

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA SAN VICENTE
MÁRTIR**

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA



**CÁNCER DE INTERVALO FRENTE AL CÁNCER DE
MAMA DETECTADO EN SCREENIG:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS,
ANATOMOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN.**

TRABAJO FIN DE GRADO.

PRESENTADO POR:

GEMA MARÍA NIETO ROMERO DE ÁVILA.

TUTOR/A:

VÍCTOR MORENO BALLESTER



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Este trabajo es el resultado de lo que hasta a día de hoy ha sido mi sueño, mi razón de esfuerzo y perseverancia, el motivo que quiero darle a todo aquel que confió en mi para estar orgulloso y la prueba de que puedes lograr todo lo que te propongas (esforzándote, claro). No puedo evitar acordarme de momentos duros, difíciles y que me han hecho dudar si aquel año de segundo de bachillerato tomé una buena decisión o me equivoqué. Pero frente a ello está la gente, momentos, anécdotas, profesores y asignaturas que poco a poco me han convertido en la persona que soy ahora y me han hecho amar aún más la medicina.

Por eso hoy no lo puedo tener más claro, resultó ser la mejor decisión de mi vida.

Se me vienen a la mente muchas personas que han estado conmigo durante este camino, por ello me gustaría dedicarles unas palabras de agradecimiento.

Comenzar por ti Víctor, mejor tutor y persona que podría haber imaginado. Por confiar en mi para este arduo trabajo, por tu paciencia, tu ayuda, por estar día tras día y dedicarme a mi y a mi trabajo tu preciado tiempo y conocimientos. Sin ti esto no habría sido posible. GRACIAS. Y gracias al doctor Beltrán, por darme la oportunidad de realizar este trabajo con su buen amigo Víctor y confiar en nosotros.

A mis padres, pues sin ellos hoy no estaría aquí. Por permitirme crecer como persona, apoyarme siempre fuese cual fuese el motivo, llorar y reír conmigo y conseguir cumplir mi sueño, y en parte el suyo. Pero sobre todo por estar siempre a mi lado y disfrutar de este momento juntos.

A mi hermano Fran, por ser el ánimo en mis días tristes, la risa en los momentos duros y la luz en mi oscuridad. Pero ante todo por ser la persona que más ha creído en mi desde que me alcanza la memoria.

A mis abuelos y familia, por confiar y creer en mi, por sus llamadas de ánimos y los reencuentros cada vez que vuelvo a casa. Sois lo mejor que tengo.

A Laura, mi hermana desde el día que la conocí. Gracias por acompañarme en estos seis años, por ser mi hombro donde llorar y dejarme ser el tuyo. Por el último examen de cada cuatrimestre. Por todos y cada uno de los momentos que me has regalado.

A Blanca y María, porque aunque habéis llegado tarde no me imagino a mejores personas con quien haber compartido este año de emociones y sorpresas.

Gracias a Nerea, M^a del Mar, Marina, Patricia, Inés, Marta, Sandra, Belén, Luis, Carlos, Josmi y Chema. A todos y cada uno de vosotros por haber compartido mis mejores momentos en Valencia, en la UCV y recorriendo España y el mundo. Me llevo lo mejor de cada uno.

Gracias a todos los que habéis hecho que hoy sea la persona que soy y que me habéis aportado momentos que me marcarán por siempre. Gracias a mis niñas y niños de La



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Solana, a mis galileos, a Roma y lo q me llevé de allí, y a todas las personas que me he encontrado y me han hecho pasar estos seis años tan deprisa que terminar este trabajo me producen tanto orgullo y felicidad como tristeza de esta etapa tan sumamente maravillosa que he podido vivir. Por todo esto y mucho más, GRACIAS.



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



RESUMEN

El cáncer de mama supone una enfermedad con relevante importancia a nivel mundial. Existen programas de detección precoz para este cáncer debido a su prevalencia, basados en la realización de una mamografía, en un intervalo de tiempo normalmente de dos años, a mujeres con edades comprendidas entre 50-69 años. Cuando el CM se diagnostica tras haber realizado una prueba de cribado con resultado negativo, y antes de volver a realizar la siguiente, se conoce como cáncer de intervalo. Estos CI son frecuentes en nuestro medio, por ello se decide realizar una revisión bibliográfica comparando las diferencias entre los CI y los detectados en screening, buscando cómo mejorar los programas de detección para que sean más efectivos y disminuya la tasa de CI. Trabajamos con un total de 34 artículos de las bases de datos Pubmed, EBSCO, Elsevier y SCIELO, que cumplen los criterios de inclusión. Se ha realizado un análisis sobre sus contenidos, extrayendo los resultados más relevantes para nuestro objetivo. Los resultados muestran cómo los CI poseen características más agresivas y de peor pronóstico y riesgo de muerte que los CS. Hemos expuesto el prototipo de mujer para desarrollar CI. Hemos visto la importancia de la densidad mamaria para el desarrollo de CI, llegando a la conclusión de que la ayuda de la ecografía en las mujeres que presentan dicho prototipo podría ayudar a detectar el tumor en el caso de que ya existiese en la visita de cribado y que no se vería solo con la mamografía.

Palabras clave: “cáncer de intervalo”, “cáncer detectado en cribado”, “mamografía de cribado”, “características del cribado”.



ABSTRACT

Breast cancer is a disease with relevant importance worldwide. Due to its prevalence, there are early detection programs for this cancer, based on performing a mammography to women aged between 50-69 years at a two-year interval of time. When BC is diagnosed, after having performed a screening test with a negative result, and before performing the next one, is known as interval cancer. These ICs are frequent in our environment, for this reason, literature reviews comparing the differences between ICs and those detected in screening are carried out, looking for ways to improve screening programs, making them more effective and reducing the rate of ICs. A total of 34 articles from the Pubmed, EBSCO, Elsevier and SCIELO databases that meet the inclusion criteria have been used. An analysis of their contents has been performed, extracting the most relevant results for our objective. The results show that ICs have more aggressive characteristics and worse prognosis and risk of death than SCs. The prototype of women to develop IC has been exposed. It has been clearly seen the importance of breast density for the development of IC, concluding that the use of ultrasound in women who present this prototype could help detect the tumor in case it already existed in the screening visit and it would not be seen only with mammography.

Key words: “breast interval cancer”, “screening breast cancer”, “cancer screening test”
“screening characteristics”



ÍNDICE

LISTADO DE TABLAS	iii
LISTADO DE FIGURAS	iv
LISTADO DE ABREVIATURAS	v
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Epidemiología	1
1.2 Recuerdo anatómico	3
1.3 Tipos de cáncer de mama	11
1.3.1 Características genéticas y fenotipos	13
1.3.2 Características genéticas y fenotipos	15
1.3.3 Características clínico-patológicas	17
1.3.4 Características radiológicas	17
1.4 Prevención	19
1.4.1 Prevención primaria	20
1.4.2 Prevención secundaria. Técnicas diagnósticas. Mamografía, ecografía y resonancia magnética	21
1.5 Programas de detección	24
1.6 Sobrediagnóstico	25
1.7 Procedimientos diagnósticos	26
1.8 Procedimientos terapéuticos	28
1.9 Pronóstico y evolución	32
1.10 Justificación	33
2.- HIPÓTESIS Y OBEJTIVOS	34
2.1 Hipótesis	34
2.2 Objetivos	34
3. MATERIAL Y MÉTODOS	35
3.1 Diseño del estudio	35
3.2 Pregunta PICO	35
3.3 Estrategia de búsqueda	36
3.4 Diagrama de flujo	37



3.5 Criterios de selección.	38
3.6 Extracción de los datos.	39
3.7 Evaluación de la calidad de los estudios.	39
4. RESULTADOS.	41
4.1 Tabla de resultados	41
4.2 Incidencia del cáncer de mama diagnosticado en screening y el cáncer de intervalo. ...	67
4.3 Fenotipos del cáncer de mama diagnosticado en screening y el cáncer de intervalo.	68
4.4 Diferencias anatomopatológicas.	70
4.5 Características radiológicas.	71
4.6 Pronóstico del cáncer de mama diagnosticado en screening y el cáncer de intervalo.	73
4.7 Tratamiento y supervivencia del cáncer de mama diagnosticado en screenign y el cáncer de intervalo.	75
5. DISCUSIÓN.	77
6. CONCLUSIONES.	83
7. ANEXOS	84
7.1 ANEXO I.	84
8. BIBLIOGRAFÍA.	87



LISTADO DE TABLAS

- Tabla 1: Datos de incidencia de cáncer de mama de 2001-2006
- Tabla 2: Categorías de los cánceres de intervalo y sus características
- Tabla 3: Receptores de cada subtipo de cáncer de intervalo
- Tabla 4: relación del grado histológico con la supervivencia a 5 años
- Tabla 5: clasificación BIRADS
- Tabla 6: Tratamientos quimioterápicos disponibles
- Tabla 7: Parámetros de Scarff-Bloom-Richardson modificados
- Tabla 8: última estadificación TNM para cáncer de mama. 2017



LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1: Planos con anatomía de la mama
- Figura 2: Partes anatómicas de la mama
- Figura 3: Unidad lobulillar ductal terminal
- Figura 4: Evolución de la mama
- Figura 5: Cuadrantes de la mama
- Figura 6: Anatomía de la mama femenina
- Figura 7: Sistema de drenaje de la mama
- Figura 8: Diagrama de flujo
- Figura 9: Escala de evidencia OXFORD



LISTADO DE ABREVIATURAS

- CM: Cáncer de Mama
- CI: Cáncer de Intervalo
- CS: Cáncer detectado en Screening.
- SV: Supervivencia
- ULDT: Unidad Lobulillar Ductal Terminal.
- PDPCM: Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama.
- RM: Resonancia Magnética
- RE: Receptor de Estrógenos
- RP: Receptor de Progesterona.
- TN: Triple Negativo
- MM: Multifocalidad y Multicentralidad
- EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
- IMC: Índice de Masa Corporal
- TSH: Terapia Hormonal Sustitutivo
- VN: Verdadero Negativo
- FN: Falso Negativo
- CO: Cáncer Oculto
- VPP: Valor Predictivo Positivo
- PICO: Paciente, Intervención, Comparación, Resultados/Outcome
- QM: Quimioterapia
- RT: Radioterapia



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Epidemiología

El cáncer de mama es un problema de salud pública, siendo importante conocer su incidencia y prevalencia.

La incidencia del cáncer de mama en España, en el año 2020, ha sido de 32.953 casos diagnosticados. A nivel mundial, en el año 2018, la incidencia total fue de 2.088.849 diagnósticos de cáncer de mama, lo que supone un 11.6% del total de cáncer mundial.

En lo que respecta a la prevalencia a cinco años en España, fue calculada por última vez en el año 2018 con un total de 129.928 casos de cáncer de mama, lo que corresponde a un 16.8% del total de cáncer. Solo teniendo en cuenta al sexo femenino supone un 36.2% del total de cáncer.

Los datos sobre la mortalidad sitúan al cáncer de mama en un lugar importante con un 6.6% del total de muertes por cáncer a nivel mundial. El 2018 supuso 626.679 muertes producidas por la enfermedad.

En España, también en 2018, se contabilizaron 6.621 muertes por cáncer de mama, de las cuales 87 pertenecieron a hombres y 6534 a mujeres.

En España, la supervivencia (SV) observada es de 78.4%, mientras que la SV neta es de 85.5%. La SV se ha duplicado en los últimos 40 años, y, se prevé que, aunque va a ser un proceso lento, seguirá aumentando en los próximos años (1).

Que la mortalidad haya descendido se debe en gran parte a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, pero aun así el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de cáncer en mujeres en España.

La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, aunque un 10% se da en mujeres menores de 40.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Así la reducción de la mortalidad por cáncer de mama es del 20-30% en el grupo de mujeres de 50 a 69 años. De 70 en adelante es limitada, y en el grupo de 40-49 aún existen dudas sobre la eficacia.

1 de cada 8 mujeres españolas tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida.

Destaca que la incidencia es mayor en el cáncer de mama diagnosticado en screening en comparación con el cáncer diagnosticado en intervalo.

En el estudio de Niraula S et al (2), se diagnosticaron en un período de 6 años un total de 1687 cánceres de mama, de todos ellos 705 fueron detectados a través del cribado y 206 en los intervalos de estas pruebas. 275 fueron no compatibles porque se les diagnosticó cáncer de mama invasivo más de dos años después de su última mamografía y no entraron dentro de ninguno de los grupos. Unos 501 se detectaron fuera del programa de cribado. Y finalmente 225 murieron.

Otro estudio de Carbonaro LA et al (3), mostró como en el periodo de 2001-2006 se diagnosticaron un total de 145 cánceres de intervalo frente a 475 mediante cribado. De esos 145, el 95% fueron diagnosticados tras un estudio negativo en el cribado realizado con anterioridad. Solo un 5% fue diagnosticado tras un falso negativo en el screening. Tras ello se revisaron 130, de los cuales 71 fueron adjudicados como cánceres de intervalo verdadero, 31 como cánceres con signos mínimos y 28 de ellos como cánceres ocultos.



