 337 patients with breast carcinoma, stages I and IIA, treated between 1/1/2001 and 31/12/2014, who were diagnosed by mammographic screening with non-palpable tumors were detected. The median age was 56 (range: 38-71). Two hundred and sixty-eight (79.50%) of them were hormone-sensitive, 23 (6.80%) were triple-negative, and 15 (4.40%) were HER-2. The median follow-up was 10 years (range: 3.5-17). Only 18 (5.30%) patients developed a metastasis; there were 16 (4.70%) locoregional relapses, 31 (9.30%) patients showed invasive

second primary tumors, 7 (2.10%) patients showed non-invasive second primary tumors, and there were 30 (9%) deaths, out of which only 16 (4.80%) were caused by breast cancer, and 14 (4.20%) were due to other causes. The overall survival (OS) probability until the maximum follow-up period which was 20 years was 0.86 (95% CI, 0.81-0.92), the probability of disease-free survival (DFS) in 20 years was 0.63 (95% CI, 0.51-0.77) and the distant metastasis-free interval (DMFI) in 20 years was 0.92 (95% CI, 0.88-0.92).

In 98 hormone-sensitive, histological grade I tumors (36.50%) (luminal A like) and in 179 histological grade 2-3 (66.80%) (luminal B like) tumors, the OS probability was 0.87 (95% CI, 0.76-0.98) and 0.88 (95% CI, 0.81-0.94), respectively ($p=0.669$), the DFS probability was 0.73 (95% CI, 0.58-0.87) and 0.62 (95% CI, 0.46-0.79) ($p=0.400$), and the DMFI probability was 0.92 (95% CI, 0.86-0.98) and 0.91 (95% CI, 0.87-0.96) ($p=0.307$). In the triple-negative cases, the OS probability was 0.86 (95% CI, 0.66-1.00), DFS was 0.58 (95% CI, 0.30-0.85) and DMFI was 0.95 (95% CI, 0.86-1.00). In the HER-2 subgroup, probability of OS was 0.81 (95% CI, 0.58-1.00), DFS was 0.70 (95% CI, 0.44-0.95) and DMFI was 1.00. In tumors smaller and larger than 1 cm, there were no statistically significant differences in OS ($p=0.50$), DFS ($p=0.54$) or DMFI ($p=0.064$), although the latter is close to significance. OS in tumors smaller than 1 cm was 0.93 (95% CI, 0.91-0.94) and in tumors larger than 1 cm, 0.90 (95% CI, 0.85-0.95). DFS in tumors smaller than 1 cm was 0.82 (95% CI, 0.8-0.83) and in tumors larger than 1 cm was 0.79 (95% CI, 0.77-0.81). DMFI in tumors smaller than 1 cm was 0.97 (95% CI, 0.95-0.98) and in tumors larger than 1 cm was 0.91 (95% CI, 0.88-0.94). The analysis of the intrinsic subgroup has been carried out by means of PAM-50, from which an outcome was only possible in 95 patients (28%). In such patients, OS was 0.91 (95% CI, 0.90-0.91) until the maximum follow-up period which was 20 years, DFS was 0.52 (95% CI, 0.20-0.84) in 20 years, and DMFI was 0.96 (95% CI, 0.92-1.00) in 20 years. Furthermore, we have compared patients' episodes based on their intrinsic subtype and the tumor size (smaller or larger than 1 cm) and we have found out that patients with luminal subtype A and B smaller than 1 cm showed no breast cancer mortality-related episodes.

Conclusions: patients with non-palpable tumors detected by mammographic screening have an ultralow risk. The absence of episodes related to mortality due to breast cancer make them candidates to be considered overdiagnoses, mainly in patients with luminal A and B tumors measured by immunohistochemical and PAM50 genomic study and with a tumor smaller than 1 cm. De-escalation of treatment should be considered.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	21
1. Anatomía e histología de la glándula mamaria.....	23
2. Biología molecular del cáncer de mama	24
a. Etiopatogenia	24
b. Genes relacionados con la formación del cáncer de mama:	24
3. histopatología del cáncer de mama.....	24
a. Carcinomas in situ	25
b. Carcinomas infiltrantes	25
4. Epidemiología	25
a. Incidencia, prevalencia y mortalidad	25
b. Predisposición genética	27
c. Factores etiológicos	29
5. Clasificación molecular de los tumores malignos de mama.....	33
Métodos de análisis genómico en cáncer de mama	37
6. Diagnóstico	41
7. Estadificación	42
8. Factores pronósticos y predictivos	47
a. Tamaño tumoral	47
b. Subtipo histológico	47
c. Grado histológico	47
d. Afectación ganglionar	48
e. Índice de proliferación celular/Ki 67	49
f. Receptores hormonales	49
g. HER2/neu	49
h. Edad al diagnóstico	49
9. Prevención.....	50
a. Prevención primaria:	50
b. Prevención secundaria:.....	50
10. Sobrediagnóstico	54
Sobrediagnóstico en cáncer de mama.....	56
II. Tratamiento.....	57
a. Cirugía	57
b. Radioterapia	57

c. Terapia adyuvante sistémica	57
d. Enfermedad metastásica	59

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 61

1. Hipótesis.....	63
2. Objetivos.....	64
a. Principal.....	64
b. Secundarios.....	64

III. MATERIAL Y MÉTODOS 65

1. Diseño	67
2. Definición de caso.....	67
3. Criterios de inclusión.....	67
4. Criterios de exclusión.....	68
5. Cariables.....	68
6. Recogida y análisis de datos.....	73
7. Aspectos éticos.....	73

IV. RESULTADOS 75

a. Características de las pacientes	77
b. Análisis de eventos.....	80
c. Análisis de supervivencia	81
d. Análisis de eventos y de supervivencia en el subgrupo de pacientes con tumores luminales A por inmunohistoquímica	82
e. Análisis de eventos y de supervivencia en el subgrupo de pacientes con tumores luminales B por inmunohistoquímica.....	84
f. Análisis de eventos y de supervivencia en el subgrupo de pacientes con tumores HER2 por inmunohistoquímica	86
g. Análisis de eventos y de supervivencia en el subgrupo de pacientes con tumores triples negativos por inmunohistoquímica.....	88
h. Análisis comparativo de eventos y supervivencia entre los subgrupos inmunohistoquímicos luminal A y B.....	90
i. Análisis comparativo de eventos y supervivencia entre los subrupos inmunohistoquímicos luminal, HER2 y triple negativo	92
j. Análisis de eventos y supervivencia en función del tamaño tumoral.....	95

k. Análisis de eventos y supervivencia del subgrupo de pacientes con subtipo intrínseco (PAM50)	98
---	----

V. DISCUSIÓN 107

1. Resumen de los principales hallazgos	109
2. Principales hallazgos en comparación con otros estudios sobre el tema.....	110
3. Implicaciones de este estudio en relación con la investigación, la práctica clínica y las políticas de salud	114
4. ¿Qué es lo que ya se conoce sobre este tema?	119
5. ¿Qué añade este estudio?.....	119
6. Fortalezas y debilidades.....	119

VI. CONCLUSIONES 121

VII. BIBLIOGRAFÍA..... 125

VIII. ABREVIATURAS..... 141

IX. ANEXOS 145

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del tejido mamario: lóbulo, lobulillos, acinos, conductos galactóforos, conductos colectores y pezón, rodeados de tejido conectivo, grasa y linfático.	23
Figura 2. Jerarquía de la célula epitelial mamaria y su relación con los subtipos de cáncer de mama, modelo propuesto por Jane Visvader.....	24
Figura 3. Distribución de los casos y muertes esperados para los 5 tipos más frecuentes de cáncer en Europa en 2018 en hombres (a) y en mujeres (b). Para cada sexo, el área del gráfico de tarta refleja la proporción del número total de casos o muertes.	26
Figura 4. A. El cáncer de mama hereditario supone del 5-10% de los casos; B.....	28
Figura 5. Subtipos intrínsecos de cáncer de mama.....	36
Figura 6. Análisis de componentes principales representando las diferencias fundamentales en expresión génica entre los diferentes grupos de carcinomas de mama triple negativo.	37
Figura 7. Representación de la curva típica obtenida en una RT-PCR	40
Figura 8. Metaanálisis de los estudios de cribado de cáncer de mama.....	54
Figura 9. Magnitud del problema del sobrediagnóstico debido al cribado	55
Figura 10. Tumores que progresan de forma lenta vs rápida	56
Figura 10. Diagrama de flujo del estudio.....	77
Figura 11. Curva de probabilidad de supervivencia global.....	81
Figura 12. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva.	81
Figura 13. Curva de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia.....	82
Figura 14. Curva de probabilidad de supervivencia global en 98 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A.	83
Figura 15. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 98 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A.....	83
Figura 16. Curva de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en 98 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A.	84
Figura 17. Curva de probabilidad de supervivencia global en 179 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal B.....	85
Figura 18. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 179 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal B.	85
Figura 19. Curva de probabilidad de intervalo libre de enfermedad a distancia en 179 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal B.....	86

Figura 20. Curva de probabilidad de supervivencia global en 15 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico HER2.....	87
Figura 21. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 15 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico HER2.....	87
Figura 22. Curva de probabilidad de supervivencia global en 23 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico triple negativo.	88
Figura 23. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 23 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico triple negativo.....	89
Figura 24. Curvas de probabilidad de supervivencia global en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A y pacientes con subtipo luminal B.....	90
Figura 25. Curvas de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A y pacientes con subtipo luminal B.91	
Figura 26. Curvas de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A y pacientes con subtipo luminal B.	92
Figura 27. Curvas de probabilidad de supervivencia global en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal, triple negativo y HER2.....	93
Figura 28. Curvas de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal, triple negativo y HER2.	94
Figura 29. Curvas de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal, triple negativo y HER2.	95
Figura 30. Curvas de probabilidad de supervivencia global en pacientes con tumores ≤ 1 cm y > 1 cm.	96
Figura 31. Curvas de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con tumores ≤ 1 cm y > 1 cm.	97
Figura 32. Curvas de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en pacientes con tumores ≤ 1 cm y > 1 cm.	97
Figura 33. Distribución de los subtipos intrínsecos en las 95 pacientes con PAM50 disponible	98
Figura 34. Distribución de los subtipos inmunohistoquímicos en 91 pacientes con PAM50 e inmunohistoquímica disponibles.....	98
Figura 35. Curvas de probabilidad de supervivencia global en 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.....	102
Figura 36. Curvas de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.	103
Figura 37. Curvas de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.....	103

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de mama y factores protectores.....	31
Tabla 2. Características de las principales plataformas genómicas.....	37
Tabla 3. TNM de la octava edición del manual de la American Joint Comitee of Cancer (AJCC). Tumor primario.....	43
Tabla 4. TNM de la octava edición del manual de la American Joint Comitee of Cancer (AJCC). Ganglios linfáticos regionales	45
Tabla 5. TNM de la octava edición del manual de la American Joint Comitee of Cancer (AJCC). Metástasis a distancia.....	45
Tabla 6. Estadiaje según el TNM	46
Tabla 7. Grado histológico	48
Tabla 8. Mujeres sometidas a cribado: modelo de resultados comparados con no cribado ..	52
Tabla 9. Variables independientes relacionadas con la paciente.	68
Tabla 10. Variables independientes relacionadas con el tumor.....	69
Tabla 11. Variables independientes relacionadas con el tratamiento.....	70
Tabla 12. Variables dependientes	72
Tabla 13. Características de las 338 pacientes del estudio.	79
Tabla 14. Eventos en las 338 pacientes	80
Tabla 15. Eventos en las 98 pacientes con fenotipo inmunohistoquímico luminal A.....	82
Tabla 16. Eventos en las 179 pacientes con fenotipo inmunohistoquímico luminal B.	84
Tabla 17. Eventos en los subtipos inmunohistoquímicos luminal, HER2 y triple negativo.....	92
Tabla 18. Relación entre la clasificación inmunohistoquímica y genómica.	99
Tabla 19. Características de las 95 pacientes con análisis genómico con PAM50.....	100
Tabla 20. Eventos en las 95 pacientes con análisis genómico con PAM50.	101
Tabla 21. Eventos no relacionados con la mortalidad por cáncer de mama.....	105

I. INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

La glándula mamaria es un órgano altamente especializado cuya función específica es sintetizar, secretar y proporcionar leche al recién nacido. De origen ectodérmico, está presente en ambos sexos. En el hombre se mantienen rudimentarias toda la vida, en cambio en la mujer están poco desarrolladas antes de la pubertad, cuando comienza el proceso de la maduración. El máximo desarrollo de estas glándulas se produce durante el embarazo y especialmente en el periodo posterior al parto, durante la lactancia, que es cuando la glándula mamaria alcanza un estado maduro de desarrollo a través de las influencias hormonales (estrógenos, somatotropina y hormonas adrenales) a nivel celular. Estas influencias hormonales generan modificaciones en la anatomía de la glándula, convirtiéndola en un órgano secretor de leche. Este órgano tiene la capacidad de regresar a su estado inicial cuando cesa la lactancia y de volver al mismo ciclo de expansión y regresión en los siguientes embarazos que ocurran durante la vida reproductiva de la mujer (Hassitou y Geddes, 2013; Asselin-Labat et al, 2010).

La glándula mamaria está formada por tres tipos de tejidos: glandular de tipo túbulo-alveolar, conjuntivo que conecta los lóbulos, y adiposo que ocupa los espacios interlobulares. El tejido glandular está formado por entre 15 y 20 lóbulos unidos por una red de tubos delgados llamados ductos. Cada lóbulo a su vez se subdivide en lóbulos más pequeños (lobulillos) separados por bandas suspensorias fibrosas llamadas ligamentos de Cooper, que conectan la piel con la fascia (tejido conectivo) que cubre los músculos pectorales. Estos lobulillos están formados por entre diez y cien acinos o alveolos, cada uno con un conducto excretor denominado conducto terminal. Los acinos están estructurados por un conjunto de células secretoras que producen la secreción láctea y conforman una cavidad a la cual vierten dicha secreción. Éstos se encuentran rodeados de células mioepiteliales y capilares sanguíneos que participan activamente en el proceso de secreción y eyección de la leche (Figura 1).

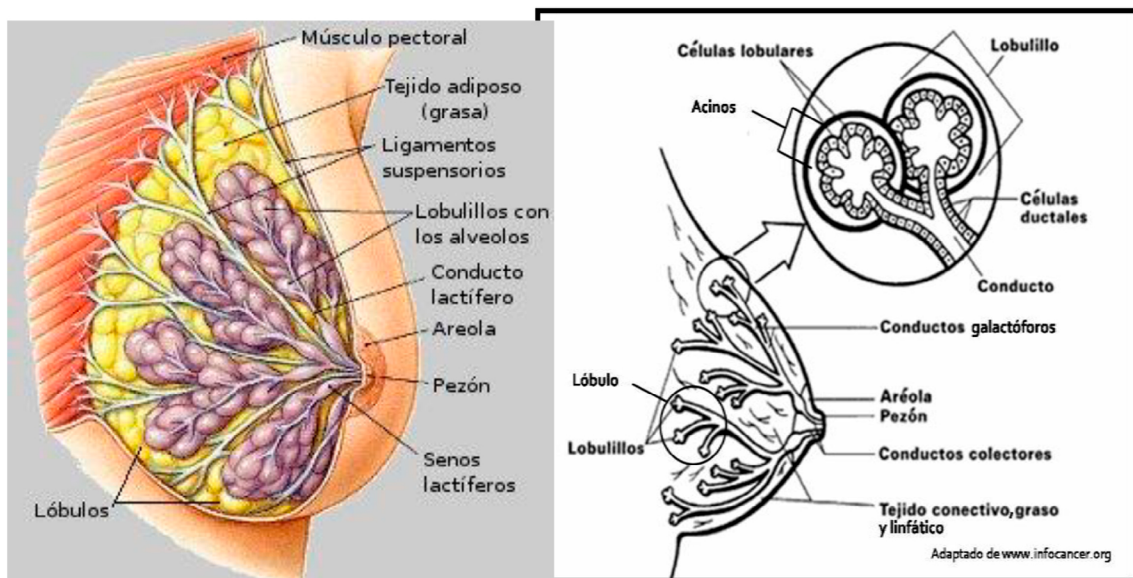


Figura 1. Estructura del tejido mamario: lóbulo, lobulillos, acinos, conductos galactóforos, conductos colectores y pezón, rodeados de tejido conectivo, grasa y linfático. Tomada de Hassitou F and Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. Clin Anat 2013.

2. BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

a. Etiopatogenia

El cáncer de mama es una enfermedad compleja que aparece tras la proliferación anormal y desorganizada de las células que componen el tejido mamario (Pharoah y Caldas, 1999). Aparece tras múltiples alteraciones en la función y estructura de los genes de las células afectadas. Existen distintos procesos moleculares que se asocian con la formación y progresión tumoral.

b. Genes relacionados con la formación del cáncer de mama:

- Activación de oncogenes (ras, myc, etc).
- Inactivación de genes supresores (Rb, p53, APC, BRCA1 y 2, etc).
- Alteraciones en los genes relacionados con la apoptosis (Caspasas, p53, etc).
- Alteraciones de los genes implicados en la reparación del ADN (*MisMatch Repair System* o MMR, *Base escisión Repair*, etc).
- Inestabilidad genómica (de microsatélites y cromosómica).

3. HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama se inicia como una lesión premaligna denominada hiperplasia ductal atípica, después progresa a un estadio preinvasivo llamado carcinoma ductal in situ (CDIS) y culmina en un carcinoma ductal invasivo. Este es un proceso multipaso durante el cual las alteraciones genéticas y moleculares se van acumulando. Aunque el origen preciso de la diversidad molecular y fenotípica aún no es conocido por completo, el modelo actual sugiere que la célula madre mamaria normal y varias células progenitoras que surgen de ella son dianas mutacionales potenciales que conducen a la generación y propagación de tumores infiltrantes de un linaje específico (Figure 2) (Shane et al, 2012).

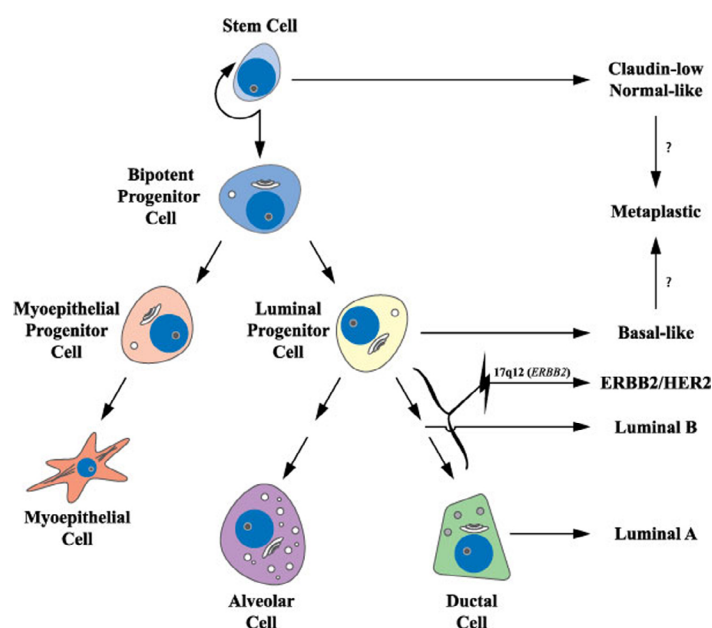


Figura 2. Jerarquía de la célula epitelial mamaria y su relación con los subtipos de cáncer de mama, modelo propuesto por Jane Visvader. Modificado de Shane R et al. Genetic and epigenetic signatures of breast cancer subtypes, 2012.

a. Carcinomas in situ

La evidencia patológica y molecular sugiere que el carcinoma in situ es un precursor de la enfermedad invasiva. Aunque no resulta invasor, es claramente una neoplasia maligna, y recurre en alrededor del 35% de los casos en 10 a 15 años si se trata únicamente con biopsia por escisión. El carcinoma ductal in situ representa aproximadamente el 20-25% de todos los “cánceres de mama” diagnosticados en los programas de detección precoz. Actualmente, todos son tratados, bien sea mediante mastectomía o mediante cirugía conservadora más radioterapia. Sin embargo, muchos de éstos permanecerían indolentes, por lo que resulta difícil discernir entre aquellos que serían inofensivos, frente a los que evolucionarán a un carcinoma invasor. Los primeros supondrían un sobrediagnóstico que nos conduciría a un sobretratamiento. (van Seijen et al, 2019).

b. Carcinomas infiltrantes

Mientras que en los carcinomas in situ las células malignas no atraviesan la membrana basal, en los carcinomas infiltrantes, ésta es sobrepasada y los ductos están invadidos y hay presencia de enfermedad en el estroma de la mama. (Sgroi, 2010; Tavassoli, 1998)

4. EPIDEMIOLOGÍA

a. Incidencia, prevalencia y mortalidad

La incidencia es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población y en un periodo de tiempo determinados. Puede expresarse como el número absoluto de casos nuevos en un año o como tasas (número de casos nuevos por 100.000 personas por año).

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2020 fueron los de mama, que ocupan la primera posición con 2.261.419 de nuevos casos diagnosticados, suponiendo un 12,5% de todos los cánceres diagnosticados en el mundo. Todo ello, a pesar de la pandemia COVID-19. (Globocan 2020).

La prevalencia es la proporción de la población que está sujeta a esta enfermedad en un periodo o en un momento determinado e incluye a todas las personas que, habiendo sido diagnosticadas de esta enfermedad en el pasado (reciente o lejano), están vivas (estén curadas o no).

La prevalencia se encuentra determinada por la supervivencia, es decir, la prevalencia es más elevada en los cánceres con mayor supervivencia, mientras que los cánceres con supervivencia más cortas podrían tener una menor prevalencia aunque se diagnostiquen más frecuentemente.

La estimación de la prevalencia a los 5 años del diagnóstico de cáncer de mama a nivel mundial para el año 2020 ha sido de 7.790.717 casos, suponiendo un 17,7% (Globocan 2020).

La mortalidad es el número de fallecimientos ocurridos en un periodo concreto en una población determinada. Suele expresarse como el número de fallecimientos por año o como el número de fallecimientos por 100.000 personas por año.

A nivel mundial, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad del mundo, con aproximadamente 9,9 millones de muertes relacionadas con cáncer en el año 2020 de acuerdo con los datos proporcionados por la International Agency for Research on Cancer (IARC).

La estimación del número de fallecimientos por cáncer de mama en el mundo en el año 2020 ha sido de 684.996 casos, suponiendo un 6,9 % (Globocan, 2020).

En la figura 3 se representa la distribución esperada de los casos y muertes de los 5 cánceres más comunes en Europa.

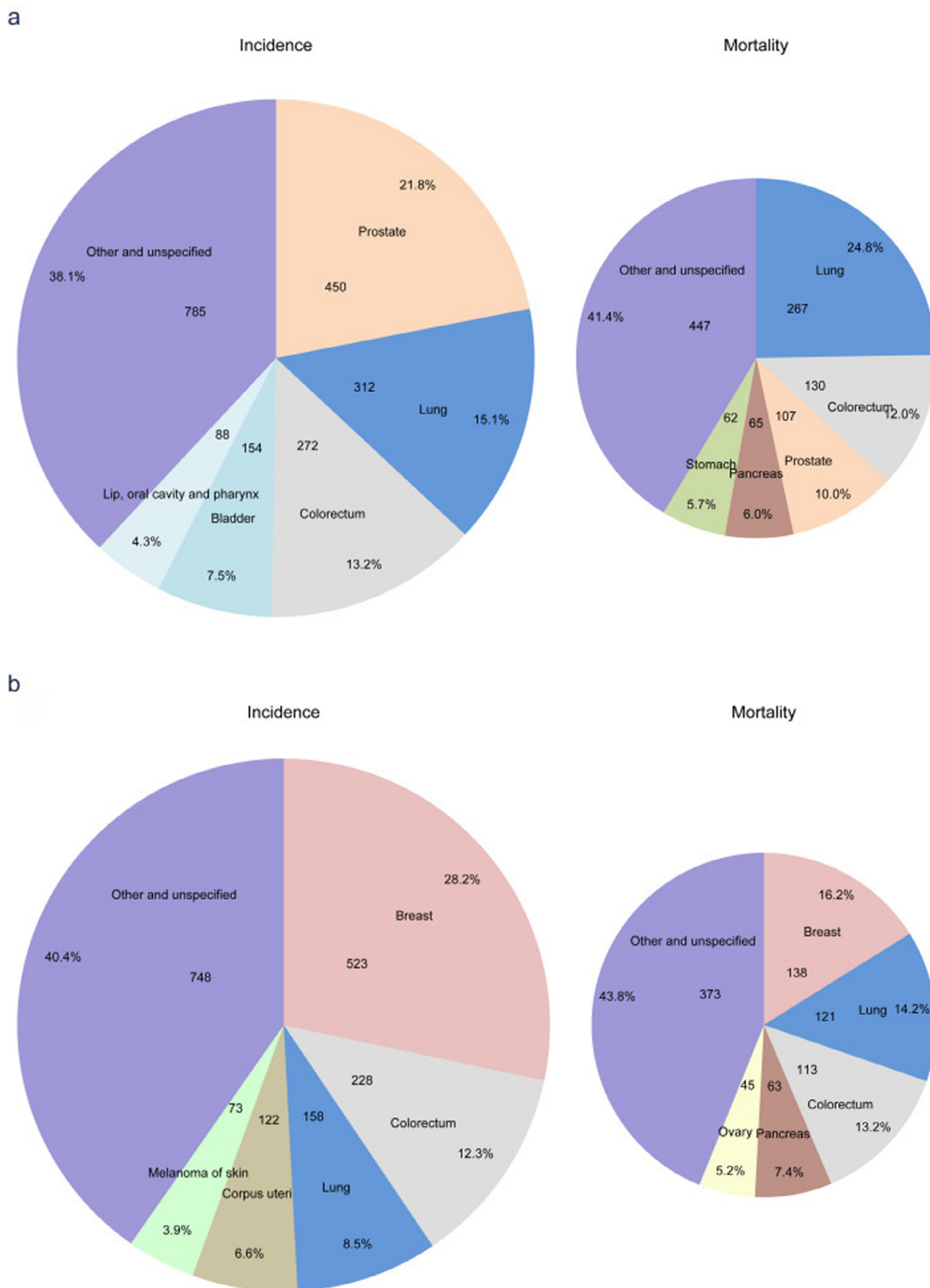


Figura 3. Distribución de los casos y muertes esperados para los 5 tipos más frecuentes de cáncer en Europa en 2018 en hombres (a) y en mujeres (b). Para cada sexo, el área del gráfico de tarta refleja la proporción del número total de casos o muertes.

En España el cáncer de mama es también el tumor maligno más frecuente en incidencia en la mujer española en el año 2022 (34.750 casos nuevos diagnosticados, con una prevalencia a los 5 años desde 2020 de 144.233 casos). Pero con una de las mortalidades más bajas de todo el continente europeo (6.572 casos en 2020). (Ferlay et al, 2018 y Globocan, 2020).

En los años 80, España se encontraba entre los países europeos con menor incidencia de cáncer de mama. A partir de los años 90 se evidenció un aumento en la incidencia del mismo. Múltiples factores se han propuesto como causantes de este cambio de tendencia: el descenso de la fertilidad, el incremento de la obesidad, el estilo de vida sedentario y el consumo de alcohol (Sánchez et al, 2010; Pollan et al, 2009). Y por supuesto, la implantación del programa de cribado mamográfico a nivel nacional.

b. Predisposición genética

Alrededor del 10% de las pacientes con esta neoplasia tienen tumores que pueden atribuirse a mutaciones hereditarias en la línea germinal de genes que controlan la reparación del ADN, la regulación del crecimiento celular o el control del ciclo celular.

Los defectos genéticos de la línea germinal asociados a un mayor riesgo de cáncer de mama son (Chmielowski y Territo, 2018):

- **BRCA-1.** El gen BRCA-1, localizado en el cromosoma 17q21. El producto génico es una proteína nuclear de 1863 aminoácidos con actividades pleiotrópicas, entre las cuales la detección o la señalización de las lesiones del ADN, regulación de la transcripción, la reparación del ADN acoplada a la transcripción y la actividad de la ubiquitina ligasa. Se han identificado centenares de mutaciones diferentes mediante el análisis de la secuenciación del ADN. En determinadas poblaciones predominan algunas mutaciones particulares de BRCA-1 (p. ej., la delección 185 entre pacientes descendientes de judíos asquenazíes). La mutación de BRCA-1 supone alrededor del 20% de todos los casos de cáncer de mama familiar.
 - Las mutaciones de BRCA-1 se heredan con patrón autosómico dominante de penetración variable y se asocian a aumento del riesgo de cánceres de mama, ovario, próstata y posiblemente colorrectales.
 - Los tumores de mama que albergan mutaciones de BRCA-1 carecen con frecuencia de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona (RE y RP), así como de la amplificación del gen HER2. Estos tumores muestran también con frecuencia mutaciones del gen de supresión tumoral p53.
 - La clasificación molecular de los tumores con mutaciones de BRCA-1 mediante los perfiles de expresión génica demuestra frecuentemente un fenotipo de tipo «basal».
 - Las pacientes con una mutación hereditaria de BRCA-1 pueden tener un riesgo del 50% al 85% de padecer cáncer de mama a lo largo de toda la vida, y un riesgo del 15% al 45% de tener cáncer de ovario
- **BRCA-2.** El gen BRCA-2 se localiza en el cromosoma 13q12. El gen codifica una proteína de 3418 aminoácidos, e interviene en la reparación del ADN. Al igual que en BRCA-1, se han descrito diversas mutaciones del gen en las personas afectadas. (Figura 4).

Las mutaciones en la línea germinal del gen BRCA-2 se asocian a un aumento del riesgo en espectro característico de neoplasias malignas humanas, entre ellas el melanoma,

cáncer de mama (tanto en hombres como en mujeres), cáncer de ovario y cáncer de páncreas. Los tumores de mama asociados a mutaciones de BRCA-2 muestran frecuentemente receptores de estrógenos (RE) y tienden a observarse a edad más avanzada que los asociados a la mutación de BRCA-1.

- El síndrome de Li-Fraumeni se debe a mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral p53 que se encuentra en el cromosoma 17p13. Además del cáncer de mama, existe un riesgo mayor de sufrir otros tipos de tumores (sarcomas, tumores cerebrales, leucemias y tumores de glándulas suprarrenales). El riesgo a lo largo de la vida de padecer un cáncer de mama asociado a este síndrome es del 50%.
- El gen PTEN se asigna al cromosoma 10q22-23 y codifica un gen supresor tumoral. En las personas con esta mutación, el riesgo de padecer un cáncer de mama aumenta, aproximadamente, en un 50%.
- CHEK-2. Este gen de la cinasa de control del ciclo celular es un importante componente de la vía de reparación del ADN celular. La mutación del gen duplica el riesgo de cáncer de mama en las mujeres y lo multiplica por 10 en los hombres.
- RAD-51. La proteína RAD-51 de 339 aminoácidos interactúa con PALB-2 y BRCA-2. Este gen es esencial para la reparación de recombinaciones homólogas; una mutación de sentido alterado bialélica puede producir un fenotipo similar al de la anemia de Fanconi. Se encontraron 6 mutaciones patogénicas monoalélicas de RAD51C que confieren un aumento del riesgo de cáncer de mama y de ovario en 480 árboles genealógicos.
- PALB-2. Este gen codifica una proteína de 1.186 aminoácidos que se une a la RAD51, su función es reparar las roturas de la doble cadena al estabilizar la localización y acumulación intranuclear del BRCA-2. Las variantes del gen PALB-2 se vinculan con un riesgo más elevado de cáncer de mama en magnitud similar a la del BRCA-2.
- Diversas mutaciones de otros genes se han asociado a un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama (p. ej., ATM, CDHI, MRE11A, NBN, RAD50, RECQL, RINT1 y STK11: síndrome de Peutz-Jeghers). En cerca de la mitad de los pacientes con una asociación familiar y cáncer de mama el análisis no ha mostrado una mutación genética específica.

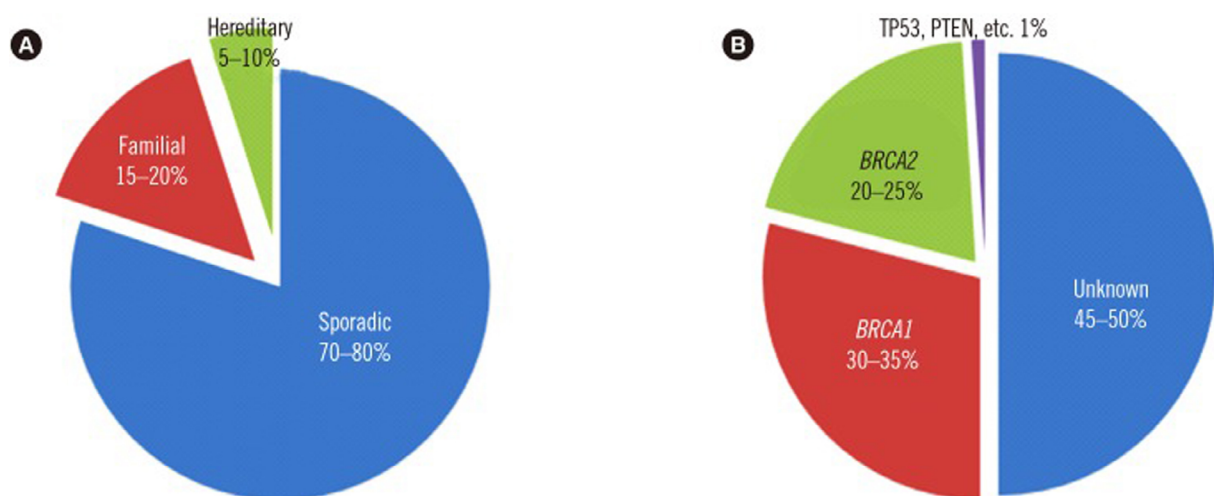


Figura 4. A. El cáncer de mama hereditario supone del 5-10% de los casos; B. Las variantes patológicas de BRCA 1/2 llegan a ser hasta el 60% de todos los casos de cáncer de mama hereditario. Tomada de Lee A et al. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. Ann Lab Med. 2020

c. Factores etiológicos

Se han identificado numerosos factores de riesgo asociados al cáncer de mama. La mayoría de ellos están relacionados con los antecedentes reproductivos y con la exposición hormonal durante la vida de la mujer (Colditz, Bohlke y Berkey, 2014). (Tabla I).

1. Exposición a los estrógenos endógenos. Los siguientes factores que afectan a la exposición a los estrógenos endógenos se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama en estudios epidemiológicos:

a. Nuliparidad

b. Primer embarazo a término tardío (mujeres que completan su primer embarazo a término con más de 30 años tienen una probabilidad de 2 a 5 veces mayor de sufrir cáncer de mama, en comparación con las que tuvieron embarazos a término antes de los 18 años). 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. Este efecto protector aumenta con el número de hijos. Cada embarazo reduce el riesgo relativo de cáncer de mama en un 7%. La reducción del riesgo es mayor si los embarazos son a edades más tempranas, de este modo la mujer que tiene su primer hijo antes de los 20 años tendrá un 30% menos de riesgo que la mujer que tenga su primer hijo a la edad de 35 años (Pike, Pearce y Wu, 2004; Ewertz et al, 1990).

c. Menarquia temprana (< 12 años). La menarquía temprana se asocia con un riesgo aumentado de cáncer de mama tanto en la premenopausia como en la postmenopausia. El inicio de la menarquía a la edad de 11 años o menor es un factor de riesgo establecido para el cáncer de mama, y el inicio de la menarquía a los 15 años o mayor es considerado un factor protector establecido. Un año de retraso en la aparición de la menarquía está asociada con una reducción del 5% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Hunter et al, 1997; Kelsey JL y Bernstein L, 1996; Willet et al, 2004).

d. Menopausia tardía (> 55 años). Cada año de retraso en la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 3%.

e. La lactancia natural (seno materno) puede disminuir el riesgo de sufrir cáncer de mama. La lactancia materna prolongada constituye un factor de protección, con un 4% de disminución del riesgo de cáncer de mama por cada 12 meses de lactancia materna (Dumitrescu y Cotarla, 2005; Colditz, Baer y Tamini, 2006; Collaborative-Group-on-Hormonal-Factors-in-Breast-Cancer, 1997).

2. Uso de anticonceptivos orales. Los anticonceptivos orales parecen producir un leve aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres consumidoras de ACOs durante muchos años, pero parece tener un corto efecto. En un metaanálisis publicado se observó que en las consumidoras habituales de ACOs (que contenían estrógenos y progestágenos) existía un riesgo relativo de 1,24. Pero tras 10 años de suspender el consumo no existía diferencia en el riesgo (Riesgo Relativo 1,01) con respecto a las que no habían consumido ACOs (Collaborative-Group-on-Hormonal-Factors-in-Breast-Cancer, 1996).

3. Terapia hormonal sustitutiva. La terapia hormonal sustitutiva aumenta el riesgo de cáncer de mama en las mujeres tratadas. Los estudios observacionales demuestran que la terapia con estrógenos más progestágenos incrementa el riesgo de cáncer de mama; y este efecto desaparece tras abandonar su uso. El estudio de la Women Health Initiative (WHI) mostró, en un ensayo con asignación al azar, el aumento del riesgo de cáncer de mama en el 24% de las mujeres con útero intacto y que recibieron conjugado estrogénico equino (CEE, 0.625 mg/d) más acetato de medroxiprogesterona (MPA, 2.5 mg/d) ($p=0.003$). (Dumitrescu y Cortarla, 2005; Rossouw et al, 2002; Olsson, Ingvar y Bladstrom, 2003; Li et al, 2003; Beral, 2003; Hofvind et al, 2006).

La quimioprevención es el uso de ciertos medicamentos u otras sustancias para ayudar a reducir el riesgo de una persona de presentar cáncer o prevenir que vuelva. El ejemplo más clásico es el tratamiento con tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama en mujeres que tienen un riesgo alto de presentarlo. Hay una teoría que postula que los estrógenos incrementan la tasa de proliferación celular por la transcripción mediada por el receptor de estrógeno, de esta manera, se aumentan el número de errores que ocurren durante la replicación del DNA. La otra teoría sugiere que el estrógeno es metabolizado a “Q-derivatives”, que directamente retira pares de bases del DNA a través del proceso de depurinización. Todos estos errores en la reparación del DNA conducen a mutaciones puntuales. Se ha postulado que ambos procesos interactúan de manera sinérgica. Los antiestrógenos únicamente bloquean los efectos mediados por el receptor, mientras que los inhibidores de la aromatasa inhibirían ambos procesos. (Starek-Świechowicz, Budziszewska y Starek, 2021).

Evidencia bien establecida	Magnitud del riesgo
FACTORES DE RIESGO	
Aumento de edad	++
País desarrollado	++
Mutaciones en BRCA1 y BRCA2	++
Mutaciones en otros genes de alta penetrancia (p53, ATM, NBS1, LKBI)	++
Radiación ionizante (exposición en la infancia)	++
Historia de enfermedad mamaria benigna	++
Menopausia tardía (>54)	++
Menarquia precoz (<12)	++
Nuliparidad o primer parto tardío	++
Mama radiográficamente densa	++
Terapia hormonal sustitutiva	+
Uso reciente de anticonceptivos orales	+
Obesidad en mujeres posmenopáusicas	+
Evidencia bien establecida	Magnitud del riesgo
FACTORES DE PROTECCIÓN	
Países de Asia y África	--
Edad temprana de embarazo a término	--
Alta paridad	--
Lactancia de larga duración	--
Obesidad en mujeres premenopáusicas	-
Actividad física	-
Quimioprevención	-

Tabla I. Factores de riesgo de cáncer de mama y factores protectores. Modificado de Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005. J Cell Mol Med 2005; 9: 208-221

4. Edad. La incidencia del cáncer de mama aumenta uniformemente con la edad. Cerca del 75% de todos los casos se diagnostican en mujeres postmenopáusicas (Chmielowski y Territo, 2018). 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. Aproximadamente un 64% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama se encuentran alrededor de los 55 años (Dumitrescu y Cotarla, 2005; American-Cancer-Society 2009-2011; Colditz, Baer y Tamini, 2006; Pike, Pearce y Wu, 2004).

5. Mastopatía benigna. La mayor parte de las formas de mastopatía benigna, como la mastopatía fibroquística, no se asocian a sufrir un mayor riesgo de cáncer de mama. Se ha comunicado que la hiperplasia con atipia, los papilomas, la adenosis esclerosante y el carcinoma lobulillar in situ se asocian a un aumento del riesgo. La hiperplasia con atipia es una enfermedad de proliferación que se asocia a un riesgo del 8% de cáncer de mama infiltrante en pacientes sin antecedentes familiares y del 20% en pacientes con antecedentes familiares (Chmielowski y Territo, 2018).

6. Dieta. El papel que la dieta pueda tener como causa de cáncer de mama no está claramente definido. Más de 20 estudios han investigado la relación entre el consumo de carne y productos lácteos con el riesgo de cáncer de mama con resultados contradictorios. Algunos estudios han puesto en evidencia un aumento del riesgo de cáncer de mama con el consumo de carne (en especial carne roja y muy cocinada) (Dai et al, 2002). Sin embargo, en un análisis de varios estudios con 7379 casos, no se observó ninguna asociación entre el consumo de carne roja, o productos lácteos con el cáncer de mama (Missmer et al, 2002). En el caso del consumo de grasas, existen también datos contradictorios, han sido reportados datos entre el consumo elevado de grasas y cáncer de mama pero los estudios prospectivos no confirman dicha asociación (Willet, 1998; Smith-Warner et al, 2001; Mattisson et al, 2004; Michels, Mohllajee y Roset-Bahmanyar, 2007; Rohan et al, 1993; Terry et al, 2002). No hace mucho, el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) ha publicado los datos del estudio epi-GEICAM, dónde se investigó el papel de la dieta en la génesis del cáncer de mama en España en más de 1000 mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama y 1000 mujeres control. Llega a la conclusión de que el consumo de alimentos de la denominada “dieta mediterránea” (pescado, vegetales, legumbres, patatas, frutas, aceite y bajo consumo de zumos y bebidas calóricas) puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama hasta en un 30% (especialmente en los tumores triple negativos). Por el contrario, la dieta occidental (alto consumo de productos grasos, carne procesada, dulces, bebidas calóricas y bajo consumo de cereales) es la más perjudicial para desarrollar cáncer de mama y, lo que es más preocupante, es la dieta más frecuente en las mujeres jóvenes (Castello et al, 2014).

7. Índice de masa corporal (IMC). La obesidad está asociada con un aumento de riesgo en pacientes postmenopáusicas (con un riesgo incrementado de un 2% por unidad de IMC) En las mujeres postmenopáusicas la principal fuente de estrógenos procede del tejido adiposo, por ello la obesidad es un factor de riesgo (Lahmann et al, 2004; Tehard et al, 2004; Neuhouser et al, 2014). Del mismo modo, múltiples estudios han puesto en evidencia que en las mujeres premenopáusicas y/o menores de 50 años, no existe tal riesgo o incluso la obesidad se comportaría como un factor protector, dado que, la obesidad en niñas y adolescentes se asocia con irregularidades en el ciclo menstrual y mayor número de ciclos anovulatorios (Colditz, Baer y Tamini, 2006; Lahmann et al, 2004; Hunter y Willet, 1993; Brinton y Swanson, 1992; Cleary y Maihle, 1997).

8. Actividad física. La mayoría de los estudio de cohortes sugieren la existencia de una relación inversa entre la actividad física y el riesgo de padecer cáncer de mama, con independencia de la edad en la que se produzca esa actividad (Chmielowski y Territo, 2018).

9. Etanol. Los estudios han demostrado que existe una relación lineal positiva entre el aumento del consumo de bebidas alcohólicas y el incremento de riesgo de cáncer de mama. El alcohol es el factor dietético que más asociado está con el riesgo de cáncer de mama, algunos estudios han demostrado hasta un 30% de incremento de riesgo en mujeres consumidoras de alcohol. Por cada 10 gramos de alcohol por día, el riesgo aumenta aproximadamente un 7%. El efecto por el que existe este aumento de riesgo parece ser por el efecto carcinogénico directo del acetaldehído, principal metabolito del alcohol, así como por un efecto hormonal, ya que el consumo de alcohol aumenta los niveles de estrógenos circulantes (Singletary y Gapstur, 2001; Terry et al, 2001). Un estudio de GEICAM dividió el consumo de alcohol en 4 grupos de mujeres, las que no consumen alcohol en su vida, las que consumían una mayor cantidad en la juventud y pasan a consumir menos en su vida adulta, las que consumían menos alcohol en su juventud y pasan a consumir una mayor cantidad en su vida adulta y las que han consumido una cantidad de alcohol abundante toda su vida. Este estudio concluye afirmando que a mayor consumo de alcohol a lo largo de la vida, mayor probabilidad de desarrollar un carcinoma de mama, especialmente en las mujeres posmenopáusicas. Y que el consumo de alcohol durante la adolescencia puede disparar significativamente el riesgo de padecer carcinoma de mama (Donat-Vargas et al, 2021).

10. Radiación ionizante. La exposición a la radiación aumenta el riesgo en el tiempo de cáncer de mama. (p. ej., la radioterapia torácica en el linfoma de Hodgkin). Datos epidemiológicos recientes después del desastre de la planta nuclear de Chernobil indican una mayor incidencia de cáncer de mama en los años siguientes al desastre. El cáncer de mama que aparece tras la exposición a la radiación suele tener una latencia prolongada, a menudo de un decenio o más, tras la exposición (Dumitrescu y Cotarla, 2005; Hancock, Tucker y Hoppe, 1993; Ronckers, Erdmann y Land, 2005).

5. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS TUMORES MALIGNOS DE MAMA

El pronóstico y el manejo del cáncer de mama han estado siempre influenciados por variables clásicas como el tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral, afectación ganglionar y el estado de los RE, RP y HER2. Recientemente, diferentes grupos de investigación han identificado firmas genéticas de expresión que predicen el pronóstico del cáncer de mama en función de los genes activados en el tumor.

En la práctica clínica, utilizamos los criterios inmunohistoquímicos para identificar los subtipos histopatológicos. En el año 2009 el estudio BCIRG 001, (Hugh et al, 2009), y en el año 2011 el Consenso Internacional de expertos de St Gallen (Goldhirsh, 2011), definieron de forma retrospectiva y por criterios inmunohistoquímicos los siguientes subtipos tumorales:

- *Luminal A:* con RE positivos y/o RP positivos, HER2 negativo y Ki 67 < 14%.
- *Luminal B:* Dentro de este grupo se englobarían otros 2 subgrupos:
 - Luminal B (HER2 negativo): RE y/o RP positivos, HER2 negativo, y un Ki 67 alto.

- Luminal B (HER2 positivo): RE y/o RP positivos, HER2 sobreexpresado o amplificado y cualquier Ki 67.
- *HER2 sobreexpresado*: RE/RP negativos y HER2 positivo.
- *Triple negativo*: RE negativos, RP negativos, HER2 negativo.

Desde el año 2000, los estudios basados en el análisis global de la expresión génica han identificado 4 subtipos intrínsecos principales de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido y Basal-like. Se obtienen gracias a plataformas de expresión multigénicas, que pueden medir docenas o incluso miles de transcritos génicos simultáneamente, ejemplos de estas plataformas serían *Oncotype DX*, *Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay* y *MammaPrint*. A su vez, tanto *Oncotype DX* como *MammaPrint* son plataformas predictivo-pronósticas. Estas entidades moleculares presentan significantes diferencias en términos de factores de riesgo epidemiológicos, historia natural, y diferentes respuestas a las terapias locales y sistémicas (Perou et al, 2000; Goldhirsch et al, 2013; Vuong et al, 2014; Eroles et al, 2012; Rivenbark, O'Connor y Coleman, 2013; Cornejo et al, 2014; Cancer-Genome-Atlas-Network, 2012; Perou y Borresen-Dale, 2011; Prat y Perou, 2011; Prat, Ellis y Perou, 2012; Nielsen et al, 2004; Cheang et al, 2008). (Ver Figura 5)

Las siguientes características definen a los conocidos como subtipos intrínsecos de cáncer de mama:

- *Luminal A*. El cáncer de mama luminal A es el subtipo más común, representando un 50-60% del total. Se caracteriza por la expresión génica de RE, RP, Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), GATA3 y citoqueratina 8/18, entre otros. Presenta una baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular y ausencia de expresión de HER2, así como una baja tasa de proliferación medida por Ki67 y un grado histológico bajo. Aunque sí son frecuentes las mutaciones de la vía PI3K (49%).
Las pacientes con este subtipo tumoral tienen un mejor pronóstico; la tasa de recaída es del 27,8% (significativamente menor que la de los otros subtipos) y la supervivencia media tras la recaída es también mayor. El patrón de recaída más habitual es en forma de metástasis óseas y la respuesta a la quimioterapia es pobre mientras que presentan una buena respuesta a tratamiento hormonal.
- *Luminal B*. Los tumores con el perfil molecular Luminal B representan entre el 10% y el 20% de todos los cánceres de mama. En comparación con el subtipo Luminal A, poseen un fenotipo más agresivo, mayor grado histológico, mayor índice de proliferación, peor pronóstico y una respuesta intermedia a la quimioterapia. El patrón de recaída también difiere, aunque la enfermedad ósea continúa siendo el lugar de recaída más frecuente (30%).
Expresa también RE pero se evidencia un aumento en la expresión de genes de proliferación, tales como MKI67, ciclina D1 y en ocasiones el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el gen HER2.
Las mutaciones de PI3K no son tan frecuentes como en el subgrupo anterior, son de un 32%, y coexisten con pérdidas de pTEN. También es frecuente la hipermetilación del DNA.
- *HER2 positivo*: De un 15 a un 20% de todos los cánceres de mama corresponden a este subtipo molecular. Se caracterizan por una alta expresión del gen HER2, y otros genes asociados con la vía HER2 y/o por la amplificación del gen HER2 situado en el cromosoma

soma 17q12. Presenta también una sobreexpresión de los genes relacionados con la proliferación celular. Otra característica diferencial de este subtipo es la baja expresión de los genes del subtipo Luminal y del basal. Son tumores muy proliferativos, con un alto grado histológico, inestabilidad genómica y más del 40% tienen mutaciones de p53 y un 42% mutaciones de PI3K.

Desde el punto de vista clínico, el subtipo HER2 positivo se caracteriza por una alta quimiosensibilidad y por un mal pronóstico (aunque en los últimos años el tratamiento anti-HER2 ha mejorado la supervivencia tanto del cáncer de mama metastásico como de la enfermedad localizada).

- *Basal-like*: El subtipo basal representa el 10-20% de todos los carcinomas de mama. Se caracteriza por una baja expresión de los genes Luminales, baja expresión del grupo de genes HER2 y alta expresión de los genes de proliferación y del denominado grupo de genes basal. El grupo de genes basal incluye citoqueratinas como la CK5, 6, 14, y la 17; el gen EGFR; c-Kit; vimentina; E-Cadherina; Fascina y Caveolinas 1 y 2. Poseen también una gran frecuencia de mutaciones de P53 y es frecuente la hipometilación del DNA, la inestabilidad genómica y la aneuploidia, Clínicamente, son tumores que se caracterizan por su aparición a una edad más temprana, un mayor grado histológico y tamaño tumoral, así como mayor frecuencia de afectación ganglionar. Cuando estos tumores recidivan predominantemente es en órganos viscerales.
- *Claudin-low*. Después de la clasificación inicial en los cuatro subtipos anteriores, en el año 2007 se identifica este nuevo subtipo, caracterizado, genéticamente, por la baja expresión de genes relacionados con la adhesión celular como las claudinas 3, 4 y 7, y la E-cadherina, y una alta expresión de genes mesenquimales como vimentina, Snail1, Snail2 y twist1. Este subtipo tiene una expresión genética muy similar al subtipo Basal-like como una baja expresión de los genes del subtipo Luminal y HER2, pero a diferencia del Basal-like, se sobreexpresan genes relacionados con la respuesta inmune y con la transición epitelio-mesenquima. Clínicamente, los tumores claudin-low tienen un peor pronóstico, una mala respuesta a la quimioterapia y poseen mayor frecuencia de mutaciones en los genes BRCA.
- *Clasificación de Lehman*. Cabe destacar la clasificación diferente que hicieron Lehman y colaboradores en el año 2011 sobre los cánceres de mama triple negativos. Se trata de un grupo con alta diversidad y clasificarlo según su subtipo es necesario para poder identificar mejor terapias basadas en biología molecular. En el “cluster” análisis o análisis por conglomerado se identificaron 6 subtipos diferentes de cáncer de mama triple negativo que exhibían expresiones génicas únicas, incluyendo 2 basal-like (BL1 y BL2), un inmunomodulador (IM), un mesenquimal (M), un mesenquimal stem-like (MSL) y un luminal receptor de andrógenos (LAR). (Figura 6). Estos datos pueden ser útiles en la selección de biomarcadores, investigación de nuevos fármacos y en el diseño de ensayos clínicos que nos permitirán usar fármacos dirigidos hacia una diana terapéutica en estos tumores. (Lehman et al, 2011).

SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE CÁNCER DE MAMA

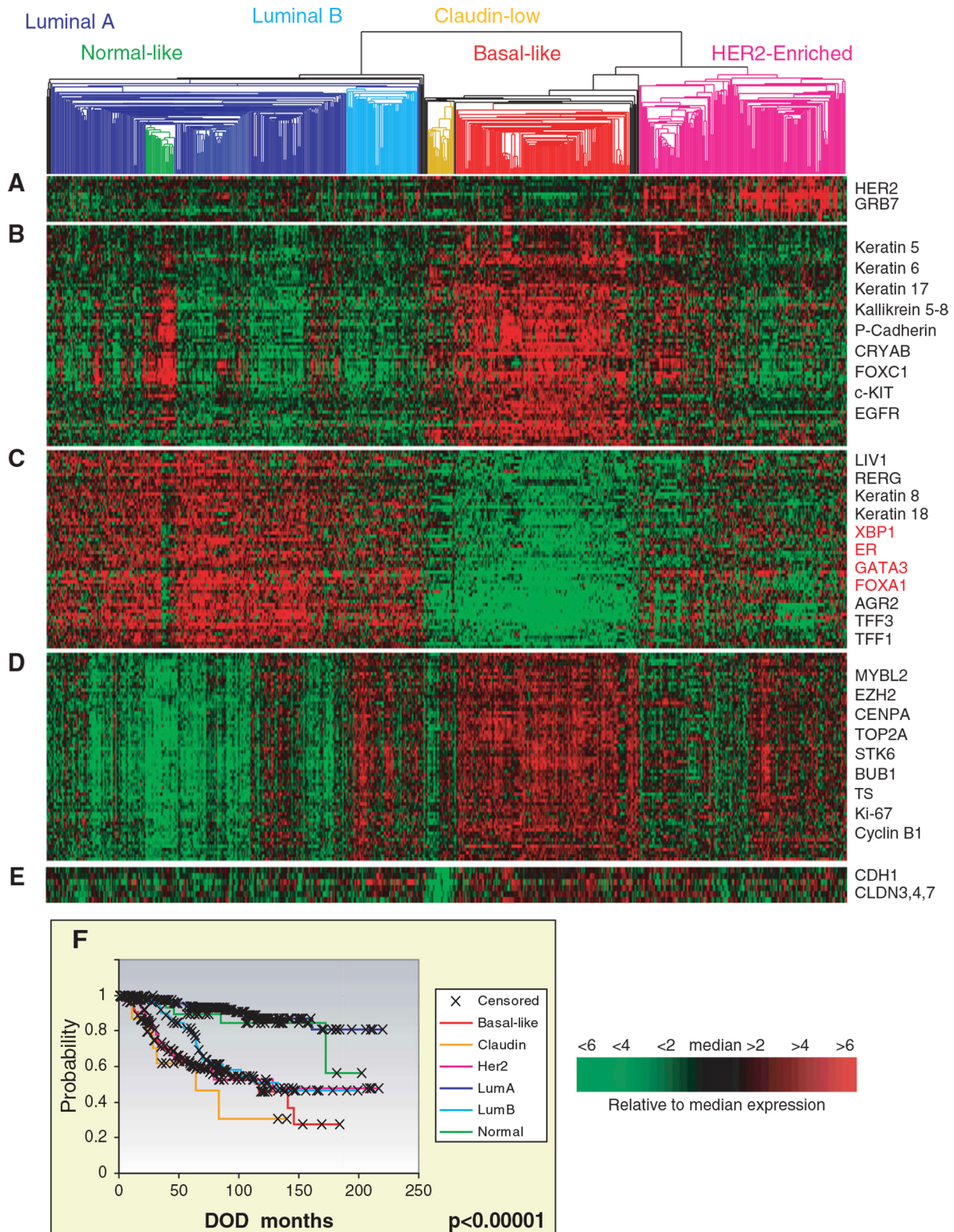


Figura 5. Subtipos intrínsecos de cáncer de mama. Modificado de PEROU et al. Cold Spring Harb Perspect Biol 2011.

A, B, C, D, E: Análisis de 677 tumores malignos de mama, identificando 5 subtipos intrínsecos mediante análisis genético: Luminal A, Luminal B, Normal-like y basal-like y la identificación de un nuevo subtipo llamado claudin-low.

F: Tabla de Kaplan-Meier dónde vemos la supervivencia basada en la SLP de cada subgrupo.

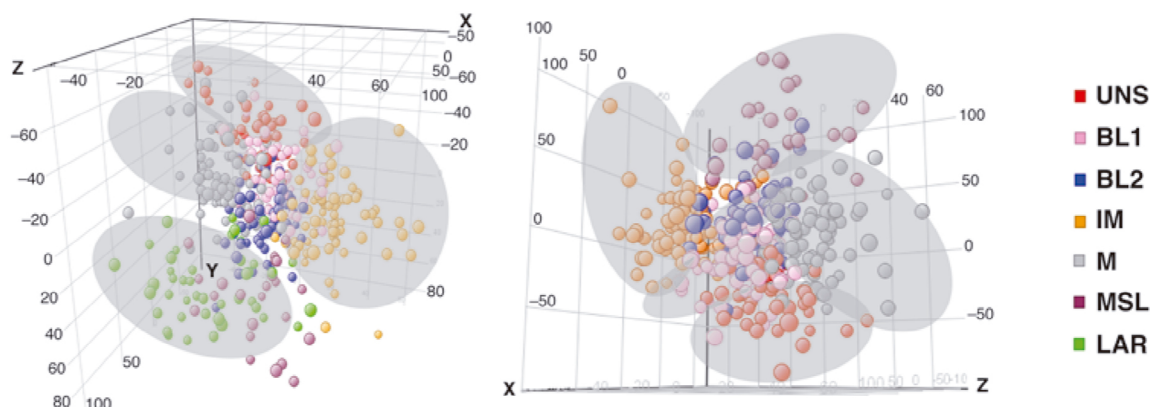


Figura 6. Análisis de componentes principales representando las diferencias fundamentales en expresión génica entre los diferentes grupos de carcinomas de mama triple negativo.

Métodos de análisis genómico en cáncer de mama

Una de las barreras que nos encontramos cuando nos enfrentamos al cáncer de mama es su heterogeneidad clínica y genética. En los últimos años estamos asistiendo a una nueva forma de diferenciar a las pacientes en función de su pronóstico y de la diferente respuesta a la quimioterapia gracias a los biomarcadores moleculares. Los análisis de expresión génica nos ayudan a identificar distintas firmas moleculares en cáncer de mama con diferentes pronósticos. Los perfiles de expresión génica han tenido un gran impacto para el conocimiento de la biología del cáncer de mama y más recientemente en la asistencia clínica (Paik et al, 2004; van de Vijver et al, 2002).

Los test genéticos que miden la expresión de 21-70 genes se usan, actualmente, de forma rutinaria en la clínica para evaluar el riesgo de recurrencia en el cáncer de mama localizado de tipo hormonosensible y HER2 negativo, y en función del resultado valorar el mejor tratamiento para las pacientes. Múltiples predictores de riesgo de base genética se encuentran actualmente en el mercado, pero nos centraremos en tres por ser los más estudiados (Arpino et al, 2013; Harris et al, 2007) (Tabla 2).

TEST	TEJIDO	TÉCNICA	SCORE
MAMAPRINT	Fresco/congelado	Firma genética de 70 genes basada en microarrays	2 categorías con diferente riesgo de desarrollar metástasis en 10 años: - Bajo riesgo (13%) - Alto riesgo (56%)
ONCOTYPE	Congelado/fijado en parafina	RT-PCR (21 genes)	Obtiene un RS continuo (0-100) que predice el riesgo de recurrencia a distancia a los 10 años en tumores RE positivos: - Bajo riesgo (<11) - Riesgo intermedio (11-25) - Alto riesgo (>25)
PAM50	Fresco/fijado en parafina	QRT-PCR (55 genes)	Riesgo continuo de recurrencia (0-100). Categoriza el tumor en función de los subtipos intrínsecos moleculares

Tabla 2. Características de las principales plataformas genómicas. Modificada de Arpino et al, 2013.

a. MammaPrintR y Oncotype Dx™

Actualmente disponemos en la práctica clínica de dos plataformas de expresión de DNA comercializadas, validadas en series retrospectivas, denominadas MammaPrint® y Oncotype DX®.

MammaPrint® utiliza la tecnología del microarray para analizar la expresión de 70 genes en tejido tumoral o fresco. Fue aprobado por la FDA en el año 2007 como test pronóstico para ser usado junto a otros factores clínico-patológicos. Sus resultados se reportan como bajo riesgo (riesgo de recurrencia del 10 % a los 10 años sin tratamiento adyuvante) o alto riesgo (riesgo de recurrencia del 29% a los 10 años sin tratamiento adyuvante) (Buyse et al, 2006; Cusumano et al, 2014).

El test Oncotype® evalúa la expresión de RNA mensajero (mRNA) de 21 genes (16 genes relacionados con cáncer y 5 genes de referencia) mediante técnicas de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa mediante transcryptasa inversa). La expresión de estos 21 genes se reporta como una puntuación de riesgo de recurrencia (RR), que varía de 0 a 100. Este test define tres situaciones de riesgo según el RR: bajo riesgo (<18), intermedio (18-30), y alto riesgo (≥ 31). Estas categorías corresponden a un riesgo de recurrencia a distancia a los 10 años tras 5 años de terapia endocrina de <12, de 12 a 21%, y de 21 a 33% respectivamente (Carlson y Roth, 2013).

La integración de estas plataformas génicas validadas se contempla a nivel de las principales guías y consensos internacionales de expertos en cáncer de mama como una ayuda en la toma de decisiones, considerando criterios de disponibilidad y coste (Goldhirsh et al, 2009; Harris et al, 2007; Goldhirsh et al, 2013).

El perfil de pacientes candidatas al uso de estas plataformas son mujeres menores de 75 años, con cáncer de mama en estadio precoz (p T1b-2 p N0-1), HER 2 negativo y RH positivos.

b. PAM50 (ROR-S)

El predictor genético PAM50 es un clasificador de riesgo basado en la expresión de 50 genes mediante RT-PCR que clasifica los tumores malignos de mama intervenidos, RE positivos y negativos, en uno de los cuatro subtipos moleculares intrínsecos (Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido y Basal-like), prediciendo de este modo su pronóstico. Adicionalmente, la firma genética PAM50 genera una puntuación o score individualizado que estima la probabilidad de recurrencia de la enfermedad mediante la ponderación de las correlaciones de los subtipos moleculares, los genes de proliferación expresados y el tamaño tumoral tras la cirugía. Y con esta información puede ayudar a los clínicos a tomar decisiones basadas en el riesgo de muerte de las pacientes (Prat, Ellis y Perou, 2012; Parker et al, 2009; Nielsen et al, 2010).

Esta herramienta presenta varias ventajas tales como el uso de RT-PCR, la utilidad del material fijado en parafina y su aplicabilidad a todos los subtipos de cáncer de mama y no sólo a tumores RE positivos. En el caso de clasificar un tumor como de bajo riesgo podría ser obviada la quimioterapia (Chia et al, 2012; Harvell et al, 2008; Nielsen et al, 2014).

En 2012 se publica un estudio dónde se compara el test Oncotype con el PAM50 en 151 tumores RE positivos, estadio I, II. Los autores encuentran similitudes entre las dos plataformas genómicas para los tumores de alto riesgo (por ejemplo, Luminales B o RR > 31) y bajo riesgo (por ejemplo Luminal A o RR<18) pero PAM50 asigna más pacientes al bajo riesgo. Alrededor

de la mitad del grupo con RR intermedio por Oncotype fueron reclasificados como Luminal A por PAM50 (Kelly et al, 2012).

La realización del PAM50 requiere una concentración mínima de 40 ng/ul de RNA total, y un mínimo de 200 ng para realizar el análisis). Utiliza la técnica de la PCR cuantitativa en tiempo real. La PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) se trata de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional, en la que se mide, en tiempo real, la cantidad de producto amplificado por cada ciclo de la PCR, obteniendo así una curva de amplificación de la que nos valemos para cuantificar la cantidad inicial de producto (Figura 7).

La técnica de la PCR se desarrolló por primera vez por Mullis et al, 1986, y desde entonces ha sido una de las técnicas básicas en laboratorios de todo el mundo. El objetivo básico de la misma consiste en la amplificación específica de nucleótidos a partir de un molde de DNA.

Esta técnica se basa en dos conceptos: la desnaturalización y renaturalización del DNA dependiente de la temperatura, y la resistencia a altas temperaturas de la polimerasa del organismo *Termus aquaticus* (Taq). La Taq polimerasa (como el resto de polimerasas) se encarga de sintetizar una secuencia de nucleótidos a partir de una hebra molde, actualmente se emplean diversas polimerasas resistentes a altas temperaturas. La PCR consiste en aumentar y disminuir la temperatura alternadamente en ciclos, en los siguientes pasos:

- *Desnaturalización.* La temperatura sube por encima del nivel de desnaturalización del DNA. Ambas hebras del DNA se separan.
- *Hibridación.* La temperatura disminuye a un nivel en el que permite la unión de la Taq polimerasa y de los cebadores a las hebras del DNA desnaturalizadas, que sirven de molde.
- *Elongación:* La temperatura desciende permitiendo la síntesis de DNA de doble cadena por parte de la Taq polimerasa. Una vez sintetizado la Taq polimerasa se suelta de la hebra.

Tras cerrarse un ciclo de temperatura se inicia otro con los mismos pasos, esta vez, además de con la hebra completa de DNA como molde, cuenta con los fragmentos cortos de la secuencia específica de nucleótidos como sustrato, cuya cantidad aumentará de manera exponencial.

La especificidad de secuencia se consigue empleando unos cebadores complementarios a la secuencia nucleotídica problema, que se unen en el paso 2 del ciclo de temperatura y permiten el inicio de la polimerización del DNA por parte de la Taq. Obtenemos como producto final el fragmento de DNA de secuencia específica amplificado varios órdenes de magnitud, permitiéndonos detectar la presencia de pequeñas cantidades de dicha secuencia.

La qRT-PCR (PCR cuantitativa a tiempo real) es una variación de esta técnica, descrita en primer lugar por Higuchi et al. 1993, en la cual se detecta la cantidad de producto amplificado (amplicón) a tiempo real, es decir, en cada ciclo. Esto se consiguió mediante la incorporación en la reacción de un agente intercalante fluorescente (BrEt), que permitía detectar la cantidad de producto sintetizado a tiempo T, mediante la acumulación de fluorescencia. La cinética de la acumulación de la fluorescencia con cada ciclo depende directamente de la cantidad inicial de DNA, pudiendo extrapolar así dicha cantidad.

En la actualidad se emplean tanto agentes de unión al DNA de doble cadena (como el SYBR Green), como sondas fluorescentes unidas a los cebadores, que sólo emiten fluorescencia al

tener lugar la elongación en cada ciclo de la PCR, aumentando así intensidad de fluorescencia al aumentar la cantidad de producto amplificado que es sintetizado. Al detectar únicamente la secuencia amplificada es un método mucho más específico y preciso.

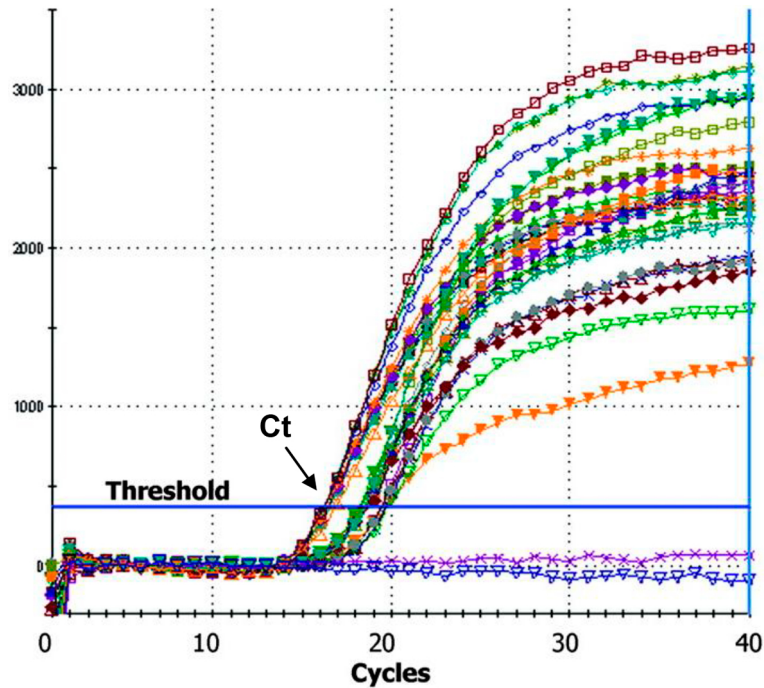


Figura 7. Representación de la curva típica obtenida en una RT-PCR. El eje X muestra el ciclo de la reacción de PCR en el que se encuentra y en el eje Y viene dada la intensidad de fluorescencia emitida por el fluorocromo unido a la sonda, directamente relaciona con la cantidad de producto amplificado. La curva en morado muestra el patrón de una muestra negativa y correspondería con una expresión basal, la curva en azul oscuro es el agua, mientras que el resto de curvas muestran el patrón típico de una muestra amplificada. La curva consta de 3 fases, una fase exponencial, en la que la cantidad de producto aumenta de manera exponencial, hasta que la enzima alcanza su rendimiento máximo y se pasa a la fase lineal, donde la cinética de la enzima sigue un comportamiento lineal, de modo que se puede calcular su pendiente. La fase de meseta o estacionaria es la última fase, en la que la cantidad de producto llega al nivel de saturación de la enzima y se caracteriza por un aumento lento. El ciclo umbral o Ct es aquel ciclo en el que la curva corta con un nivel de intensidad llamado umbral, que marca un límite por encima del cual una muestra se considera significativamente positiva.

6. DIAGNÓSTICO

Siguiendo la premisa de que el mejor tratamiento frente al cáncer es un diagnóstico temprano, las mamografías representan la mejor arma frente al cáncer de mama.

La mamografía detecta alrededor del 85% de los casos. Debe realizarse una distinción entre la mamografía diagnóstica y la mamografía de cribado. Esta última es un estudio radiográfico de mama que se utiliza para detectar alteraciones en mujeres asintomáticas, mientras que una mamografía diagnóstica es un estudio radiográfico que se utiliza para comprobar la presencia de un cáncer de mama tras el hallazgo de un bulto u otro síntoma o signo sugestivo de malignidad (Chmielowski y Territo, 2018).

El sistema BI-RADS del inglés *Breast Imaging Reporting and Data System* del American College of Radiology establece para la documentación de hallazgos mamográficos:

- Categoría 1: Mamografía normal
- Categoría 2: hallazgo benigno
- Categoría 3: hallazgo probablemente benigno. Se sugiere una corta fase de seguimiento. Los hallazgos tienen una probabilidad muy elevada de ser benignos, pero el radiólogo prefiere comprobar la estabilidad
- Categoría 4: alteración sospechosa. Debe considerarse la realización de una biopsia. Se trata de lesiones que no muestran signos característicos de cáncer de mama, pero que tienen una clara probabilidad de ser malignas
- Categoría 5: muy sugerente de malignidad

El diagnóstico estandarizado de la mamografía en mujeres entre 50 y 70 años ha reducido la mortalidad específica por este tipo de tumor. Un metaanálisis de ocho estudios clínicos aleatorizados de detección sistemática mediante mamografía ha demostrado una reducción del 24% de la tasa de mortalidad por cáncer de mama.