Tabla 1: Datos incidencia del cáncer de mama de 2001-2006. Tomada de (3)

AÑOS	CÁNCER DE INTERVALO (CI)	NÚMERO DE REVISIONES DE CRIBADO	INCIDENCIA ABSOLUTA DE CI POR 10000 REVISIONES
2001	12	7897	15 (10-30)
2002	26	13557	19 (10-30)
2003	28	14629	19 (10-30)
2004	26	15101	17 (10-30)
2005	27	17269	16 (10-30)
2006	26	17823	15 (10-30)
2001-2006	145	86276	17 (10-30)

1.2 Recuerdo anatómico.

La mama se encuentra situada en la parte anterior del tórax. Se extiende desde la 2ª hasta la 6ª costilla, siendo su límite medial el esternón y lateral la línea media axilar. Se superpone principalmente al musculo pectoral mayor, aunque también contacta con el serrato anterior y el oblicuo abdominal. La parte de la mama que se extiende en oblicuo hacia la axila se conoce como la cola axilar o de Spence.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

La mama está formada fundamentalmente por piel, tejido adiposo y glandular. Posee dos fascias, una superficial y otra profunda. La superficial es donde se encuentra el tejido mamario adherido a la piel por los ligamentos suspensorios o de Cooper.

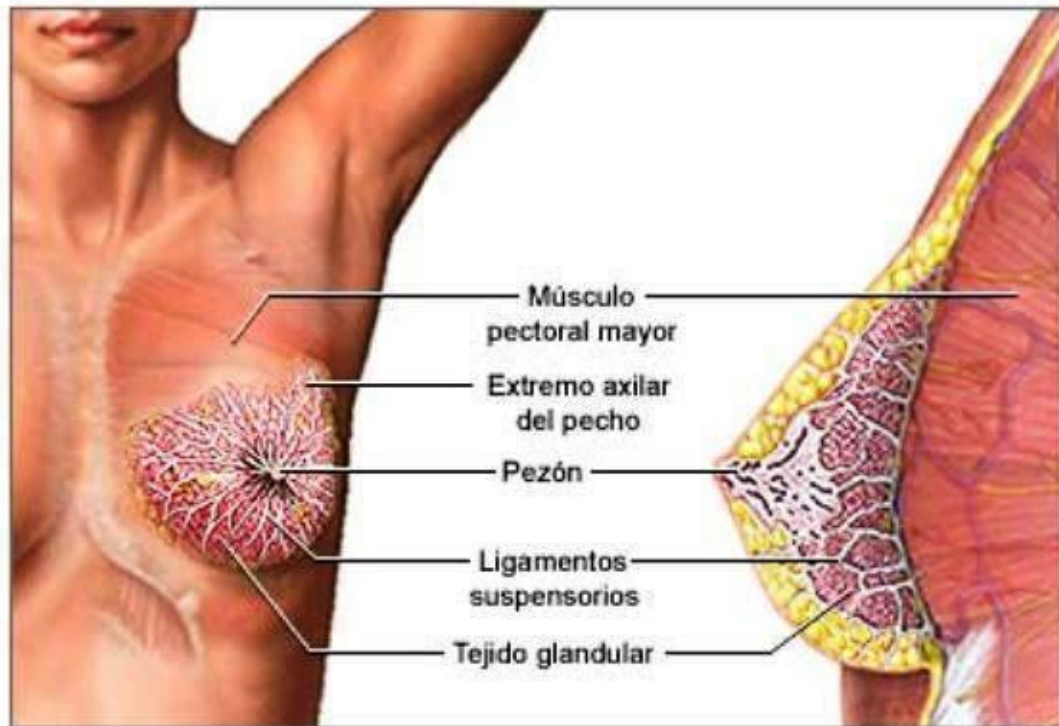


Figura 1: Planos con anatomía de la mama.

La glándula está formada por 15-20 lóbulos, formados cada uno por 20-40 lobulillos. Estos lobulillos desembocan en un total de 10-12 conductos galactóforos, que confluyen en el seno galactóforo, y este desemboca en el pezón. Entre los lobulillos podemos encontrar tejido adiposo, del cual va a depender el volumen de las mamas dependiendo del individuo.

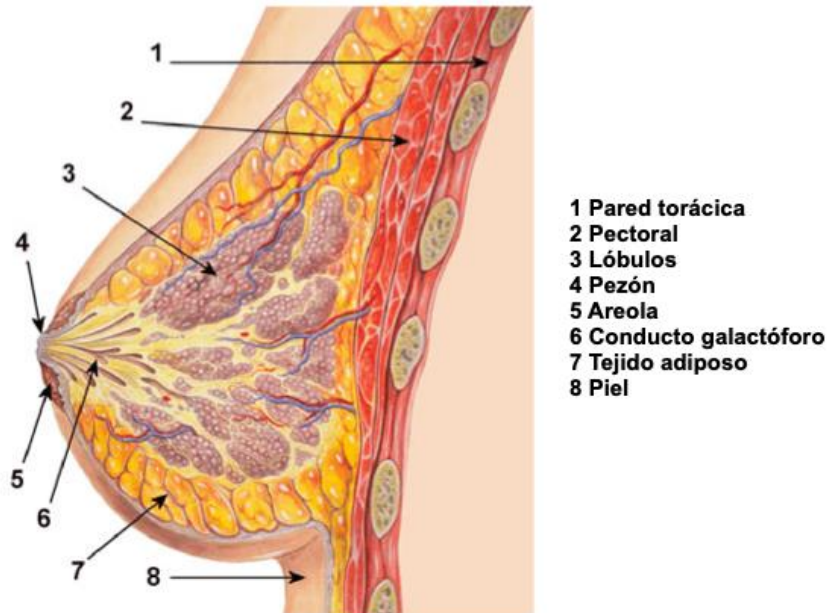


Figura 2. Partes anatómicas de la mama

El lobulillo constituye la unidad funcional básica de la mama, también conocida como la unidad lobulillar ductal terminal (ULDT). Esta unidad consiste en 10-100 acinos que drenan al ducto terminal o lobulillo. Estos lobulillos drenan en ductos de mayor tamaño hasta que finalmente desembocan en el conducto principal del lóbulo o conducto galactóforo, que termina drenando al pezón.

Merece la pena destacar esta ULDT porque en ella se originarán la mayoría de los cánceres invasivos.

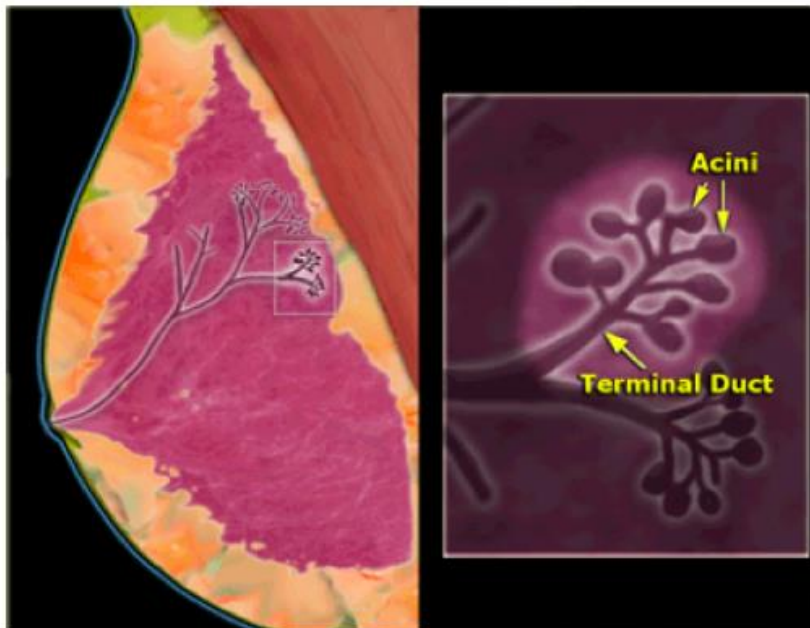


Figura 3: Unidad lobulillar ductal terminal.

La composición de la mama no siempre es la misma, pues esta varía con la edad. La mama comienza a madurar en la pubertad. El tejido glandular llega a ser más abundante durante la edad reproductiva, y aún más durante el embarazo y lactancia. En cuanto al tejido graso, crece proporcionalmente con el tiempo.

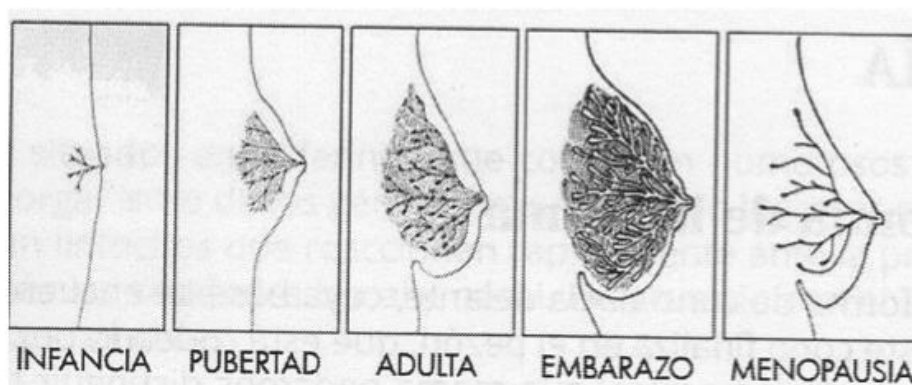


Figura 4: Evolución de la mama.



La mama la podemos dividir en 4 cuadrantes:

- Cuadrante superior externo.
- Cuadrante inferior externo.
- Cuadrante superior interno.
- Cuadrante inferior interno.

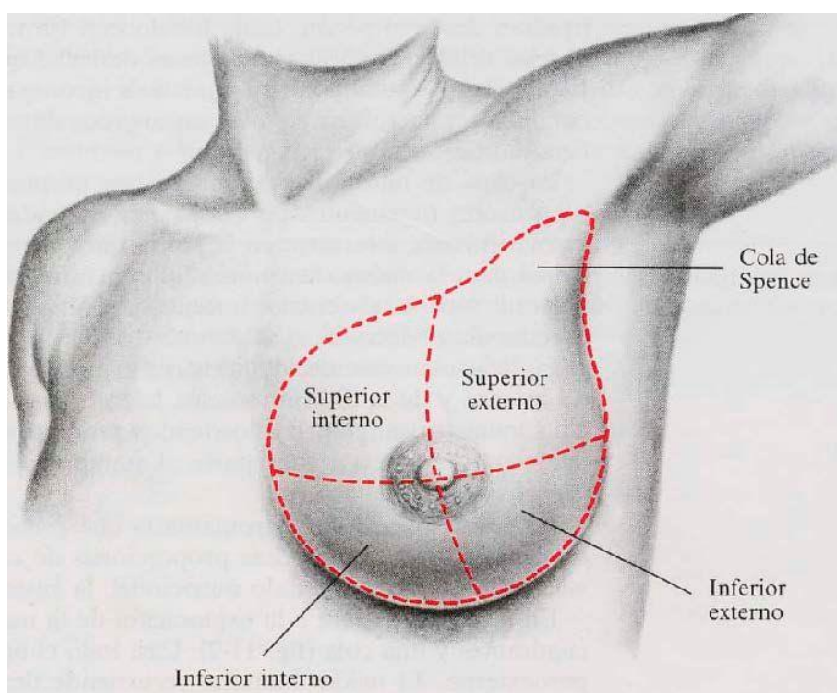


Figura 5: Cuadrantes de la mama.

En el cuadrante superior externo es donde se encuentra la mayor cantidad de volumen mamario, por lo que este cuadrante es la localización más común de los tumores mamarios.

El complejo areola-pezón está formado por el pezón, que se ubica a la altura del cuarto espacio intercostal en mamas no ptósicas, y por una areola circular pigmentada que lo rodea. Es en el momento de la pubertad cuando el pezón se eleva y la areola se vuelve más oscura.

En la areola podemos encontrar tanto glándulas sebáceas como glándulas sudoríparas. Destacan los tubérculos de Morgagni, que toman importancia durante el embarazo, donde



pasan a llamarse glándulas de Montgomery que son elevaciones formadas por las aperturas de las glándulas en la periferia de la areola.

Esta zona de la mama es rica en inervación sensorial, lo que tiene gran importancia en el momento de la lactancia, ya que la estimulación por parte del lactante estimula la producción de la leche.

Su vascularización depende fundamentalmente de vasos perforantes procedentes de la arteria y venas mamarias internas, situadas medialmente. También recibe vascularización de los vasos torácicos laterales, que vienen de la arteria axilar y algunas arterias intercostales y toracoacromiales.

Tiene especial importancia el sistema de linfáticos, que forman el plexo linfático subareolar y que drena el líquido intersticial. Desde este plexo se drenan a los ganglios linfáticos. Mas del 75% drena a través de los 20-30 ganglios axilares que hay en esta zona. Saber reconocer los diferentes grupos ganglionares tiene especial importancia a la hora de una cirugía de mama. La parte medial de la mama drena a los vasos linfáticos que acompañan a las ramas perforantes. Los vasos linfáticos más superficiales pueden comunicar ambas mamas e incluso a la pared anteroabdominal

También puede haber drenaje a través de vasos supraclaviculares. Este drenaje posee especial importancia porque su afectación es indicio de enfermedad tumoral avanzada. Hay que destacar que los tumores malignos diseminan a través de los vasos linfáticos.