Sin embargo, el tejido mamario en las mujeres jóvenes menores de 40 años es denso y dificulta la visualización de tumores o áreas de calcificaciones, de modo que con la mamografía es difícil diferenciar entre tumor o tejido normal. Por lo que las mujeres jóvenes, habitualmente, consultan por una masa mamaria y el cáncer de mama es diagnosticado en estadios más avanzados de la enfermedad (Foxcroft, Evans y Porter, 2004).

Aunque la resonancia magnética nuclear (RMN) mamaria es más útil en mamas densas, no ha demostrado mejorar el pronóstico ni se ha evidenciado beneficio en términos de recurrencia local o a distancia en jóvenes o mayores cuando se realiza una RMN mamaria preoperatoria (Partridge et al, 2012). Aunque sí se recomienda su uso en pacientes jóvenes de alto riesgo como aquellas con mutaciones conocidas en los genes BRCA 1 y 2 y las que hayan recibido radioterapia previa a los 30 años de edad (por ejemplo, por una enfermedad de Hodgkin), entre otros (Sardanelli et al, 2010), pero no existen datos suficientes para recomendarla como cribado en mujeres menores de 40 años.

En el 2019, Sepideh Saadatman y colaboradores presentaron los resultados de un estudio multicéntrico, randomizado y controlado que comparaba la realización de RMN más mamografía con mamografía solo para cribado de cánceres de mama en mujeres con edad entre 30-55 años con

antecedentes familiares de cáncer de mama, pero sin haberse documentado mutación genética susceptible de cáncer de mama. El estudio concluye que la RMN más mamografía tiene capacidad de detectar hasta 3 veces más cánceres que la mamografía solo y por tanto es mejor, dado que es preferible el sobrediagnóstico que el infradiagnóstico, debido a las consecuencias devastadoras de este último. Pero, por otro lado, también se puede ver de la manera opuesta, porque podría estar diagnosticando cánceres no progresivos convirtiendo a mujeres sanas en mujeres enfermas de cáncer, lo cual supondría un sobrediagnóstico. No se comenta en el artículo las consecuencias nocivas que tiene para estas mujeres la detección de un cáncer que no supondría ningún perjuicio para ella ni pondría en riesgo su vida, solo se centra en el riesgo de no detectar un cáncer en estadio localizado. En cualquier caso, como sí comenta el artículo, el seguimiento a 5 años es un periodo corto de tiempo y es preciso esperar muchos años para ver si el brazo de mamografía solo, con el tiempo, desarrolla el mismo número de cánceres o no. (Saadatman et al, 2019).

7. ESTADIFICACIÓN

La estadificación en el cáncer de mama se utiliza para agrupar a los pacientes en función de la extensión de su enfermedad (Singletary et al, 2002; Woodward et al, 2003). 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 clásicos:

T = Tamaño o extensión del tumor primario

N = Ausencia o presencia de afectación ganglionar axilar

M = Ausencia o presencia de metástasis a distancia

La octava edición de la AJCC ha sido determinada por un panel de expertos, está basada en criterios anatómicos e histológicos como la clasificación TNM original y añade el uso de varios biomarcadores (grado tumoral, tasa de proliferación, expresión de receptores de estrógenos y progesterona, expresión del factor humano de crecimiento epidérmico 2 y expresión génica evidenciada en plataformas de firma genética) para afinar la información pronóstica con el objetivo de seleccionar un mejor tratamiento que suponga una mejora en el resultado final. Ahora es posible identificar un grupo de pacientes que tienen un carcinoma de mama invasivo y pueden abstenerse de recibir quimioterapia sistémica. La capacidad para predecir el beneficio o la resistencia a tratamientos específicos es de la mayor importancia clínica. Es cierto, que la octava edición formula sus recomendaciones antes de la publicación de un nuevo estudio que usaba una firma genética de 70 genes (MammaPrint) para evaluar el impacto de la quimioterapia en mujeres consideradas de ser de alto riesgo de metástasis por factores clínicos pero que se encontró que eran de bajo riesgo genómico usando la firma genética (Cardoso et al, 2016). El ensayo clínico MINDACT, demostró que mujeres con bajo riesgo genómico que, a pesar de presentar alto riesgo clínico, no recibían quimioterapia adyuvante tenían una supervivencia similar a los cinco años que aquellas que si recibían quimioterapia. Aunque estos datos no estaban disponibles para incluirlos en la octava edición, son consistentes con la recomendación del panel de expertos para la desescalada selectiva de aquellos tumores con un perfil de riesgo genómico bajo desde el estadio I. Para preservar la relevancia del estadiaje anatómico para el mundo entero, donde no en todas partes dispondrán de estos biomarcadores, lo que se ha hecho es incluir los biomarcadores en un segundo grado de modificadores pronósticos similar al usado por paneles expertos que evalúan otras enfermedades dentro del manual de la AJCC.

Un estadiaje puramente anatómico les ofrece a los clínicos de todo el mundo la capacidad de definir un estadio anatómico y confiere relevancia histórica al sistema actual. La mayoría de las muertes no son en países desarrollados, e ignorar el estadiaje anatómico sería perjudicial para el bienestar de las pacientes de países desarrollados.

La rápida expansión del conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama va a conducir probablemente a frecuentes modificaciones online de la octava edición de acuerdo a una revisión por pares, cuando la información validada esté disponible. La octava edición de la AJCC trata de ser relevante para el presente y adaptable para el futuro, pero estando firmemente anclado en el pasado.

TUMOR PRIMARIO (T). Clínico (cT) y patológico (pT)	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis (CDis) ^a	Carcinoma ductal in situ (CDis)
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDis) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas mamarios del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide > 1mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión (redondeando cualquier medida desde > 1. – 1.9 mm en 2 mm)
T1b	El tumor mide > 5mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	El tumor mide > 10mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide > 20mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide > 50mm en su mayor dimensión
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión solamente de la dermis no califica como T4
T4a	Extensión a la pared torácica. La invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de la pared torácica no califica como T4
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos, T4a y T4 b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Tabla 3. TNM de la octava edición del manual de la American Joint Comitee of Cancer (AJCC).

^aCarcinoma lobulillar in situ es una entidad benigna y ha sido retirado del estadiaje.

Modificado de: Armando E. Giuliano, MD; James L., et al. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA CANCER J CLIN 2017;00:00–00.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES. Clínico (cN) y patológico (pN)	
cN ^a	
cNxb	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente)
cN0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos (por imagen o exploración clínica)
cN1	Metástasis en ganglio o ganglios ipsilaterales móviles en nivel I o II
cN1mi ^c	Micrometastasis axilares (aproximadamente 200 células, mayor de 0.2 mm, pero no superior a 2.0 mm)
cN2	Metástasis en ganglio o ganglios ipsilaterales axilares en niveles I o II que están clínicamente fijos o apelmazados; o metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta
cN2a	Metástasis ipsilateral axilar en niveles I o II en ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras
cN2b	Metástasis solo en ganglios mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta en ganglio linfático axilar en nivel I o II
cN3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar en nivel I o II; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares en niveles I o II; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o en cadena mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta
cN3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
cN3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
cN3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es)
pN ^d	
pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico)
pN0	No se identificaron metástasis en ganglios linfáticos regionales o células tumorales aisladas (ITC, de las siglas en inglés isolated tumour cells)
<i>Nota:</i> los ITC se definen como pequeños grumos de células ≤0.2 mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de <200 células en una sección histológica cruzada única. Las ITC se pueden localizar mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados	
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤0.2 mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC)
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos por transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares; y/o metástasis en ganglios mamaros internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica

pN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2,0 mm
pN1b	Metástasis en ganglio(s) centinela(s) de mamaria interna ipsilateral, excluyendo ITC
pN1c	pN1a y pN1b combinados
pN2	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectadas clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares histológicamente negativos
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar); o metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II; o metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica; o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar)
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios de la mamaria interna positivos por imagen); o pN2a en presencia de pN1b
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares

Tabla 4. TNM de la octava edición del manual de la American Joint Comitee of Cancer (AJCC).

^aLos sufijos (gc) o (f) deberían ser añadidos a la categoría N para indicar si la metástasis proviene de una biopsia del ganglio centinela o una punción-aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa, respectivamente.

^bLa categoría cNx se usa con precaución en pacientes con ganglios linfáticos regionales que fueron previamente extirpados quirúrgicamente o si no hay documentada exploración física de la axila. ^cpN1mi se usa en raras ocasiones, pero puede ser apropiado para pacientes que se realizan biopsia de ganglio centinela previa a la resección tumoral, que es algo frecuente en aquellos pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante. ^d Los sufijos (gc) o (f) deberían ser añadidos a la categoría N para indicar si la metástasis proviene de una biopsia del ganglio centinela o una punción-aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa respectivamente, a los que a posteriori no se les realiza resección de los ganglios linfáticos.

Modificado de: Armando E. Giuliano, MD; James L., et al. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA CANCER J CLIN 2017;00:00–00

METÁSTASIS A DISTANCIA. Clínico (cM) y patológico (pM)	
M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos (cM) y/o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm (pM)

Tabla 5. TNM de la octava edición del manual de la American Joint Comitee of Cancer (AJCC).

Modificado de: Armando E. Giuliano, MD; James L., et al. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA CANCER J CLIN 2017;00:00–00

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS ^a			
Cuando la T es...	Y la N es...	U la M es...	Entonces el estadio es... ^b
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	NI _{mi}	M0	IB
T1	NI _{mi}	M0	IB
T0	NI	M0	IIA
T1	NI	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	NI	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	NI	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	NI	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla 6. Estadaje según el TNM

^aEl estadaje anatómico debería ser usado solamente en las regiones en las que los biomarcadores no están disponibles de manera habitual.

^bNotas para el estadaje anatómico:

- T1 incluye micrometástasis (T1_{mi})
 - T0 y T1 con ganglios linfáticos con micrometástasis son excluidos del estadio IIA y se incluyen en estadio IB
 - M0 incluye M0 con células tumorales aisladas (i1)
 - La designación pM0 no es válida; cualquier M0 es clínico
 - Si un paciente presenta enfermedad M1 antes de tratamiento neoadyuvante, entonces el estadio IV permanece estadio IV independientemente de la respuesta al tratamiento neoadyuvante
 - El estadio puede cambiar si un estudio de imagen postquirúrgico identifica la presencia de metástasis a distancia, siempre que el estudio se realice dentro de los cuatro meses tras el diagnóstico, en ausencia de progresión de la enfermedad y siempre que el paciente no haya recibido tratamiento neoadyuvante
 - El estadio tras la terapia neoadyuvante será denominado con el prefijo “yc” o “yp” a la T y la N. No se asignará estadio si hay respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante: por ejemplo, ypT0, ypN0cM0
- Modificado de: Armando E. Giuliano, MD; James L., et al. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA CANCER J CLIN 2017;00:00–00

8. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Un factor pronóstico en cáncer se define como aquella característica 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 y puede utilizarse para calcular la probabilidad de que la enfermedad vuelva a aparecer. Los factores pronósticos nos pueden ayudar a seleccionar a las pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante.

Un factor predictivo es aquel factor que predice la respuesta a un tratamiento específico. Los factores predictivos son capaces de identificar el mejor tratamiento para un paciente concreto.

a. Tamaño tumoral

Las pacientes con tumores mayores tienen menor supervivencia. Tras la afectación ganglionar, el tamaño tumoral es el factor pronóstico más relevante (Rosenberg, Chia y Plevritis, 2005). El riesgo de recidiva aumenta de forma lineal con el tamaño del tumor en las pacientes con menos de 4 ganglios linfáticos afectados por metástasis. En pacientes sin adenopatías afectas, tratadas únicamente con mastectomía (Carter, Allen y Henson, 1989) con tumores ≤ 1 cm la supervivencia a los 20 años fue de un 92%, y en aquellas con tumores > 1 cm y ≤ 2 cm fue del 75-80%.

b. Subtipo histológico

En general, los carcinomas ductales invasivos tienen un pronóstico similar a los carcinomas lobulillares. Los subtipos tubular, mucinoso y medular tienen mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante (Burnstein, Harris y Morrow, 2008).

c. Grado histológico

La estimación del grado histológico es una apreciación subjetiva del anatomopatólogo, por lo que, intentando disminuir la variabilidad interobservador se ha propuesto el Índice de Scarff-Bloom-Richardson (Rosenberg, Chia y Plevritis, 2005; Lyman et al, 2005). En 2008, Rakha y colaboradores evaluaron el papel que jugaba el grado histológico (GH) como factor pronóstico independiente. En sus resultados el GH fue más decisivo que la afectación ganglionar, dado que pacientes con un GH 3 sin afectación ganglionar tenían menor supervivencia libre de progresión (SLP) que aquellos con G2 o G1 con afectación ganglionar (Rakha et al, 2008).

GRADO HISTOLÓGICO (SCARF-BLOOM-RICHARDSON)	
Características	Puntos
Formación de tubulos o acinos (porcentaje de carcinoma compuesto por estructuras tubulares o acinares)	
> 75%	1 punto
10 – 75%	2 puntos
<10%	3 puntos
Pleomorfismo nuclear	
Células uniformes pequeñas	1 punto
Aumento moderado en el tamaño y en la variación	2 puntos
Notable variación	3 puntos
Cifra mitótica (por 10 campos potenciados)	
Hasta 7	1 punto
8 a 14	2 puntos
15 o más	3 puntos
Grado histológico final	
Grado 1	3 – 5
Grado 2	6 y 7
Grado 3	8 y 9

Tabla 7. Grado histológico

d. Afectación ganglionar

La presencia o ausencia de afectación ganglionar axilar se ha considerado clásicamente como el factor pronóstico aislado más significativo en el cáncer de mama. 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 (ILE) 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. En los últimos años la clasificación TNM ha modificado los estadios en función de la afectación axilar y la linfadenectomía axilar ha sido rechazada en los casos de micrometástasis en el ganglio centinela (Galimberti et al, 2013).

Así mismo, ya disponemos de los resultados del ensayo clínico RxPONDER, que valoró en pacientes con 1 a 3 ganglios axilares afectados tras la cirugía y con receptores hormonales (RH) positivos, HER2 negativo, si existía beneficio de añadir a la hormonoterapia quimioterapia, con el fin de valorar si la afectación ganglionar es tan importante como se pensaba inicialmente, dando como resultado que en aquellas pacientes menopáusicas no había beneficio en

añadir la quimioterapia, pero en las mujeres premenopáusicas con al menos un ganglio afecto la quimioterapia si obtenía beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad (Kallinsky et al, 2021).

Henderson y colaboradores analizaron 17.788 pacientes con el objetivo de valorar si estaban usando antraciclinas, objetivando que a menor estadio, mayor edad o menor riesgo clínico y genómico, menor era el uso de estos fármacos. A día de hoy, el riesgo genómico basado en la firma de 21 genes (Oncotype) concluye que aquellas mujeres sin afectación axilar con riesgo bajo o intermedio no se benefician del uso de la quimioterapia basándonos en los resultados del ensayo TAILOR X (Henderson, Adams y Barber, 2019).

e. Índice de proliferación celular/Ki 67

El marcaje de la proliferación tumoral determinado por la inmunotinción ki-67 se correlaciona con los niveles de la fase S calculados mediante 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 (Barnadas, 2007; de Azambuja et al, 2007).

En los últimos años también se ha observado que el Ki 67 puede actuar también como un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (Urruticoechea, Smith y Dowsett, 2005).

f. Receptores hormonales

Tanto los receptores de estrógeno (RE) como los receptores de progesterona (RP) son factores pronósticos en la evolución inicial del cáncer de mama, aunque perderán su valor pronóstico a largo plazo.

Las pacientes con tumores con RE positivos tienen mejor supervivencia en los 5 primeros años, aunque esta ventaja desaparece en seguimientos más largos. 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 (Martin, 2006; Cui et al, 2005; Hugh et al, 2009).

g. HER2/neu

Desde el punto de vista clínico, aproximadamente el 18-20% de los cánceres de mama invasivos son HER2-positivo, es decir, que se caracterizan por una amplificación y/o una sobreexpresión del oncogén HER2, un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa (TK), debido a la amplificación del gen que codifica HER2 en el cromosoma 17. La sobreexpresión de HER2 se asocia a peor pronóstico en ausencia de un tratamiento específico (Slamon et al, 1987; Cardoso y Castiglione, 2009; Press et al, 1997; Autier et al, 2010).

La amplificación del oncogén HER2 proporciona información pronóstica y predictiva e identifica a las pacientes que pueden beneficiarse de las terapias anti-HER2 (Slamon et al, 2011; Joensuu et al, 2009; Pérez et al, 2011; Goldhirsh et al, 2013).

h. Edad al diagnóstico

Las pacientes menores de 35 años tienen, en general, un peor pronóstico que las pacientes más mayores. Los cánceres de mama detectados en este subgrupo de pacientes se caracterizan por ser tumores más grandes, con mayor grado histológico, mayor afectación ganglionar

y mayor proporción de tumores HER2 positivos o triples negativos (Anders et al, 2011; Partridge et al, 2012).

El propio estudio TAILOR X, que trató de determinar el beneficio de añadir quimioterapia a aquellas pacientes con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y ganglios axilares negativos basándose en su riesgo genómico con una puntuación que evaluaba 21 genes (Oncotype) y que determinó que tanto las pacientes que presentaban bajo e intermedio riesgo no se beneficiaban de quimioterapia adyuvante. Pero si determinaba que aquellas pacientes menores de 50 años si podrían beneficiarse del tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia (Sparano et al, 2018).

9. PREVENCIÓN

La prevención es la realización de una acción con el objetivo de que un hecho concreto no suceda. En el ámbito médico, la prevención se puede realizar hasta en cuatro maneras:

1. La prevención primaria se aplica eliminando los factores que puedan causar lesiones, antes de que sean efectivos. La intervención tiene lugar antes de que se produzca la enfermedad, siendo su objetivo principal el impedir o retrasar la aparición de la misma.
2. La prevención secundaria en medicina, consiste en detectar y aplicar tratamiento a las enfermedades en estados muy tempranos. La intervención tiene lugar al principio de la enfermedad, siendo su objetivo principal el impedir o retrasar el desarrollo de la misma.
3. La prevención terciaria se realiza cuando ya se ha instaurado la enfermedad, y se intenta evitar que empeore y que se produzcan complicaciones. La intervención tiene lugar en plena enfermedad, siendo su objetivo principal eliminar o reducir las consecuencias del desarrollo de la misma.
4. La prevención cuaternaria es un conjunto de medidas que tratan de evitar o atenúan las posibles consecuencias perjudiciales sobre los pacientes de las intervenciones (cribados, diagnósticos, tratamientos) del sistema sanitario.

En este caso, nos interesan las dos primeras, la prevención primaria y la prevención secundaria.

a. Prevención primaria:

Es aquella que consiste en promocionar hábitos de vida sanos para evitar que la enfermedad se produzca. Un ejemplo clásico sería hacer campañas para evitar el consumo de tabaco, siendo este el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por tanto, un individuo que jamás haya fumado tendría una muy baja probabilidad de enfermar por esta patología.

b. Prevención secundaria:

Es aquella que consiste en detectar la enfermedad en una fase precoz, es decir, cuando la enfermedad dispone de un tratamiento curativo y realizar una actuación médica antes de que la enfermedad evolucione. Debe ir dirigido a detectar precozmente un tumor concreto que debe poderse diagnosticar bien en las fases más precoces de la enfermedad o en fases premalignas o en ambas circunstancias. Es preciso determinar qué población sana tiene más

riesgo de desarrollar dicho cáncer. Debe existir una prueba que lo detecte de forma sencilla. Es preciso que exista tratamiento eficaz para las fases tempranas de la enfermedad. Generalmente, en las fases tempranas el cáncer no produce síntomas, para detectarlo es preciso que la población sana de riesgo para ese cáncer efectúe una prueba o test, que habitualmente es de fácil realización. El principal ejemplo es la detección de un carcinoma in situ de cérvix secundario a infección del virus de papiloma humano en mujeres en edad fértil y tras el inicio de una vida sexual activa mediante un test de Papanicolau. En aquéllas en las que es positivo, se puede realizar una conización cervical con el objetivo de evitar que se desarrolle un carcinoma invasivo de cérvix.

Es precisamente en este grupo donde se sitúa la realización de mamografías de cribado en mujeres asintomáticas desde los 50 años a los 69 años. Su objetivo es detectar la presencia de lesiones mamarias antes de que sean palpables. Tras su detección, se analiza mediante biopsia con aguja gruesa y, en caso de presentar rasgos de malignidad, se puede proceder a una intervención con el objetivo de erradicarlo.

Su objetivo es detectar tumores de pequeño tamaño antes de que crezca lo suficiente como para dar síntomas. Un método de cribado eficaz debería conducir por tanto a una mayor detección de tumores de pequeño tamaño, seguido por la detección de menos tumores de mayor tamaño a lo largo del tiempo (Welch et al, 2016).

I. Cribado mamográfico (daños y beneficios)

El cáncer de mama afectará a la mayoría de la población, bien sea a nivel personal, familiar o a través de experiencias de amigos. La implantación de un programa de cribado mamográfico en mujeres de 40 años o mayores en la década de 1980 a 1990 en Estados Unidos condujo a un gran incremento de cánceres de mama diagnosticados en estadios precoces (de 112 a 234 cánceres por 100.000 mujeres) y a un descenso de los cánceres diagnosticados en estadios avanzados (de 102 a 94 casos por 100.000 mujeres), y un descenso en la tasa de muertes por cáncer de mama (de 71 a 51 muertes por 100.000 mujeres) (Bleyer y Welch, 2012).

Estudios de casos y controles, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales han demostrado también un descenso de la mortalidad por cáncer de mama secundaria a la implantación de los programas de cribado mamográfico (Puliti y Zappa, 2012; Oeffinger et al, 2015). Estos estudios han demostrado una reducción de la mortalidad de un 15% al 40% por cáncer de mama secundario a los programas de detección temprana del cáncer de mama. Contribuyendo a esta reducción la combinación de un cribado avanzado, mejores tratamientos y una bajada en reportar el cáncer de mama como causa de mortalidad (Puliti y Zappa, 2012; Autier et al, 2016).

El cribado de cáncer de mama reduce la mortalidad por cáncer de mama, sin embargo, como con cualquier otro test de cribado, existe un potencial riesgo de causar daño por parte del propio cribado. Los daños asociados con el cribado mamográfico incluyen resultados falsos negativos, sobrediagnóstico, cáncer inducido por radiación y falsos positivos.

Los resultados falsos negativos significan no detectar el tumor a pesar de que sí exista tras realizar la mamografía. Se estima que ocurre entre un 6% y un 46% de las mujeres testadas y es más frecuente que ocurra en mujeres más jóvenes con mamas más densas (NCI, 2017). Por esta razón, el tumor puede no ser detectado en un estadio más precoz y derivar en una detección del mismo en una fase más avanzada o incluso la muerte.

Los cánceres radioinducidos a través de mamografías digitales son inusuales y se estiman aproximadamente de 0.4 a 1.2 casos por cada 10.000 mujeres que se han sometido al cribado durante toda una vida.

El cribado mamográfico también puede derivar en resultados falsos positivos (BCF&F, 2017; Nattinger y Mitchell, 2016; Oeffinger et al, 2015). Las mujeres con resultados falsos positivos pueden precisar nuevos estudios de imagen y con frecuencia la realización de una biopsia de mama (Siu, 2016). El 50% de las mujeres sometidas a mamografía de cribado anualmente durante 10 años experimentará un falso positivo y entre el 7% y el 17% se les realizará una biopsia (NCI, 2017; ACS, 2017). De media, del 10% de las mujeres que se someten posteriormente a una nueva prueba, solo 5 de cada 100 tendrán cáncer (NCI, 2017). Realizar el cribado a mujeres de bajo riesgo y a edades tempranas puede desencadenar tanto estudios de imagen futuros como biopsias, ambos innecesarios. Este perjuicio en particular debe ser discutido y explicado detenidamente a las mujeres antes de la realización del cribado. Es debido a que las mujeres pueden experimentar ansiedad y estrés psicossomático hasta al menos dos años después de un resultado falso positivo (Siu, 2016; Nattinger y Mitchell, 2016).

Otro perjuicio importante es el sobrediagnóstico (Winters et al, 2017), que es el diagnóstico y tratamiento de cánceres de mama, tanto invasivos como no invasivos, que en última instancia no causarían síntomas, no amenazarían la vida o causarían la muerte. Las mujeres se verían expuestas a cirugías mutilantes, radiación, tratamiento hormonal o quimioterapia, con los efectos nocivos derivados de estos tratamientos (cicatrices, toxicidad cardiaca y linfedema) (Oetffinger et al, 2015).

Mediante la observación de la supervivencia, la epidemiología y los datos de los resultados finales entre 1976 hasta 2008, la proporción estimada de sobrediagnóstico de cáncer de mama varía ampliamente entre el 5% y el 54% (BCF&F, 2017; NCI, 2017; Bleyer y Welch, 2012; Oetffinger et al, 2015). Se estima que 1 de cada 8 mujeres diagnosticadas en el programa de cribado mamográfico de entre las edades de 50 a 75 años son sobrediagnosticadas (Siu, 2016), como evidencia esta tabla.

DAÑOS Y BENEFICIOS DE UN CRIBADO MAMOGRAFICO BIANUAL DURANTE UNA VIDA, 1000		
Variable	Edad: 40-74 años	Edad: 50-74 años
Resultados falsos positivos (n)	1529 (1100-1976)	146 (121-205)
Biopsias de mama innecesarias (n)	213 (153-276)	146 (121-205)
Sobrediagnóstico cáncer de mama, (n)	21 (12-38)	19 (11-34)

Tabla 8. Mujeres sometidas a cribado: modelo de resultados comparados con no cribado. Modificado de Final Recommendation Statement—Breast Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. November 2016. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/breast-cancer-screening>.

A lo largo de los años se ha estimado el riesgo y el beneficio de las mamografías de cribado, habiéndose publicado diferentes resultados y como consecuencia de ello, las políticas en los distintos países difieren. Es por ello, por lo que Gøtzsche y Nielsen realizaron una revisión de la Cochrane con el objetivo de evaluar el efecto de las mamografías de cribado en términos de mortalidad y morbilidad. Compararon ensayos clínicos con mamografías de cribado y sin ellas, incluyeron ocho ensayos alcanzando un número en torno a 600.000 mujeres estudiadas. (Gøtzsche y Nielsen, 2011). (Figura 8).

Los resultados fueron los siguientes: tres estudios con aleatorización adecuada no demostraron una reducción de la mortalidad significativa a los 13 años (riesgo relativo (RR) 0,90, intervalo de confianza (IC) 95% de 0,79 a 1,02); cuatro estudios con aleatorización subóptima demostraron una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama con un RR de 0,75 (IC 95% de 0,67 a 0,83). El RR para los siete estudios combinados fue de 0,81 (IC 95% de 0,74 a 0,87). Encontraron que la mortalidad no era un resultado fiable, puesto que había sido sesgado en favor del cribado, principalmente por errores en la causa de muerte. Los estudios que sí estaban correctamente aleatorizados, no encontraron efecto en la mortalidad, incluyendo la que era debida al cáncer de mama tras 10 años (RR 1,02, IC 95% de 0,95 a 1,10) o la debida a todas las causas de muerte tras 13 años (RR 0,99, IC 95% de 0,95 a 1,03). El número de tumorectomías y mastectomías fue significativamente más alto en los grupos sometidos a cribado (RR 1,31, IC 95% de 1,22 a 1,42). El uso de la radioterapia también se vio incrementado. (Gøtzsche y Nielsen, 2011).

De todo esto, se concluye que, aunque el cribado probablemente reduzca la mortalidad por cáncer de mama, el efecto es bastante menor en aquellos estudios que estaban bien aleatorizados. Una estimación razonable sería una reducción del 15% que se corresponde con una reducción absoluta de riesgo de 0,05%. Mientras que, por el otro lado, el cribado conduce a un 30% de sobrediagnóstico y sobretratamiento, que se corresponde con un incremento del riesgo absoluta de 0,5%. Eso significa que, por cada 2.000 mujeres sometidas al proceso de cribado a lo largo de 10 años, una prolongará su vida por 10 mujeres sanas, que no se habrían diagnosticado si no hubiese cribado, y que recibieron tratamiento innecesariamente. Y, lo que es peor, más de 200 mujeres experimentarán importantes consecuencias psicológicas durante muchos meses debido a los resultados falsos positivos. Por consiguiente, no queda claro si el cribado es más nocivo o beneficioso, por lo que lo mejor sería informar adecuadamente a todas las mujeres de los riesgos y beneficios del programa de cribado y con dicha información, las mujeres decidirían si se someten a la prueba o no. (Gøtzsche y Nielsen, 2011, Baena Cañada et al, 2014).

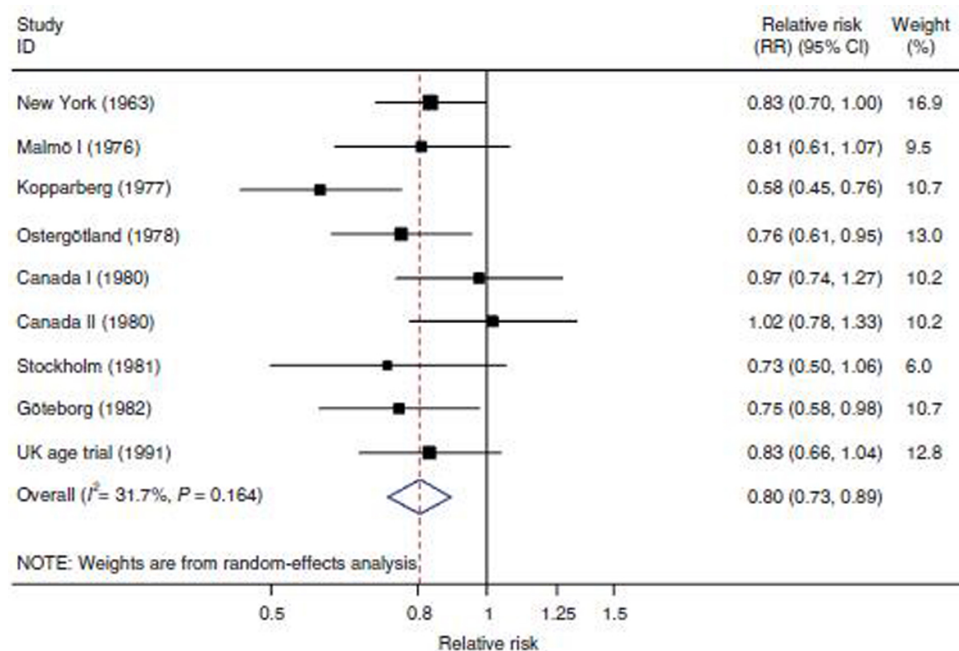


Figura 8. Metaanálisis de los estudios de cribado de cáncer de mama: RR de mortalidad por cáncer de mama tras 13 años de seguimiento. Adaptado de la revisión de la Cochrane (Gøtzsche y Nielsen, 2011). Nota: Malmö II está excluido porque el seguimiento a 13 años no estaba disponible; Los dos condados suecos (Kopparberg y Ostergötland) y Canadá I y II están divididos en sus partes componentes. El estudio de Edimburgo es excluido por severas discrepancias entre los grupos aleatorizados.

10. SOBREDIAGNÓSTICO

Se define como una condición que cumple todos los criterios estándares de diagnóstico, pero no causaría síntomas ni la muerte. El sobrediagnóstico de cáncer ocurre con mayor frecuencia cuando un tumor es diagnosticado mediante un método de cribado, pero también puede ser detectado como un incidentaloma tras la solicitud de pruebas con un objetivo diferente.

Para que el cribado del cáncer sea exitoso, debería inicialmente detectar cánceres con potencial letal o sus precursores en estadios tempranos, de manera que se pudieran aplicar terapias que condujesen a la reducción de su morbilidad y mortalidad. (Figura 9).

Los programas de cribado del cáncer de colon y cervix han resultado útiles en reducción de incidencia y mortalidad. Sin embargo, muchos tipos de cáncer muestran un rango de comportamiento heterogéneo y probabilidades variables de progresión y muerte. De hecho, muchos de los métodos de cribado disponibles son mejores detectando tumores de crecimiento lento que los tumores rápidamente progresivos, un fenómeno conocido como “length-biased simple”. (Figura 10). Consecuentemente, el cribado de algunos cánceres puede tener mínimo impacto en mortalidad y hacer más daño que beneficio.

Desde la implementación de los programas de cribado para ciertos tipos de cáncer (por ejemplo, mama y próstata), un pico de incidencia de carcinoma in situ y de cánceres en estadios tempranos se ha observado, pero no está claro que haya supuesto una reducción de la mortalidad asociada al cáncer. Es difícil determinar qué parte de la reducción de la mortalidad es debida a programas de cribado y qué parte es debido a la mejoría en los tratamientos antitumorales.

En cánceres con baja incidencia, pero alta mortalidad (por ejemplo, el cáncer de páncreas), el cribado se ha centrado en la población de alto riesgo, pero el reto para la población general continúa, especialmente con la dificultad de encontrar una lesión que caracterice el potencial maligno en esta patología (por ejemplo, la neoplasia mucinosa papilar intraductal). Métodos de cribado más sensibles están detectando lesiones de más pequeño tamaño, pero no se ha visto acompañado de la reducción de la incidencia de cánceres invasivos, es por ello, por lo que para reducir el sobrediagnóstico que se deriva de esto, hay que proponer un modelo que nos ayude a entender la heterogeneidad tumoral, la biología sobre cómo los cánceres evolucionan y progresan, las características moleculares y celulares de los tumores en estadio temprano y la dinámica de las interacciones de las lesiones en estadio temprano con el microambiente tumoral que le rodea. (Srivastava et al, 2019).

Los ensayos clínicos randomizados son el método más fiable para cuantificar el sobrediagnóstico, sin embargo, hay una revisión que indica que la confianza de la estimación del sobrediagnóstico es de moderada a muy baja (Voss et al, 2023). Existe al menos un 47% de sesgo, por lo que se infraestima el sobrediagnóstico. Se estiman altas tasas de sobrediagnóstico en las técnicas para la detección del cáncer de pulmón que ronda el 30%. El cribado para el cáncer de próstata con la medición del PSA en sangre sugiere una tasa de sobrediagnóstico del 38%. Las técnicas de cribado para el cáncer de ovario con la determinación del Ca-125 en sangre alcanzan una tasa de sobrediagnóstico del 17%.

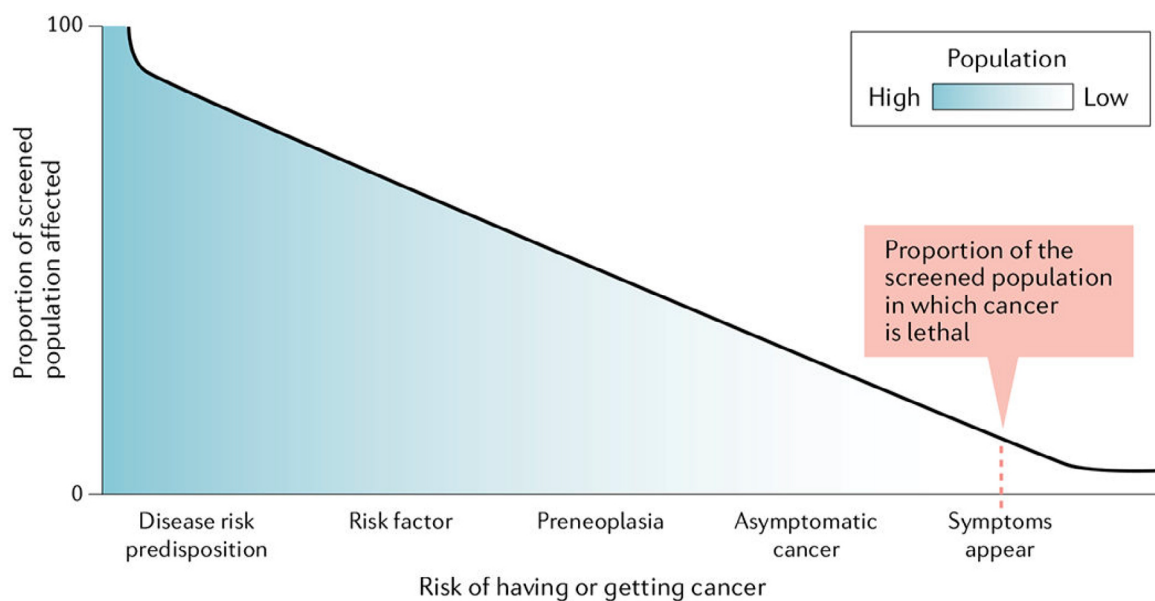


Figura 9. Magnitud del problema del sobrediagnóstico debido al cribado. Este esquema ilustra que solamente una pequeña proporción de la población cribada padecerá un cáncer que es letal. Sin embargo, el cribado en cánceres asintomáticos, lesiones paraneoplásicas o factores de riesgo, tiene el potencial de etiquetar un gran número de personas como si fueran “de riesgo”, incluyendo aquellas que no están destinadas a desarrollar una enfermedad amenazante para la vida.

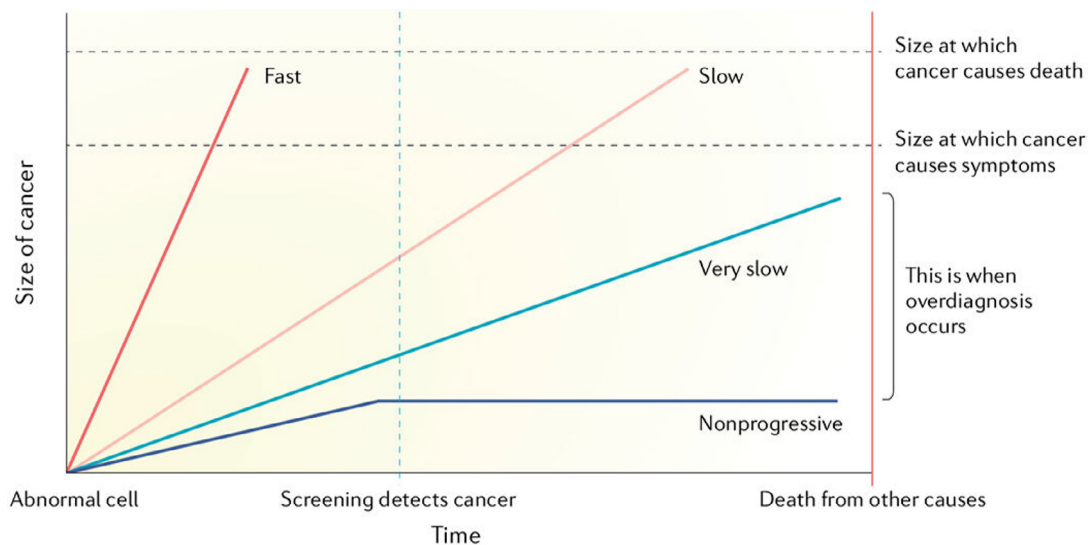


Figura 10. Tumores que progresan de forma lenta vs rápida– impredecible trayectoria de crecimiento del tumor. Este esquema ilustra la gran variabilidad en la tasa de crecimiento y potencial letal de las células malignas. El sobrediagnóstico ocurre cuando una vez detectado el cáncer en el cribado, éste es o no progresivo o de muy lento crecimiento y por tanto, nunca causaría problemas médicos antes de la muerte por otras causas. Por tanto, los prerrequisitos para el sobrediagnóstico son un reservorio de enfermedad silente y un cribado o detección de actividad que conduce a la detección de enfermedad subclínica dentro del reservorio.

Sobrediagnóstico en cáncer de mama

La incidencia del sobrediagnóstico de cáncer de mama debido al cribado mamográfico en mujeres a partir de los 40 años es del 12,6% (Flemban, 2023).

Con la llegada del cribado mamográfico, la detección del carcinoma ductal in situ (CDIS) en USA ha incrementado de 10 cada 100.000 habitantes (1.975-1.979) a 79 cada 100.000 habitantes (2.008-2.012) pero no se ha acompañado de un descenso proporcional del carcinoma invasivo. (Welch et al, 2.016).

Si se asume que la mitad de los casos de CDIS progresan a carcinoma invasivo, este incremento en la detección de CDIS debería resultar en un descenso de aproximadamente 35 casos de cánceres invasivos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, en lugar de descender, la incidencia de cáncer invasivo ha aumentado de 217 por cada 100.000 habitantes (1.975-1.979) a 281 por cada 100.000 habitantes (2.008-2.012) (Welch et al, 2.016), indicando que la mamografía detecta un gran número de CDIS que nunca progresan a cánceres invasivos.

La mamografía también detecta algunos casos de cánceres invasivos en estadios I que no están destinados a progresar, y su detección contribuye al sobrediagnóstico.

Modelos estadísticos y de población tienden a sugerir que gran parte, si no la mayoría, del descenso en la mortalidad asociada al cáncer de mama es atribuible a la mejoría en el tratamiento de la enfermedad en estadio II y III. (Narod, Iqbal y Miller, 2.015).

Además, datos recientes provenientes de Suecia encontraron que mujeres que participaron en programas de cribado mamográfico organizados tuvieron un 60% en reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama 10 años tras el diagnóstico y un 47% de reducción tras 20 años. (Tabar et al, 2018).

Los cánceres de intervalo no detectados por la mamografía de cribado habitualmente son

más agresivos y de rápido crecimiento y más probablemente se diagnosticarán en estadios avanzados (Otto et al, 2012) y serán receptor de estrógenos negativo (Nelson et al, 2009; Collet et al, 2005 y Porter et al, 1999) comparados con los que son detectados en el cribado.

En el otro extremo de este espectro están los cánceres invasivos que son indolentes y nunca progresarán (a veces referidos como lesiones indolentes de origen epitelial (Esserman, Shieh y Thompson, 2009; Esserman, Thompson y Reid, 2013) y el CDIS, que es considerado no invasivo e improbable que se vuelva invasivo; Éstos pueden contar como más o menos la mitad de los CDIS y de los cánceres invasivos diagnosticados a día de hoy.

Estos dos extremos representan las condiciones en las cuales el cribado enfrenta sus mayores desafíos.

11. TRATAMIENTO

a. Cirugía

La evidencia científica sugiere que la cirugía mamaria conservadora seguida de radioterapia se asocia con tasas de supervivencia y control local de la enfermedad similares a la mastectomía en las pacientes jóvenes (Bantema-Joppe et al, 2011; Mahmood et al, 2012; Van Laar et al, 2013).

La indicación de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) o de vaciamiento axilar (VA) debe ser el mismo que en pacientes de mayor edad, dado que no se han evidenciado diferencias en cuanto al pronóstico (Pinero, 2010; Krag et al, 2010).

b. Radioterapia

La radioterapia tiene por finalidad evitar las recaídas locales de carcinoma de mama, está indicada en aquellos casos en los que se realiza cirugía conservadora, en tumores superiores a los 5 centímetros y en los casos en los que hay afectación axilar. Sin embargo, no es una técnica exenta de efectos secundarios, ni a corto ni a largo plazo.

Los efectos a largo plazo de la radioterapia en los órganos vecinos a la mama (corazón, mama contralateral, pulmón ipsilateral) hacen que sean especialmente importantes en las mujeres jóvenes por su potencial supervivencia a largo plazo. Por todo ello se recomienda la utilización de modernas técnicas de radioterapia con la finalidad de minimizar los riesgos y aumentar los beneficios. El resto de recomendaciones de Radioterapia son similares para mujeres jóvenes que para las de edad más avanzada (Poortmans et al, 2008; Arvold et al, 2011; Antonini et al, 2007; Calvo et al, 2014).

c. Terapia adyuvante sistémica

- **Quimioterapia neo/adyuvante**

Las indicaciones de terapia adyuvante/neoadyuvante sistémica en mujeres jóvenes debe basarse, como en las mayores, en las características biológicas del tumor (incluyendo RH, HER2, proliferación y GH), el estadio tumoral y las comorbilidades. El tipo de tratamiento debe ser independiente, a día de hoy, del estatus mutacional de BRCA. Previo a cualquier decisión terapéutica la paciente joven deberá ser informada sobre temas relacionados con

la fertilidad y contracepción. La edad temprana por sí misma no es una indicación para prescribir un régimen quimioterápico específico para mujeres jóvenes. Si bien es cierto que el cáncer de mama de mujeres jóvenes tiene características asociadas a peor pronóstico (tumores grandes, afectación ganglionar, etc) por lo que deberían ser tratadas con un régimen estándar que incluyera taxanos y antraciclinas (Cardoso et al, 2012; Partridge et al, 2014; Letourneau et al, 2011; Trivers et al, 2014; Canello y Montagna, 2013; Freedman y Partridge, 2013; Hoover et al, 2010).

- **Terapia endocrina**

La terapia neoadyuvante endocrina no debe ser administrada aún a día de hoy en pacientes fuera de ensayo clínico. Las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama invasivo con receptores hormonales (RH) positivos serán candidatas a recibir tamoxifeno (tras la quimioterapia o inicialmente, si se descarta la quimioterapia en función de las características tumorales).

La duración óptima del tamoxifeno no está clara, después de los resultados de los estudios ATLAS y ATTOM, continuar con tamoxifeno hasta cumplir 10 años de tratamiento comparado con 5 años, reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de mama, especialmente en aquellas pacientes de alto riesgo. Dado que la gran mayoría son premenopáusicas y se les espera una esperanza de vida elevada, hay que tener en cuenta lo que significa en pacientes con una larga expectativa de vida continuar 5 años más con tamoxifeno como por ejemplo el riesgo aumentado de trombosis venosas, de neoplasias de endometrio y de abandonar definitivamente el deseo de gestación. Por todo ello se recomienda que la decisión sea individualizada, balanceando entre el riesgo de recaída, el beneficio absoluto y la calidad de vida (Davies et al, 2013; Gray et al, 2013).

Los datos conjuntos del ensayo TEXT y SOFT (Francis et al, 2015; Pagani, Regan y Francis, 2014; Pagani et al, 2014) evidencian que en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama precoz que hayan recibido quimioterapia neo/adyuvante, el tratamiento adyuvante con exemestano más supresión ovárica reduce el riesgo de recurrencia más que con tamoxifeno más supresión ovárica o tamoxifeno sin supresión ovárica. Este beneficio es más evidente en mujeres de más alto riesgo, tales como mujeres jóvenes, receptores de progesterona negativos o mayor afectación axilar.

- **Tratamiento adyuvante anti-HER2**

Un año de tratamiento con trastuzumab adyuvante durante o después de la quimioterapia es indicado para aquellas pacientes con tumores HER2 positivos, mayores de 1 cm, con ganglios positivos o negativos, con una fracción de eyección ventricular mayor del 50% y sin factores de riesgo cardiovascular importantes, independientemente de la edad. (Partridge et al, 2013).

- **Tratamiento adyuvante enfermedad triple negativa**

En este caso no existen terapias diferentes a la quimioterapia a día de hoy, en general esquemas basados en antraciclinas y taxanos son adecuados, pero también aquellos que incluyan una terapia basada en una sal de platino. E incluso, regímenes exentos del uso de antraciclinas para evitar la cardiotoxicidad y el potencial daño medular también son esquemas adecuados a día de hoy (Nitz et al, 2019)

d. Enfermedad metastásica

La enfermedad avanzada en carcinoma de mama recoge un amplio número de tratamientos, en general se acepta que, en la enfermedad luminal, no se debe comenzar por el uso de la quimioterapia salvo la circunstancia de encontrarnos ante una crisis visceral y en general en primera línea de enfermedad y basados en los estudios PALOMA, MONALEESA y MONARCH, hemos de empezar con el uso de inhibidores de la ciclina 4 y 6 asociadas a hormonoterapia.

Con respecto a la enfermedad HER2, deben recibir desde el inicio un tratamiento anti-HER2 como el trastuzumab asociado a diferentes combinaciones de quimioterapia.

Y para finalizar, la enfermedad triple negativo sí que precisa el uso de quimioterapia, en particular, una basada en platino si es posible. Especialmente si nos encontramos ante una mutación de BRCA.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

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

Las determinaciones histopatológicas del cáncer de mama sólo identifican de forma parcial su comportamiento biológico. Pero combinándolas con los perfiles de expresión génica tumoral poseemos más datos acerca de la biología de cada cáncer de mama y podremos ofrecer a las pacientes tratamientos individualizados.

El concepto de sobrediagnóstico de cáncer de mama, es un concepto epidemiológico, que se demuestra porque, a pesar de diagnosticar más casos tras la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de mama, no hay una reducción paralela de la mortalidad por cáncer de mama. Esto traduce que existe un gran número de diagnósticos de cáncer de mama que nunca iban a ocasionar la muerte de las mujeres (cáncer de mama sobrediagnosticado).

Esto es propio de sociedades completamente medicalizadas y con una demanda intensa y continúa de pruebas y tratamientos que pueden ser innecesarios, con la consiguiente iatrogenia que ello genera y la merma en la calidad de vida de las pacientes.

El grupo de mujeres que puede ser el “*target*” donde residen los casos de sobrediagnóstico, estaría constituido por aquellas que, encontrándose asintomáticas, son diagnosticadas a través del programa de cribado mamográfico de tumores no palpables, con muy buen perfil biológico. Con alta probabilidad, esos cánceres de mama sobrediagnosticados no habrían condicionado ni sintomatología clínica en su vida, ni una muerte precoz.

Por todo ello, nuestra hipótesis principal es que los casos de cáncer de mama sobrediagnosticados residirían en las pacientes que son diagnosticadas a través del programa de cribado mamográfico o cualquier otra prueba que las diagnostique de forma incidental, con una tumoración no palpable y con ganglios axilares negativos. El riesgo ultra-bajo, sin eventos ni mortalidad relacionados con el cáncer de mama durante un período de seguimiento largo, apoyaría esta hipótesis. Para acercarnos aún más a pacientes con riesgo ultra-bajo, el riesgo genómico mediante la determinación del subtipo intrínseco con la plataforma genómica PAM50 será evaluado en los tumores mamarios de estas pacientes.

Dado que el cribado mamográfico está oficialmente implantado, operativo, con recursos comunes, puerta de entrada única y muchos años de seguimiento, será el sobrediagnóstico de cáncer de mama el único asequible. La aproximación al sobrediagnóstico será estudiada analizando la cohorte de mujeres con tumores no palpables, diagnosticados en el cribado, de subtipo intrínseco luminal A con el test genómico PAM50 y con axila negativa.

2. OBJETIVOS

a. Principal

Analizar los eventos y la mortalidad relacionados con el cáncer de mama que presentan las pacientes con tumores no palpables y ganglios axilares negativos, con características clínicopatológicas y genómicas favorables, que son diagnosticadas en el programa de cribado mamográfico.

b. Secundarios

1. Medir la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad e intervalo libre de metástasis a distancia de las pacientes con tumores de subtipo inmunohistoquímico luminal, HER2 y triple negativo.
2. Medir la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad e intervalo libre de metástasis a distancia de las pacientes con tumores de subtipo intrínseco luminal, HER2 y triple negativo.
3. Medir la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad e intervalo libre de metástasis a distancia de las pacientes con tumores mayores y menores de 1 cm.
4. Analizar el patrón de eventos en estas pacientes probablemente sobrediagnosticadas: recidiva ipsilateral del cáncer de mama tras cirugía conservadora, recidiva local tras mastectomía, recidiva regional, metástasis a distancia, segundo primario infiltrante en la mama contralateral, segundo primario infiltrante no mamario, carcinoma ductal in situ ipsilateral, carcinoma ductal in situ contralateral, muerte por cáncer de mama, muerte por otra causa, muerte por causa desconocida.
5. Analizar la concordancia entre los subtipos inmunohistoquímicos y los subtipos intrínsecos determinados por PAM50.
6. Perfilar un subgrupo de pacientes con riesgo ultrabajo fundamentado en la ausencia de eventos relacionados con el cáncer de mama para proponerlos como probables sobrediagnósticos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Estudio retrospectivo, observacional y de no intervención de pacientes diagnosticadas procedentes del programa de cribado, bien mamográfico o bien oportunista, en pacientes con tumores de mama no palpables y sin afectación axilar valoradas en los Servicios de Oncología Médica de los hospitales Puerta del Mar en Cádiz y Virgen de la Victoria en Málaga desde el año 2001 al año 2014.

Para localizar a las mujeres de ambos hospitales se consultaron las bases de datos de los Servicios de Oncología Médica. En estas bases estaba recogida toda la información de las pacientes remitidas desde cirugía u otros centros, con un diagnóstico de cáncer de mama que cumplía nuestras características.

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

Se consultó el Índice Nacional de Defunciones para conocer el estado vital y la fecha de muerte de las pacientes.

El estudio fue registrado en el sitio web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con el código CSJ-TAX-2018-01.

2. DEFINICIÓN DE CASO

Para ser considerada un caso, la paciente debía presentar una tumoración mamaria de extirpe maligna confirmada mediante una biopsia y ser una lesión asintomática, es decir, no palpable y haber sido diagnosticada a través del programa de cribado mamario o de manera oportunista a través de otra prueba.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Paciente proveniente de cribado mamográfico u oportunista
2. Paciente con lesión mamaria no palpable
3. Paciente con diagnóstico histopatológico de carcinoma infiltrante
4. Paciente con tamaño tumoral inferior a 5 cm
5. Paciente con axila libre de enfermedad
6. Paciente sometidas a cirugía definitiva
7. Tumor con grado histológico 1, 2 ó 3
8. Tumor con receptores de estrógenos y progesterona positivos o negativos
9. Tumor con HER2 negativo o positivo

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Paciente de sexo masculino
2. Paciente con diagnóstico histopatológico de carcinoma in situ exclusivamente

5. VARIABLES

En las tablas siguientes se detallan las variables clínicas, anatomopatológicas y genómicas recogidas, con su definición correspondiente. Estas variables se obtienen de forma rutinaria en la primera visita en las consultas externas (CCEE) de Oncología, tras la cirugía y en las consecuentes visitas de las pacientes.

VARIABLES INDEPENDIENTES RELACIONADAS CON LA PACIENTE	DEFINICIÓN
Fecha de nacimiento	Tal y como consta en los datos administrativos recogidos en la Historia Clínica
Sexo	1: Mujer
ECOG	0: 0 1: 1 2: 2 3: 3
Comorbilidad según escala de Charlson	0: Charlson 0 1: Charlson 1 2: Charlson 2 3: Charlson 3 4: Charlson 4 5: Charlson 5 6: Charlson 6 7: Charlson >6
Tipo de cribado	1: Cribado mamográfico 2: Otro cribado
Estado menopáusico	1: Pre 2: Post

Tabla 9. Variables independientes relacionadas con la paciente.

VARIABLES INDEPENDIENTES RELACIONADAS CON EL TUMOR	DEFINICIÓN
Histología	1: Ductal 2: Lobulillar 3: Otros
Estadio	1: I 2: IIA
pT	1: pT1mi 2: pT1a 3: pT1b 4: pT1c 5: pT2
Tamaño	La medida en centímetros del tumor primario
Grado según la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson	1: 1 2: 2 3: 3
Receptores estrógenos (positividad si mayor o igual a 1%, negatividad si inferior a 1%)	1: Positivos 2: Negativos
Receptores progesterona (positividad si mayor o igual a 1%, negatividad si inferior a 1%)	1: Positivos 2: Negativos
Ki 67	El porcentaje de expresión
HER 2 (positivo si expresión de la proteína HER2 con 3 cruces o 2 cruces con FISH positivo; Negativo si expresión de la proteína HER2 con 1 cruz o 2 cruces con FISH negativo)	1: Positivo 2: Negativo 3: Desconocido
Luminal A según IMH	Grado 1; Expresión positiva de receptores de estrógeno (>1%) y progesterona (>1%)*
Luminal B según IMH	Grado 2 o 3; Expresión positiva de receptor de estrógeno (>1%) y positiva (>1%) o negativa (<1%) de receptor de progesterona*
HER2 positivo según IMH	Expresión de la proteína HER2 con expresión positiva (>1%) o negativa (<1%) de los receptores de estrógeno y progesterona
Triple negativo según IMH	Ausencia de expresión de proteína HER2, de receptor de estrógeno (<1%) y de receptor de progesterona (<1%)
PAM 50	1: LUMINAL A 2: LUMINAL B 3: HER 2 ENRICHMENT 4: BASAL LIKE

Tabla 10. Variables independientes relacionadas con el tumor.

*No se usó el Ki67 porque en este estudio muchos tumores no tenían esta determinación

VARIABLES INDEPENDIENTES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	DEFINICIÓN
Cirugía de la mama	1: Cirugía conservadora 2: Mastectomía
Cirugía de la axila	1: Biopsia selectiva de ganglio centinela 2: Linfadenectomía 3: No cirugía
Hormonoterapia	1: Sí 2: No
Tipo de hormonoterapia	1: Tamoxifeno 2: Inhibidor de aromatasa 3: Tamoxifeno-Inhibidor de aromatasa 4: Ablación ovárica
Quimioterapia	1: Sí 2: No
Tipo de quimioterapia	1: Antraciclinas 2: Antraciclinas y taxanos 3: Otros
Fecha de la cirugía	El día que se practicó la intervención mamaria

Tabla II. Variables independientes relacionadas con el tratamiento.

VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN
Fecha del último contacto	El día que fue atendida por última vez en el hospital
Eventos	Si durante el seguimiento se ha producido algún otro evento neoplásico 1: Sí 2: No
Recidiva mamaria ipsilateral tras cirugía conservadora (RMITCC)	1: Sí 2: No
Fecha de RMITCC	Día en el que se produce dicho evento
Recidiva local tras mastectomía (RLTM)	1: Sí 2: No
Fecha de RLTM	Día en el que se produce dicho evento
Recidiva ganglionar regional (RGR)	1: Sí 2: No
Fecha de RGR	Día en el que se produce dicho evento
Metástasis a distancia (MAD)	1: Sí 2: No
Fecha de MAD	Día en el que se produce dicho evento
Localización de las metástasis	1: Hueso 2: Hígado 3: Pulmón 4: Pleura 5: SNC 6: Ganglios 7: Piel 8: Peritoneo 9: Otros
Segundo primario infiltrante en la mama ipsilateral (SPIMI)	1: Sí 2: No
Fecha de SPIMI	Día en el que se produce dicho evento
Segundo primario infiltrante en la mama contralateral (SPIMC)	1: Sí 2: No
Fecha de SPIMC	Día en el que se produce dicho evento
Segundo infiltrante primario no mamario (SPINM)	1: Sí 2: No
Fecha de SPINM	Día en el que se produce dicho evento
Tipo de segundo primario infiltrante no mamario	El órgano afectado en el segundo tumor
Carcinoma ductal in situ ipsilateral (CDISI)	1: Sí 2: No
Fecha de CDISI	Día en el que se produce dicho evento

EVALUACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO DE PACIENTES CON TUMORES NO PALPABLES
 DIAGNOSTICADOS EN EL PROGRAMA DE CRIBADO MAMOGRÁFICO Y CON GANGLIOS NEGATIVOS
 MEDIANTE LA PLATAFORMA PAM50. ¿POSIBLE SOBREDIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA?

Carcinoma ductal in situ contralateral (CDISC)	1: Sí 2: No
Fecha de CDISC	Día en el que se produce dicho evento
Muerte	1: Sí 2: No
Fecha de la muerte	Día en el que se produce dicho evento
Causa de la muerte	1: Cáncer de mama 2: Otras causas 3: Causa desconocida
Supervivencia global	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de fallecimiento por carcinoma de mama, por otra causa o por causa desconocida (expresada en meses) (Hudis CA et al, 2007)
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de recaída de carcinoma de mama invasivo ipsilateral, recaída de carcinoma de mama invasivo regional, recaída a distancia, muerte atribuible a cualquier causa (incluye muerte por carcinoma de mama, por otra causa y por causa desconocida), carcinoma de mama invasivo contralateral y segundo primario no mamario (expresada en meses) (Hudis CA et al, 2007)
Intervalo libre de metástasis a distancia	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de recaída a distancia, muerte atribuible a cualquier causa (incluye muerte por carcinoma de mama, por otra causa y por causa desconocida), (expresado en meses) (Hudis CA et al, 2007)

Tabla 12. Variables dependientes

6. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Para la estimación del tamaño de la muestra, la previsión de intervalo libre de metástasis a distancia a los 10 años fue de 97% en los tumores probablemente sobrediagnosticados. Se incluyeron todas las pacientes con los criterios de inclusión descritos desde el año 2001 al año 2014. Se estimaron en unas 200 pacientes.

Respecto de la recogida de datos, las fuentes utilizadas fueron la base de datos de los Servicios de Oncología Médica del hospital Puerta del Mar de Cádiz y Virgen de la Victoria de Málaga y las historias clínicas electrónicas de las pacientes.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables (frecuencia absoluta y relativa, media, mediana y desviación estándar). Para la comparación de variables cualitativas se aplicó el test de la chi cuadrado con corrección de Fisher y, para variables cuantitativas, el test de la t-Student. Para el cálculo de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier y el test de Log-Rank para la comparación de curvas de supervivencia. Se utilizó la regresión de Cox con una variable independiente para calcular la razón de riesgo (Hazard Ratio). Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 21. En el análisis estadístico se consideró $p < 0.05$ para indicar significación estadística.

Además, se hizo una correlación entre los eventos acontecidos y el subtipo intrínseco.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó el preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación de Cádiz.

Es necesario mencionar que el estudio se llevó a cabo siguiendo la Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en su 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, que establece unos principios éticos para la investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de informaciones identificables. En su apartado 12 establece que la investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas.

El hospital Puerta del Mar fue parte del proyecto y dio, igualmente, su compromiso y aceptación. Se obtuvo la aceptación de su responsable asistencial.

Se tuvo en cuenta, además, la Ley de autonomía del paciente (Ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

Igualmente, se tuvo en cuenta la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

En relación con la normativa en materia de protección de datos personales, se cumplió con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE o Reglamento general de protección de datos. También con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Se obtuvo el consentimiento informado de las pacientes, pero durante el reclutamiento fue evidente la imposibilidad para obtenerlo en todas ellas, por lo que se solicitó su exención al Comité Ético de Investigación de Cádiz, basándose en que no había ninguna intervención sobre las pacientes, ni riesgos para las mismas, que se trataba de una investigación de interés general con un valor social importante y que la obtención del consentimiento no era posible o representaba un esfuerzo no razonable, con empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionado (muchas pacientes no podían otorgar su consentimiento informado para participar en el estudio, debido a que habían fallecido, debido a que no podían ser contactadas o debido a que no podían desplazarse al centro hospitalario).

Se usaron datos seudonimizados, siguiendo la normativa que regula el uso de datos seudonimizados en investigación: el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos); la letra d) del apartado 2 de la disposición adicional decimoséptima, de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en lo referente al uso de datos personales seudonimizados con fines de investigación en salud y, en particular, biomédica; los artículos 13 y 58 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; el artículo 16.3 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, relativo al acceso a la historia clínica con fines de investigación.

La responsable de la seudonimización fue Macarena González Guerrero, persona de apoyo a la investigación del servicio de Oncología Médica, no integrante del equipo de investigación, asegurando de este modo que existía una separación técnica y funcional entre los encargados de efectuar la seudonimización y el equipo investigador y el compromiso expreso del equipo investigador de preservar la confidencialidad sobre los datos clínicos a los que accede y de no realizar ninguna actividad de re-identificación de los sujetos afectados.

IV. RESULTADOS

Trescientos treinta y siete pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma de mama en estadio I y IIA, en el cribado mamográfico, con tumores no palpables. En 31 casos (9,20%) no estuvo disponible el subtipo inmunohistoquímico; 268 (79,50%) eran hormonosensibles; 23 (6,80%) eran triples negativos; 15 (4,40%) eran HER2. De todas ellas, 95 (28,20%) tuvieron disponible la determinación del subtipo intrínseco con PAM50 (57, 60% luminales A; 25, 26,30% luminales B; 6, 6,30% HER2; 7, 7,40% *basal-like*) (Figura 10).

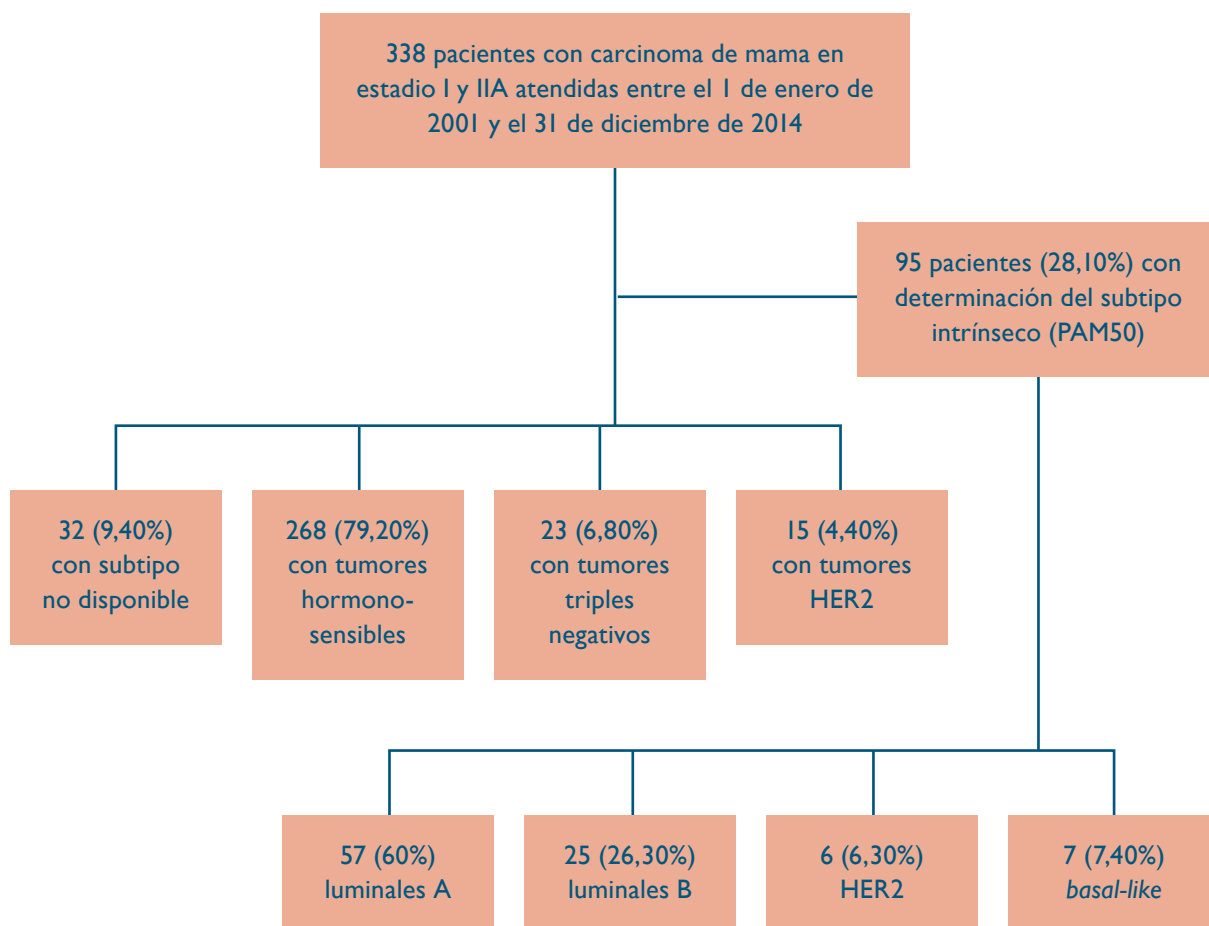


Figura 10. Diagrama de flujo del estudio

a. Características de las pacientes

La mediana de edad fue 56 años, con rango entre 38 y 71. La participación en el programa de cribado público desde los 45 años hasta el año 2013 y en cribado oportunista explica la presencia de mujeres jóvenes en el estudio (65, 19,20% premenopáusicas). Todas provenían del cribado mamográfico (302, 89, 30% público y 36, 10,70% oportunista). La inmensa mayoría gozaban de una capacidad funcional íntegra. El 93,20% de las pacientes presentaban ninguna o escasas comorbilidades. La mayoría de los carcinomas (82,50%) era de tipo ductal infiltrante, en estadio I (77,20%), con tamaño tumoral mediano de 1,20 cm, de grado intermedio en la mitad de los casos y con mediana de índice proliferativo Ki67 de 12%. Los receptores de estrógenos eran positivos en casi el 88,50% de los tumores y los de progesterona en 76%. Respecto de HER2, el 4,40% fueron positivos.

El 88,80% de las mujeres sufrieron cirugía conservadora de la mama y el 68,60% cirugía conservadora de la axila. El 73,10% de las pacientes fueron tratadas con hormonoterapia adyuvante durante 5 años y un tercio con 3-6 meses de quimioterapia adyuvante.

En la Tabla 13 se presentan las características de las pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LAS 338 PACIENTES	N	%
Edad, mediana (rango)	56 (38-71)	
Capacidad funcional (ECOG)¹		
0	296	87,60
1	40	11,80
2	1	0,30
3	1	0,30
Comorbilidad²		
0	83	24,60
1	21	6,20
2	211	62,40
3	20	5,90
4	1	0,30
6	2	0,60
Estado menopáusico		
Premenopáusica	65	19,20
Postmenopáusica	273	80,80
Cribado mamográfico		
Público	302	89,30
Oportunista	36	10,70
Tipo histológico		
Ductal	279	82,50
Lobulillar	21	6,20
Otros	38	11,20
Estadio		
I	261	77,20
IIA	75	22,20
Desconocido	2	0,60
Tumor (pT)		
pT1mi	8	2,40
pT1a	21	6,20
pT1b	101	29,90
pT1c	161	47,60
pT2	44	13
Desconocido	3	0,90
Tamaño tumoral (cm), mediana (rango)	1,27 (0,81)	

Grado histológico		
1	106	31,40
2	167	49,40
3	49	14,50
Desconocido	16	4,10
Índice proliferativo Ki67, mediana (rango)	12 (1-90)	
Receptores de estrógenos		
Positivos	299	88,50
Negativos	34	10,10
Desconocidos	5	1,50
Receptores de progesterona		
Positivos	258	76,30
Negativos	75	22,20
Desconocidos	5	1,50
HER2		
Positivo	15	4,40
Negativo	318	94,10
Desconocido	5	1,50
Cirugía de la mama		
Conservadora	300	88,80
Mastectomía	38	11,20
Cirugía de la axila		
Biopsia de ganglio centinela	232	68,60
Linfadenectomía axilar	98	29
Ninguna	8	2,40
Tratamiento sistémico adyuvante		
Hormonoterapia	152	45
Quimioterapia	28	8,30
Quimioterapia-Hormonoterapia	95	28,10
Ninguno	58	17,20
Desconocido	5	1,50
Hormonoterapia		
Tamoxifeno	106	43,60
Inhibidor de aromatasa	59	24,30
Tamoxifeno-Inhibidor de aromatasa	76	31,30
Ablación ovárica	2	0,80
Quimioterapia		
Antraciclinas	67	54
Antraciclinas y taxanos	37	29,80
Otros	20	16,10

¹ Medida por la escala ECOG (Eastern Collaborative Oncology Group)

² Medida por la escala de Charlson

Tabla 13. Características de las 338 pacientes del estudio.

b. Análisis de eventos

La mediana de seguimiento de las pacientes fue 142 meses (1-249). En este tiempo, 72 pacientes han sufrido algún evento (21,30%), que están recogidos en la Tabla 14.

EVENTOS	N	%
Recidiva local	16	4,70
Tras cirugía conservadora	13	3,80
Tras mastectomía	3	0,90
Recidiva regional	3	0,90
Metástasis	18	5,30
Hígado	6	1,80
Hueso	5	1,50
Pulmón	5	1,50
Sistema Nervioso Central	2	0,60
Piel	1	0,30
Peritoneo	1	0,30
Otros	2	0,60
Segundos primarios infiltrantes	31	9,30
Mama	10	3
Ipsilateral	3	0,90
Contralateral	7	2,10
No mamarios	21	6,30
Colorectal	4	1,20
Ovario	3	0,90
Endometrio	3	0,90
Páncreas	2	0,60
Pulmón	1	0,30
Tiroides	1	0,30
Vejiga	1	0,30
Vulva	1	0,30
Tumor carcinoide	1	0,30
Sarcoma de partes blandas	1	0,30
Linfoma no Hodgkin	1	0,30
Mieloma múltiple	1	0,30
Oncocitoma	1	0,30
Segundos primarios no infiltrantes	7	2,10
Carcinoma ductal in situ de mama ipsilateral	5	1,50
Carcinoma ductal in situ de mama contralateral	2	0,60
Muertes	30	9
Por carcinoma de mama	16	4,80
Por otras causas	12	3,60
Por causas desconocidas	2	0,60

Tabla 14. Eventos en las 338 pacientes

c. Análisis de supervivencia

La probabilidad de sobrevivir a los 5 años es 0,98 (IC 95%, 0,96-0,99). La probabilidad de sobrevivir a los 10 años es 0,94 (IC 95%, 0,91-0,97). La probabilidad de sobrevivir a los 15 años es 0,88 (IC 95%, 0,83-0,92). La probabilidad de sobrevivir a los 20 años es 0,86 (IC 95%, 0,81-0,92).