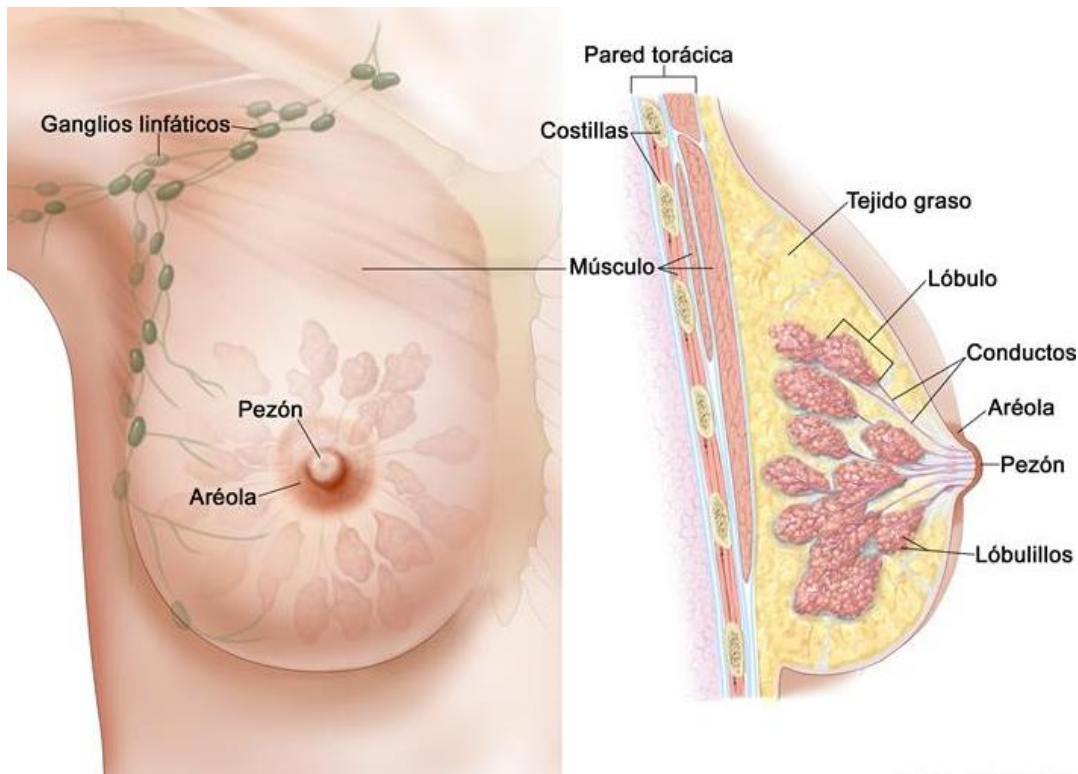


Figura 6: Anatomía de la mama femenina.

De manera que el drenaje de la mama se clasifica en:

- Parte axilar, que dividido por el pectoral menor se clasifica en:
 - Nivel I. Aquellos situados laterales al pectoral menor y mediales al musculo dorsal ancho. Comprenden el 60% de los ganglios axilares.
 - Nivel II. Centrales. Debajo de la vena axilar y detrás del pectoral menor. Reciben linfa del nivel I y de ganglios apicales/infraclaviculares.
 - Nivel III. Apicales o infraclaviculares. Son los situados entre el borde medial del pectoral menor y el borde inferior de la primera costilla. Reciben linfa del nivel II y drenan al tronco linfático subclavio y ganglios supraclaviculares.
- Parte extra axilar o cadena mamaria interna.

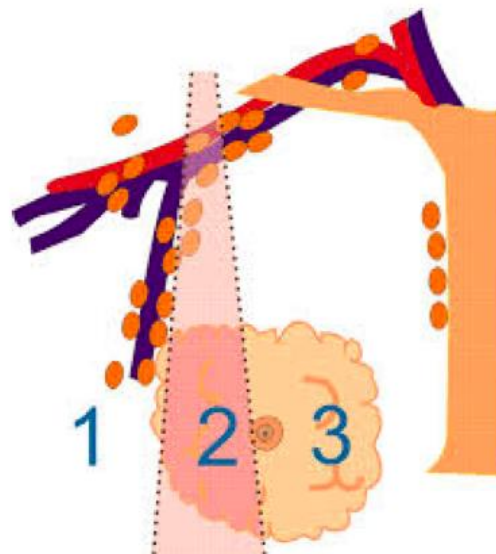


Figura 7: Sistema de drenaje de la mama.



1.3 Tipos de cáncer de mama

El cáncer de intervalo (CI) se define como aquel cáncer de mama que es diagnosticado a una mujer tras haberle realizado con anterioridad una prueba de cribado con resultado negativo para malignidad. Este diagnóstico se debe hacer antes de que se vuelva a realizar la siguiente prueba de cribado que le correspondería dentro del programa de screening.

Por el contrario, si durante las pruebas de cribado se detecta el tumor primario a una mujer, este se catalogaría como cáncer de mama descubierto en screening (CS). Este cribado reduce la mortalidad de cáncer de mama en un 35%. Sin embargo, entre un 20 y un 30% de los cánceres de mama no son detectados a través del screening y son diagnosticados en el intervalo de estos (4).

No todo depende del protocolo de screening para detectar un cáncer de mama, sino que también se atribuye a diferentes factores, desde técnicos (interpretación por el radiólogo o la propia técnica en sí), específicos de cada paciente (edad, densidad mamaria, comorbilidades...), y biológicos (tipos de tumores más agresivos...).

Por ello, se puede hacer una clasificación del cáncer de mama en referencia al momento de diagnóstico:

- Cáncer de mama detectado mediante las pruebas de cribado.
- Cáncer de mama detectado en una paciente que por propia voluntad no ha participado en el cribado.
- Cáncer de mama en una mujer que no ha sido invitada al programa de cribado.
- Cáncer de mama de intervalo. Tanto en una mujer que aun entra dentro del cribado (entre dos pruebas); como una mujer que ya no entra dentro del cribado (ya fuera del screening por edad).

Por otra parte, también podemos hacer una clasificación dependiendo del tipo de cáncer de intervalo que se considere:

- Cáncer de intervalo radiológicamente oculto.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

- Cáncer de intervalo verdadero, que en el cribado aun no era visible.
- Cáncer de intervalo con signos mínimos, que en el cribado presentaba alteraciones no consideradas malignas.
- Cáncer de intervalo falso negativo (ya era visible en la prueba de cribado).
- Cáncer de intervalo inclasificable, del cual no se dispone de una mamografía ni de cribado ni de diagnóstico, con lo cual no es posible clasificarla en ninguno de los grupos anteriores (5).

Tabla 2: Categorías de los CI y sus características. Tomada de (5).

CATEGORÍAS	SUBTIPOS	MAMOGRAFÍA DE CRIBADO	MAMOGRAFÍA DE DIAGNÓSTICO
Intervalo verdadero		Negativo	Positivo
Signos mínimos		Signos mínimos	Signos mínimos o positivo
Falso negativo	Error interpretación	Positivo	Positivo
	Error técnico	Negativo (por motivos técnicos)	Positivo
Inclasificable		Cualquiera	No disponible
Oculto		Negativo	Negativo.



1.3.1 Características genéticas y fenotipos.

El cáncer de intervalo (CI) es frecuente en nuestro medio. Más del 90% de los CI son esporádicos, y tan solo entre el 10 y 15% poseen un carácter hereditario, siendo lo más común mutaciones asociadas con los genes BRCA 1 y 2 y TP53 (6).

Los factores hereditarios aumentan el riesgo de padecer un cáncer de mama, sobre todo si se tienen antecedentes de familiar de primer grado y si este lo padeció antes de la menopausia. De los cánceres de mama hereditarios, hasta el 50% se deben a mutaciones en el gen BRCA1 y el 40% en el BRCA2, localizados en los cromosomas 17q21 y en el 13q12-q13 respectivamente. Debido a la presencia de estas mutaciones germinales en dichos genes, suponen una condición que aumenta la probabilidad de desarrollar no solo cáncer de mama, sino también de ovario, y de otros tipos de cáncer como páncreas y próstata (7).

También existen otros síndromes hereditarios de cáncer de mama que se desarrollan a partir de otras mutaciones de genes como el TP53 o CHEK2, que corresponde al síndrome de Li-Fraumeni. El gen ATM puede generar ataxia telangiectasia. El gen PTEN causa la enfermedad de Cowden. El gen STK11 produce el síndrome de Peutz-Jeghers. Y el gen NBS1 provoca el síndrome de Nijmegen breakage (8).

A su vez, los tumores de mama poseen diferentes perfiles biológicos conocidos como fenotipos. Cuando hablamos de los diferentes fenotipos nos estamos refiriendo a los diferentes subgrupos de tumores que expresan unos marcadores inmunohistoquímicos particulares. Estos fenotipos son:

- **Fenotipo Luminal A/B**

Este subtipo de cáncer se caracteriza por una alta expresión positiva de receptores estrogénicos, lo que le proporciona una gran respuesta al tratamiento con hormonoterapia. Además, este subgrupo engloba un mejor pronóstico.



- En el caso de Luminal A: ER+/HER2- o PR+/HER2-.
- En el caso de Luminal B: ER+/HER2+ o PR+/HER2+.

- **Fenotipo HER-2 +**

En este caso, el tumor presenta el genotipo negativo para los receptores de estrógenos. Además, agrupa una sobreexpresión de genes que lo relacionan con una mayor agresividad biológica, y por ello este subtipo se asocia a un peor pronóstico. En lo que respecta a la respuesta al tratamiento, presenta resistencia relativa a algunos agentes quimioterápicos como son el tamoxifeno, metotrexate, fluoruracilo y ciclofosfamida. Pero cabe destacar que sí que responde al tratamiento con Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti HER-2.

- **Triple negativo (TN) o “Basal like”**

Su propio nombre indica que presenta negatividad para los receptores de estrógenos (RE), los receptores progesteánicos (RP) y los receptores HER-2. La mitad de los tumores que presentan este fenotipo poseen una sobreexpresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico conocido como (EGFR). Estos tumores asocian hallazgos histopatológicos de muy mal pronóstico (alto grado histológico, alto índice mitótico y pleomorfismos). Por el contrario, tienen una alta tasa de respuesta a los tratamientos quimioterápicos. Aun con ello, no se puede afirmar que exista una asociación clara entre el fenotipo inmunohistoquímico de triple negativo y el genético “Basal like” (6).

Por medio de la inmunohistoquímica, se puede determinar si las células cancerosas poseen los receptores hormonales ER o PR o el receptor HER-2 en su superficie. Gracias a esta técnica el radiólogo se orienta hacia el tratamiento óptimo para cada tipo de tumor (9).



Tabla 3: Receptores de cada subtipo de CI

LUINAL A/B	RE(+), RP(+/-), HER-2(+/-) CK7, CK8, CK18
HER-2 LIKE	RE(-), RP(-), HER-2 (+)
BASAL LIKE (TRIPLE NEGATIVO)	RE(-), RP (-), HER-2 (-) CK5, CK6, CK14, CK 17 HER-1, Vimentina, p-caderina, aB cristalina, careolinas 1 y 2 y Ki67 alto
NORMAL O BREAST-LIKE	RE (-), RP(-) Y POR EXPRESAR UN GRAN NÚMERO DE GENES PROPIOS DEL EPITELIO MAMARIO NORMAL.

El fenotipo tumoral se identifica con la realización de un análisis inmunohistoquímico, aunque es cierto que, en algunos casos, los marcadores mamográficos podrían ser los propios marcadores fenotípicos, e incluso pueden informar sobre la probabilidad del tumor a diseminar tanto a distancia como localmente (10).

1.3.2 Características genéticas y fenotipos.

El grado histológico del tumor es una parte importante de cara a la evolución y al pronóstico. El sistema Scarff-Bloom-Richardson modificado, es el que se utiliza como factor pronóstico predictor de la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama, ya que se le ha relacionado con el riesgo de recurrencia de los tumores y con una mayor frecuencia de metástasis. En este sistema se tienen en cuenta los siguientes factores: formación de túbulos, pleomorfismos, grado de mitosis y grado nuclear. Cuanto más se parezca el tejido extraído de la mama al tejido normal, menor puntuación obtendrá para asignarle el grado. De manera



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

que esta clasificación se divide en tres grados distintos. Un alto grado histológico se relaciona con una mayor frecuencia de recurrencias y metástasis, además de una tasa de supervivencia menor junto con un periodo más corto de libre enfermedad.

En general la puntuación mínima es de 3 y la máxima de 9. Existen 3 parámetros, y a cada uno de ellos se le da una puntuación desde 1 a 3 dependiendo de las características. De forma que, un grado más bajo, indicará que el crecimiento del cáncer es lento y tiene menos probabilidad de diseminación. Por el contrario, un grado más alto querrá decir que el cáncer crece más rápidamente y que es muy probable que disemine.

- **Grado 1** o bien diferenciado (puntuación de 3 a 5). El tumor posee células de crecimiento lento y el tejido se asemeja al tejido normal mamario.
- **Grado 2** o moderadamente diferenciado, (puntuación de 6 o 7). Tanto la velocidad de crecimiento como el aspecto del tejido se sitúa entre los grados 1 y 3.
- **Grado 3** o pobremente diferenciado, (puntuación de 8 o 9). La velocidad de crecimiento es rápida y las células tumorales se ven muy diferentes al tejido normal (11).

Tabla 4: Relación del grado histológico con la supervivencia a 5 años. [internet]

GRADO	PUNTUACIÓN	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
Grado I (bien diferenciado)	3 a 5	86%
Grado II (moderadamente diferenciado)	6 a 7	70%
Grado III (pobremente diferenciado)	8 a 9	57%



1.3.3 Características clínico-patológicas.

Existen diferencias significativas en algunas variables clínico-patológicas entre los cánceres detectados por cribado y los de intervalo.

- Los Tumores invasivos Triple Negativo (TN) se presentan más frecuentemente en mamas poco densas. Y generalmente como calcificaciones.
- Los tumores HER2 son más comunes en mamas densas, y aparecen como masas unidas a más hallazgos radiológicos como calcificaciones.
- En el caso de los Luminal A y B se presentan en mamas con distorsión.
- Ciertos hallazgos radiológicos se asocian con lesiones preinvasivas. Son diferentes dependiendo del fenotipo del tumor invasivo. Los fenotipos TN y HER2+ tienen apariencias más agresivas también en el contexto de los programas de cribado poblacional (10).

1.3.4 Características radiológicas

El cáncer de mama puede aparecer, presentarse y progresar de diferentes formas. Por ello una detección y caracterización precoz del tipo de tumor nos ayudará en un futuro a garantizar el mejor tratamiento posible.

A la hora de detectar un cáncer de mama, la técnica principal es la mamografía. En ella es importante reconocer algunos hallazgos, como ciertos tipos de calcificaciones, nódulos con bordes espiculados o imprecisos y distorsiones de la arquitectura de la mama. Estos hallazgos sugieren malignidad en el tumor hallado. Incluso nos pueden orientar al pronóstico (12).

Para llegar al diagnóstico y a la clasificación del tipo de cáncer se siguen dos fases distintas:

Una primera fase en la que se revisa la mamografía de cribado, con el fin de objetivar si el cáncer es un verdadero negativo, si ya poseía alteraciones mínimas que no se clasificaron



como malignas, o si ya era una mamografía positiva con alteraciones que exigían pruebas adicionales.

Tras ello, en la segunda fase se revisa y analizan las mamografías de cribado y de diagnóstico, llegando a la conclusión según las alteraciones observadas. Estas pueden diferir o no de la primera conclusión que tomamos con la mamografía de cribado (5).

Según el grupo en el que los clasifiquemos, encontramos las siguientes alteraciones o características radiológicas:

- **Verdaderos Negativos:**

Aquellos en los que la última mamografía realizada era realmente negativa para cáncer.

- **Falsos Negativos**

Son aquellos en los que ya se podía observar la anomalía en la mamografía previa a la diagnóstica. Suponen entre el 10 y 30% de cáncer de intervalo.

- **Signos Mínimos**

Son aquellos cánceres que se desarrollan a partir de un hallazgo que no había sido catalogado como benigno o maligno. No se tiene una definición clara de lo que es un “signo mínimo” ya que es un término muy subjetivo. Ejemplos de lo que puede ser un signo mínimo es una masa, masa con microcalcificaciones, densidades asimétricas, distorsión de la arquitectura de la mama, densidades asimétricas con microcalcificaciones, o únicamente microcalcificaciones.

- **Cáncer oculto.**

Es aquel tipo de cáncer que no pudo ser visto en la mamografía previa (12).



1.4 Prevención.

El cáncer de mama (CM) se caracteriza por ser el cáncer más frecuente en el ámbito femenino. Supone hasta un 25% de los nuevos cánceres diagnosticados, o lo que es lo mismo, que una de cada ocho mujeres desarrollará un CM a lo largo de la vida. De ellos, solo de un 5 a un 10% son causados por factores genéticos, mientras que del 90 al 95% de los restantes son esporádicos.

Así pues, resulta imprescindible promover y mejorar la eficacia de los programas de prevención de la salud, tanto la prevención primaria como la secundaria, lo que supone modificar los factores de riesgo para evitar su aparición o para una temprana detección para que el tratamiento sea eficiente y rápido. Con todo esto, se persigue reducir la morbimortalidad y los costes económicos que suponen para la sanidad, ya que se encuentran en aumento con el incremento del CM (13).

El cáncer de intervalo se considera inevitable, por ello los programas de cribado pretenden como mínimo mantener la incidencia de este tipo de cáncer o disminuirlo (5).

Aun no se han comentado factores de riesgo, pero se conocen varios factores tanto genéticos como ambientales que aumentan el riesgo a desencadenar y desarrollar un CM. Los factores de riesgo genéticos conocidos son la edad y los antecedentes de CM en la familia, sobre todo si el allegado ha sido de primer grado. Además, el CM es muy común en mujeres que se encuentran en la transición menopáusica, a partir de los 50 años, por lo que el componente hormonal también toma importante relevancia.

Respecto a los factores de riesgo ambientales y estilo de vida destacan algunos como la radiación ionizante, terapia hormonal, edad del primer parto cada vez más avanzada, y todo lo referente al alcohol, dieta, obesidad y falta de actividad física (13).



1.4.1 Prevención primaria.

Se conoce como prevención primaria aquellos actos que nos llevan a eliminar o evitar en la medida de lo posible todos aquellos factores de riesgo o causas que se han identificado como capaces de conducir a la aparición de la enfermedad o que estén asociados con su desarrollo. También entran en este grupo aquellas acciones que buscan mejorar el sistema inmunológico de la población.

Algunas medidas de prevención primaria son:

- **Dieta.**

Según diferentes investigaciones, el impacto de la dieta tiene una importante conexión con el desarrollo de cáncer. Por ello, seguir una dieta saludable es una manera de prevenir el cáncer, ya que ayuda a mantener un IMC adecuado y un peso más apropiado.

- **Obesidad:**

Un consumo en exceso de alimentos con un alto contenido calórico lleva a un aumento de peso, y con el tiempo a la obesidad, la cual está relacionada con un mayor riesgo de cáncer. Destaca también la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina. Así pues, mantener un peso dentro de la normalidad, no solo reduce el riesgo a desarrollar cáncer de mama, sino que mejora el pronóstico y reduce la posibilidad de complicaciones durante el tratamiento.

- **Alcohol:**

Según la dosis de alcohol consumida en combinación con mecanismos biológicos existe más o menos riesgo de desarrollar cáncer de mama. Este consumo de alcohol afecta a nuestro organismo a través del impacto que causa a nivel de estrógenos, a nivel de los receptores de estrógenos y del desarrollo de subproductos del metabolismo de alcohol.

- **Actividad física.**

No solo tiene efecto positivo en lo que respecta a la salud mental de pacientes que padecen cáncer, sino que, dependiendo de la intensidad de la actividad, yendo de



moderada a más enérgica, se reduce el riesgo de padecer cáncer más o menos en un 10-25% si lo comparamos con mujeres con actividad sedentaria. El World Cancer Research Fund recomienda unos 30 minutos diarios de actividad física (13).

1.4.2 Prevención secundaria. Técnicas diagnósticas. Mamografía, ecografía y resonancia magnética.

La prevención secundaria, hace referencia a los programas de detección y diagnóstico precoz de los tumores en personas aparentemente sanas, para que con esta intervención temprana se modifique la historia natural de la enfermedad y el tratamiento precoz sea más efectivo. El objetivo principal es el de disminuir la morbilidad y mortalidad del cáncer gracias a un diagnóstico precoz.

Cuando hablamos de diagnóstico por imagen de la mama hay que destacar el sistema Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), que consiste en un sistema para la estandarización de los informes radiológicos de mamografías, ecografías y resonancias magnéticas. Gracias a él se clasifican los hallazgos utilizándose un idioma universal en el diagnóstico de la patología mamaria. Permite estandarizar y categorizar las lesiones halladas, asignar un grado de sospecha, y establecer que actitud tomar dependiendo del caso (14).

La interpretación del estudio radiológico conduce a una categoría BIRADS con su recomendación correspondiente:



Tabla 5: Clasificación sistema BIRADS

CATEGORÍA		MANEJO	PROBABILIDAD DE CÁNCER
BIRADS 0	Necesita imágenes adicionales o exámenes previos	Volver a citar para obtener imágenes adicionales y/o aguardar a exámenes previos	-
BIRADS 1	Negativo	Mamografía de screening rutinaria	0%
BIRADS 2	Benigno	Mamografía de screening rutinaria	0%
BIRADS 3	Probablemente benigno	Seguimiento de intervalo corto (6 meses) o continuo	>0% pero < o = 2%
BIRADS 4	Sospechoso de malignidad	Diagnostico por biopsia	4A. Baja sospecha de malignidad. (>2% pero <o= 10%) 4B. Sospecha moderada de malignidad. (>10% pero <o= 50%) 4C. Alta sospecha de malignidad (>50% pero <95).
BIRADS 5	Altamente sugestivo de malignidad	Diagnostico por biopsia	>o= 95%
BIRADS 6	Malignidad conocida por biopsia	Escisión quirúrgica cuando sea clínicamente apropiado.	-



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

En este punto de prevención toma especial importancia el cribado. Técnicas de diagnóstico precoz dirigidas a detectar la enfermedad en grupos de la población específicos que presentan mayor riesgo para padecer la enfermedad. En el caso del cáncer de mama esa técnica es la mamografía.

La **mamografía** constituye el método diagnóstico más aceptado para el diagnóstico precoz del cáncer de mama (CM). Y ha demostrado una reducción de la mortalidad debida a esta causa.

Constituye la prueba diagnóstica fundamental en la detección precoz de mujeres asintomáticas, y como guía para dirigir punciones o el marcaje prequirúrgico de lesiones tanto benignas como malignas. También es el método utilizado en el seguimiento del (CM)

Cabe destacar que su sensibilidad puede verse afectada por la densidad mamaria de la paciente pues en mamas con abundante tejido glandular disminuye su capacidad de detectar lesiones.

La **ecografía** complementa a la mamografía ya que tiene la capacidad de valorar la naturaleza sólida o quística de la lesión que se estudia. Pero no es capaz de diferenciar calcificaciones agrupadas. Además, es una técnica operador-dependiente. En ocasiones puede sustituirla, sobre todo en situaciones en las que la mama es muy densa y la mamografía no es capaz de detectar la lesión. Aun así, aunque es un método indispensable para la valoración de la patología mamaria, no se ha demostrado que disminuya la mortalidad cuando se utiliza como método de despistaje (14).

Por último, mencionar la **resonancia magnética**, la cual se introdujo en el despistaje del cáncer de mama hace unos 25 años (15).

Constituye una técnica con elevada sensibilidad, que no se ve afectada por la densidad mamaria; pero por el contrario posee una baja especificidad. Además de su alto coste y baja disponibilidad.

Para su realización es necesario el uso de gadolinio, un contraste endovenoso cuya captación por el tejido tumoral es muy intensa y precoz, lo que nos ayuda a diferenciarlo del tejido



mamario normal o sano. Así pues, resulta útil para detectar lesiones multifocales o multicéntricas, para evaluar el componente invasivo de las lesiones y así estadificar las lesiones antes de elegir el tratamiento óptimo. También resulta de utilidad en el seguimiento postratamiento en valoración de recidivas. Y sobre todo cuando existen discrepancias entre las lesiones que se hallan tanto mamográfica como ecográficamente, permitiendo un análisis más preciso. En el caso de las poblaciones que presentan alto riesgo de cáncer de mama, se recomienda una resonancia magnética anual desde los 25 a los 35 años, pero la susceptibilidad de estas mujeres a las radiaciones ionizantes hace necesario el uso de ultrasonidos u otras pruebas de imagen complementarias para su seguimiento (16).

1.5 Programas de detección.

El cribado o screening es un programa de prevención cuyo objetivo es la detección precoz de la enfermedad. En este caso el cáncer de mama (CM). La detección en estadios tempranos en los que es posible aplicar tratamientos curativos y menos agresivos consiguiendo una mejor calidad de vida para las mujeres que lo padecen

Los programas de cribado para el CM se basan principalmente en la realización de mamografías, lo que ha contribuido a disminuir la mortalidad entre un 20 y un 30% (17).

Esta disminución en la mortalidad es más importante en los grupos de edad que van de los 50 a los 65 años, y por el contrario, es menor en mujeres desde los 40 hasta los 49. Por este motivo existe controversia a la hora de realizar el cribado en mujeres con edades comprendidas entre 40 y 50, porque además de que la reducción de la mortalidad es menor, supone una elevada tasa de falsos positivos y de costes en las comunidades (18).

La detección de hallazgos llamativos en una mamografía se basa en 3 supuestos principales: el primero hace referencia a que lo más probable es que el CM crezca en linealidad anatómica, es decir, que aparezca en la mama y luego haga metástasis a diferentes órganos,



principalmente a través de los ganglios linfáticos. El segundo supuesto es que los CM, en su inmensa mayoría son sensibles a las mamografías. Y por último el tercer supuesto es que la frecuencia de los programas de cribado y pruebas de detección precoz son afines con la historia natural del CM, de manera que la mayoría de los cánceres, sobre todo que son más agresivos y/o tratables se detectan de manera precoz mediante las técnicas de detección del programa de cribado (2).

En España, El Programa de Prevención de Cáncer de Mama se inició en 1990 en Navarra. Actualmente, existe un programa de cribado para la detección del CM en todas las comunidades autónomas, con una cobertura superior al 90% del objetivo poblacional (19).