En la Figura 11 se presenta la curva de supervivencia global.

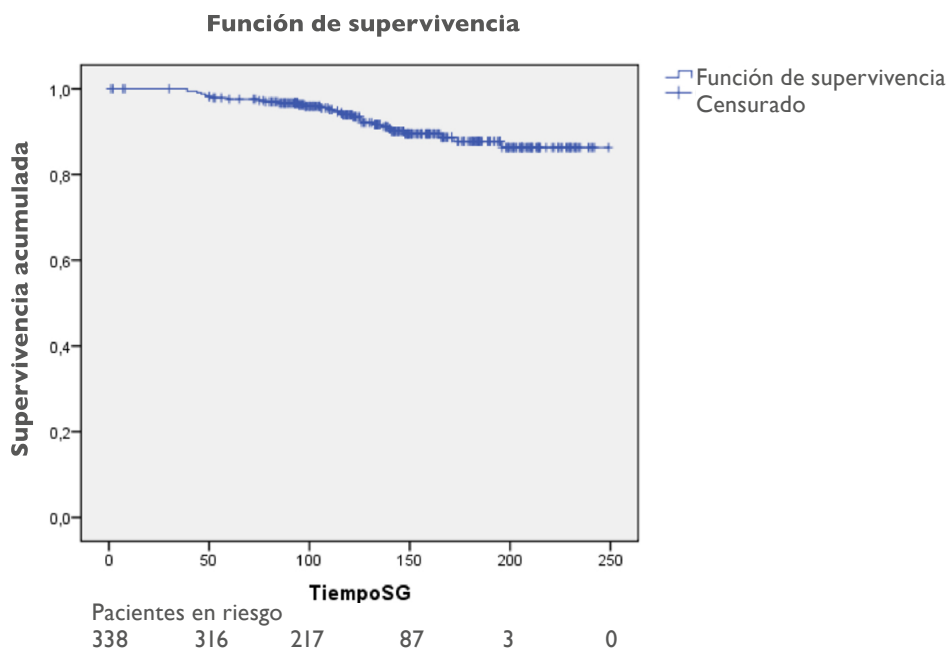


Figura 11. Curva de probabilidad de supervivencia global.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5, 10, 15 y 20 años fue 0,94 (IC 95%, 0,92-0,97), 0,84 (IC 95%, 0,80-0,88), 0,76 (IC 95%, 0,71-0,82) y 0,63 (IC 95%, 0,51-0,77), respectivamente.

En la Figura 12 se presenta la curva de supervivencia libre de enfermedad.

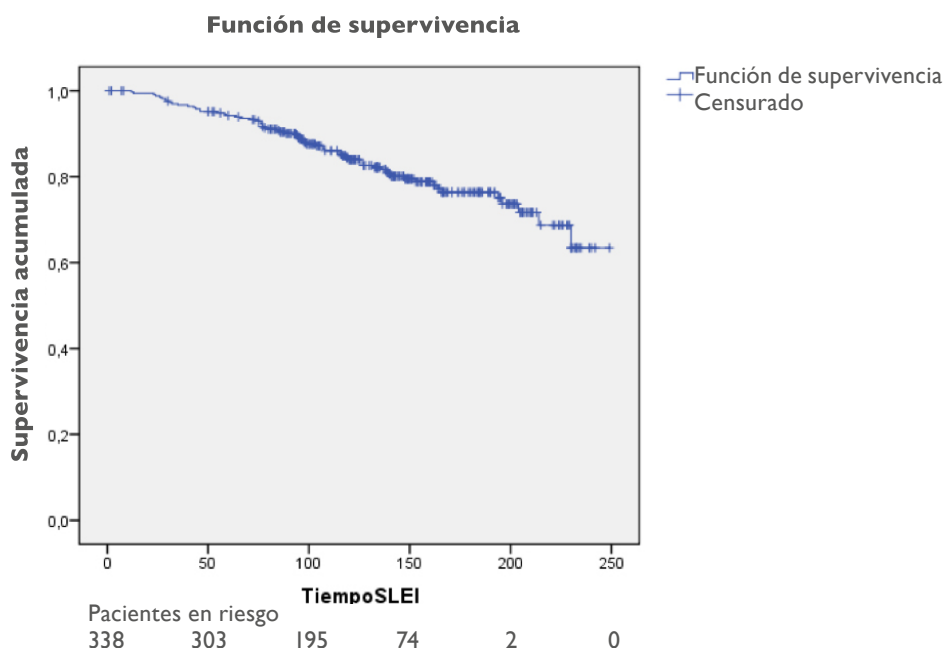


Figura 12. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva.

La probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia a los 5, 10, 15 y 20 años fue 0,98 (IC 95%, 0,96-0,99), 0,94 (IC 95%, 0,91-0,97), 0,92 (IC 95%, 0,88-0,92) y de nuevo 0,92 (IC 95%, 0,88-0,92), respectivamente.

En la Figura 13 se presenta la curva de intervalo libre de metástasis a distancia.

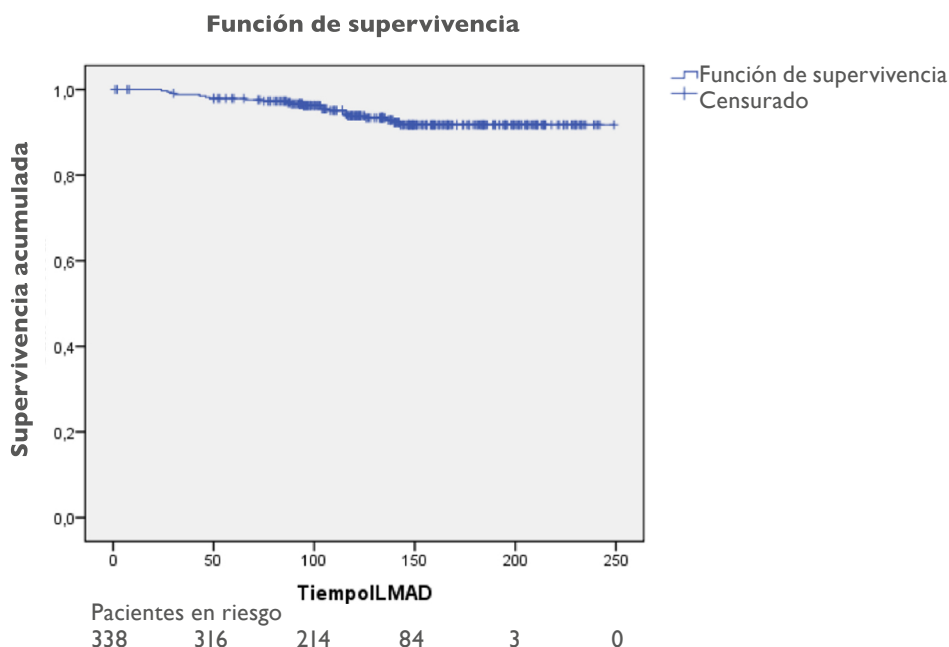


Figura 13. Curva de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia.

d. Análisis de eventos y de supervivencia en el subgrupo de pacientes con tumores luminales A por inmunohistoquímica

En la Tabla 15 se recogen los eventos acontecidos en las 98 pacientes de este subgrupo luminal A.

EVENTOS	N	%
Recidiva local	3	3
Tras cirugía conservadora	2	2
Tras mastectomía	1	1
Recidiva regional	1	1
Metástasis	6	6,10
Segundos primarios infiltrantes	6	6,10
Mama	3	3
Ipsilateral	1	1
Contralateral	2	2
No mamarios	3	3,10
Muertes	7	7,10

Tabla 15. Eventos en las 98 pacientes con fenotipo inmunohistoquímico luminal A.

En la Figura 14 se representa la curva de probabilidad de supervivencia global de este subgrupo luminal A. A los 5, 10, 15 y 20 años fue 0,97 (IC 95%, 0,93-1,00), 0,96 (IC 95%, 0,91-0,99), 0,92 (IC 95%, 0,86-0,98) y 0,87 (IC 95%, 0,76-0,98), respectivamente.

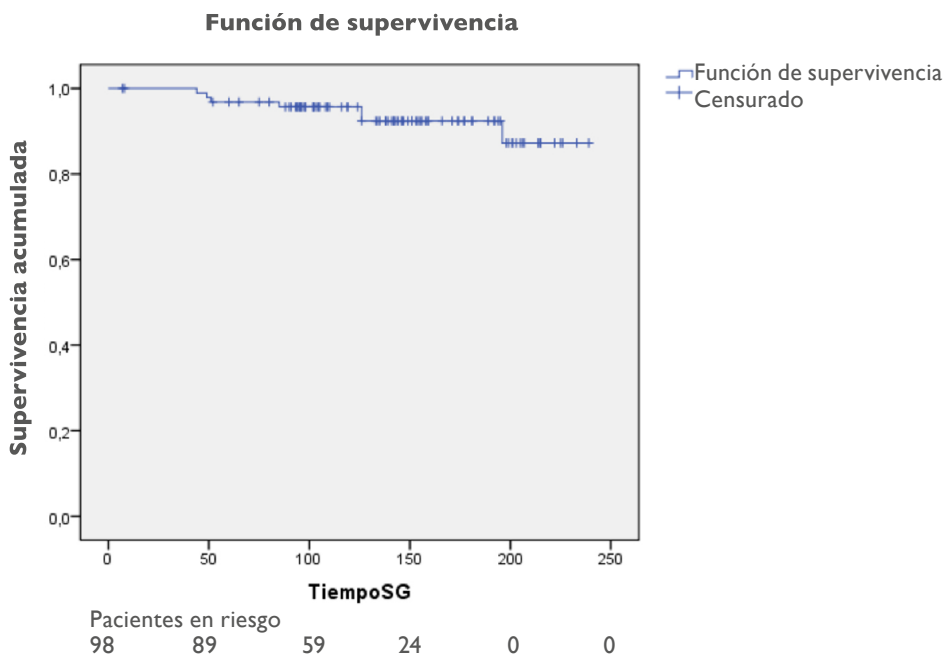


Figura 14. Curva de probabilidad de supervivencia global en 98 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5, 10, 15 y 20 años fue 0,95 (IC 95%, 0,90-0,99), 0,85 (IC 95%, 0,77-0,93), 0,78 (IC 95%, 0,68-0,89) y 0,73 (IC 95%, 0,58-0,87). En la Figura 15 se representa la curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva.

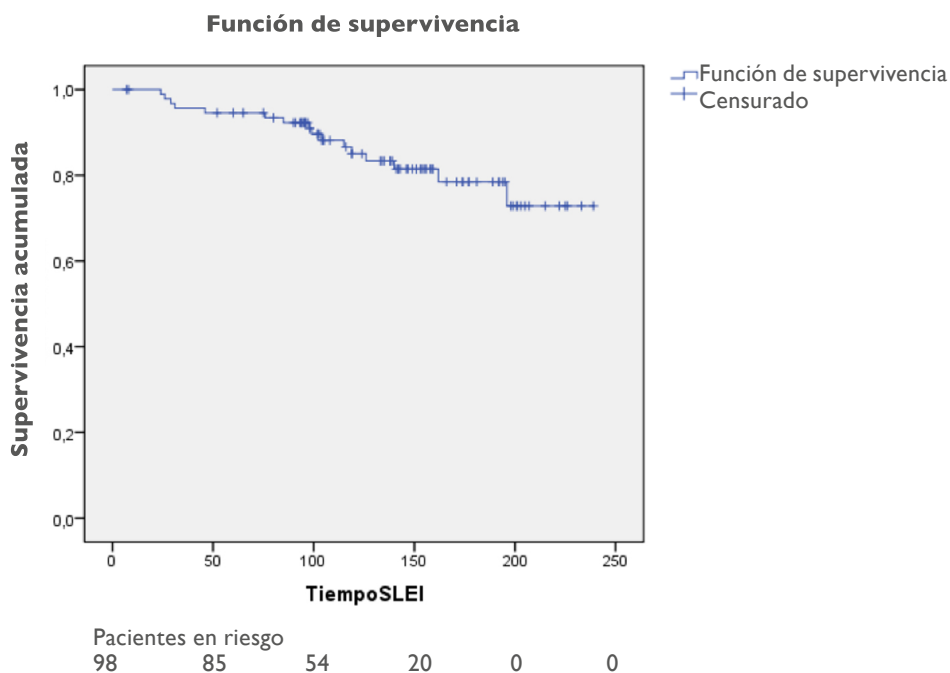


Figura 15. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 98 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A.

La probabilidad del intervalo libre de metástasis a distancia a los 5, 10, 15 y 20 años fue 0,97 (IC 95%, 0,93-1,00), 0,94 (IC 95%, 0,89-0,99), 0,92 (IC 95%, 0,86-0,98) y de nuevo 0,92 (IC 95%, 0,86-0,98). En la Figura 16 se representa la curva del intervalo libre de metástasis a distancia.

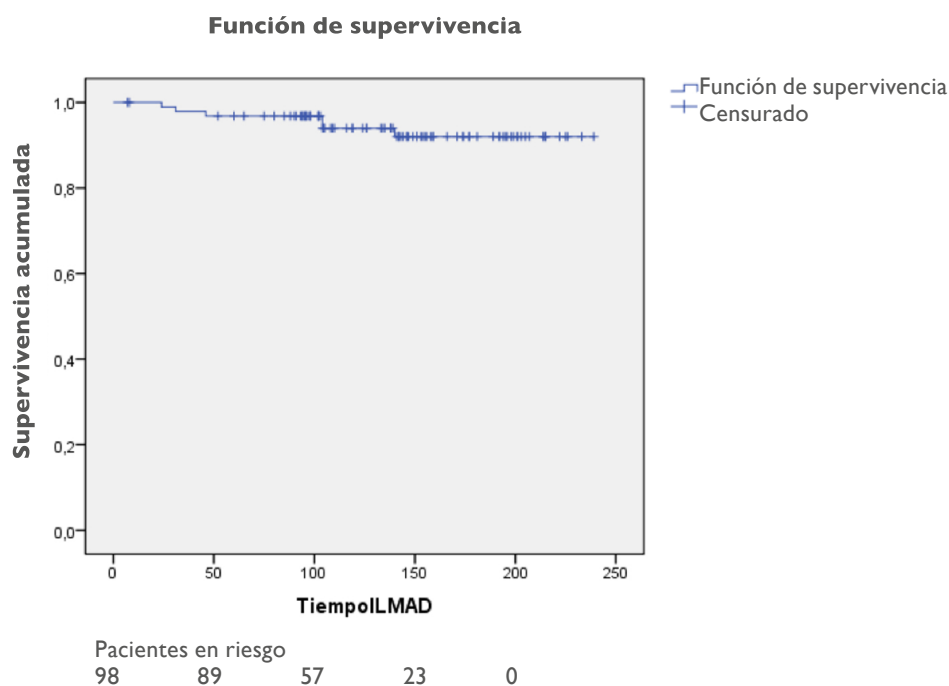


Figura 16. Curva de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en 98 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A.

e. Análisis de eventos y de supervivencia en el subgrupo de pacientes con tumores luminales B por inmunohistoquímica

En la Tabla 4 se recogen los eventos acontecidos en las 179 pacientes de este subgrupo luminal B.

EVENTOS	N	%
Recidiva local	8	4,50
Tras cirugía conservadora	7	3,90
Tras mastectomía	1	0,60
Recidiva regional	2	1,10
Metástasis	8	4,50
Segundos primarios infiltrantes	16	10
Mama	4	2,20
Ipsilateral	2	1,10
Contralateral	2	1,10
No mamarios	14	7,80
Muertes	15	8,40

Tabla 16. Eventos en las 179 pacientes con fenotipo inmunohistoquímico luminal B.

En las pacientes con tumores luminales B, la probabilidad de supervivencia global a los 5 años fue 0,98 (IC 95%, 0,95-0,99), a los 10 años fue 0,93 (IC 95%, 0,89-0,97), a los 15 años fue 0,88 (IC 95%, 0,81-0,94) y a los 20 años fue la misma.

En la Figura 17 se representa la curva de probabilidad de supervivencia global de las pacientes con tumores luminales B.

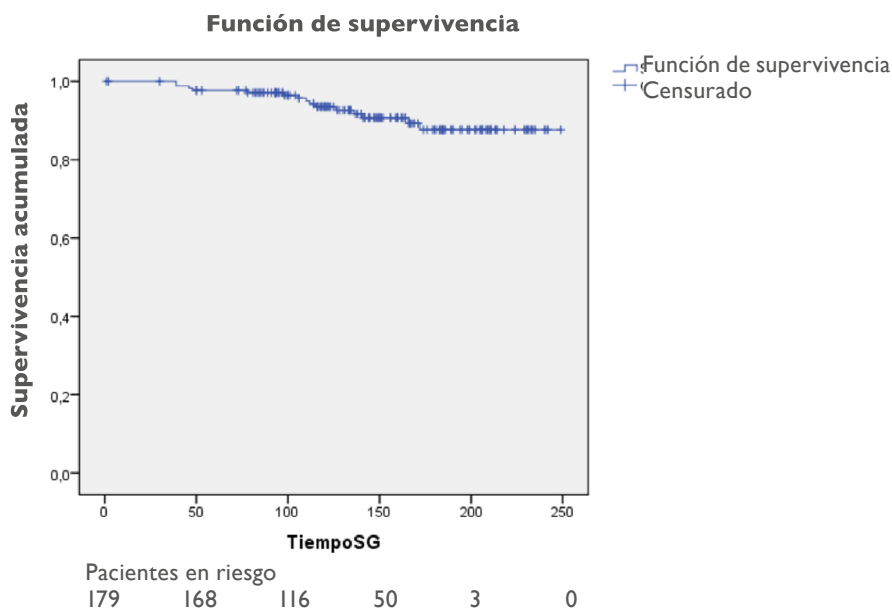


Figura 17. Curva de probabilidad de supervivencia global en 179 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal B.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años fue 0,95 (IC 95%, 0,91-0,98), a los 10 años fue 0,86 (IC 95%, 0,80-0,91), a los 15 años fue 0,79 (IC 95%, 0,72-0,86) y a los 20 años fue 0,62 (IC 95%, 0,46-0,79).

En la Figura 18 se representa la curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva de las pacientes con tumores luminales B.

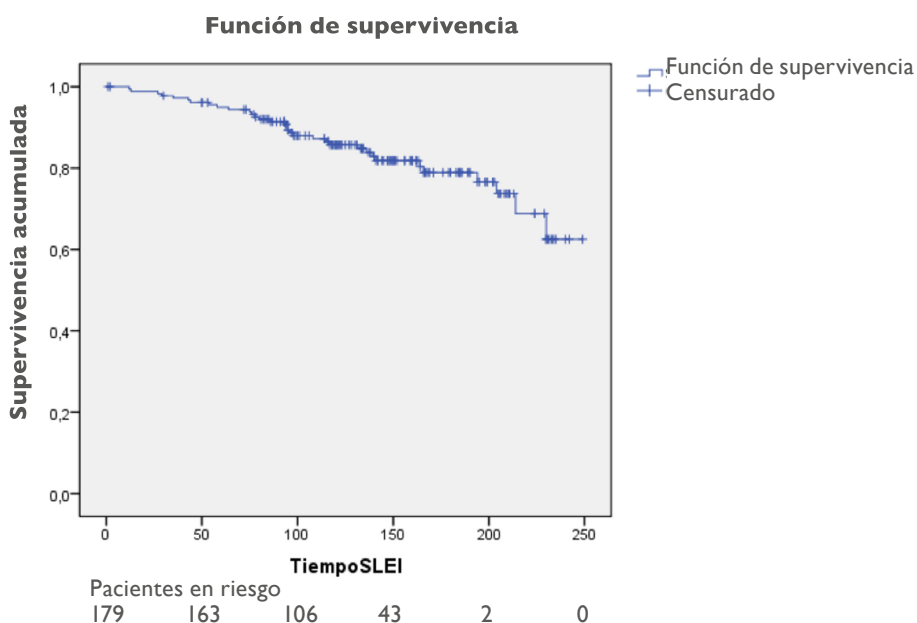


Figura 18. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 179 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal B.

La probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia a los 5 años fue 0,98 (IC 95%, 0,95-0,99), a los 10 años fue 0,94 (IC 95%, 0,90-0,98), a los 15 años fue 0,91 (IC 95%, 0,87-0,96) y a los 20 años fue la misma.

En la Figura 19 se representa la curva de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia de las pacientes con tumores luminales B.

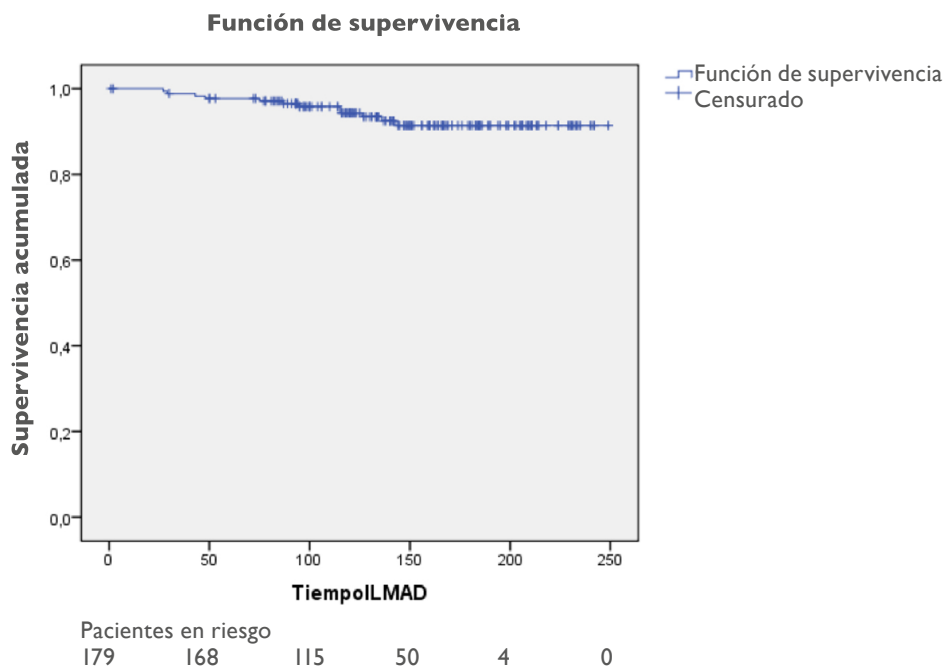


Figura 19. Curva de probabilidad de intervalo libre de enfermedad a distancia en 179 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal B.

f. Análisis de eventos y de supervivencia en el subgrupo de pacientes con tumores HER2 por inmunohistoquímica

De las 15 pacientes con tumores HER2, 4 (26,70%) desarrollaron eventos consistentes en 4 casos de segundos tumores primarios no mamarios y 2 muertes por causa diferente del cáncer de mama. Por tanto, en este subgrupo no se produjeron eventos relacionados con el cáncer de mama.

La probabilidad de supervivencia global a los 5 y 10 años fue 1,00. A los 15 años fue 0,81 (IC 95%, 0,58-1,00).

En la Figura 20 se presenta la curva de supervivencia global de las pacientes con tumores HER2.

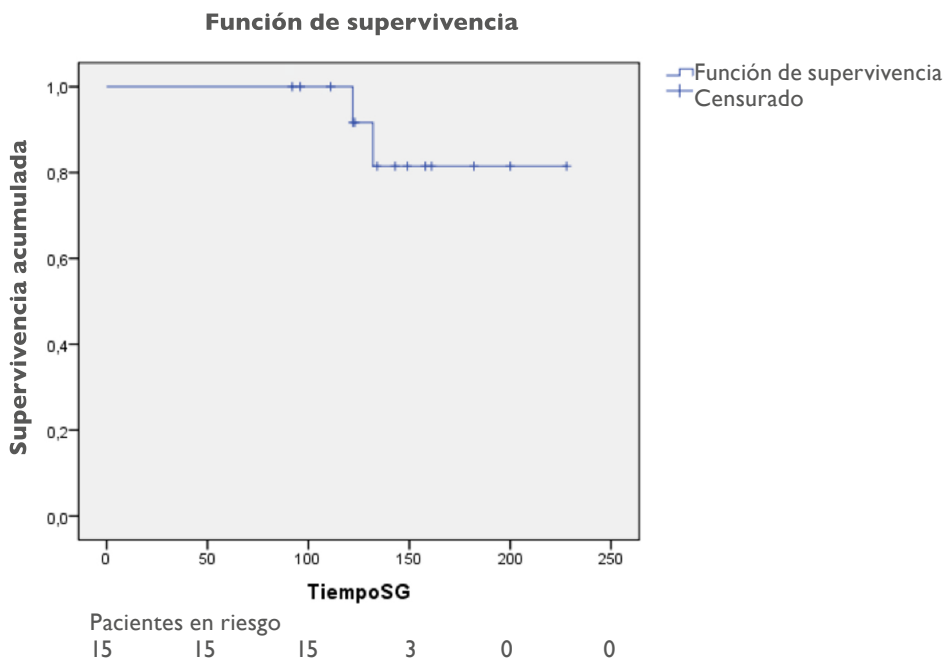


Figura 20. Curva de probabilidad de supervivencia global en 15 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico HER2.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5, 10, 15 y 20 años en las pacientes con tumores HER2 fue 1,00, 0,78 (IC 96%, 0,65-1,00), 0,70 (IC 95%, 0,44-0,95) y de nuevo 0,70 (IC 95%, 0,44-0,95).

En la Figura 21 se presenta la curva de supervivencia libre de enfermedad invasiva de las pacientes con tumores HER2.

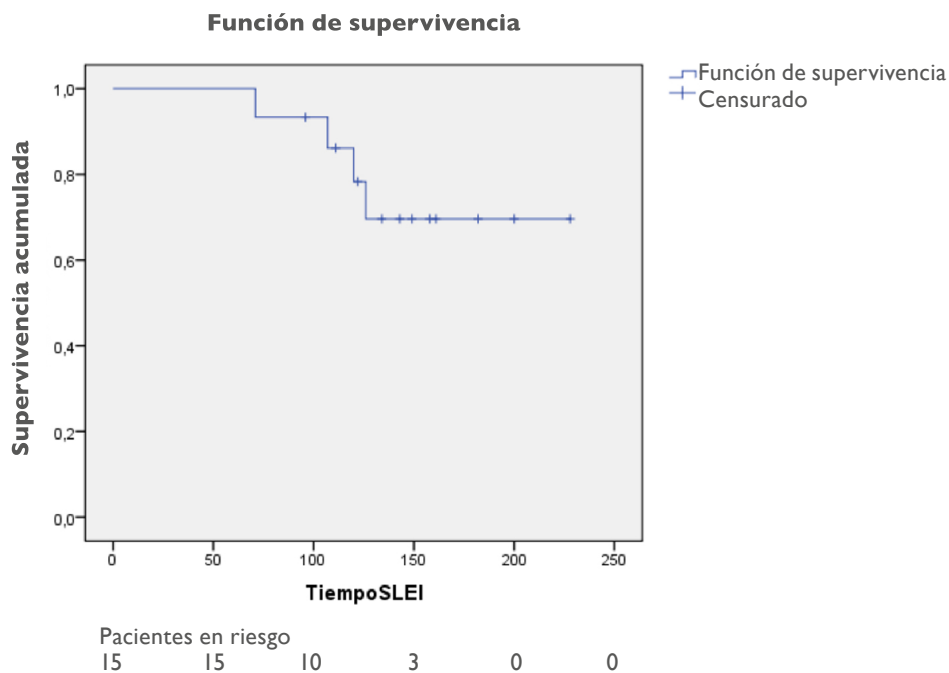


Figura 21. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 15 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico HER2.

No se han producido eventos relacionados con el intervalo libre de metástasis a distancia, por lo que la probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia ha sido 1,00 a los 5, 10, 15 y 20 años.

g. Análisis de eventos y de supervivencia en el subgrupo de pacientes con tumores triples negativos por inmunohistoquímica

De las 23 pacientes con tumores triples negativos, 8 (34,80%) desarrollaron eventos (3 recidivas locales en mama ipsilateral tras cirugía conservadora, 1 metástasis a distancia, 2 segundos primarios en mama contralateral, 1 segundo primario no mamario y 2 muertes por causa diferente al cáncer de mama). Además 1 paciente desarrolló un carcinoma intraductal en mama homolateral y otra en mama contralateral.

La probabilidad de supervivencia global a los 5 años fue 1,00, a los 10 años fue 0,95 (IC 95%, 0,86-1,00) y a los 15 y 20 años fue 0,86 (IC 95%, 0,66-1,00).

En la Figura 22 se presenta la curva de probabilidad de supervivencia global de las pacientes con tumores triples negativos.

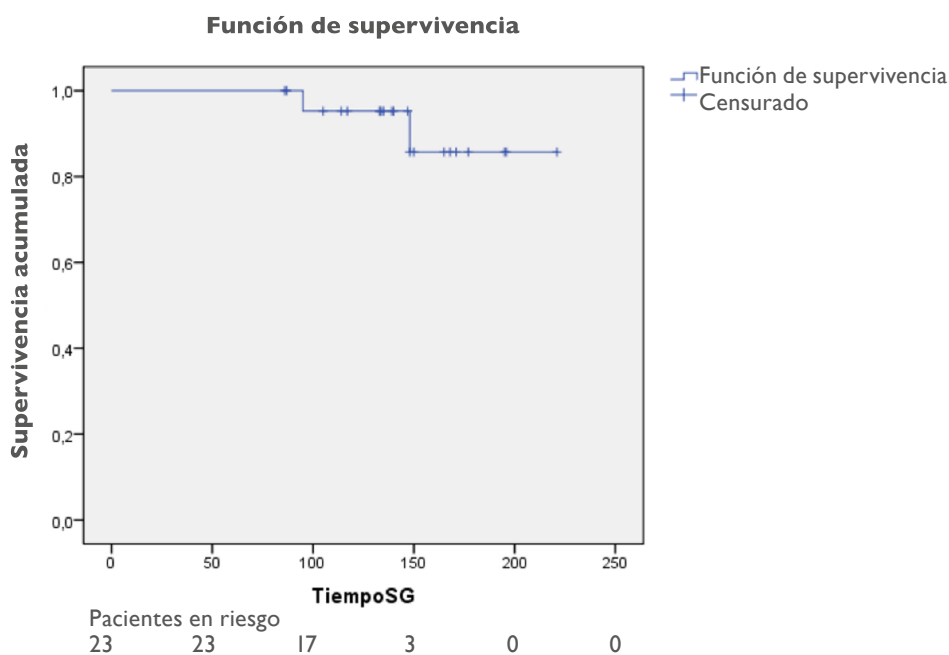


Figura 22. Curva de probabilidad de supervivencia global en 23 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico triple negativo.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años fue 0,87 (IC 95%, 0,73-1,00), a los 10 años fue 0,78 (IC 95%, 0,60-0,95) y a los 15 y 20 años fue 0,58 (IC 95%, 0,30-0,85).

En la Figura 23 se presenta la curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva de las pacientes con tumores triples negativos.

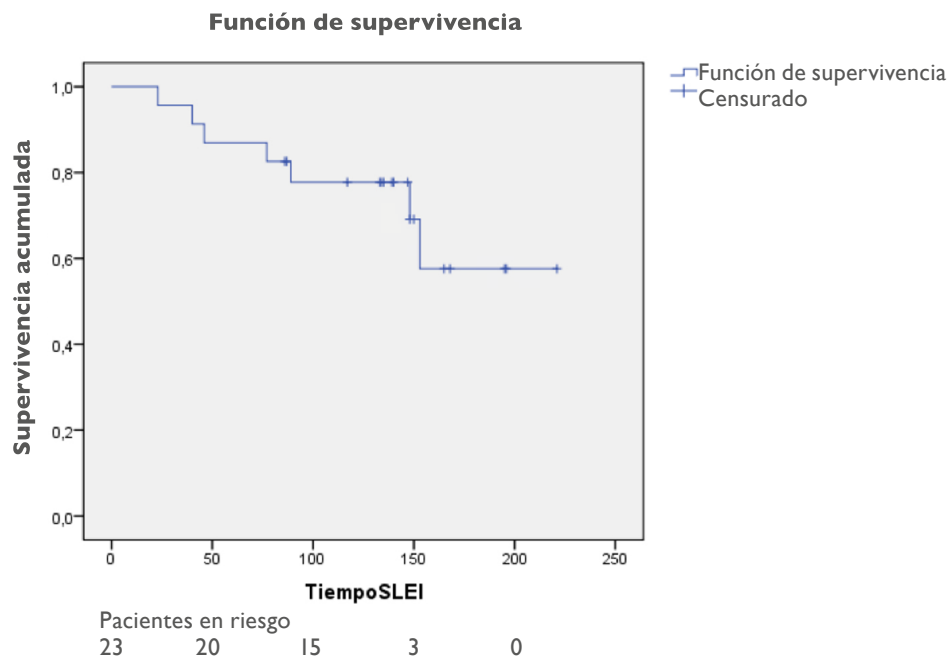


Figura 23. Curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 23 pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico triple negativo.

Solo se produjo 1 evento relacionado con el intervalo libre de metástasis a distancia a los 89 meses, por lo que la probabilidad del intervalo libre de metástasis a distancia a los 5 y 10 años fue 1,00. A los 15 y 20 años fue 0,95 (IC 95%, 0,86-1,00).

h. Análisis comparativo de eventos y supervivencia entre los subgrupos inmunohistoquímicos luminal A y B

No se detectaron diferencias entre los eventos sufridos por las pacientes con subgrupo inmunohistoquímico luminal A y B ($p=0,63$), ni globalmente ni en cada uno de los eventos.

Tampoco se detectaron diferencias entre la supervivencia global de las pacientes con tumores luminal A y B ($p=0,80$) (Figura 24).

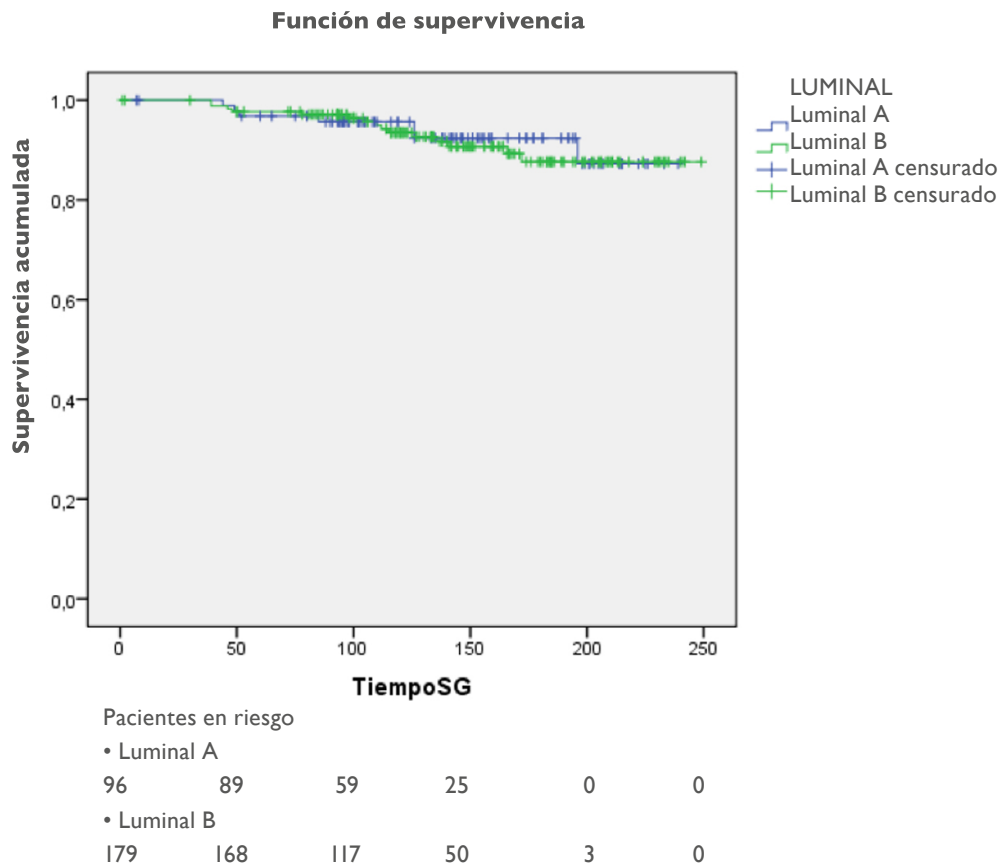


Figura 24. Curvas de probabilidad de supervivencia global en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A y pacientes con subtipo luminal B.