Las campañas de cribaje en las diferentes comunidades autónomas siguen los criterios que estableció la Comisión Europea. Así este programa de detección se caracteriza por la realización de una mamografía a toda mujer con edad comprendida entre los 50 y 69 años, aunque en comunidades como Navarra, Castilla la Mancha y Comunidad Valenciana se incluyen mujeres a partir de los 45, (la recomendación europea es de 50 a 69), con carácter bienal. La mamografía se realiza con dos proyecciones, la craneocaudal y medio-lateral oblicua. Para la lectura de la mamografía se utiliza el método BI-RADS (14).

1.6 Sobrediagnóstico.

Se define sobrediagnóstico como el diagnóstico precoz de un cáncer que nunca causará síntomas o la muerte durante la vida del paciente. De manera que este diagnóstico traerá consigo más consecuencias negativas que positivas. Llevará a tratamientos que realmente son innecesarios para el paciente, revisiones seriadas de por vida, además de los gastos económicos para la sanidad (20).



1.7 Procedimientos diagnósticos.

La mamografía como método de cribado y diagnóstico precoz de cáncer de mama, y el uso del sistema BI-RADS suponen una manera eficaz de llegar al diagnóstico y categorizar los hallazgos. Según la categoría BI-RADS, se optará por un seguimiento de la lesión, o por un estudio histológico más experimentado. Llegados a este punto toma especial importancia los procesos intervencionistas de biopsia percutánea (21).

- PUNCIÓN ASPIRACION CON AGUJA FINA (PAAF)

Para la realización de una PAAF, se utiliza como guía la ecografía, que ayuda a mejorar el rendimiento de la prueba. En este caso es irrelevante que la lesión sea palpable o no. Resulta una técnica simple, económica y cómoda para la paciente. Pero a su vez, también es la técnica que más resultados falsos negativos y positivos ofrece. Una vez que con la ecografía se comprueba la localización de la lesión, se introduce la aguja (normalmente de unos 20 o 25G) (21) unida a una jeringa para la obtención del material tumoral. Una vez se está dentro de la lesión se comienza a aspirar. Se realizan varias maniobras entrando y saliendo del tumor en distintos planos, siempre en aspiración para conseguir la mejor muestra posible. Se debe dejar de aspirar justo antes de extraer la aguja para evitar la contaminación por el trayecto de salida. Esta técnica se utiliza para la evacuación de quistes palpables, diferenciar lesiones solidas o quísticas, punción de adenopatías axilares y estudios citológicos de áreas palpables (22).

- BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG*)

La BAG es una prueba que permite realizar un diagnóstico histológico mucho más fiable de cualquier lesión palpable o no. Resulta una técnica de alto rendimiento, permitiendo el reconocimiento de la conformación de la lesión, siendo una técnica rápida, económica y segura. En este caso se necesita anestesia local, y la técnica de imagen utilizada como guía es principalmente la ecografía. En esta ocasión se utilizan sistemas automáticos o



semiautomáticos con agujas de corte Tru-cut, de un calibre de 18 a 14G, y con ellas se extraen de unas tres a cinco muestras de tejido (21).

La seguridad diagnóstica de esta técnica es mayor del 95%, aunque puede tener inconvenientes si la muestra resulta ser calcificación o microcalcificaciones. Esta técnica está indicada para las lesiones correspondientes a las categorías 4 y 5 de BI-RADS, también en el caso de la categoría 3 de BI-RADS si se prefiere al seguimiento radiológico. También se realiza esta técnica ante lesiones que se encuentran en localizaciones accesibles, así como adenopatías axilares por su precisión (22).

- **BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO. (BAV)**

Esta técnica apareció debido a los numerosos diagnósticos falsos negativos que se obtenían de la técnica BAG. Al igual que en las biopsias anteriores, también se necesita una técnica de imagen como guía, ya sea estereotáxica, ecográfica o RM. En esta técnica las agujas utilizadas tienen un calibre mayor, 8-14 G y están asistidas por aspiración, permitiendo la succión del tejido gracias a una bomba de vacío conectada al dispositivo. Además, se van efectuando cortes por medio de un bisturí giratorio interno de manera continua, obteniendo muestras de tejido de mejor calidad que las que se obtenían con la BAG (21).

Esta técnica se utiliza primordialmente en biopsias de microcalcificaciones por su mayor precisión, así como en la repetición de biopsias con resultado inadecuado de una BAG.

- **BIOPSIA ESCISIONAL PERCUTÁNEA (BEP*)**

Esta técnica permite obtener un único cilindro de tejido de gran tamaño mediante la utilización de cánulas de biopsia de diferentes tamaños, desde 5 a 20 mm (21).

Es una técnica más agresiva, necesita de un cirujano ya que es una técnica de cirugía menor, y por lo tanto supone mayor coste. Aunque se ha propuesto como técnica terapéutica en algunas lesiones, debido a sus limitaciones son preferibles las otras técnicas de biopsia (22).



- **BIOPSIA QUIRURGICA DIRIGIDA.**

Es la técnica más utilizada tradicionalmente para la biopsia de mama, y con frecuencia se realiza en lesiones no palpables. Para su realización se necesita colocar con la ayuda de la ecografía una guía metálica o arpón, carbón estable o un radiotrazador. Todos ellos nos sirven de guía y son visibles radiológicamente. Su colocación se comprueba con dos radiografías en diferentes proyecciones para que el abordaje resulte lo más correcto posible. Una vez se encuentra bien localizada la lesión, se procede a extraerla quirúrgicamente de la manera más eficaz y menos perjudicial posible. Esta técnica se utiliza en lesiones con sospecha de BI-RADS 4 y 5 o con intención terapéutica en lesiones malignas confirmadas con biopsia percutánea candidatas a cirugía conservadora (22).

1.8 Procedimientos terapéuticos.

A la hora de plantearse el tratamiento óptimo para cada tumor, es recomendable un tratamiento integral en el que se combinen las diferentes áreas de tratamiento, tanto cirugía, quimioterapia y radioterapia.

En el caso de que el tumor lo precise, antes de la cirugía se propondrá un tratamiento sistémico con quimioterapia o terapia hormonal con el fin de reducir o frenar el tumor antes de pasar a la parte quirúrgica. Este tratamiento se denomina neoadyuvante.

También puede darse la situación en la que después de la cirugía, con el fin de reducir el riesgo de recurrencia y eliminar cualquier célula cancerígena que haya podido quedar restante, se proponga una terapia adyuvante. Esta terapia puede consistir en radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal.

En el caso en que el tumor sea inoperable, se recurrirá a otras formas de tratamiento como son la quimioterapia o radioterapia para reducir el tamaño del tumor y mejorar la calidad de vida de la paciente tanto como sea posible (23).



Los principales tratamientos para el cáncer de mama son:

- **CIRUGÍA:**

Esta técnica consiste en la extirpación total del tumor, y si el tamaño lo permite, quitar también el tejido circundante considerado no maligno que rodea al tumor. Normalmente con un margen terapéutico. Dependiendo del tamaño del tumor, cuanto más pequeño sea, más opciones quirúrgicas tiene. Las dos técnicas principales son la tumorectomía, que consiste en la extirpación del tumor más el margen sano; y la mastectomía, que debido a la extensión del tumor, consiste en la extirpación de toda la mama. Posteriormente se procede a otra cirugía reconstructiva de mama si la paciente lo desea.

La cirugía también se utiliza para evaluar los ganglios linfáticos axilares del lado de la lesión, bien a través de una biopsia del ganglio centinela, o el vaciamiento de los ganglios linfáticos axilares. Dependiendo de las características del tumor.

En el caso de que el tumor sea invasivo, esta cirugía se complementa con sesiones de radioterapia (23).

- **RADIOTERAPIA.**

La radioterapia es el uso de rayos X o de otras partículas de alta potencia para destruir las células cancerígenas. El uso más frecuente es el de la radioterapia con haz externo. La radioterapia ayuda a reducir la recurrencia del cáncer de mama y también resulta beneficioso si hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos. Se puede aplicar radioterapia adyuvante (después de la cirugía) normalmente después de una tumorectomía; y también neoadyuvante (antes de la cirugía) con el fin de disminuir el tamaño del tumor para una extirpación más fácil (23).



- **QUIMIOTERAPIA**

Un plan de quimioterapia normalmente consiste en el uso combinado de fármacos para destruir células cancerígenas. Estos fármacos se administran en un número específico de ciclos en unos espacios temporales determinados. Se pueden administrar en pautas de una vez cada 1,2,3 o 4 semanas. Una dosis cada dos semanas es conocido como “dosis densa”. Pueden administrarse como método neoadyuvante para reducir el tamaño del tumor y facilitar la cirugía, además de reducir el riesgo de recurrencia. Existen muchos fármacos quimioterápicos, y a su vez muchas terapias combinadas, las cuales resultan ser más efectivas.

Hay que destacar los efectos secundarios que produce la quimioterapia como cansancio, náuseas, vómitos, riesgo de infección, pérdida de hambre, caída de cabello, menopausia temprana, diarrea. Estos efectos dependerán de la persona y de las dosis y series de medicación que se les aporta (23).



Tabla 6: Tratamientos quimioterápicos disponibles.

FARMACOS QUIMIOTERAPICOS	COMBINACIONES ADYUVANTES	TERAPIAS CONTRA RECEPTOR HER2
CAPECITABINA (XELODA)	AC (DOXORRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA)	AD-TH (DOXO, CICLOFOS, PACLITAXEL, TRASTUZUMAB)
CARBOPLATINO	EC (EPIRRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA)	AC-THP (DOXO, CICLOFOS, PACI, TRASTU, PERTUZUMAB)
CISPLATINO	AC O EC SEGUIDA DE (DOXORRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA+PACLITAXEL O DOCETAXEL)	TCHP (DOCETAXEL, CARBOPLATINA, TRASTU, PERTU)
CICLOFOSFAMIDA	CAF (CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA Y 5-FU)	TCH (DOCETAXEL CARBOPLATINA Y TRASTU)
DOCETAXEL	CEF (CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA Y 5-FU)	TH (PACLITAXEL Y TRASTUZUMAB.
DOXORRUBICINA	CMF (CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATO Y 5-FU)	
EPIRRUBICINA (ELLENCÉ)	TAC (DOCETAXEL DOXORRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA)	
ERIBULINA (HALAVEN)	TC (DOCETAXEL Y CICLOFOSFAMIDA)	
FLUOROURACILO (5-FU, EFUDEX)		
GEMCITABINA (GEMZAR)		
IXABEPILONA (IXEMPRA)		
METOTREXATO		
PACLITAXEL (TAXOL)		
VINORELBINA (NAVELBINE)		



1.9 Pronóstico y evolución.

Para orientar al pronóstico que presenta una paciente que padece cáncer de mama (CM), debemos basarnos en el estudio de todas las pruebas diagnósticas, de imagen, e histológicas que nos han llevado al diagnóstico y clasificación del cáncer que se estudia. Como ya se ha comentado, las pruebas de imagen ofrecen mucha información sobre el pronóstico y evolución que podrá tener la paciente. Desde el tamaño del tumor, afectación de ganglios o existencia de metástasis.

Respecto a las siguientes clasificaciones, es aconsejable utilizar la tabla TNM de CM (ANEXO I), la cual especifica y explica a la perfección los diferentes tipos de cáncer y diferenciación (11).

Por otra parte, la escala histológica de Scarff-Bloom-Richardson modificada se utiliza como factor pronóstico predictor de supervivencia de los pacientes que padecen CM. Está relacionada tanto con el riesgo de recurrencia que tiene el tumor como con la posibilidad y frecuencia de presentar metástasis.

Siguiendo los parámetros resumidos de la siguiente tabla, se asignan una serie de puntos atribuyendo el grado histológico que posee al tumor (11).



Tabla 7: Parámetros de Scarff-Bloom-Richardson modificados. Tomada de (11).

PARÁMETROS	PUNTOS
1. FORMACION DE TUBULOS	
Mayor o igual a 75%	1
10-75%	2
Menor de 10%	3
2. PLEOMORFISMO NUCLEAR	
Variación escasa en relación a núcleo normal	1
Variación moderada en relación a núcleo normal	2
Variación marcada en relación a núcleo normal	3
3. MITOSIS (40*)	
0-9 mitosis por 10 campos	1
10-19 mitosis por 10 campos	2
Más de 20 mitosis por 10 campos	3

- Grado I. Tumores bien diferenciados (3-5 puntos)
- Grado II. Moderadamente diferenciados (6-7 puntos)
- Grado III. Poco diferenciados (8-9 puntos) (11).

1.10 Justificación.

La justificación de este trabajo se basa en la importancia de la detección precoz de cánceres de intervalo, así como evitar en la medida de lo posible el sobrediagnóstico en los programas de cribado y sus complicaciones haciendo recomendaciones más específicas para el screening en grupos de riesgo.



2.- HIPÓTESIS Y OBEJTIVOS.

2.1 Hipótesis

La hipótesis de este trabajo es que existen diferencias epidemiológicas, anatomopatológicas, clínicas, radiológicas y pronósticas entre los cánceres de intervalo y los descubiertos en los programas de screening que nos pueden ayudar a diseñar estrategias de cribado personalizadas o más específicas para el diagnóstico precoz de estos tipos de tumores.