No se observaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad invasiva de los subgrupos inmunohistoquímicos luminales A y B ($p=0,92$) (Figura 25).

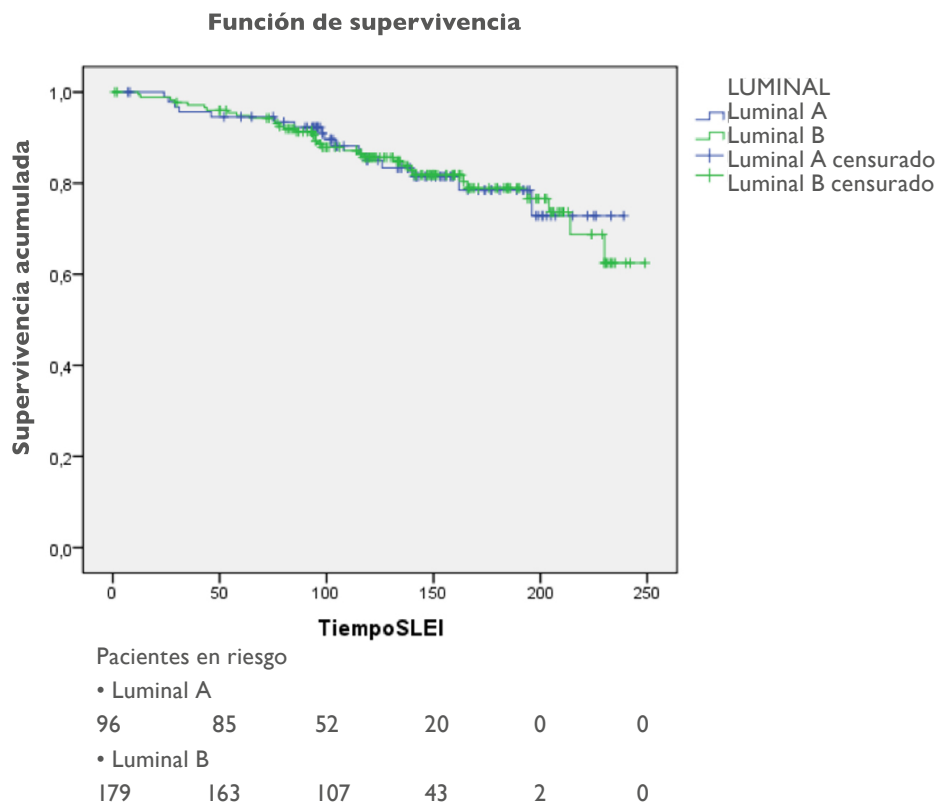


Figura 25. Curvas de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A y pacientes con subtipo luminal B.

Por último, tampoco se detectaron diferencias en las curvas de intervalo libre de metástasis a distancia ($p=0,93$) (Figura 26).

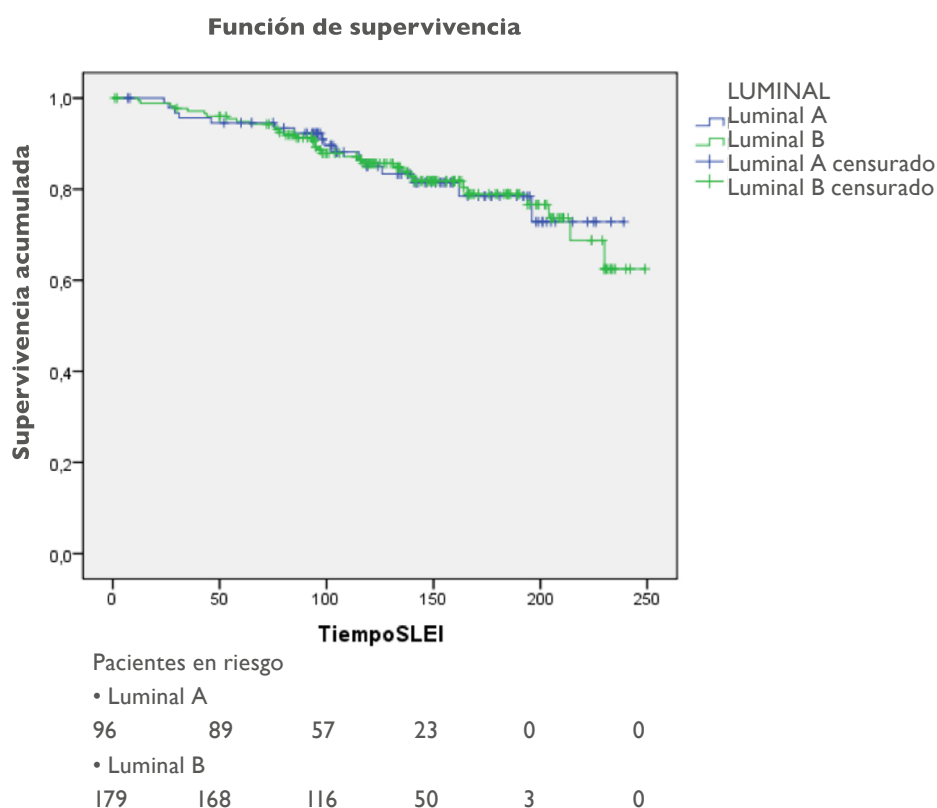


Figura 26. Curvas de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal A y pacientes con subtipo luminal B.

i. Análisis comparativo de eventos y supervivencia entre los subgrupos inmunohistoquímicos luminal, HER2 y triple negativo

Globalmente, no se detectaron diferencias entre los eventos sufridos por las pacientes con subgrupo inmunohistoquímico luminal, HER2 y triple negativo ($p=0,20$). Individualmente, por eventos, se detectaron diferencias significativas en la recidiva local tras cirugía conservadora, en los segundos tumores primarios en la mama contralateral y en los segundos tumores primarios no mamarios (Tabla 17).

EVENTOS	LUMINALES	TRIPLES NEGATIVOS	HER2	VALOR DE p
Recidiva local tras cirugía conservadora	9/269 (3,30%)	3/23 (13%)	0/15 (0%)	0,005
Segundos tumores primarios en mama contralateral	4/269 (1,50%)	2/23 (8,70%)	0/15 (0%)	0,048
Segundos tumores primarios no mamarios	17/269 (6,30%)	1/23 (4,30%)	4/15 (26,70%)	0,010

Tabla 17. Eventos en los subtipos inmunohistoquímicos luminal, HER2 y triple negativo.

En lo que respecta a la supervivencia, no se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global de los subgrupos luminal, HER2 y triple negativo ($p=0,79$) (Figura 27), ni en la supervivencia libre de enfermedad invasiva ($p=0,27$) (Figura 28), ni en el intervalo libre de metástasis a distancia ($p=0,19$) (Figura 29).

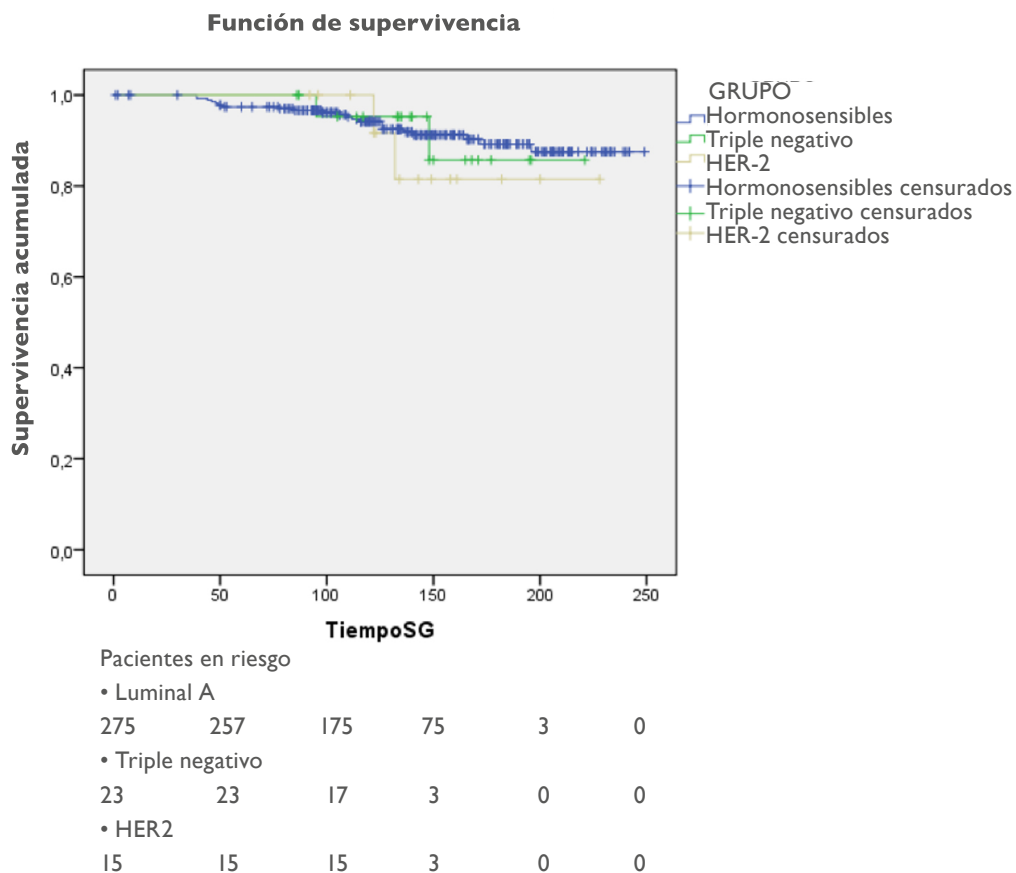


Figura 27. Curvas de probabilidad de supervivencia global en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal, triple negativo y HER2.

EVALUACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO DE PACIENTES CON TUMORES NO PALPABLES
 DIAGNOSTICADOS EN EL PROGRAMA DE CRIBADO MAMOGRÁFICO Y CON GANGLIOS NEGATIVOS
 MEDIANTE LA PLATAFORMA PAM50. ¿POSIBLE SOBREDIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA?

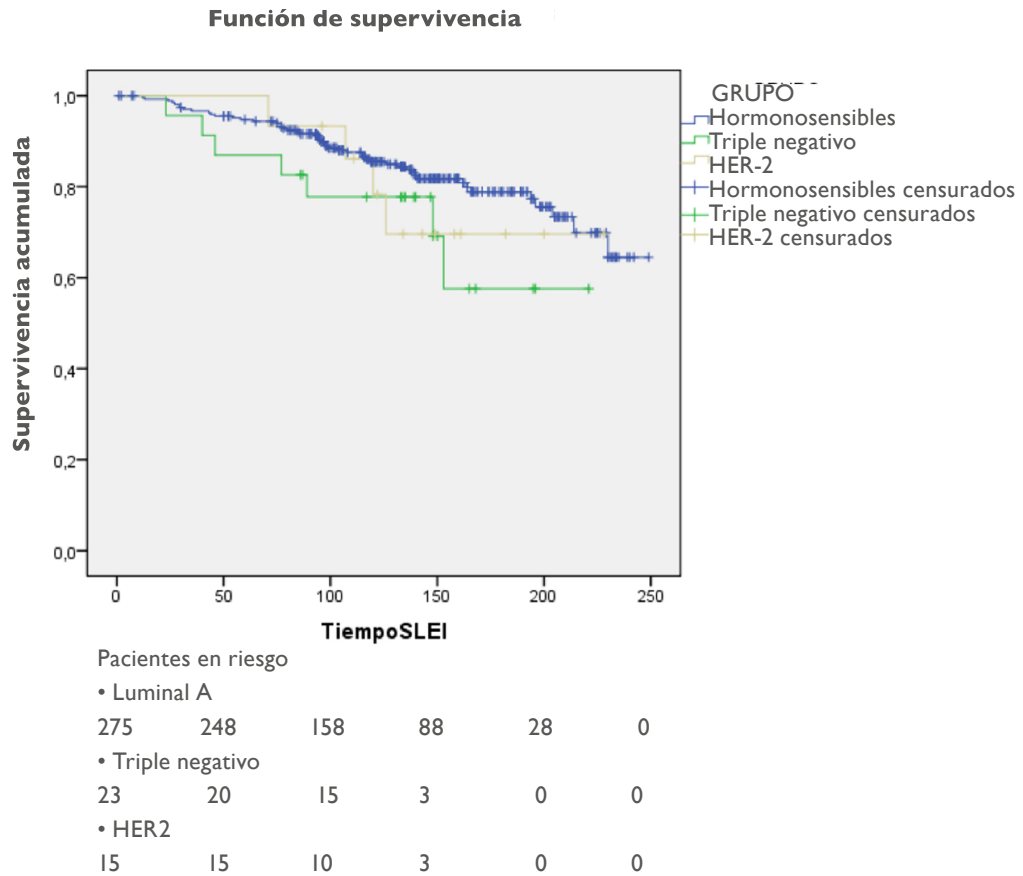


Figura 28. Curvas de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal, triple negativo y HER2.

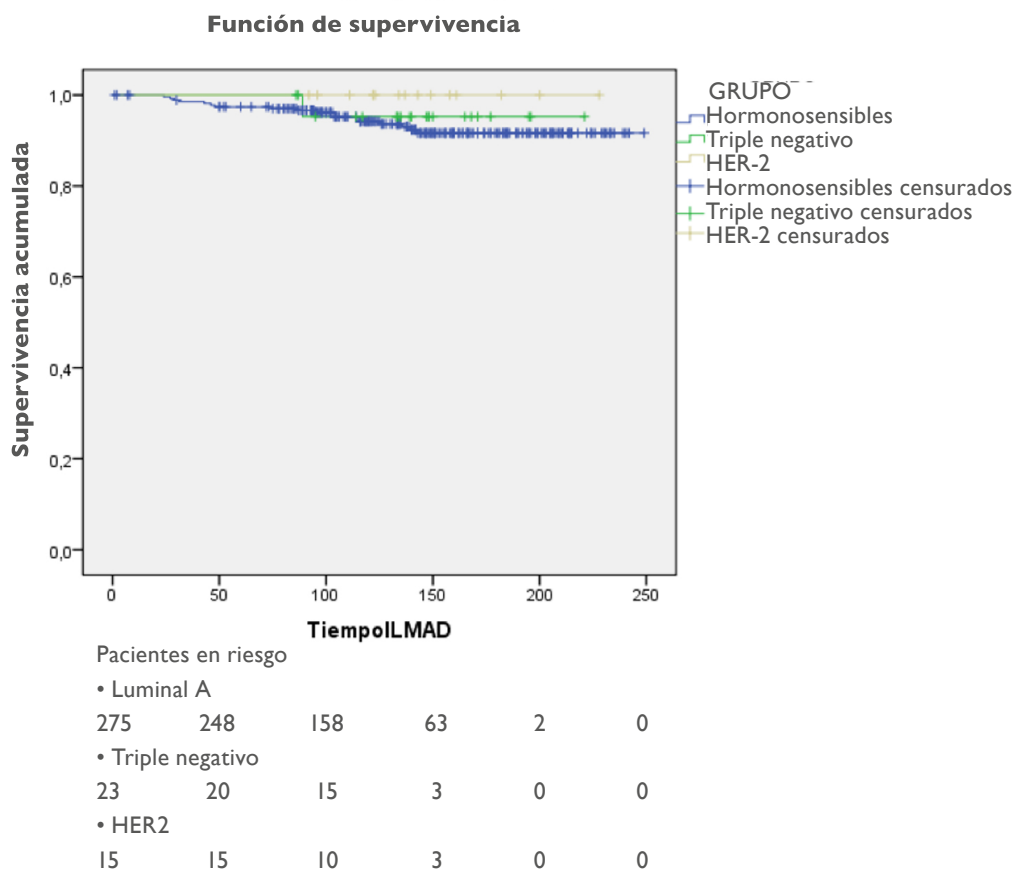


Figura 29. Curvas de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en pacientes con tumores con subtipo inmunohistoquímico luminal, triple negativo y HER2.

j. Análisis de eventos y supervivencia en función del tamaño tumoral

Al comparar los eventos entre el subgrupo de pacientes con tumores mayores o menores de 1 cm, no se observan diferencias significativas. Solo el número de metástasis, mayor en el grupo de tumores mayores de 1 cm, se acerca a la significación estadística: 3 (2,40%) en pacientes con tumores con tamaño igual o menor a 1 cm y 14 (7,10%) en pacientes con tumores mayores de 1 cm ($p=0,076$).

En cuanto a la supervivencia, no hay diferencias en la supervivencia global ($p=0,50$) (Figura 30), ni en la supervivencia libre de enfermedad invasiva ($p=0,54$) (Figura 31), ni en el intervalo libre de metástasis a distancia ($p=0,064$), aunque éste raya en la significación (Figura 32).

La supervivencia global en los tumores menores de 1 centímetro fue 0,93 (IC 95%, 0,91-0,94) y en los mayores de 1 centímetro fue 0,90 (IC 95%, 0,85-0,95). La supervivencia libre de enfermedad invasiva en los tumores menores de 1 centímetro fue 0,82 (IC 95%, 0,80-0,83) y en los mayores de 1 centímetro fue 0,79 (IC 95%, 0,77-0,81). El intervalo libre de metástasis a distancia en los tumores menores de 1 centímetro fue 0,97 (IC 95%, 0,95-0,98) y en los mayores de 1 centímetro fue 0,91 (IC 95%, 0,88-0,94).

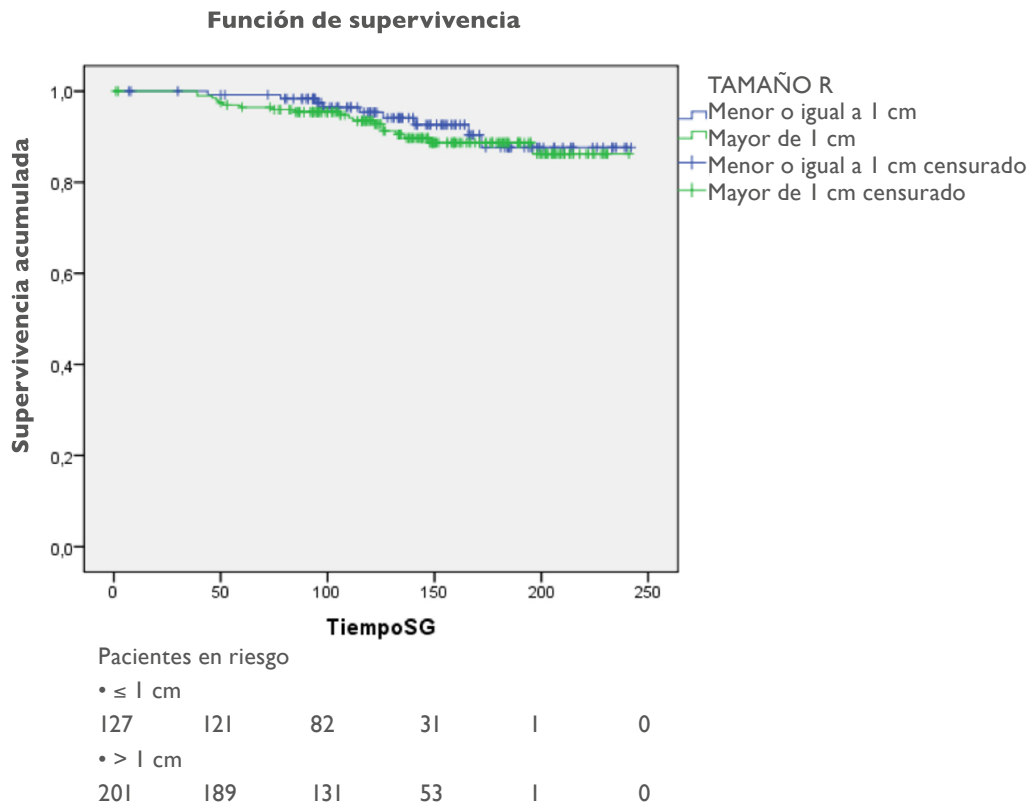


Figura 30. Curvas de probabilidad de supervivencia global en pacientes con tumores ≤ 1 cm y > 1 cm.

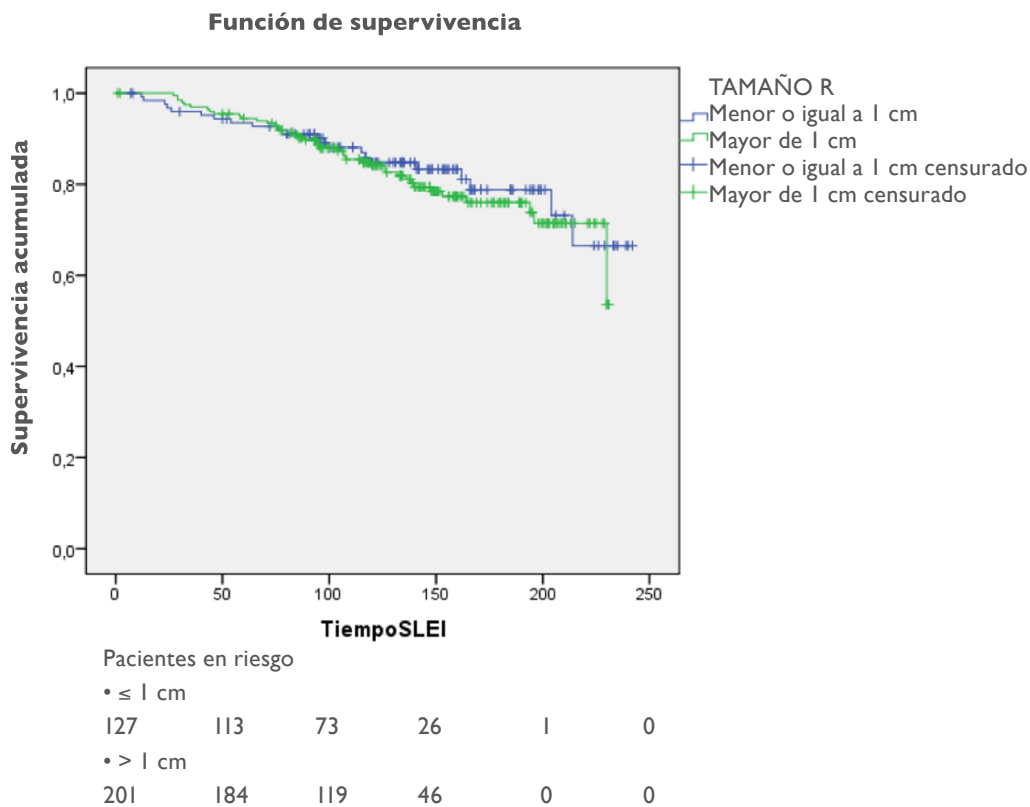


Figura 31. Curvas de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con tumores ≤ 1 cm y > 1 cm.

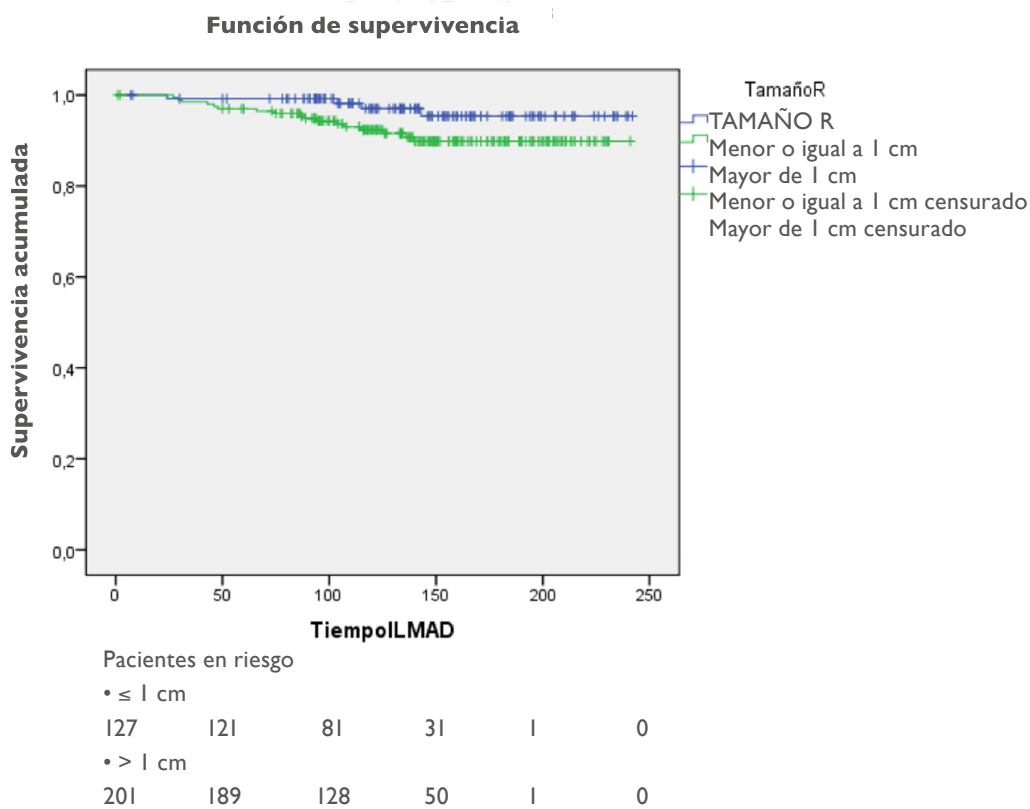


Figura 32. Curvas de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en pacientes con tumores ≤ 1 cm y > 1 cm.

k. Análisis de eventos y supervivencia del subgrupo de pacientes con subtipo intrínseco (PAM50)

En la Figura 33 se representan los subtipos intrínsecos (luminal A, luminal B, HER2 y *basal-like*) en cuanto a número y porcentaje en las 95 pacientes que lo tuvieron disponible. En la Figura 34, los subtipos inmunohistoquímicos en 91 pacientes con PAM50 e inmunohistoquímica disponibles.

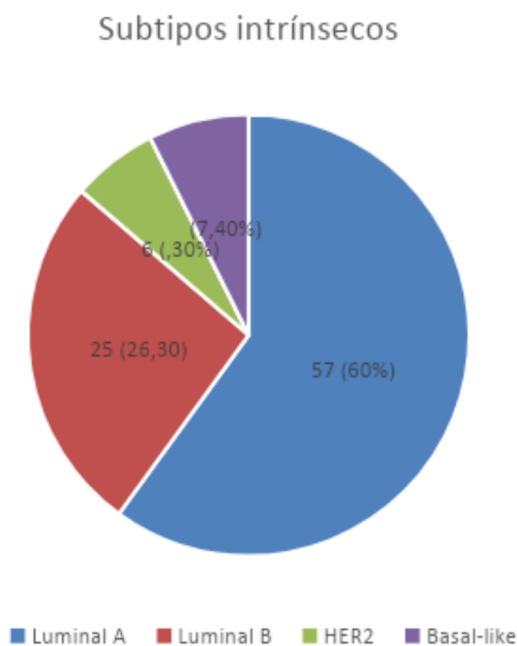


Figura 33. Distribución de los subtipos intrínsecos en las 95 pacientes con PAM50 disponible.

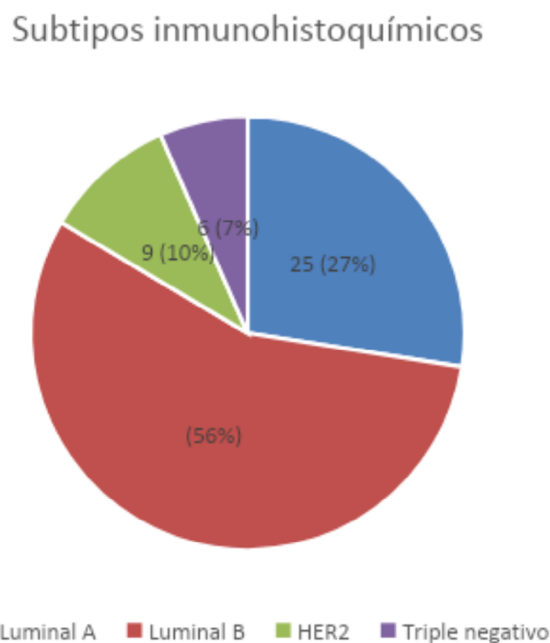


Figura 34. Distribución de los subtipos inmunohistoquímicos en 91 pacientes con PAM50 e inmunohistoquímica disponibles.

La Tabla 18 es una tabla NxN para ver la relación que existe entre la clasificación inmuno-histoquímica y genómica.

SUBTIPO INTRÍNSECO (PAM50)				
SUBTIPO IHQ	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	Basal-Like
Luminal A	22 (40,70%)	3 (12,50%)	0 (0%)	0 (0%)
Luminal B	31 (57,40%)	19 (79,20%)	0 (0%)	0 (0%)
HER2 Enrichment	1 (1,90%)	2 (8,30%)	5 (83,30%)	1 (14,30%)
Triple negativo	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,70%)	5 (71,40%)

Tabla 18. Relación entre la clasificación inmunohistoquímica y genómica.

Las características de las 95 pacientes con análisis genómico con PAM50 están recogidas en la Tabla 19.

CARACTERÍSTICAS DE LAS 95 PACIENTES	N	%
Edad, mediana (rango)	58 (46-70)	
Capacidad funcional (ECOG)¹		
0	71	74,70
1	22	23,20
2	1	1,10
3	1	1,10
Comorbilidad²		
0	35	36,80
1	12	12,60
2	43	45,30
3	4	4,20
6	1	1,10
Estado menopáusico		
Premenopáusica	13	13,70
Postmenopáusica	82	86,30
Cribado mamográfico		
Público	79	83,20
Oportunista	16	16,80
Tipo histológico		
Ductal	80	84,20
Lobulillar	5	5,30
Otros	10	10,50
Estadio		
I	76	80
IIA	19	20
Tumor (pT)		
pT1mi	1	1,1
pT1a	3	3,20
pT1b	31	32,60
pT1c	46	48,40
pT2	14	14,70

EVALUACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO DE PACIENTES CON TUMORES NO PALPABLES
 DIAGNOSTICADOS EN EL PROGRAMA DE CRIBADO MAMOGRAFICO Y CON GANGLIOS NEGATIVOS
 MEDIANTE LA PLATAFORMA PAM50. ¿POSIBLE SOBREDIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA?

Tamaño tumoral (cm), mediana (rango)	1,20 (0,30-5)	
Grado histológico		
1	28	29,50
2	55	57,90
3	8	8,40
Desconocido	4	4,20
Índice proliferativo Ki67, mediana (rango)	14 (1-70)	
Receptores de estrógenos		
Positivos	85	89,50
Negativos	10	10,50
Receptores de progesterona		
Positivos	73	76,80
Negativos	22	23,20
HER2		
Positivo	7	7,40
Negativo	88	92,60
Cirugía de la mama		
Conservadora	89	93,70
Mastectomía	6	6,30
Cirugía de la axila		
Biopsia de ganglio centinela	63	66,30
Linfadenectomía axilar	31	32,60
Ninguna	1	11,10
Tratamiento sistémico adyuvante		
Hormonoterapia	46	48,40
Quimioterapia	7	7,40
Quimioterapia-Hormonoterapia	29	30,50
Ninguno	13	13,70
Hormonoterapia		
Tamoxifeno	31	41,90
Inhibidor de aromatasa	21	28,40
Tamoxifeno-Inhibidor de aromatasa	22	29,70
Quimioterapia		
Antraciclinas	23	65,70
Antraciclinas y taxanos	10	28,60
Otros	2	5,70

¹ Medida por la escala ECOG (Eastern Collaborative Oncology Group)

² Medida por la escala de Charlson

Tabla 19. Características de las 95 pacientes con análisis genómico con PAM50.

La mediana de seguimiento de estas 95 pacientes fue 138 meses (rango: 52-241). En este tiempo, 20 (21,10%) sufrieron eventos (Tabla 20).

EVENTOS	N	%
Recidiva local		
Tras cirugía conservadora	3	3,20
Recidiva regional	1	1,10
Metástasis	3	3,30
Hígado	2	2,20
Otros	1	1,10
Segundos primarios infiltrantes	10	10,50
Mama	2	2,20
Ipsilateral	1	1,10
Contralateral	1	1,10
No mamarios	8	8,40
Colorectal	1	1,10
Ovario	1	1,10
Páncreas	1	1,10
Pulmón	1	1,10
Tiroides	1	1,10
Vejiga	1	1,10
Linfoma no Hodgkin	1	1,10
Mieloma múltiple	1	1,10
Segundos primarios no infiltrantes	1	1,10
Carcinoma ductal in situ de mama ipsilateral	1	1,10
Muertes	6	6,30
Por carcinoma de mama	1	1,10
Por otras causas	5	5,50

Tabla 20. Eventos en las 95 pacientes con análisis genómico con PAM50.

La probabilidad de supervivencia global a los 5, 10, 15 y 20 años fue 0,99 (IC 95%, 0,97-1,00), 0,95 (IC 95%, 0,90-0,99), 0,91 (IC 95%, 0,85-0,98) y de nuevo 0,91 (IC 95%, 0,85-0,98), respectivamente.

En la Figura 35 se presenta la curva de supervivencia global de las 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.

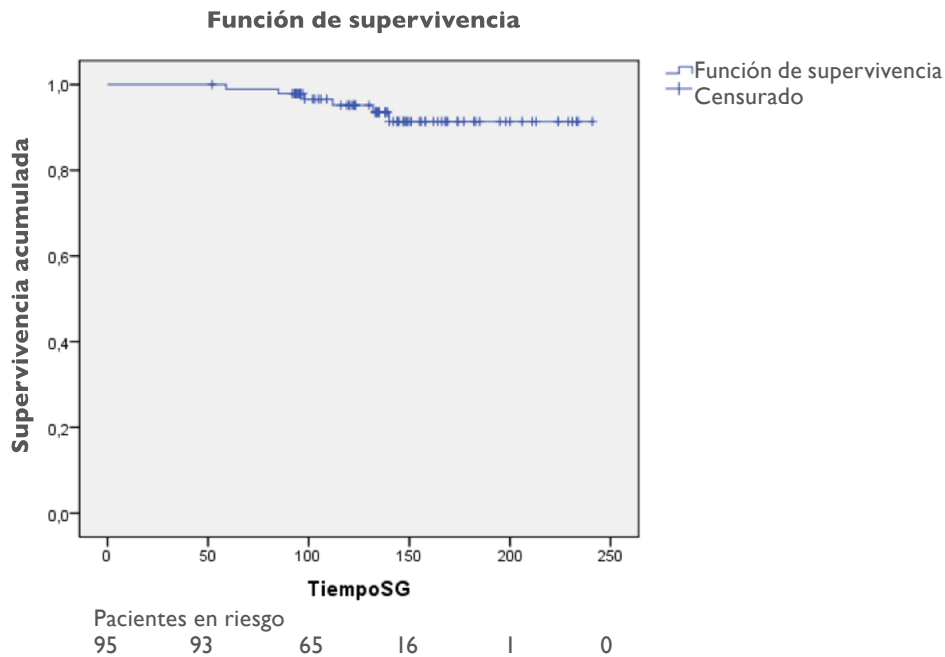


Figura 35. Curvas de probabilidad de supervivencia global en 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años fue 0,97 (IC 95%, 0,93-1,00), a los 10 años fue 0,84 (IC 95%, 0,76-0,92), a los 15 años fue 0,77 (IC 95%, 0,65-0,88) y a los 20 años fue 0,52 (IC 95%, 0,20-0,84).

En la Figura 36 se presenta la curva de supervivencia libre de enfermedad invasiva de las 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.