2.2 Objetivos.

- OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal es comparar las diferencias entre el cáncer de mama que se diagnostica en las pruebas realizadas de screening y aquel que se diagnostica en el periodo de intervalo entre estas pruebas. Con el fin de establecer las diferencias epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas, fenotípicas y radiológicas de ambos tipos de cáncer.

- OBJETIVO SECUNDARIO:

Basándonos en estas diferencias se plantearían recomendaciones para un cribado más específico que los programas de cribado actuales.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio.

Se ha realizado una revisión sistemática sobre los artículos obtenidos en las bases documentales científicas dedicados a la investigación sobre las diferentes características del cáncer de mama diagnosticado tanto en screening como en el intervalo de tiempo entre dos pruebas diagnósticas. Para ello se han consultado diferentes ensayos obtenidos de las bases de datos científicas Pubmed, EBSCO, WOS, Elsevier y SCIELO. Las diferentes búsquedas se realizaron en un periodo de aproximadamente 1 mes y medio. La revisión se realizó mediante búsquedas en diferentes bases de datos, y dichas las búsquedas se realizaron entre febrero y abril del 2021.

3.2 Pregunta PICO

Se elaboró la pregunta PICO (P= Pacientes, I= intervención, C= Comparación, O= Outcome/resultados). La pregunta planteada fue:

¿Existen características diferenciales entre los cánceres de intervalo y los descubiertos en screening que nos permitan un screening más efectivo?

1. **Pacientes:** Debían estar diagnosticadas de cáncer de mama de intervalo o descubierto en programas de prevención primaria.
2. **Intervención:** Se han elegido artículos que hacen referencia las diferentes características de los cánceres de mama de intervalo y de los diagnosticados en programas de cribado poblacional.
3. **Comparación:** Se comparan las diferentes características (radiológicas, clínicas, anatomopatológicas, evolutivas...) de ambos tipos de tumores.
4. **Outcome/resultados:** Los resultados valorarán las diferencias más significativas entre ambos tipos de tumores.



3.3 Estrategia de búsqueda.

Se utilizaron cinco bases de datos para la búsqueda de los artículos que finalmente se seleccionaron tras una ardua búsqueda y selección. Estas bases fueron PubMed, EBSCO, WOS, Elsevier y SCIELO.

En la base de datos “Pubmed” se usó el tesoro Medical Subjects Headings (MeSH), utilizando el índice de búsqueda básico y utilizando las combinaciones de estos términos: “breast interval cancer” con el operador booleano “AND” con los siguientes términos: “Screening breast cancer”, “screening characteristics”, “cancer screening test.

En la base de datos EBSCO se realizó una búsqueda con los términos “breast interval cancer” combinando con el operador booleano “AND” con los siguientes términos: “screening breast cancer”, “differences”

En la base de datos WOS se realizó una búsqueda con los términos “breast interval cancer” combinando con el operador “AND” y los términos “screening breast cancer”

Respecto a los artículos que se seleccionaron de las bases de datos Elsevier y SCIELO en su mayoría fueron artículos o PDF que se utilizaron sobre todo en la bibliografía de la introducción. No corresponden a artículos seleccionados para la obtención de resultados.



3.4 Diagrama de flujo.

La siguiente figura muestra un diagrama de flujo para exponer el proceso de búsqueda y selección de los artículos empleados en esta revisión:

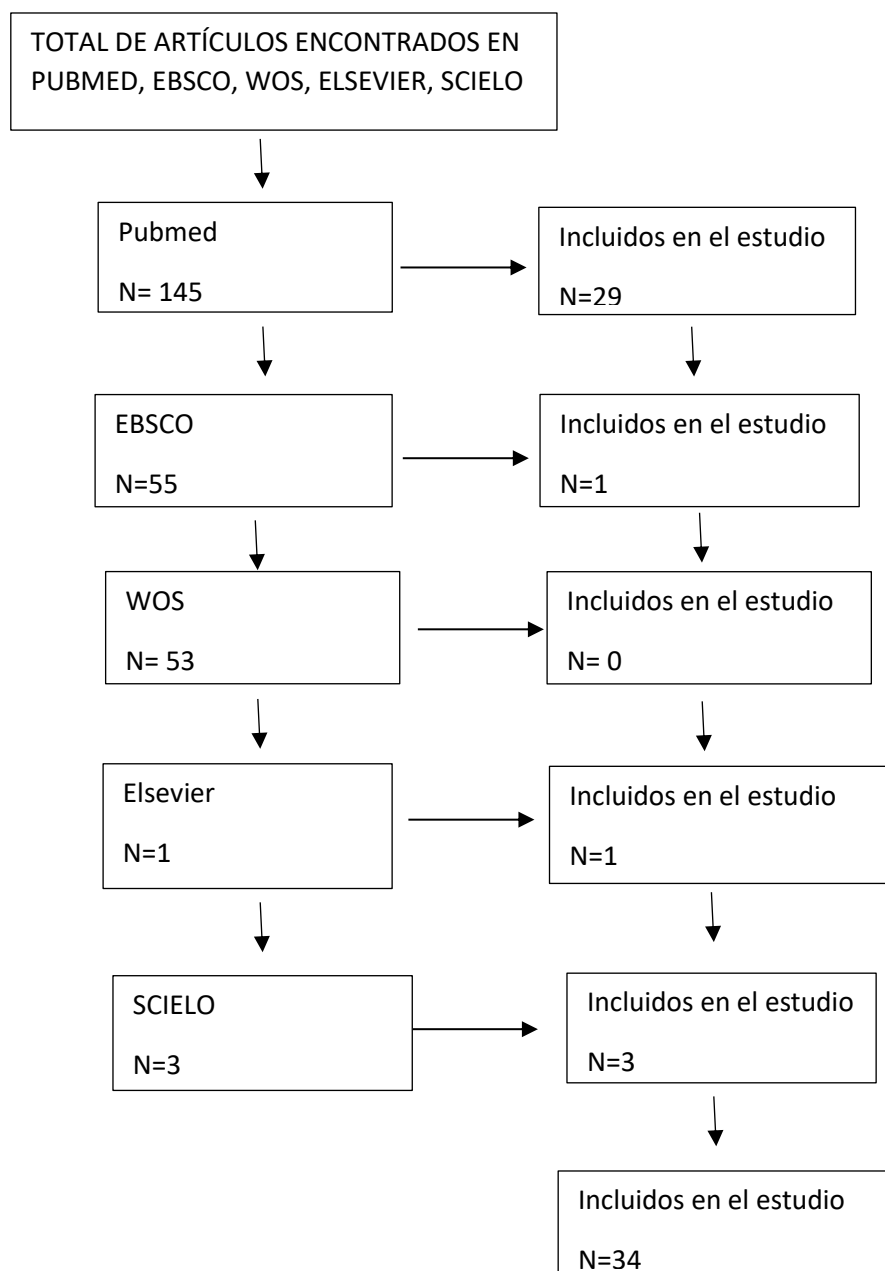


Figura 8. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos



3.5 Criterios de selección.

A continuación, se exponen los criterios con los que se seleccionaron los artículos incluidos en este estudio.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 10 años.
- Artículos escritos en castellano o inglés.
- Se han incluido los siguientes tipos de artículos: revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ensayos clínicos.
- Artículos en los que las mujeres que participan en los ensayos clínicos han sido diagnosticadas de cáncer de mama.
- Artículos que sean accesibles y cuyos objetivos y resultados aportan información relevante respecto a los objetivos a llevar a cabo en la revisión bibliográfica que se quiere realizar.

Criterios exclusión:

- Artículos duplicados.
- Estudios que traten de tumores no primarios, recidivas o metástasis.
- Artículos que traten de métodos no basados en la evidencia científica.
- Artículos con nivel de evidencia inferior a 3 en la Escala de Oxford (21).
- Artículos cuyos resultados no aporten relevancia a la revisión
- Artículos que hablen de características irrelevantes para comparar cáncer de mama diagnosticado en intervalo o en screening.



3.6 Extracción de los datos.

En una primera búsqueda en Pubmed con las palabras “INTERVAL BREAST CANCER” aparecieron 2095 resultados. Después de aplicar los criterios de inclusión, el resultado de artículos disminuyó a 145. De estos se procedió a la lectura del título y abstract para seleccionar finalmente 36. Tras leer los estudios solo utilizamos 29 artículos que tenían información relevante para la revisión.

En la base de datos EBSCO se encontraron un total de 55 artículos, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión únicamente se seleccionó 1 artículo para la revisión. La mayoría quedaron excluidos por duplicidad con los artículos ya seleccionados de la base Pubmed.

En la base de datos WOS se encontraron un total de 53 artículos, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, ninguno fue seleccionado para trabajar con él en la revisión. Los mismos criterios de exclusión se dieron que en los artículos de la base de datos anterior.

De la base de datos Elsevier se seleccionó un artículo.

De la base de datos SCIELO se seleccionaron 3 artículos.

3.7 Evaluación de la calidad de los estudios.

Para analizar la calidad de los estudios y el nivel de evidencia de los estudios utilizados a lo largo de este trabajo, se ha utilizado la escala Oxford para determinar el nivel de evidencia y los grados de recomendación de los estudios seleccionados.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Estudios económicos y análisis de decisión
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validados en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudio de cohortes prospectiva con buen seguimiento	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Series de casos todos o ninguno	Análisis absoluto en términos del mayor valor o peor valor
B	2*	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, con homogeneidad	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad	RS (con homogeneidad) de estudios 2b y mejores	RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2
	2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC, o GPC no validados	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba)	Estudios de cohortes retrospectivas o de seguimiento insuficiente	Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad

Figura 9: Escala de evidencia Oxford.



4. RESULTADOS.

4.1 Tabla de resultados

Ref	Nombre del Artículo	Año	Autores	País	Informa	Tipo de estudio	Evidencia	JCR
2	Incidence, Characteristics, and Outcomes of Interval Breast Cancers Compared With Screening-Detected Breast Cancers.	2020	Saroj Niraula, Natalie Biswanger, PingZhao Hu, Pascal Lambert, Kathleen Decker.	Canadá	Riesgo de muerte y características asociadas al CI frente al CS.	Cohortes prospectivo	1b	2.46
3	Interval breast cancers: absolute and proportional incidence and blinded review in a community mammographic screening program.	2014	Luca A Carbonaro, Antonio Azzarone, Bijan Babaei Paskeh, Giorgio Brambilla, Silvia Brunelli, Anna Calori, Francesca Caumo, Paolo Malerba, Laura Menicagli, Luca M Sconfienza, Giuseppe Vadalà, Gelma Brambilla,	Italia	Incidencia del CI en un programa de detección y las diferencias entre el diagnóstico en el primer y segundo año tras un cribado negativo.	Cohortes prospectivo	1b	1.082



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

			Luigi Fantini, Stefano Ciatto, Francesco Sardanelli.					
4	Interval breast cancer is associated with other types of tumors.	2019	Felix Grassmann, Wei He, Mikael Eriksson, Marike Gabrielson, Per Hall, Kamila Czene.	Suecia	Factores de riesgo del CI comparado con el CS y las consecuencias que conlleva padecer CI.	Cohortes prospectivo	1b	5.569
10	Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide screening program.	2015	Marisa Baré, Núria Torà, Dolores Salas, Melchor Sentís, Joana Ferrer, Josefa Ibáñez, Raquel Zubizarreta, Garbiñe Sarriugarte, Teresa Barata, Laia Domingo, Xavier Castells, Maria Sala.	España	Características radiológicas y clínico-patológicas en diferentes tipos de cáncer de mama.	Cohortes prospectivo	1b	1.905
12	Review of Subtypes of Interval Breast Cancers With Discussion of Radiographic Findings.	2018	Jason Messinger, Stacey Crawford, Lane Roland, Sarah Mizuguch.	EEUU	Características radiológicas que pose cada categoría del CI.	Revisión sistemática	2A	0.431
25	Proporción de cáncer de mama en mujeres de 50 a 69 años de Girona según el método de detección.	2013	Montse Puig-Vives, Gemma Osca-Gelis, Carla Camprubi-Font, M Loreto Vilardell,	España	Incidencia CS y CI.	Cohortes prospectivo	1b	0.245



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

			Angel Izquierdo, Rafael Marcos-Gragera.					
26	Differences between screen-detected and interval breast cancers among BRCA mutation carriers.	2019	Melissa Pilewskie, Emily C Zabor, Elizabeth Gilbert, Michelle Stempel, Oriana Petruolo, Debra Mangino, Mark Robson, Maxine S Jochelson.	USA	Diferencias anatomopatológicas entre pacientes BRCA+ con CS comparado con CI.	Cohortes prospectivo	1b	1.905
27	Short-term and long-term survival of interval breast cancers taking into account prognostic features.	2017	Solenne Delacour-Billon, Anne Laure Mathieu-Wacquant, Mario Campone, Nathalie Auffret, Sophie Amossé, Corinne Allioux, Anne Cowppli-Bony, Florence Molinié.	Francia	Características pronósticas a corto y largo plazo entre los CI y CS.	Cohortes prospectivo	1b	1.332
28	Interval breast cancers in the 'screening with tomosynthesis or standard mammography' (STORM) population-based trial.	2018	Nehmat Houssami, Daniela Bernardi, Francesca Caumo, Silvia Brunelli, Carmine Fantò, Marvi Valentini, Giovanna Romanucci, Maria	Italia	Incidencia de CI diagnosticados en dos ensayos en los que el cribado de cáncer de mama se hace con	Cohortes prospectivo	1b	1.41