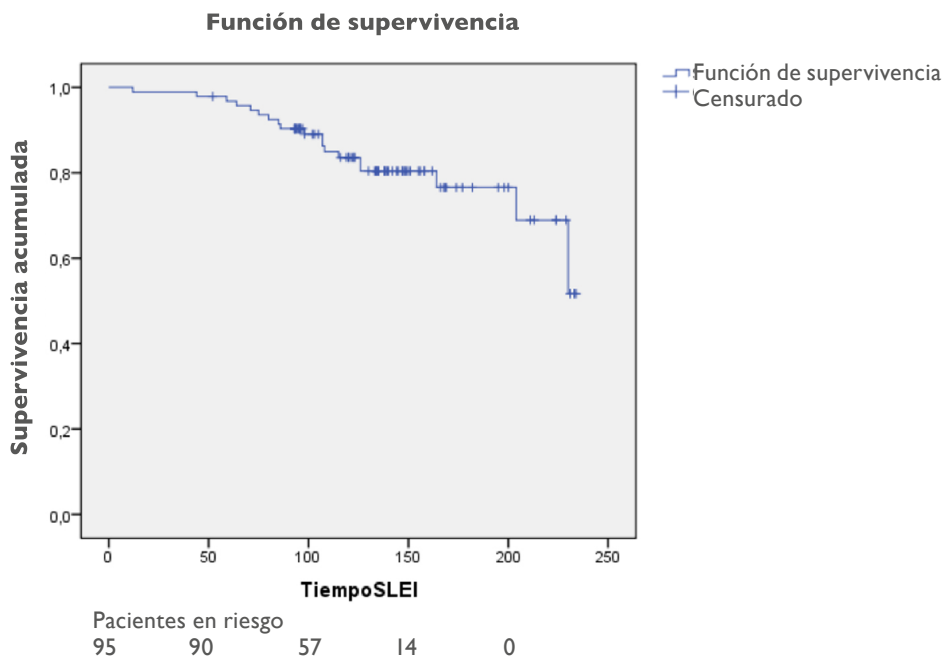


Figura 36. Curvas de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad invasiva en 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.

La probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia a los 5 años fue 1,00 y a los 10 años, a los 15 años y a los 20 años fue 0,96 (IC 95%, 0,92-1,00).

En la Figura 37 se presenta la curva de intervalo libre de metástasis a distancia de las 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.

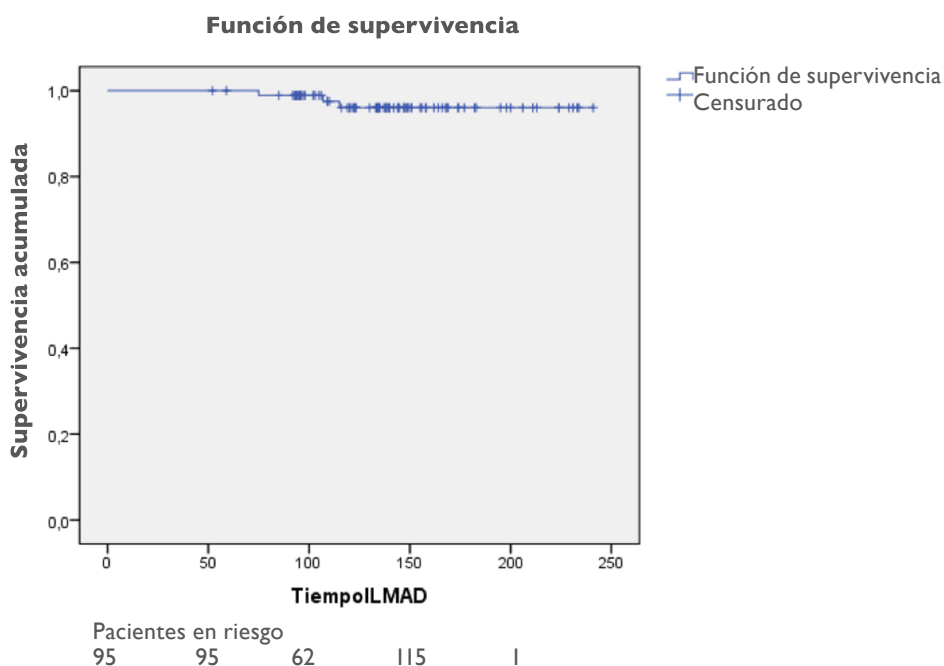


Figura 37. Curvas de probabilidad de intervalo libre de metástasis a distancia en 95 pacientes con determinación de subgrupos intrínsecos por PAM50.

De todas las muestras analizadas en nuestro estudio, hemos conseguido obtener el resultado del subtipo intrínseco de 95 de ellas. Quedando de esta forma englobadas en uno de estos cuatro subtipos: luminal A, luminal B, *Her2 Enrichment* y *basal-like*. Clasificamos a los tumores según su tamaño correspondiéndoles, o bien menor a un centímetro o bien mayor a un centímetro. Una vez realizados los dos pasos anteriores se procedió a determinar los pacientes que no habían tenido eventos y los que si habían tenido eventos y a su vez este último apartado se subclasificó en eventos relacionados con mortalidad por el cáncer de mama o eventos no relacionados con mortalidad por el cáncer de mama.

Hubo 56 (58,90%) muestras correspondientes a luminal A, de las cuales 47 (83,90%) no presentaron evento y 9 (16%) presentaron evento. Hubo 22 (39,20%) pacientes con tumores luminal A y un tamaño menor a 1 centímetro, de las cuales 19 (33,90%) no presentaron evento y 3 (5,35%) presentaron evento, de ellos hubo 0 (0%) eventos relacionados con mortalidad por el cáncer de mama y 3 (5,35%) eventos no relacionados con la mortalidad por el cáncer de mama. Hubo 34 (60,70%) pacientes con tumores luminal A y un tamaño superior a 1 centímetro, de las cuales 28 (50%) no presentaron evento y 6 (10,71%) presentaron evento, de ellos hubo 4 (7,14%) eventos no relacionados con la mortalidad por el cáncer de mama y 2 (3,57%) eventos relacionados con la mortalidad por el cáncer de mama.

Hubo 26 (27,30%) muestras correspondientes a luminal B, de las cuales 20 (76,90%) no presentaron evento y 6 (23%) presentaron evento. Hubo 9 (34,60%) pacientes con tumores luminal B y un tamaño menor a 1 centímetro, de las cuales 6 (23%) no presentaron evento y 3 (11,53%) presentaron evento, de ellos hubo 0 (0%) eventos relacionados con mortalidad por el cáncer de mama y 3 (11,53%) eventos no relacionados con la mortalidad por el cáncer de mama. Hubo 17 (65,30%) pacientes con tumores luminal B y un tamaño superior a 1 centímetro, de las cuales 14 (53,80%) no presentaron evento y 3 (11,50%) presentaron evento, de ellos hubo 2 (7,69%) eventos no relacionados con la mortalidad por el cáncer de mama y 1 (3,80%) evento relacionado con la mortalidad por el cáncer de mama.

Hubo 6 (6,30%) muestras correspondientes a *HER-2 Enrichment*, de las cuales 5 (83,30%) no presentaron evento y 1 (16,60%) presentó evento. Hubo 0 (0%) pacientes con tumores *HER-2 Enrichment* y un tamaño menor a 1 centímetro. Hubo 6 (6,30%) pacientes con tumores *HER-2 Enrichment* y un tamaño superior a 1 centímetro, de las cuales 5 (83,30%) no presentaron evento y 1 (16,60%) presentó evento, este evento era no relacionado con la mortalidad por el cáncer de mama.

Hubo 7 (7,30%) muestras correspondientes a *basal-like*, de las cuales 6 (85,71%) no presentaron evento y 1 (14,28%) presentó evento. Hubo 4 (57,14%) pacientes con tumores *basal-like* y un tamaño menor a 1 centímetro, de las cuales 4 (57,14%) no presentaron evento y 0 (0%) presentó evento. Hubo 3 (42,80%) pacientes con tumores *basal-like* y un tamaño superior a 1 centímetro, de las cuales 2 (28,57%) no presentaron evento y 1 (14,28%) presentó evento, este evento era no relacionado con la mortalidad por el cáncer de mama.

Todo esto queda recogido en la tabla 21.

	NO EVENTO	EVENTO NO RELACIONADO CON MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA	EVENTO RELACIONADO CON MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA
Luminal A (56/95. 58,90%)	47/56 (83,90%)	7/56 (12,5%)	2/56 (3,57%)
< 1 cm	19/56 (33,90)	3/56 (5,35%)	0/56 (0%)
> 1cm	28/56 (50%)	4/56 (7,14%)	2/56 (3,57%)
Luminal B (26/95. 27,30%)	20/26 (76,90%)	5/26 (19,23%)	1/26 (3,84%)
< 1 cm	6/26 (23,07%)	3/26 (11,53%)	0/26 (0%)
> 1 cm	14/26 (53,84%)	2/26 (7,69%)	1/26 (3,84%)
Her-2 Enrichment (6/95. 6,30%)	5/6 (83,33%)	1/6 (16,66%)	0/6 (0%)
< 1 cm	0/6 (0%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)
> 1 cm	5/6 (83,33%)	1/6 (16,66%)	0/6 (0%)
Basal like (7/95. 7,30%)	6/7 (85,71%)	1/7 (14,28%)	0/7 (0%)
< 1 cm	4/7 (57,14%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)
> 1 cm	2/7 (28,57%)	1/7 (14,28%)	0/7 (0%)

Tabla 21. Eventos no relacionados con la mortalidad por cáncer de mama: recidiva local, recidiva regional, segundos primarios infiltrantes, segundos primarios no infiltrantes.

Eventos relacionados con la mortalidad por cáncer de mama: metástasis, muertes por cáncer de mama.

V. DISCUSIÓN

1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

De las mujeres atendidas en la consulta de Oncología con cáncer de mama sin afectación ganglionar axilar, 338 habían sido diagnosticadas en el cribado mamográfico con tumores no palpables. Independientemente del fenotipo tumoral, ya sea inmunohistoquímico o genómico, poseen un riesgo muy bajo de desarrollar eventos relacionados con la mortalidad por cáncer de mama. Si tenemos presentes precisamente estos eventos (metástasis a distancia y muerte por cáncer de mama), observamos que se producen solo 18 metástasis a distancia (5,30%) y 16 muertes por cáncer de mama (4,80%) en los 12 años de seguimiento mediano del estudio, con un 92% (IC 95%, 88-98) de ILMD a los 20 años. Aunque, sin duda, muchos de estos tumores habrán sido casos de sobrediagnóstico, al detectar un 5,30% de casos que desarrollan metástasis, siempre existirá la incertidumbre sobre la evolución de un caso concreto de cáncer de mama no palpable, diagnosticado en el cribado mamográfico, con axila negativa.

La pregunta de investigación del estudio dirigía a los tumores luminales A como subgrupo donde potencialmente residirían los tumores sobrediagnosticados. En este subgrupo inmunohistoquímico 6 pacientes (6,10%) desarrollaron metástasis, con un ILMD de también 92% (IC 95%, 86-98) a los 20 años, por lo que deberíamos aquí replicar las consideraciones anteriores. Algo parecido sucede en el subgrupo inmunohistoquímico de tumores luminales B, con 8 pacientes (4,50%) que desarrollan metástasis y un ILMD de 91% (IC 95%, 87-96) a los 20 años.

En el subgrupo inmunohistoquímico HER2 no se presentaron tales eventos, con ILMD de 100% y en el subgrupo inmunohistoquímico triple negativo solo hubo un caso de metástasis, con ILMD de 95% (IC 95%, 86-100). Sin embargo, el escaso número de pacientes en estos subgrupos y la consideración (que más tarde se desarrollará en la discusión) de cánceres preclínicos progresivos nos obligan a dirigir la búsqueda de cánceres sobrediagnosticados en otros subgrupos.

Cuando tenemos en cuenta, no ya la biología tumoral, sino la anatomía, comprobamos que el número de metástasis, mayor en el grupo de tumores de más de 1 cm que en los menores de 1 cm, se acerca a la significación estadística: 3 (2,40%) en pacientes con tumores de tamaño igual o menor a 1 cm y 14 (7,10%) en pacientes con tumores mayores de 1 cm ($p=0,076$) y esto se traduce en las mismas diferencias en el ILMD a los 20 años: en los tumores menores de 1 centímetro fue 97% (IC 95%, 95-98) y en los mayores de 1 centímetro fue 91% (IC 95%, 88-94).

Por tanto, la mejor aproximación a cánceres de mama con mínimos eventos mortales propios del cáncer de mama, es decir, sin metástasis, serían los tumores no palpables, menores de 1 cm, diagnosticados en el cribado mamográfico, con axila negativa.

El análisis genómico de los tumores ofrece nuevas aportaciones a la búsqueda del cáncer de mama sobrediagnosticado. En 95 pacientes con PAM50 disponible, solo 3 de ellas (3,30%) desarrollaron metástasis y 1 (1,10%) murió a causa del cáncer de mama, con ILMD a los 20 años de 96% (IC 95%, 92-100). En las 56 pacientes con tumores luminales A y en las 26 con tumores luminales B, de tamaño inferior a 1 cm y en las 6 con tumores HER2 y en las 7 con tumores basales, también menores de 1 cm, no se produjo ningún evento relacionado con la mortalidad por el cáncer de mama.

Excluyendo los subtipos genómicos HER2 y basales por su condición de cánceres preclínicos progresivos, la ausencia de metástasis y muertes por cáncer de mama en el subgrupo genómico luminal y menor de 1 cm, nos ofrece la prueba de que albergan los cánceres sobrediagnosticados.

2. PRINCIPALES HALLAZGOS EN COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS SOBRE EL TEMA

Para poder discutir el efecto de las mamografías sobre la salud de las mujeres sería adecuado conocer su historia (Winters et al, 2017). Es en la década de los años 50 cuando Gershon-Cohen y colaboradores reportaron variaciones de las mamografías normales, lo que años después generaría que definirían los criterios mamográficos de benignidad y malignidad (Gold, 1992). Poco a poco la mamografía iba ganando utilidad y protagonismo y 20 años después, Betty Ford, la primera dama de Estados Unidos, y Rose Kushner, una periodista, fueron diagnosticadas de cáncer de mama, hablaron a la sociedad de su enfermedad dándole visibilidad y, entre otros aspectos de su movimiento, abogaron por técnicas de tratamiento menos mutilantes para las mujeres (Lehrner et al, 2001). Años después, Nancy Reagan, de nuevo la primera dama de Estados Unidos, y Nancy Brinker, hermana de Susan G. Komen llevaron a cabo una campaña para ampliar el conocimiento de esta enfermedad aún más, esto condujo a cambios legislativos, regulatorios y de financiación, como por ejemplo fomentar la investigación clínica, mejoras en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad e implantación de un sistema de cribado de cáncer de mama en la sociedad (Braun, 2003). Es evidente que esta técnica de cribado tiene una utilidad y una función, pero, como todo en medicina, no está exento de efectos colaterales, siendo uno de estos el sobrediagnóstico.

El enfoque ideal para estimar la tasa de sobrediagnóstico sería utilizar datos de ensayos controlados aleatorios sobre el cribado del cáncer de mama en los que a las participantes del grupo de control no se les ofreciera la detección al final del ensayo. El uso de datos de ensayos no está exento de sesgo si el seguimiento posterior a la selección no es lo suficientemente prolongado. Los únicos ensayos de este tipo son los dos ensayos de Canadá y parte del ensayo de Malmö, y se ha cuestionado el rendimiento de los ensayos de Canadá (Heywang-Köbrunner et al, 2016). Por lo tanto, tenemos que apoyarnos en estudios observacionales, entre los cuales la mejor opción es un estudio de cohortes con datos de pacientes individuales (Chaltiel y Hill, 2021).

Las variaciones entre las estimaciones de los diferentes estudios reflejan los desafíos metodológicos que hay que enfrentar al estimar el sobrediagnóstico. Los modelos de simulación son herramientas populares para estimar el alcance del sobrediagnóstico en el cribado mamográfico. Requiere estimaciones de la duración media de los estados de cáncer preclínicos (tiempo de permanencia medio), de la sensibilidad de la mamografía y de la incidencia del cáncer de mama en ausencia de detección precoz. De Koning et al. (de Koning et al, 2006) aplicaron este enfoque a los datos de detección holandeses para mujeres de 50 a 74 años y estimaron que el 3% de todos los cánceres y el 8% de los cánceres detectados por mamografía de cribado fueron sobrediagnosticados (Gunsoy, García-Closas y Moss, 2012)

Nuestro estudio es conceptualmente diferente. Únicamente trata de acercarse a los cánceres de mama sobrediagnosticados basándose en la identificación de cánceres detectados en

el cribado mamográfico, de riesgo muy bajo mediante sus características clínicas, patológicas y genómicas, planteando la hipótesis de que este subgrupo de cánceres de mama de riesgo ultra-bajo contendrían los tumores sobrediagnosticados.

El sobrediagnóstico en cáncer de mama es conocido desde hace mucho tiempo y ha sido ampliamente estudiado. Es una gran preocupación en el sistema público de salud (Jatoi y Pinsky, 2021) y, a día de hoy, disponemos de evidencias tanto directa como indirecta que sugieren que tanto el carcinoma ductal in situ (CDIS) como los cánceres invasivos son sobrediagnosticados como consecuencia del cribado (Srivastava et al, 2019 y Nelson et al, 2016). El CDIS es raramente palpable, casi siempre detectado mediante cribado, bien mamográfico, bien oportunista, y generalmente considerado como no necesariamente precursor de carcinomas invasivos (Jatoi I y Baum M, 1995).

La tasa de detección y extirpación del CDIS aumentó significativamente tras la implementación masiva del cribado mamográfico (Virnig et al, 2010). De hecho, el aumento y el tratamiento de los CDIS se esperaba que se tradujese en una caída del número de casos de cánceres invasivos, y no solo no ha ocurrido eso, sino que desde la implantación del cribado el número de casos de cánceres invasivos ha ido elevándose gradualmente. Esto es una prueba que evidencia que la mayoría de casos de CDIS detectados en el cribado jamás habrían evolucionado a enfermedad invasiva (Virnig et al, 2010).

Otro ejemplo claro de sobrediagnóstico es un estudio de un grupo danés que demostró hasta un 15% de CDIS ocultos en las autopsias de mujeres entre 20 y 44 años sin historia previa de cáncer que habían fallecido a causa de un accidente. Una prevalencia 4 veces mayor que el número de cánceres invasivos que se esperaría desarrollar en un periodo de 20 años (Nielsen et al, 1987). Esto refleja que estos CDIS ocultos son altamente prevalentes en la población general y la mayoría de estas lesiones no se traducirán en potenciales eventos mortales.

Existen también estudios observacionales que ofrecen una evidencia indirecta del sobrediagnóstico en el cáncer de mama invasivo. Evidencian un crecimiento sustancial en la detección de carcinomas invasivos en estadios localizados, pero con un efecto marginal en reducir la incidencia de enfermedad avanzada (Bleyer y Welch, 2012; Jorgensen et al, 2017). Además, si hablamos en términos de edad, las tasas de carcinomas invasivos en mujeres jóvenes aumentan invariablemente en aquellas que son sometidas al cribado mientras que en aquellas mujeres de mayor edad que no son sometidas a cribado no se objetiva un descenso en el diagnóstico de cánceres invasivos (Jatoi y Anderson, 2009), constituyendo otro claro ejemplo de sobrediagnóstico.

Como se ha explicado anteriormente, también existen estudios randomizados que tratan de ofrecer una prueba objetiva del sobrediagnóstico, tanto en CDIS como en carcinoma de mama invasivo. Se han utilizado varios métodos, tales como determinar la diferencia en la incidencia entre el cáncer diagnosticado en presencia y en ausencia de cribado, o si nos basamos en la historia natural de la enfermedad ver si con el cribado los cánceres se diagnostican antes y ver si esto tiene impacto en supervivencia (Nelson, 2016). Es por ello por lo que estimar un porcentaje de sobrediagnóstico es muy complicado, pues las tasas varían ampliamente debido a las diferencias en metodología.

El cáncer de mama detectado en el cribado mamográfico se caracteriza por presentar una biología tumoral más favorable, suele ser diagnosticado en etapas más precoces que el cáncer de mama detectado en fase sintomática (Esserman, Thompson y Reid, 2013; Falck et al, 2016) y, a igualdad de tamaño, está asociado con un mejor pronóstico (Joensuu et al, 2004).

Otros autores también reconocen que la ausencia de palpabilidad de los tumores diagnosticados en el cribado debería ser considerada como una variable pronóstica para identificar los cánceres de mama sobrediagnosticados (Brouckaert et al, 2013). Estos autores proponen, además, que la biología de los cánceres de mama detectados en el cribado difiere en las mujeres con una mamografía previa normal en comparación con los diagnosticados con la primera mamografía. Éstos últimos serían ligeramente más avanzados y, por tanto, más probablemente palpables, con un pronóstico peor, en comparación con un cáncer de mama detectado en una mujer que ya tuvo varias rondas de cribado negativas (Brouckaert et al, 2013).

La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama ha experimentado un fuerte ascenso durante los últimos años, una tendencia que refleja el avance de la investigación, de nuevos tratamientos disponibles para las pacientes, pero fundamentalmente refleja el gran volumen de diagnósticos precoces en los programas de cribado, como hemos visto en nuestro estudio, con tumores de pequeño tamaño y biología favorable, lo que ocasiona un sesgo de adelanto del diagnóstico (*lead-time bias*) (Mahnken et al, 2008). Cuando se expresan los resultados por tasa de supervivencia a los 5 años, tiene lugar este tipo de sesgo. Para evitarlo, los resultados deben expresarse utilizando las tasas de mortalidad en el grupo donde se aplica la intervención (cribado de cáncer de mama) y el grupo donde no se aplica, mostrando las diferencias por medio de la reducción absoluta de mortalidad. Es necesario diferenciar el *lead-time bias* del *length-time bias* o sesgo de duración de la enfermedad. Este último se debe a que los casos de tumores de mama de lento crecimiento se detectan con más frecuencia simplemente porque están progresando lentamente. Las pruebas de detección precoz encuentran con más facilidad cánceres de evolución lenta y buen pronóstico que aquellos de evolución rápida. También debe tenerse en cuenta al interpretar las tasas de supervivencia a los 5 años. Cuando una prueba de cribado detecta habitualmente formas de mejor pronóstico, se tiende sobreestimar a su efecto en la supervivencia (Mahnken et al. 2008).

Nuestro enfoque aporta datos que no están recogidos en la bibliografía a día de hoy, y es aportar el subtipo intrínseco al que pertenecen estas pacientes. El objetivo que nos planteamos es que las pacientes con características clínico-patológicas favorables con subtipo luminal A sean consideradas un sobrediagnóstico y, por tanto, susceptibles de una desescalada de su tratamiento. Nuestra hipótesis se cumple, pero, además, hemos objetivado que entre los cuatros subtipos intrínsecos, los tumores con un tamaño inferior a 1 centímetro tampoco tenían eventos relacionados con la mortalidad por el cáncer de mama. Quizá hablar de sobrediagnóstico en los tumores HER-2 *Enrichment* y en los tumores *basal-like* es más complicado por la particular biología más agresiva que tienen, pero sí podemos establecer que los tumores luminal B con un tamaño inferior a 1 centímetro podrían ser un sobrediagnóstico.

Existen dos tipos de cáncer preclínico detectados en el cribado, progresivo y no progresivo (Baker, Prorok y Kramer, 2014). El cáncer preclínico progresivo se presentaría como un cáncer clínico en la vida de la persona en ausencia de la mamografía y podría ocasionar su muerte. Una persona con cáncer preclínico progresivo sería un sobrediagnóstico si la persona fallece por otra causa antes de que el cáncer se presente clínicamente. En contraste, un cáncer

preclínico no progresivo no se presentaría como un cáncer clínico en la vida de una persona en ausencia de la mamografía y la muerte se produce por otra causa. Una persona con cáncer preclínico no progresivo siempre es un sobrediagnóstico porque el cáncer nunca progresa a un estado clínico e incluso puede regresar (Horii et al, 2005).

Podemos estar seguros de que, por inmunohistoquímica, los 98 pacientes con tumores luminales A, los 179 luminales B, los 23 triples negativos y los 15 HER-2 tienen un riesgo muy bajo de presentar eventos relacionados con la mortalidad por cáncer de mama y, por tanto, contendrían los casos de sobrediagnóstico. Cuando miramos, no ya la biología, sino la anatomía tumoral, podemos también hipotetizar que los 127 pacientes con tumores menores de 1 cm presentan también un riesgo muy bajo.

Cuando incorporamos el análisis genómico, la combinación de tumores luminales A y tamaño menor de 1 cm fue un requisito que cumplían 22 pacientes, que no presentaron ningún evento relacionado con la mortalidad del cáncer de mama. Tampoco lo tuvieron 9 pacientes con tumores luminales B y un tamaño menor a 1 cm. Las 6 pacientes con tumores HER2 y las 7 con tumores basales por PAM50 igualmente no presentaron eventos relacionados con la mortalidad por cáncer de mama.

Podemos sospechar, por sus características biológicas, que los tumores del grupo luminal A serían no progresivos y los de los grupos triple negativo y HER2 serían progresivos y se convertirían en no progresivos gracias al tratamiento. Es una hipótesis razonable que debería confirmarse con estudios prospectivos aleatorizados que incluyan alguna forma de desescalada de tratamiento, como la realizada en el ensayo ProtecT en pacientes con cáncer de próstata (Hamdy et al, 2016).

Por tanto, añadir el riesgo genómico supone un valor extra que nos permite categorizar mejor el riesgo de eventos relacionados con la mortalidad del cáncer de mama. De esta forma, hemos podido definir un subgrupo de pacientes que son de riesgo ultra-bajo y podrían ser considerados un sobrediagnóstico.

Delahay et al han incorporado el riesgo genómico, definiendo y validando un umbral de riesgo ultra-bajo mediante el test Mammaprint, que identifica a pacientes con tumores de curso clínico indolente y excelente supervivencia a largo plazo (Delahay et al, 2017). En otro estudio, aunque con pacientes diagnosticadas antes de la introducción del cribado mamográfico, también con Mammaprint, no hubo ninguna muerte a los 15 años en el grupo de pacientes con tumores menores de 3 cm y ganglios negativos de riesgo genómico ultra-bajo tratadas con tamoxifeno (Esserman et al, 2017) y estas pacientes tuvieron una tasa de supervivencia específica a 20 años del 97%, mientras que en las pacientes no tratadas con tamoxifeno la tasa de supervivencia fue del 94% (Esserman et al. 2017). El cáncer de mama detectado en el cribado tiene mayor probabilidad ser de bajo riesgo genómico con Mammaprint y la mitad de todos los tumores de bajo riesgo tienen un riesgo ultra-bajo de metástasis a distancia (Drukker et al, 2014). El estadio, el subtipo molecular y el modo de detección (cribado o síntomas) ayudan a definir pacientes con un riesgo muy bajo de muerte por cáncer de mama (Esserman, Thompson y Reid, 2013).

3. IMPLICACIONES DE ESTE ESTUDIO EN RELACIÓN CON LA INVESTIGACIÓN, LA PRÁCTICA CLÍNICA Y LAS POLÍTICAS DE SALUD

Como el Dr. Ismail Jatoi (Jatoi y Pinsky, 2021) nos ha hecho ver a lo largo de sus extensas publicaciones, diagnosticar un exceso de cánceres no potencialmente letales no disminuye la mortalidad y conlleva la realización de tratamientos innecesarios que aumentan la morbilidad y la mortalidad. En nuestro medio, es muy difícil hacer ver a las mujeres las potenciales consecuencias negativas que puede tener la realización de un cribado mamográfico (falsos positivos y sobrediagnósticos) (Baena-Cañada et al, 2018) (Baena-Cañada et al, 2015) y el grado de información sobre el beneficio real y los riesgos de la mamografía de cribado que poseen las mujeres españolas es muy bajo. También es muy difícil trasladar a las autoridades sanitarias, responsables finalmente de implantar el cribado mamográfico, la conciencia sobre el daño que se infringe a las mujeres por participar en los programas de detección precoz (Baena-Cañada et al, 2018). Esto es especialmente vigente y de actualidad porque las autoridades sanitarias andaluzas han publicitado que ampliarán la edad de cobertura de la mamografía de cribado por debajo de los 50 años y por encima de los 69 años actuales, en vez de hacer el programa de cribado más racional y basado en el riesgo de cada mujer. Nuestro estudio puede aportar información que debería ser tenida en cuenta, ya que probamos que hay un subgrupo de mujeres que son atendidas en la consulta de Oncología Médica tras sufrir un diagnóstico de cáncer de mama, pero que nunca tendrán una evolución negativa ni morirán a causa del cáncer de mama y que, por tanto, deben albergar los casos de cáncer de mama sobrediagnosticado.

Una implicación de este estudio en relación con la investigación es precisamente la identificación de este subgrupo (mujeres con cáncer de mama diagnosticado en el cribado mamográfico con un tumor no palpable, menor de 1 cm, con ganglios negativos, de subtipo intrínseco luminal). La realización de un ensayo clínico, similar al ensayo Protect en cáncer de próstata, en el que estas mujeres se aleatorizaran a, por una parte, recibir el tratamiento estándar y por otra a algún tipo de desescalada, sería útil para demostrar definitivamente que muchas de estas mujeres son sobrediagnósticos de cáncer de mama.

Vemos que hay muchas líneas de trabajo a nivel global que tratan de evitar diagnósticos y tratamientos innecesarios. Esa línea de trabajo también atañe a la cirugía. Wang et al nos proponen un modelo de desescalada de cirugías innecesarias como son:

1. la linfadenectomía en pacientes que han sido sometidos a la extirpación de ganglio centinela, con escasa afectación y se tratan con cirugía conservadora y radioterapia.
2. reintervención cuando los márgenes no están afectados, pero están cercanos.
3. mastectomía contralateral profiláctica en pacientes con bajo o intermedio riesgo y en ausencia de mutación BRCA.
4. biopsia selectiva de ganglio centinela en mujeres mayores de 70 años con enfermedad receptor hormonal positiva (Wang, Baskin y Dosett, 2020).

Nuestro trabajo iría en la línea de la no necesidad de que las pacientes sean sometidas a cirugías innecesarias, en ocasiones, sobre todo en el pasado, mutilantes.

A día de hoy, aún se está llevando a cabo el SOUND trial (Gentilini y Veronesi, 2012), es un estudio que plantea que ante un tumor de bajo riesgo, entendiéndose como un parámetro de bajo riesgo no tener afectación axilar documentada en la ecografía axilar, plantear si existe o no la necesidad de la realización de ganglio centinela. Es tan llamativo el caso para algunos investigadores como el doctor Muneed Ahmed de la University college London, que ya ha publicado un trabajo en el que asevera que en caso de axila no palpable, ya directamente nos encontramos ante un tumor de bajo riesgo y ya no sería necesaria ni la ecografía axilar ni la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela (Ahmed, 2020).

Durante la redacción de esta tesis, los autores tuvieron conocimiento de la publicación del estudio ProtecT (Hamdy et al, 2023), este estudio ha sido la culminación de la línea de investigación del Dr. John Staffurth de la universidad de Cardiff y del Dr. David E. Neal de la universidad de Oxford. El estudio ProtecT es un seguimiento con una media de 15 años de pacientes que fueron diagnosticados con carcinoma de próstata localizado solo por el ascenso del antígeno específico prostático (PSA) y asignados a 3 brazos de tratamiento (vigilancia, cirugía o radioterapia). Los autores concluyen que en las tres ramas las cifras de mortalidad son similares, hay un mínimo incremento en el desarrollo de metástasis en el brazo de vigilancia y un aumento quizá más significativo en esta cohorte de pacientes que precisaron uso de terapia deprivadora de andrógenos y mayor progresión clínica, pero insistimos que con similar mortalidad. Las cohortes de radioterapia y cirugía presentaban porcentajes similares entre ellas pero con una mayor toxicidad y efectos secundarios a largo plazo. En la rama de seguimiento hubo un total de 133 de 1610 pacientes que estaban vivos a los 15 años, un 24,4% en total. Es decir, se trata de un grupo de varones que no tuvo ningún tipo de evento relacionado con mortalidad con el cáncer de próstata, probablemente en este grupo se encuentren los hombres sobrediagnosticados. Esta línea de investigación es muy acorde con la que presentamos en nuestro trabajo.

Al hilo de este mismo trabajo, también se han publicado los novedosos “patients reports outcomes” (PROs), es decir, los resultados reportados por los propios pacientes y que se define así: un PRO es cualquier informe del estado de salud de un paciente, que proviene directamente del paciente, sin interpretación de la respuesta del paciente por parte de un médico o de cualquier otra persona. Pues bien, los PROs del estudio ProtecT también han sido publicados recientemente (Donovan et al, 2023). Este trabajo nos informa del impacto en calidad de vida que tuvieron en estos pacientes el seguimiento, la radioterapia, la cirugía o la deprivación androgénica con un seguimiento de 7 a 12 años. Un gran número de pacientes tratados con prostatectomía sufrieron deterioro en su esfera sexual y también incontinencia urinaria y los pacientes sometidos a radioterapia sufrieron deterioro también en su esfera sexual e incontinencia fecal. Sin embargo, aquellos pacientes en vigilancia no padecieron de efectos secundarios hasta que precisaron una actitud más invasiva y radical. Volvemos a encontrarnos con la gran necesidad no cubierta de tratar de identificar los sobrediagnósticos, pues como nos demuestran los PROs los tratamientos invasivos inciden negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

La idea de desescalar el tratamiento hormonal complementario a la cirugía es muy antiguo, desde los años 80, grupos cooperativos suecos han llevado a cabo estudios con este objetivo (Fornander et al, 1989; Rutqvist y Johansson, 2007). Así nació el STO-3 “trial”, que comparó el uso de tamoxifeno adyuvante tras la intervención quirúrgica frente a no hacer nada. Pues bien, años después, el grupo de Linda S Lindström, ha realizado un trabajo retrospectivo so-

bre las muestras del estudio STO-3 y les ha realizado un análisis genómico con PAM50 (Yu et al, 2019). Los autores de este estudio concluyen en que el tamoxifeno es beneficioso a largo plazo en pacientes con subtipo luminal A, pues en general suelen ser tumores más indolentes y más hormonosensibles, mientras que el beneficio en el subtipo luminal B es principalmente al principio puesto que este tumor tiende a presentar recaídas (incluso a distancia) más a largo plazo. Este estudio va muy en consonancia con el nuestro, puesto que aplica técnicas genómicas para tratar de clasificar qué tipo de pacientes se podrían beneficiar más de unos u otros tratamientos y de esta forma, ayudarnos a no caer en un sobretratamiento. Este estudio, es el único que le consta a los autores de nuestro trabajo que incluya la plataforma PAM50.

Existen otros estudios que han incluido otra de las plataformas genómicas, como es el MammaPrint. El grupo holandés, con la profesora Sabine Linn a la cabeza, de la universidad de Utrecht ha llevado a cabo el IKA “trial” (Opdam et al, 2022). Este estudio consistía en seleccionar a mujeres posmenopáusicas, con enfermedad hormonosensible y HER-2 negativa, sin afectación axilar o de 1-3 ganglios afectos que hubieran recibido, 0 ó 1 ó 3 años de tamoxifeno, sin quimioterapia y sí podían haber recibido un tratamiento locorregional (cirugía conservadora o mastectomía +/- radioterapia). El objetivo era hacerles la plataforma MammaPrint para ver cuáles eran “ultralow risk” y ver su pronóstico en el tiempo. Este estudio viene al hilo de otros estudios que han tratado de validar esta plataforma y en dar respuesta a la pregunta de si aquellos tumores de bajo riesgo pueden evitar la quimioterapia (Van’t Veer et al, 2017; Esserman et al, 2017). Acaba concluyendo que una firma de riesgo ultra bajo en la plataforma MammaPrint puede acabar evitando el sobretratamiento en mujeres posmenopáusicas, y fenotipo luminal “like”. De hecho, recientemente se ha analizado la cohorte del MINDACT trial del subtipo “ultra-low risk” y ha demostrado que este subgrupo tenía una supervivencia del 99% a los 8 años y que el 97% de estas paciente no habían desarrollado metástasis en 8 años (Lopes Cardozo et al, 2022). Tan importantes son estos resultados que han dado lugar al LESS trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05297617), que lo está llevando a cabo el grupo francés UNICANCER y que trata de desescalar la duración de la terapia endocrina en aquellas pacientes con riesgo ultra bajo.