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

			A Gentilini, Manuel Zorzi, Petra Macaskill.		tomosíntesis y con mamografías en 2D.			
29	Comparison of interval breast cancers with 2D digital mammography versus 3D digital breast tomosynthesis in a large community-based practice.	2020	Andrea M Winter, Sakina Kazmi, Anna K Hardy, Debbie L Bennett.	EEUU	Diferencia entre las tasas de incidencia de CI comparando el cribado con mamografía en 2D y la tomosíntesis.	Cohortes prospectivo	1b	1.991
30	Poor Biological Factors and Prognosis of Interval Breast Cancers: Long-Term Results of Bahçeşehir (Istanbul) Breast Cancer Screening Project in Turkey.	2020	Neslihan Cabioglu, Sibel Özkan Gürdal, Arda Kayhan, Nilüfer Özaydın, Cennet Şahin, Ömür Can, Beyza Özçınar, Gönül Aykuter, Gülçin Vatandas, Erkin Aribal, Vahit Özmen.	Turquía	Características clínico- patológicas y la supervivencia de los CS frente a los CI.	Cohortes prospectivo	1b	0.576
31	Radiological audit of interval breast cancers: Estimation of tumour growth rates.	2020	Emma G MacInnes, Stephen W Duffy, Julie A Simpson, Matthew G Wallis, Anne E Turnbull, Louise S Wilkinson, Keshthra Satchithananda, Rumana	Gran Bretaña	Características clínico- patológicas de los CI relacionadas con el tiempo de duplicación del tumor. M	Cohortes prospectivo	1b	1.41



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

			Rahim, David Dodwell, Brian V Hogan, Oleg Blyuss, Nisha Sharma.					
32	Comparison of Mortality Among Participants of Women's Health Initiative Trials With Screening-Detected Breast Cancers vs Interval Breast Cancers.	2020	Veronica L Irvin, Zhenzhen Zhang, Michael S Simon, Rowan T Chlebowski, Shiuh-Wen Luoh, Aladdin H Shadyab, Jessica L Krok-Schoen, Fred K Tabung, Lihong Qi, Marcia L Stefanick, Pepper Schedin, Sonali Jindal.	EEUU	Características significativas y pronóstico de muerte comparando los CS y CI.	Cohortes prospectivo	1b	2.46
33	A review of interval breast cancers diagnosed among participants of the Nova Scotia Breast Screening Program.	2013	Jennifer I Payne, Judy S Caines, Julie Gallant, Theresa J Foley.	Canadá	Diferencias en la incidencia de CI verdadero y ocultos.	Cohortes prospectivo	1b	2.986
34	Screening status, tumour subtype, and breast cancer survival: a national population-based análisis.	2018	Katie M O'Brien, Therese Mooney, Patricia Fitzpatrick, Linda Sharp.	Irlanda	Asociación entre el subtipo de tumor y el método de detección. Supervivencia entre los	Cohortes prospectivo	1b	1.905



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

					distintos grupos estudiados.			
35	Mammographic density and survival in interval breast cancers.	2013	Louise Eriksson, Kamila Czene, Lena U Rosenberg, Sven Törnberg, Keith Humphreys, Per Hall.	Suecia	Características mamográficas y la supervivencia comparando los CS y los CI.	Cohortes prospectivo	1b	2.407
36	Clinicopathological differences between interval and screen-detected breast cancers diagnosed within a screening programme in Northern Portugal.	2014	Maria José Bento, Guilherme Gonçalves, Ana Aguiar, Luis Antunes, Vitor Veloso, Vítor Rodrigues.	Portugal	Diferencias clínico-patológicas entre los CS y CI.	Cohortes prospectivo	1b	0.833
37	PAM50 and Risk of Recurrence Scores for Interval Breast Cancers.	2018	Samantha Puvanesarajah, Sarah J Nyante, Cherie M Kuzmiak, Mengjie Chen, Chiu-Kit Tse, Xuezheng Sun, Emma H Allott, Erin L Kirk, Lisa A Carey, Charles M Perou, Andrew F Olshan,	EEUU	Características moleculares (inmunohistoquímicas y basadas en ARN) de los cánceres de intervalo.	Cohortes prospectivo	1b	1.371



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

			Louise M Henderson, Melissa A Troester.					
38	Mammographic features associated with interval breast cancers in screening programs.	2014	Norman F Boyd, Ella Huszti, Olga Melnichouk, Lisa J Martin, Greg Hislop, Anna Chiarelli, Martin J Yaffe, Salomon Minkin.	Gran Bretaña	Características de la densidad mamaria, y otros factores de riesgo en mujeres con CS y CI.	Cohortes prospectivo	1b	2.407
39	Novel mammographic image features differentiate between interval and screen-detected breast cancer: a case-case study.	2016	Fredrik Strand, Keith Humphreys, Abbas Cheddad, Sven Törnberg, Edward Azavedo, John Shepherd, Per Hall, Kamila Czene.	Suecia	Diferencias en las características de la mamografía basadas en el área densa identificada.	Cohortes prospectivo	2b	2.407
40	Interval Breast Cancer Versus Screen-Detected Cancer: Comparison of Clinicopathologic Characteristics in a Single-Center Analysis.	2017	Gabriele Bellio, Riccardo Marion, Fabiola Giudici, Sara Kus, Maura Tonutti, Fabrizio Zanconati, Marina Bortul.	Italia	Impacto del CI en el programa de cribado y de las características y predictores de mortalidad del este tipo de cáncer.	Cohortes prospectivo	1b	1.142
41	A comparison of clinical-pathological characteristics between	2015	B Meshkat , R S Prichard, Z Al-Hilli, G A Bass, C Quinn, A O'Doherty, J Rothwell, J	Irlanda	Características pronósticas conocidas de	Cohortes prospectivo	1b	1.41



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

	symptomatic and interval breast cancer.		Geraghty, D Evoy, E W McDermott.		los CS en comparación con los CI.			
42	Using tumor phenotype, histological tumor distribution, and mammographic appearance to explain the survival differences between screen-detected and clinically detected breast cancers.	2014	Shu-Lin Chuang, Sam Li-Sheng Chen, Cheng-Ping Yu, King-Jen Chang, Amy Ming-Fang Yen, Sherry Yueh-Hsia Chiu, Jean Ching-Yuan Fann, László, Tabár, Duffy W Stephen, Robert A Smith, Hsiu-Hsi Chen.	China	Diferencias en la supervivencia entre los cánceres detectados en cribado y los detectados clínicamente.	Cohortes prospectivo	1b	0.807
43	The incidence and 10-year survival of interval breast cancers in Wales.	2014	Y Fong, J Evans, D Brook, J Kenkre, P Jarvis, K Gower Thomas.	Gran Bretaña	Incidencia y supervivencia durante el estudio y supervivencia comparando los CS y CI.	Cohortes prospectivo	1b	0.74
44	Mode of detection: an independent prognostic factor for women with breast cancer.	2015	Solveig Hofvind, Åsne Holen, Marta Román, Sofie Sebuødegård, Montse Puig-Vives, Lars Akslen.	Noruega	Características pronósticas, supervivencia a 6 años y riesgo de muerte entre el CS y el cáncer de mama sintomático (CI y mujeres que no	Cohortes prospectivo	1b	0.833



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

					participaban en el cribado).			
45	Association of symptoms and interval breast cancers in the mammography-screening programme: population-based matched cohort study.	2018	Deependra Singh, Joonas Miettinen, Stephen Duffy, Nea Malila, Janne Pitkaniemi, Ahti Anttila.	Gran Bretaña	Riesgos relacionados con el desarrollo de cáncer de mama entre mujeres que presentan síntomas en las visitas del cribado comparado con las asintomáticas.	Cohortes prospectivo	1b	2.445
46	Cancer incidence and mortality patterns in women with breast symptoms in the mammography screening programme: A matched cohort analysis.	2019	Deependra Singh, Nea Malila, Janne Pitkaniemi, Ahti Anttila.	Finlandia	Riesgo que suponen presentar síntomas mamarios en la primera visita del cribado en comparación con no presentarlos.	Cohortes prospectivo	1b	2.154
47	Risk factors for second screen-detected or interval breast cancers in women with a personal history of breast cancer participating in mammography screening.	2013	Nehmat Houssami, Linn A Abraham, Karla Kerlikowske, Diana S M Buist, Les Irwig, Janie Lee, Diana L Miglioretti.	EEUU	Factores de riesgo en mujeres con antecedentes de cáncer de mama para desarrollar un segundo cáncer de mama.	Cohortes prospectivo	1b	2.857



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

48	Trends in surgery for screen-detected and interval breast cancers in a national screening programme.	2014	J Nederend, L E M Duijm, M W J Louwman, R M H Roumen, F H Jansen, A C Voogd.	Holanda	Diferencias en el abordaje quirúrgico dependiendo si se llevan a cabo en un CS o en un CI.	Cohortes prospectivo	1b	2.307
49	Aggressive primary treatments with favourable 5-year survival for screen-interval breast cancers.	2018	Gautier Defossez, Alexandre Quillet, Pierre Ingrand.	Francia	Impacto de la participación en el programa de cribado y del modo de detección para el diagnóstico, el tratamiento y supervivencia en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama.	Cohortes prospectivo	1b	1.186



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Ref	Muestra	Objetivo del estudio	Variabes estudiadas	Intervención	Tiempo de intervención	Principales resultados
2	69025 mujeres con edades entre 50 y 64 años. 1687 cánceres de mama invasivos.	Comparar las características tumorales de los CM diagnosticados dentro de los 2 años desde la mamografía de detección normal (CI) con las de los CS y comparar la mortalidad específica de cada grupo.	Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama invasivo. Como covariables se utilizan la edad, número de ingresos, grado tumoral, RE y HER2.	Observacional.	2004-2010.	El riesgo de muerte por cáncer de mama es 3,5 veces mayor para CI en una mujer que participa en el programa de detección que para un CS. El CI tiene 6 veces más probabilidad que el CS de ser de mayor grado y aproximadamente 3 veces más de ser RE -.
3	86276 mujeres. 476 CS y 145 CI.	Presentar las incidencias absoluta y proporcional de CI y evaluar el desempeño de los primeros años desde el comienzo de un programa de cribado.	Mujeres diagnosticadas con CI durante el periodo estudiado. Edad, tiempo de diagnóstico, grado y tamaño del tumor y afectación ganglionar y subtipo.	Observacional.	2001-2006	Los resultados indican que el programa poblacional de cribado realizado entre 2001-2006 muestra una incidencia de CI en concordancia con los resultados estándar de las guías europeas y por lo tanto a lo que se esperaba.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

4	14846 mujeres. 1772 CI y 13074 CS.	Investigar sobre los factores de riesgo para desarrollar CI y las consecuencias que este tipo de cáncer supone en la mujer que lo padece.	Mujeres participantes en el screening, diagnosticadas de CI, tiempo de diagnóstico, edad, características del tumor, antecedentes familiares de CM, THS.	Observacional	1993-2005	Los resultados muestran que los CI tienen mayor probabilidad de sufrir otro cáncer tanto antes como después del diagnóstico de CI. Los CI tienen una puntuación de riesgo genético más baja en comparación con los CS. Y las mutaciones raras con predisposición a cáncer de mama son más frecuentes en los CI que en los CS.
10	645764 mujeres. 2582 CM.	Evaluar las principales características mamográficas y clínico-patológicas de los tumores de mama en el momento del diagnóstico y las asociaciones entre ellos, centrándose en los tumores con peor pronóstico.	Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. Tanto en screening como en intervalo.	Observacional	2000-2009	Los CI TN fueron más frecuentes que otros fenotipos en mamas con baja densidad; 3/4 partes de estos tumores se presentaron como masas solas. Los tumores HER2+ fueron más comunes en mamas densas y se asociaron con calcificaciones y multifocalidad. La distorsión arquitectónica fue más común en los tumores luminal A y luminal B.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

12	No se nombra	Realizar una revisión con casos de CI y exponer las características mamográficas de cada tipo de cáncer.	Mujeres diagnosticadas con cáncer de intervalo.	Observacional	2018	Los resultados respaldan la idea de que el CI se diagnostica en una etapa más avanzada y tienen peor pronóstico que el CS. Además, la mayoría de los CI revisados fueron VN y la minoría FN u ocultos.
25	1254 mujeres diagnosticadas de CM entre 50 y 69 años.	Determinar el estadio tumoral, la proporción y la tasa específica por edad de los casos de CM en mujeres de 50 a 69 años según se diagnosticasen por cribado, intervalo o fuera del programa de cribado.	Mujeres con CM de 50 a 69 años con cáncer diagnosticado en cribado, fuera de este o de intervalo.	Observacional	1999-2006	Durante los años 2002-2006 un 42% de mujeres con CM fueron CS, el 52% fueron detectados fuera de este y el 5,8% fueron CI. Con la implementación del programa de cribado, disminuyó la incidencia del CM diagnosticado fuera del mismo, aumentó la de los CS y poco después incrementó la de los CI.
26	117 mujeres. 124 CM.	Comparar los CS y los CI entre mujeres con una mutación conocida de BRCA antes de su diagnóstico de cáncer de	Mujeres BRCA + (1 o 2) y sus características demográficas y anatómicas.	Observacional	2003-2016	De 124 CM, 92 fueron CS y 22 detectados clínicamente. De estos 11 fueron CI y 10 fueron incidentales. Las mujeres con CI eran más jóvenes, tenían IMC más bajos y eran más propensas a