Este trabajo se solapa bastante al nuestro pues, al igual que nosotros, trata de encontrar un subgrupo que debe evitar tratamientos agresivos. Sin embargo, nuestro trabajo va más allá, puesto que nosotros teorizamos que algunos de los subgrupos de nuestro estudio contendrían pacientes sobrediagnosticadas, no precisarían tratamiento alguno. Nosotros, al igual que nuestros colegas holandeses, aportamos información genómica basada en PAM50 que apoya nuestra suposición.

Nuestro estudio también puede tener claras implicaciones sobre la práctica clínica, ya que contribuirá a hacer más conscientes a los clínicos sobre el impacto significativo que tiene el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama sobre un aspecto poco valorado en ocasiones, como es la calidad de vida (Jatoi y Gail, 2020). No nos olvidemos del dolor que puede generar la realización de la prueba, la ansiedad de la espera de resultados y los efectos secundarios que pueden ser originados por la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia. Nuestro trabajo podría frenar toda esta espiral de efectos secundarios, haciendo más racionales y conservadores a los clínicos que atienden a estas mujeres.

Como ha sido comentado con anterioridad, hacer llegar estos resultados a las autoridades sanitarias podría contribuir a convencerles para que incorporen la sensatez y la racionalidad en sus decisiones sobre el diagnóstico precoz del cáncer de mama.

La propuesta de ensayo clínico podría ser similar al estudio ProtecT, en esta población identificada con nuestro estudio necesitaría un reclutamiento con un tamaño de la muestra muy grande debido a la escasez o ausencia de eventos y precisaría también de muchos años de seguimiento para poder disponer de los eventos necesarios para poder encontrar diferencias significativas entre los diferentes brazos de tratamiento, que podrían ser los siguientes:

Brazo A: seguimiento estrecho y actuación solo en caso de crecimiento de la enfermedad

Brazo B: tratamiento únicamente con hormonoterapia, sin intervención quirúrgica

Brazo C: tratamiento estándar con cirugía de mama y axila +/- quimioterapia (aunque sería raro encontrar clínicos partidarios de ser tan agresivos) +/- radioterapia y hormonoterapia.

Si al finalizar este estudio, los parámetros supervivencia global, supervivencia libre de progresión e intervalo libre de metástasis fueran similares a los que hemos encontrado en nuestro estudio, tendríamos la confirmación de que este grupo de tumores son realmente un sobrediagnóstico.

El principal problema es que este hipotético ensayo clínico no podría ser llevado a cabo por un solo centro, sino que precisaría de la ayuda de reclutamiento de muchos centros, por lo que sin el apoyo de un grupo multicéntrico como el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) no podría ser llevado a cabo.

A falta de que un estudio clínico randomizado nos diera una evidencia mayor de que nos encontramos ante una población sobrediagnosticada, si a día de hoy aplicásemos nuestra teoría, nos encontraríamos con un alto volumen de pacientes que no precisarían más tratamiento. Podemos suponer el enorme impacto que esto supondría para las pacientes, pues no sufrirían los efectos secundarios de los tratamientos. No olvidemos que se tratarían de tratamientos innecesarios. Si bien, si puede ser difícil concienciar a la población de que no precisa un tratamiento tras el diagnóstico de un carcinoma, debería ser nuestro esfuerzo tratar de hacer comprender que supone mayor riesgo el tratamiento que la vigilancia de la patología.

Probar que nos encontramos ante un sobrediagnóstico, tendría una gran repercusión sobre la sanidad pública. Otro aspecto a contemplar sería el impacto económico en términos de ahorro, puesto que al considerar que la enfermedad es un sobrediagnóstico, no generaría más pruebas ni acciones por parte del sistema. Todo esto se traduciría en un desvío de los fondos a recursos más necesarios y evitaría la sobrecarga asistencial del personal facultativo.

Otro aspecto a contemplar es la racionalización del programa de cribado, adaptándolo al riesgo de cada mujer. Ha habido estudios que abogan por desescalar el cribado mamográfico, o dicho de otra forma, tratar de seleccionar mejor a la población que debe ser sometida a cribado y, por tanto, pueda beneficiarse del mismo y excluir a mujeres en las que el cribado mamográfico les puede aportar daño.

Por ejemplo, el grupo de Montserrat Rué de la universidad de Lleida propone el “DECIDO study” (Lasa-Vásquez et al, 2022), se trata de un estudio de un solo brazo y es una prueba de concepto. Este estudio lo que propone es tratar de clasificar el riesgo de las pacientes incluyendo la edad, la etnia, familiares de primer grado con cáncer de mama, historia de patología benigna mamaria y densidad de la mama en una mamografía junto con los datos de incidencia y mortalidad por cáncer de mama en Cataluña y estimar el riesgo absoluto de cáncer de mama en 5 años (Gail et al, 1989). Después, se hacía una aproximación bayesiana para acoplar este

riesgo a los 5 años con una puntuación basada en el riesgo poligénico obtenido gracias a la determinación de 83 polimorfismos de nucleótido único obtenidos en una muestra de saliva (Pons-Rodríguez et al, 2020 y Shieh et al, 2016). Los resultados de este estudio son que aquellas pacientes a las que se les propone intensificar el cribado por considerarlas de alto riesgo lo aceptan de buena gana, mientras que aquellas en las que se propone una desescalada son reticentes a ello. Resulta un estudio muy interesante porque incluye un riesgo biológico a los ya clásicos para determinar el riesgo.

Otro estudio interesante es el llevado a cabo por el profesor Jacques Simard y sus colaboradores en la universidad de Quebec en Canadá, el estudio PERSPECTIVE I&I (Brooks et al, 2021). El estudio propone un modelo de cribado mamográfico basado en una aproximación al riesgo a desarrollar un cáncer de mama, no basándose solamente en la edad, y de esta forma mejorar el ratio daño-beneficio. Este estudio está basado en cuatro aspectos, 1: identificación y validación de genes de alta susceptibilidad de desarrollar cáncer de mama. 2: mejoría, validación y adaptación de una herramienta online capaz de predecir el riesgo, 3: desarrollo de un marco social que apoyase la implementación de un cribado mamográfico basado en el riesgo. 4: análisis económico para implementar el modelo de cribado basado en el riesgo. El objetivo de este estudio es balancear los beneficios y perjuicios que puede aportar el cribado mamográfico, de esta forma, mujeres con bajo riesgo podrían evitar procedimientos y tratamientos que les condujese a complicaciones y a estrés psicológico. Además, se permitiría desviar los recursos hacia aquellas personas que realmente se beneficiasen, incrementando la eficiencia y haciendo el sistema sanitario más sostenible (Pashayan, Morris y Gilbert, 2018). Por último, se espera que este modelo les ofrezca a las mujeres la oportunidad de tomar decisiones informadas con sus médicos sobre la efectividad del programa de cribado mamográfico y empoderar las decisiones sobre su salud.

Si una necesidad es la investigación en el cáncer de mama de riesgo muy bajo, otra es el cambio en su terminología, ya que el término "cáncer" debería reservarse para describir lesiones con una razonable probabilidad de progresión letal (Weyers, 2016) y en nuestro estudio detectamos subgrupos de pacientes que, aunque han sido tratados, no presentan ninguna muerte por cáncer de mama hasta 20 años después del diagnóstico.

Como en nuestro estudio, las muestras de biopsia a menudo son extremadamente pequeñas y, a veces, están desestructuradas, lo que genera grandes dificultades en la evaluación de los hallazgos histopatológicos. En su temor de no pasar por alto una lesión maligna, los patólogos que se enfrentan con una lesión equívoca tienden a errar hacia el lado maligno, y los resultados son sobrediagnósticos y sobretratamientos. Los epidemiólogos han tratado de contrarrestar esos problemas advirtiendo de los efectos secundarios de la detección del cáncer y proponiendo un cambio en la nomenclatura: el término "cáncer" se debería reservar para las lesiones que probablemente provocarán la muerte, mientras que las etapas anteriores del mismo proceso deberían ser denominadas con diferentes nombres que enfatizen su ostensible inocuidad, y se califica como "sobrediagnóstico" cualquier diagnóstico de una neoplasia maligna que no produzca síntomas ni produzca la muerte del paciente.

4. ¿QUÉ ES LO QUE YA SE CONOCE SOBRE ESTE TEMA?

El sobrediagnóstico de cáncer de mama es un concepto estadístico que introduce la idea de que el diagnóstico de carcinomas de mama invasivos no progresores no disminuye la mortalidad por cáncer de mama y se traduce en tratamientos innecesarios que causan perjuicio a las pacientes.

5. ¿QUÉ AÑADE ESTE ESTUDIO?

Nuestro estudio aporta el riesgo genómico, trata de localizar un subgrupo de pacientes con características clínico-patológicas de bajo riesgo, confirmarlo mediante la plataforma PAM50 y, de este modo, definirlos como pacientes sobrediagnosticadas y plantea una desescalada de su tratamiento por considerarlo innecesario.

6. FORTALEZAS Y DEBILIDADES

La principal fortaleza de nuestro estudio es la posibilidad de identificación directa de cánceres de mama de riesgo muy bajo mediante la ausencia de tumor palpable, el diagnóstico en el cribado mamográfico y sus características clínico-patológicas. Dichos parámetros pueden servir para prevenir el sobretratamiento con excelentes resultados en salud y menos efectos tóxicos.

Esta es la primera vez en España que se realiza un estudio de este tipo en el que se trata de identificar pacientes con cáncer de mama sobrediagnosticado porque tienen un riesgo tan bajo que nunca han tenido eventos, con las consecuentes implicaciones, que ya han sido comentadas, sobre la investigación clínica, la práctica clínica y los sistemas de salud. Otra fortaleza del estudio es el amplio seguimiento de hasta 20 años, que permite detectar eventos con un horizonte temporal adecuado.

Otra gran fortaleza del estudio es la relevancia que han tomado las plataformas genómicas como factores pronósticos, por lo que una prueba como la determinación del PAM50 es una herramienta tremendamente fiable cuyo resultado puede ser muy útil para categorizar las pacientes sobrediagnosticadas.

La principal limitación del estudio deriva del pequeño tamaño de la muestra y de su naturaleza retrospectiva, con los posibles errores cometidos durante el proceso de selección de la población de estudio o durante las mediciones, o errores causados por la falta de comparabilidad de los grupos analizados, así como las limitaciones para generalizar los resultados observados en otras poblaciones.

Los autores de este trabajo somos conscientes de las otras limitaciones. Disponer de la determinación del subtipo intrínseco con PAM50 solo en 95 (28,20%) de 337 casos es una de ellas. En muchas pacientes, debido al escaso tamaño de los tumores y al tiempo transcurrido desde el diagnóstico, no había tumor infiltrante disponible para esta determinación. Eran precisamente las muestras más recientes en las que más fue posible obtener el subtipo intrínseco,

por lo que esto introduce el sesgo de menor seguimiento en estos casos. Otra limitación que tiene el estudio es que las pacientes sí han recibido un tratamiento. En el caso de los tumores preclínicos progresivos (HER2 y basales), el tratamiento ha debido claramente contribuir a la ausencia de eventos en estos subgrupos. Este estudio es generador de hipótesis, precisaría, como hemos visto, de estudios confirmatorios a futuro.

VI. CONCLUSIONES

Nuestro estudio concluye afirmando que las mujeres que son diagnosticadas por un programa de cribado (mamográfico u oportunista), en ausencia de tumoración palpable y sin afectación axilar, contendrían los casos de cáncer de mama sobrediagnosticado por los escasos o nulos eventos relacionados con mortalidad. Y en esta población en concreto, aquellas mujeres con tumores inferiores a un centímetro de subtipo intrínseco luminal A o luminal B, deberían ser consideradas sobrediagnósticos y plantearse una desescalada en su tratamiento.

Nuestro estudio también concluye que aquellas mujeres con tumores HER-2 positivos y triples negativos con un tamaño inferior a un centímetro y diagnosticadas de acuerdo a nuestros criterios de inclusión tampoco han tenido eventos relacionados con la mortalidad, pero debido a las características particulares de su biología (tumores preclínicos progresivos) no podemos aseverar que se traten de un sobrediagnóstico.

Nuestro estudio también propone la importancia de la aplicación de la genómica al diagnóstico de esta enfermedad, pues puede aportar una información muy valiosa que trata de clasificar mejor a las pacientes y puede ahorrar tratamientos innecesarios, no incurriendo de esta manera en el sufrimiento de las mujeres y con el añadido del ahorro para el sistema sanitario.

Las pacientes provenientes del programa de cribado mamográfico u otro cribado oportunista con lesiones mamarias no palpables y sin afectación axilar cuyos tumores miden menos de un centímetro y con una inmunohistoquímica y un perfil genómico realizado por PAM50 que nos informa de subtipo intrínseco luminal A o luminal B tienen un riesgo muy bajo o nulo de desarrollar metástasis a distancia y muerte por cáncer de mama. Debe ser el subgrupo que alberga los cánceres de mama sobrediagnosticados.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures. American Cancer Society; 2017
- American-Cancer-Society. Probability of Developing Invasive Cancer during Selected Age Intervals by Sex, US, 2009-2011. 2009-2011.
- Ahmed M. Beyond the speed of SOUND. Breast Cancer. 2020 Sep; 27(5):793-795.
- Anders CK, Fan C, Parker JS et al. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? J Clin Oncol 2011; 29:e18-20.
- Antonini N, Jones H, Horiot JC et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. Radiother Oncol 2007; 82:265-71.
- Arpino G, Generali D, Sapino A et al. Gene expression profiling in breast cancer: a clinical perspective. Breast 2013; 22:109-20.
- Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A et al. Age, breast cancer subtype approximation and local recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol 2011; 29:3885-91.
- Asselin-Labat ML, Vaillant F, Sheridan JM et al. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. Nature 2010; 465:798-802.
- Autier P, Boniol M, La Vecchia C et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ 2010; 341:c3620.
- Autier P, Boniol M, Smans M et al. Observed and predicted risk of breast cancer death in randomized trials on breast cancer screening. PLoS One. 2016; 11(4): e0154113.
- Baena-Cañada JM, Rosado-Varela P, Expósito-Álvarez I et al. Women's perceptions of breast cancer screening. Spanish screening programme survey. Breast. 2014 Dec; 23(6):883-8.
- Baena-Cañada JM, Rosado-Varela P, Expósito-Álvarez I et al. Using an informed consent in mammography screening: a randomized trial. Cancer Med. 2015; 4(12):1923-1932.
- Baena-Cañada JM, Luque-Ribelles V, Quílez-Cutillas A et al. How a deliberative approach includes women in the decisions of screening mammography: a citizens' jury feasibility study in Andalusia, Spain. BMJ Open. 2018 May 5; 8(5):e019852.
- Baker SG, Prorok PC y Kramer BS. Lead Time and Overdiagnosis. J Natl Cancer Inst. 2014 Oct 31; 106(12):dju346.
- Bantema-Joppe EJ, de Munck L, Visser O et al. Early-stage young breast cancer patients: impact of local treatment on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81:e553-9.
- Barnadas A. Factores pronósticos y predictivos. Guía práctica del tratamiento del cáncer de mama; 2007.
- Bartosz Chmielowski and Mary Territo; Casciato Manual de Oncología clínica. 8ª edición; 2018; pg 261-293
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362:419-27.

- Bleyer A y Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012; 367(21):1998–2005.
- Braun S. The history of breast cancer advocacy. *Breast J.* 2003 May-Jun; 9 Suppl 2:S101-3.
- Brinton LA y Swanson CA. Height and weight at various ages and risk of breast cancer. *Ann Epidemiol* 1992; 2:597-609.
- Brooks J.D, Nabi H.H, Andrulis I.L et al. Personalized Risk Assessment for Prevention and Early Detection of Breast Cancer: Integration and Implementation (PERSPECTIVE I&I). *J. Pers. Med.* 2021, 11, 511.
- Brouckaert O, Schoneveld A, Truyers C et al. Breast cancer phenotype, nodal status and palpability may be useful in the detection of overdiagnosed screening-detected breast cancers. *Ann Oncol* 2013; 24:1847–52.
- Burnstein HJ, Harris JR y Morrow M. Malignant tumours of the breast. *Cancer. Principles and practice of oncology.* 8ª ed; 2008
- Buyse M, Loi S, van't Veer L et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1183-92.
- Calvo FA, Sole CV, Rivera S et al. The use of radiotherapy for early breast cancer in woman at different ages. *Clin Transl Oncol* 2014; 16:680-5.
- Cancellato G y Montagna E. Treatment of breast cancer in young women: do we need more aggressive therapies? *J Thorac Dis* 2013; 5 Suppl 1:S47-54.
- Cancer-Genome-Atlas-Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490:61-70.
- Cardoso F y Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:15-8.
- Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48:3355-77.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375:717-729.
- Carlson JJ y Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141:13-22.
- Carter CL, Allen C y Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7
- Castello A, Pollan M, Buijsse B et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 2014; 111:1454-62.
- Chaltiel D y Hill C. Estimations of overdiagnosis in breast cancer screening vary between 0% and over 50%: why? *BMJ Open* 2021; 11:e046353.

- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14:1368-76.
- Chia SK, Bramwell VH, Tu D et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4465-72.
- Cleary MP y Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216:28-43.
- Colditz GA, Baer HJ y Tamini RM. Breast Cancer. *Cancer epidemiology and prevention*. 3ª ed; 2006.
- Colditz GA, Bohlke K y Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145:567-79.
- Collaborative-Group-on-Hormonal-Factors-in-Breast-Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
- Collaborative-Group-on-Hormonal-Factors-in-Breast-Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-27.
- Collett K, Stefansson IM, Eide J et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May; 14(5):1108-12.
- Cornejo KM, Kandil D, Khan A et al. Theranostic and molecular classification of breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:44-56.
- Cui X, Schiff R, Arpino G et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:7721-35.
- Cusumano PG, Generali D, Ciruelos E et al. European inter-institutional impact study of MammaPrint. *Breast* 2014; 23:423-8.
- Dai Q, Shu XO, Jin F et al. Consumption of animal foods, cooking methods, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:801-8.
- Davies C, Godwin J, Gray R et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771-84.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805-16.
- Delahay L, Drukker CA, Dreezen C, et al. A breast cancer gene signature for indolent disease, *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164:461–6.

- de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G 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; 96:1504-13.
- de Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res.* 2006, 8: 202-10.1186/bcr1369
- Donat-Vargas C, Guerrero-Zotano Á, Casas A et al. Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer. *Br J Cancer.* 2021 Oct; 125(8):1168-1176.
- Donovan JL, Hamdy FC y Lane A et al. Patient-Reported Outcomes 12 Years after Localized Prostate Cancer Treatment. *N Engl J Med.* 2023 Mar.
- Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJT et al. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144:103–11.
- Dumitrescu RG y Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005; 9:208-21.
- Eroles P, Bosch A, Perez-Fidalgo JA et al. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:698-707.
- Esserman L, Shieh Y y Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA.* 2009 Oct 21; 302(15):1685-92.
- Esserman LJ, Thompson IM Jr y Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA.* 2013 Aug 28; 310(8):797-8.
- Esserman LJ, Yau C, Thompson CK et al. Use of Molecular Tools to Identify Patients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades. *JAMA Oncol.* 2017 Nov 1; 3(11):1503-1510.
- Ewertz M, Duffy SW, Adami HO et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46:597-603.
- Falck AK, Röme A, Fernö M et al. St Gallen molecular subtypes in screening-detected and symptomatic breast cancer in a prospective cohort with long-term follow-up. *BJS* 2016; 103:513–23.
- Ferlay J, Laversanne M, Ervik M et al. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. 2020.
- Flemban AF. Overdiagnosis Due to Screening Mammography for Breast Cancer among Women Aged 40 Years and Over: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2023 Mar 14; 13(3):523.
- Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet.* 1989; 1(8630):117-120.
- Foxcroft LM, Evans EB y Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* 2004; 13:297-306.

- Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:436-46.
- Freedman RA y Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *Breast* 2013; 22 Suppl 2:S176-9.
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Dec 20; 81(24):1879-86.
- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:297-305.
- Gentilini O y Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast.* 2012 Oct; 21(5):678-81.
- Giuliano AE, Connolly JL y Edge SB. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8; 67(4):290-303.
- Gold RH. The evolution of mammography. *Radiol Clin North Am.* 1992 Jan; 30(1):1-19.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22:1736-47.
- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1021-8.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24:2206-23.
- Gøtzsche PC y Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19 ;(1):CD001877.
- Gray RG, Rea D, Handley K et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:18-suppl.
- Gunsoy NB, Garcia-Closas M y Moss SM. Modelling the overdiagnosis of breast cancer due to mammography screening in women aged 40 to 49 in the United Kingdom. *Breast Cancer Research* 2012, 14:R152
- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415-24.
- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al; ProtecT Study Group. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Mar 11.

- Hancock SL, Tucker MA y Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:25-31.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287-312.
- Harvell DM, Spoelstra NS, Singh M et al. Molecular signatures of neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: characteristics of response or intrinsic resistance. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112:475-88.
- Hassiotou F y Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat* 2013; 26:29-48.
- Henderson J, Adams P y Barber K. Factors Determining Anthracycline Use in Hormone Receptor Positive, Early-Stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2019 Jun; 19(3):e475-e480.
- Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Hacker A et al. Conclusions for mammography screening after 25-year follow-up of the Canadian National breast cancer screening study (CNBSS). *Eur Radiol* 2016;26:342–50
- Hofvind S, Moller B, Thoresen S et al. Use of hormone therapy and risk of breast cancer detected at screening and between mammographic screens. *Int J Cancer* 2006; 118:3112-7.
- Horii R, Akiyama F y Kasumi F et al. Spontaneous healing of breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12:140-4.
- Hudis CA, Barlow W, Costantino JP et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *J Clin Oncol*. 25:2127-32.
- Hugh J, Hanson J, Cheang MC et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:1168-76.
- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8:49-56.
- Hunter DJ y Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:110-32.
- Huober J, von Minckwitz G, Denkert C et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124:133-40.
- Jatoi I y Baum M. Mammographically detected ductal carcinoma in situ: are we overdiagnosing breast cancer? *Surgery*. 1995; 118(1):118–120.
- Jatoi I y Anderson WF. Breast cancer overdiagnosis with screening mammography. *Arch Intern Med*. 2009; 169(10):999–1000; author reply 1000–1001.
- Jatoi I y Gail MH. The need for combined assessment of multiple outcomes in noninferiority trials in oncology. *JAMA Oncol*. 2020; 6(3):420.

- Jatoi I y Pinsky PF. Breast Cancer Screening Trials: Endpoints and Overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Sep 4; 113(9):1131-1135
- Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA.* 2004 Sep 1; 292(9):1064-73.
- Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:5685-92.
- Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Kalager M et al. Breast cancer screening in Denmark: a cohort study of tumor size and overdiagnosis. *Ann Intern Med.* 2017; 166(5):313–323.
- Baena-Cañada JM, Gámez-Casado S, Rodríguez-Pérez L et al. Clinicopathological characteristics and survival results of patients with ultralow risk breast cancer. *Med Clin (Barc).* 2022 Oct 28; 159(8):351-358.
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16; 385(25):2336-2347.
- Kelly CM, Bernard PS, Krishnamurthy S et al. Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX(R)) and the PAM50 breast cancer intrinsic Classifier in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncologist* 2012; 17:492-8.
- Kelsey JL y Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996; 17:47-67.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927-33.
- Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111:762-71.
- Laza-Vásquez C, Martínez-Alonso M, Forné-Izquierdo C et al. DECIDO Group. Feasibility and Acceptability of Personalized Breast Cancer Screening (DECIDO Study): A Single-Arm Proof-of-Concept Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 21; 19(16):10426.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. *J Clin Invest.* 2011 Jul; 121(7):2750-67.
- Lerner BH. No shrinking violet: Rose Kushner and the rise of American breast cancer activism. *West J Med.* 2001 May; 174(5):362-5.
- Letourneau JM, Melisko ME, Cedars MI et al. A changing perspective: improving access to fertility preservation. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:56-60.
- Li CI, Malone KE, Porter PL et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289:3254-63.

- Lopes Cardozo JMN, Drukker CA, Rutgers EJT et al. Outcome of Patients with an Ultra-low-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20; 40(12):1335-1345.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-20.
- Mahnken JD, Chan W, Freeman DH et al. Reducing the effects of lead-time bias, length bias and over-detection in evaluating screening mammography: a censored bivariate data approach. *Stat Methods Med Res*. 2008; 17(6):643-63.
- Mahmood U, Morris C, Neuner G et al. Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:1387-93.
- Martin M. Molecular biology of breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8:7-14.
- Mattisson I, Wirfalt E, Johansson U et al. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer--a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer* 2004; 90:122-7.
- Michels KB, Mohllajee AP y Roset-Bahmanyar E. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007; 109:2712-49.
- Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31:78-85.
- Narod SA, Iqbal J y Miller AB. Why has breast cancer mortality rates declined? *J. Cancer Policy* 5, 8–17 (2015).
- National Cancer Institute. Breast Cancer Screening (PDQ)—Health Professional Version. National Cancer Institute; 2017
- Nattinger AB y Mitchell JL. Breast cancer screening and prevention. *Ann Intern Med*. 2016; 164(11):ITC81–ITC96.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A et al. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17; 151(10):727-37, W237-42.
- Nelson HD, Pappas M, Cantor A et al. Harms of breast cancer screening: systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2016; 164(4):256–267.
- Neuhouwer ML, Aragaki AK, Prentice RL et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2014.
- Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S et al. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer*. 1987; 56(6):814–819.

- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5367-74.
- Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:5222-32.
- Nielsen T, Wallden B, Schaper C et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 2014; 14:177.
- Nitz U, Gluz O, Clemens M et al. West German Study Group PlanB Investigators. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 1; 37(10):799-808.
- Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R et al. American Cancer Society. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society. *JAMA*. 2015 Oct 20; 314(15):1599-614.
- Olsson HL, Ingvar C y Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97:1387-92.
- Opdam M, van der Noort V, Kleijn M et al. Limiting systemic endocrine overtreatment in postmenopausal breast cancer patients with an ultralow classification of the 70-gene signature. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jul; 194(2):265-278.
- Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL et al. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan; 21(1):66-73.
- Pagani O, Regan MM y Francis PA; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2; 371(14):1358-9.
- Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:107-18.
- Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:2817-26.
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27:1160-7.
- Partridge AH, Hughes ME, Ottesen RA et al. The effect of age on delay in diagnosis and stage of breast cancer. *Oncologist* 2012; 17:775-82.
- Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:2692-8.
- Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCYI). *Breast* 2014; 23:209-20.

- Pashayan N, Morris S y Gilbert FJ. Cost-effectiveness and Benefit-to-Harm Ratio of Risk-Stratified Screening for Breast Cancer: A Life-Table Model. *JAMA Oncol.* 2018, 4, 1504–1510.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29:3366-73.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-52.
- Perou CM y Borresen-Dale AL. Systems biology and genomics of breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3.
- Pharoah PD y Caldas C. Molecular genetics and the assessment of human cancers. *Expert Rev Mol Med* 1999; 1999:1-19.
- Pike MC, Pearce CL y Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004; 23:6379-91.
- Pinero A. Present and future of sentinel lymph node biopsy in breast cancer staging. *Clin Transl Oncol* 2010; 12:457-8.
- Pollan M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1584-91.
- Pons-Rodriguez A, Forné Izquierdo C, Vilaplana-Mayoral J et al. Feasibility and acceptability of personalised breast cancer screening (DECIDO study): Protocol of a single-arm proof-of-concept trial. *BMJ Open* 2020, 10, e044597.
- Poortmans PM, Collette L, Bartelink H et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother* 2008; 12:565-70.
- Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Dec 1; 91(23):2020-8.
- Prat A y Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011; 5:5-23.
- Prat A, Ellis MJ y Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9:48-57.
- Press MF, Bernstein L, Thomas PA et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15:2894-904.
- Puliti D y Zappa M. Breast cancer screening: are we seeing the benefit? *BMC Med.* 2012; 10(106):1741–7015. 164.

- Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:3153-8.
- Rivenbark AG, O'Connor SM y Coleman WB. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. *Am J Pathol* 2013; 183:1113-24.
- Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM et al. Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 1993; 4:29-37.
- Ronckers CM, Erdmann CA y Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7:21-32.
- Rosenberg J, Chia YL y Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:47-54.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- Rutqvist LE y Johansson H. Stockholm Breast Cancer Study Group. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol.* 2007; 46(2):133-145.
- Saadatmand S, Geuzinge HA, Rutgers EJT et al. MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsc): a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019.
- Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3:iii30-6.
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46:1296-316.
- Sgroi DC. Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5:193-221.
- Shane R, Stecklein, Roy A et al. Genetic and epigenetic signatures of breast cancer subtypes. *Front. Biosci. (Elite Ed)* 2012, 4(3), 934–949.
- Shieh Y, Hu D, Ma L et al. Breast cancer risk prediction using a clinical risk model and polygenic risk score. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016, 159, 513–525.
- Siegel R, Ma J, Zou Z et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
- Singletary KW y Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143-51.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628-36.
- Siu AL. Force USPST. Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *AnnInternMed.* 2016; 164(4):279–296.

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-82.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-92.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-83.
- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001; 92:767-74.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-21.
- Srivastava S, Koay EJ, Borowsky AD et al. Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma. *Nat Rev Cancer*. 2019 Jun; 19(6):349-358.
- Starek-Świechowicz B, Budziszewska B y Starek A. Endogenous estrogens-breast cancer and chemoprevention. *Pharmacol Rep*. 2021 Dec; 73(6):1497-1512.
- Tabár L, Dean PB, Chen TH et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. 2019 Feb 15; 125(4):515-523.
- Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*. 1998 Feb; 11(2):140-54.
- Tehard B, Lahmann PH, Riboli E et al. Anthropometry, breast cancer and menopausal status: use of repeated measurements over 10 years of follow-up-results of the French E3N women's cohort study. *Int J Cancer* 2004; 111:264-9.
- Terry P, Suzuki R, Hu FB et al A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1281-5.
- Terry P, Jain M, Miller AB et al. No association among total dietary fiber, fiber fractions, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1507-8.
- Trivers KF, Fink AK, Partridge AH et al. Estimates of young breast cancer survivors at risk for infertility in the U.S. *Oncologist* 2014;19:814-22.
- Urruticoechea A, Smith IE y Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7212-20.
- van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009.
- Van Laar C, van der Sangen MJ, Poortmans PM et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer* 2013; 49:3093-101.
- Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM et al. PRECISION team. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*. 2019 Aug; 121(4):285-292.

- Van 't Veer LJ, Yau C, Yu NY et al. Tamoxifen therapy benefit for patients with 70-gene signature high and low risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Nov; 166(2):593-601.
- Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(3):170–178.
- Voss T, Krag M, Martiny F, Heleno B, Jørgensen KJ, Brandt Brodersen J. Quantification of overdiagnosis in randomised trials of cancer screening: an overview and re-analysis of systematic reviews. *Cancer Epidemiol.* 2023 Mar 22; 84:102352.
- Vuong D, Simpson PT, Green B et al. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch* 2014; 465:1-14.
- Wang T, Baskin AS y Dossett LA. Deimplementation of the Choosing Wisely Recommendations for Low-Value Breast Cancer Surgery: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2020 Aug 1; 155(8):759-770.
- Welch HG, Prorok PC y O'Malley AJ et al. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13; 375(15):1438-1447.
- Weyers W. Forward to the past—Oncology between underdiagnosis and overtreatment, *Am J Dermatopathol* 2016; 38:517–28.
- Willet WC. Dietary fat and breast cancer. *Nutritional epidemiology.* 2^a ed; 1998.
- Willet WC, Rockhill B, Hankinson SE et al. Non genetic factors in the causation of breast cancer. *Disease of the breast.* 3^a ed; 2004.
- Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1-32
- Woodward WA, Strom EA, Tucker SL et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003; 21:3244-8.
- Yu NY, Iftimi A, Yau C et al. Assessment of Long-term Distant Recurrence-Free Survival Associated With Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Patients With Luminal A or Luminal B Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2019 Sep 1; 5(9):1304-1309.

VIII. ABREVIATURAS

ADN/DNA: Ácido desoxirribonucleico

ATM: Gen ataxia telangiectasia mutado

BAG: Biopsia con aguja gruesa

BRCA: Gen del cáncer de mama

BRIP1: Proteína de interacción con BRCA1, también FANCD1

BSGC: Biopsia-escisión selectiva del ganglio centinela

CDH1: Cadherin 1

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CHECK2: Kinasa del checkpoint del ciclo celular 2

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico, también llamado HER1

ERBB4: Gen homólogo 4 del oncogén de la leucemia eritrobástica viral aviar, también HER4

FGFR: Receptor del factor de crecimiento fibroblástico

FDA: Food and Drug Administration

FFPE: tejido embebido en parafina fijado con formalina

FIG: Figura

GH: Grado histológico

HER2/erbB2: Human epidermal growth factor receptor 2

IMH: Inmunohistoquímica

IL-1/IL-1R: Interleucina 1

ILE: Intervalo libre de enfermedad

ILMD: Intervalo libre de metástasis a distancia

IMC: Índice de masa corporal

Ki 67: Marcador de proliferación Ki 67

MDM2: Murine double minute 2

mRNA: RNA mensajero

miRNA: Molécula silenciadora de RNA de pequeño tamaño, también microRNA

MRM: Mastectomía radical modificada

N: Número de pacientes

PAM50: Plataforma de investigación basada en PAM50

p53: celular tumor antigen p53, tumor suppressor gene

PALB2: Partner and localizar of BRCA2

PDGF: Platelet-derived growth factor receptor

PI3K/Akt: Fosfatidil inositol 3 cinasa.

PTEN: Homólogo de la fosfatasa y tensina

RAD17: Cell cycle checkpoint protein RAD17

RAD51C: Parálogo C de RAD51

RANK-ligando: Receptor activador del factor nuclear K B

RBI: Proteína del retinoblastoma

RCP: Respuesta completa patológica

RE: Receptor de estrógenos

RH: Receptores hormonales

RNA: Ácido Ribonucleico

RP: Receptor de progesterona

RR: Riesgo de recurrencia

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa mediante transcryptasa inversa

SG: Supervivencia global

SKTII: Gen serine/threonine kinase II

SLP: Supervivencia libre de progresión

VA: Vaciamiento axilar

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

IX. ANEXOS

PUBLICACIONES Y PRESENTACIONES A CONGRESOS

- Baena Cañada JM, **GÁMEZ CASADO S**, Rodríguez Pérez L, Quílez Cutillas A, Cortés Carmona C, Rosado Varela P, Estalella Mendoza S, Ramírez Daffós P, Benítez Rodríguez E. Evaluation of non-genomic, clinical risk and survival results in endocrine-sensitive, HER-2 negative, lymph node negative breast cancer. *Med Clin (Barc)*. 2018 Dec 21;151(12):469-475. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2018.01.020. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501438.
- Baena-Cañada JM, **GÁMEZ-CASADO S**, Rodríguez-Pérez L, Bandera-López C, Mesas-Ruiz A, Campini-Bermejo A, Bernal-Gómez M, Zalabardo-Aguilar M, Calvete-Candenas J, Martínez-Bernal G, Quílez-Cutillas A, Atienza-Cuevas L, García-Rojo M, Benítez-Rodríguez E, Pajares-Hachero B, Bermejo-Pérez MJ. Clinicopathological characteristics and survival results of patients with ultralow risk breast cancer. *Med Clin (Barc)*. 2022 Oct 28;159(8):351-358. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.11.008. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35181168.
- Baena-Cañada JM, **GÁMEZ-CASADO S**, Rodríguez-Pérez L, Bandera-López C, Mesas-Ruiz A, Campini-Bermejo A, Bernal-Gómez M, Zalabardo-Aguilar M, Calvete-Candenas J, Martínez-Bernal G, Quílez-Cutillas A, Atienza-Cuevas L, García-Rojo M, Benítez-Rodríguez E, Pajares-Hachero B, Bermejo-Pérez MJ. Clinicopathological characteristics and survival results of patients with ultralow risk breast cancer. *Med Clin (Barc)*. 2022 Oct 28;159(8):351-358. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.11.008. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35181168.
- **GÁMEZ CASADO SALVADOR**, Bernal Gómez M, Campini Bermejo A, Rodríguez Pérez L, Quílez Cutillas A, Calvete Candenas J, Martínez Bernal G, González Guerrero M, Benítez Rodríguez E, Baena Cañada JM. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DE RIESGO ULTRA-BAJO (PROBABLE SOBREDIAGNÓSTICO). Presentado como comunicación oral en el congreso nacional de oncología médica de 2019 celebrado en la ciudad de Pamplona.



UCA

Universidad
de Cádiz