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

		mama para identificar las diferencias en la demografía de las pacientes, las características clínico-patológicas, los tratamientos y los resultados.				ser negras comparado con CS. Los CI fueron más invasivos, más grandes y con ganglios afectados. Las mujeres examinadas con mamografía y RMN tenían proporciones significativamente más bajas de CI en comparación con las mujeres examinadas solo con una de las técnicas.
27	2167 mujeres de entre 50 y 76 años con CM. 813 CI. 1354 CS.	Estimar la supervivencia tanto a corto como a largo plazo del CI comparado con el CS teniendo en cuenta las características pronósticas de cada uno de ellos.	Mujeres diagnosticadas de cáncer invasivo de mama Edad, morfología, afectación ganglionar, metástasis a distancia, estadio, grado histológico, estado de receptor hormonal y estado HER2.	Observacional	2000-2010	Pese a que la supervivencia neta fue mayor para el grupo de CI, tras el ajuste teniendo en cuenta los factores pronósticos, los CI obtuvieron un pronóstico a corto y largo plazo similar a los CS. Además, los CI se diagnostican en una etapa menos avanzada, pero con más probabilidad de ser RE/RP - y TN que los CS.
28	Con tomosíntesis: 7292 mujeres	Estimar la tasa de CI y la sensibilidad comparando el cribado hecho por	Mujeres con CI en ambos cribados. Edad, densidad mamaria,	Observacional	Cribado 2011-2012.	Los resultados demuestran que la tasa de CI entre ambos cribados fue ligeramente más baja y la sensibilidad



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

	59 CS y 9 CI. Con mamografía 2D: 25058 mamografías 40 CI.	tomosíntesis con el cribado con mamografías en 2D.	intervalo al diagnóstico, histología, tamaño, grado, afectación ganglionar, RE, PR, HER-2 y MIB-1/Ki67.		Seguimiento 2 años más.	del cribado más alta en el cribado con tomosíntesis.
29	No se nombra	Comparar la incidencia de CI detectados con mamografía 2D frente a tomosíntesis en un programa de detección comunitario.	Mujeres con CI. Edad, raza, densidad mamaria, antecedentes personales y familiares, estado BRC1/2, mamografía de presentación. Características del tumor.	Observacional	Para la 2D 2012-2014. Para tomosíntesis 2016-2018.	Los resultados indican que, aunque la tasa de detección fue mayor para la tomosíntesis, la tasa de CI detectados fue similar en ambos grupos. La tasa de CI invasivos con ganglios positivos disminuyó con tomosíntesis.
30	8758 mujeres con edades entre 40 y 69 años. 131 CM.	Examinar las características biológicas y los resultados pronósticos de los CS frente a los CI	Mujeres con CM. características clínico-patológicas, edad, localización, tipo histológico, invasión linfática, estadio,	Observacional	2009-2019	Los resultados indican que la mayoría de los CS expresaron el subtipo luminal A con pronóstico excelente. Mientras que los CI obtuvieron más probabilidades de expresar subtipos agresivos como Lum B y TN, asociados



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

		durante los 10 años de estudio.	subtipo, receptores hormonales, expresión de HER2 y Ki-67.			a un peor pronóstico. Además, requieren otro tipo de estrategias preventivas.
31	306 mujeres con edades entre 47 y 90 años con CI.	Establecer una correlación entre el tiempo de duplicación del volumen tumoral en una serie de CI en referencia a sus características clínico-patológicas. Ver el impacto del diagnóstico tardío sobre el pronóstico.	Mujeres con CI. Tiempo hasta el diagnóstico, mamografía anterior, tamaño inicial y posterior, demografía, densidad mamaria, afectación ganglionar, grado, estado de RE y HER-2 y tiempo de duplicación estimado.	Observacional	2008-2016	Los resultados demuestran que un alto grado, edad más joven y RE- se asocian con un tiempo de duplicación más corto. El diagnóstico tardío de los CI confiere una reducción de SV de un 4%.
32	3019 mujeres de entre 50-79 años con CM.	Comparar las características pronósticas y la tasa de mortalidad de mujeres con CI diagnosticadas dentro de 1 año o entre 1	Mujeres con CM, edad, fecha del diagnóstico, fecha de la mamografía, motivo de la visita, mamografía repetida recomendada y las	Observacional	Selección 1993-1998. Y seguimiento hasta 2018.	El riesgo de muerte para CI entre 1 y 2,5 años a partir de una mamografía con resultado negativo no fue diferente al de CS basado en factores pronósticos o mortalidad.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

		y 2.5 años de una mamografía con resultados negativos con las características pronósticas y la tasa de mortalidad de mujeres con CS.	categorías del Sistema de informes y datos de imágenes de mama, características del tumor.			
33	115433 mujeres examinadas y 332 CI.	Realizar una revisión de los casos de CI para determinar las tasas de CI verdadero y los CI ocultos.	Mujeres con CI, densidad mamaria, tiempo de diagnóstico, edad, afectación ganglionar, tamaño, grado, invasión linfovascular, receptores hormonales e histología.	Observacional	1991-2004	La tasa de CI ocultos resultaron ser la mitad de los CI verdaderos. Las tasas de CI tanto verdaderos como ocultos fueron más altas para mujeres mayores, sobre todo en el grupo de mujeres de 50-69 años.
34	7161 mujeres con edades entre 50-66 años con CI.	Determinar si las características demográficas y tumorales son diferentes entre mujeres con CS en	Mujeres con CI, edad, estado civil, tabaquismo actual o en el momento del diagnóstico, área de residencia,	Observacional		Los CI en comparación con los CS obtuvieron mayor riesgo de expresar HER2 y TN, aparecer en un estadio más avanzado (III/IV), estar pobremente



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

		mujeres con CI o en no participantes en el cribado. Investigar si hay diferencias en la supervivencia entre estos grupos.	comorbilidades, y respecto al tumor: subtipo, estadio y grado.			diferenciados y tener al menos una comorbilidad. cuando ajustamos el análisis no hay evidencia de SV diferente entre los grupos.
35	1400 mujeres con edades entre 50 y 74 años con CM 1115 CS y 285 CI.	Comparar la supervivencia en los CI y los CS teniendo en cuenta la densidad mamaria.	Mujeres con CM. Edad, estado menopáusico, TSH, IMC, factores sociodemográficos, antropométricos, hormonales, tiempo de duplicación y estilo de vida. Características del tumor.	Observacional	1993-1995	Los CI resultaron ser tumores más agresivos. La supervivencia es peor para los CI que para los CS, y esta diferencia sigue siendo significativa en las mamas no densas, pero no en las densas tras el ajuste por tamaño y tiempo que pasa hasta el diagnóstico.
36	554 mujeres de edades entre 50 y 69 años con CM.	El objetivo fue evaluar las diferencias clínico-patológicas entre los CS y los CI en mujeres que	Mujeres con CM, fecha de detección, tamaño, tipo histológico, grado histológico, afectación glandular, estadio TNM,	Observacional	2000-2007	Los resultados demostraron que los cánceres de intervalo poseían una biología más agresiva que los CS.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

	442 CS y 112 CI.	participaban en el programa de detección.	biomarcadores, edad y tratamiento primario.			
37	370 mujeres de edades comprendidas entre 20 y 74 años con CM. 165 son CS y 205 CI.	Dado que las pruebas genómicas se utilizan cada vez más en entornos clínicos, es importante comprender la relación de la detección de intervalo con estas características genómicas.	Mujeres con CM, edad, raza, IMC, Fase del estudio, estado menopáusico, educación, estado civil, ingresos, antecedentes familiares, TSH y densidad mamográfica.	Observacional	Desde 1993 hasta 2013	Fuertes asociaciones entre el CI y las características genómicas de mal pronóstico (subtipo no luminal A, subtipo PCM50 Triple negativo y puntuación de alto riesgo de recurrencia) sugieren que la biología agresiva del tumor es un factor importante que contribuye a las tasas de CI.
38	1114 mujeres con CM. 718 CS y 125 CI.	Examinar la asociación del CI en los programas de detección con las características que presenta la mujer y las características propias del tumor. También la asociación del tamaño del tumor y	Mujeres con CM, edad IMC, edad menarquia, Paridad, edad primer parto, estado menopáusico uso actual de THS, biopsia de mama previa, familiares de 1 grado con	Observacional	1984-1999	Edad más joven, mayor área densa, menor área no densa y mayor tamaño se asociaron con CI frente al CS. Estos resultados sugieren que la menor detección de cánceres causados por el área del tejido denso y el crecimiento más rápido asociado con un área más pequeña y no densa pueden contribuir a



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

		características mamográficas en los CI y CS.	CM, densidad mamográfica.			la frecuencia de cánceres de mama de intervalo.
39	Primera cohorte 1403 mujeres con CM La segunda cohorte de validación denominada "CAHRES" incluyó 1182 mujeres con CM.	Identificar características de imagen, además de la densidad mamográfica, de mamografías de detección negativas anteriores que pudieran diferenciar entre CI y CS. Y examinar qué característica podría ayudarnos a seleccionar con mayor precisión a las mujeres para las que los exámenes de imagen complementarios serían más valiosos para detectar tumores antes.	Mujeres con CM invasivo incidente, % de densidad mamaria, edad, IMC y el uso de terapia hormonal sustitutiva.	Observacional	Primera cohorte de 2001 a 2008; Segunda cohorte de 1993 a 1995	Se identificaron dos características mamográficas novedosas en las mamografías de cribado de la mama normal que diferenciaban entre los CI futuros y los CS. Una alta asimetría en el gradiente de intensidad y una alta excentricidad en las pruebas de imagen se asociaron con un mayor riesgo de CI en comparación con el CS.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

40	534 mujeres con CM. 106 CI y 428 CS.	Analizar el impacto que tiene el CI en el programa de detección y compararlo con los CS. Identificas los predictores de mortalidad.	Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. Invasivo o no, tamaño, grado, subtipo del tumor.	Observacional	2008-2013	Los resultados demostraron que los CI presentaban características más agresivas y peor supervivencia global, la cual depende del subtipo molecular.
41	988 mujeres entre 50-65 años diagnosticadas con CM.	Evaluar las características clínicas y patológicas conocidas de una cohorte de carcinomas de mama detectados por cribado y compararlos con CI identificados dentro de una cohorte asintomática de pacientes.	Mujeres diagnosticadas de CM, demografía, tipo de tumor, grado, estado del receptor hormonal, estadio de la enfermedad en el momento de la presentación, estado de los ganglios.	Observacional	2010-2013	Los CI parecen tener una serie de marcadores de pronóstico adversos para la supervivencia general del CM en comparación con los CS. Los CI tenían más probabilidades de ser invasivos, de mayor grado y estadio y con un mayor predominio de subtipos moleculares HER2 y triple negativo. Este grupo puede ser biológicamente más agresivo y representar de manera desproporcionada a la mortalidad general por CM.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

42	2381 mujeres con CM.	Evaluar como la diferencia entre el CS y el detectado clínicamente puede explicarse por los atributos, el tratamiento utilizado y por la adición de posibles nuevos factores pronósticos como son el aspecto mamográfico, el fenotipo tumoral y la distribución histológica del tumor.	Mujeres diagnosticadas con cáncer de mama tanto en cribado como clínicamente.	Observacional	1977-1998	Los resultados indican que el fenotipo basal junto con la focalidad aumenta la capacidad de explicar la SV superior para CS. Con la adición del fenotipo, distribución histológica y aspecto de la mamografía se mejora la capacidad de pronóstico. La apariencia mamográfica y los atributos convencionales no eran suficientes para explicar la mejor tasa de supervivencia de los CS en comparación con los cánceres detectados clínicamente.
43	1712 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. 1020 fueron CS y 692 CI.	Evaluar el número de CI dentro de un programa de cribado y la supervivencia general de CI a 10 años, incluidos sus 4 clasificaciones	Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, edad y los tipos de cáncer de intervalo.	Observacional	1998-2003	Los resultados muestran que la tasa de supervivencia global a los 10 años fue diferente para CI y CS (72,4 y 81,6%). El pronóstico de los VN fue similar al CS. Mientras que los FN y los cánceres ocultos obtuvieron un peor pronóstico y



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

		principales y compararlo con el cáncer detectado en screening.				una SV a largo plazo peor que los otros grupos.
44	8344 mujeres de entre -50-69 años diagnosticadas de cáncer de mama invasivo. 6982 participaban en el cribado. 1362 no participaron.	El objetivo de este estudio fue estimar la supervivencia del cáncer de mama y el riesgo de muerte según el método de detección (screening, intervalo o fuera del programa de cribado).	Mujeres diagnosticadas de CS, intervalo o fuera de cribado, subtipo, edad, tamaño del tumor, afectación ganglionar y grado histológico. Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico.	Observacional	2005-2011	Los resultados mostraron unas características pronósticas favorables, una supervivencia y un menor riesgo de muerte por cáncer de mama entre las mujeres que habían sido detectadas por screening en comparación con CI y las no participantes en el cribado.
45	51333 mujeres con bulto y 40917 con retracción de pezón. Mismo número sin síntomas. 9083	Investigar si las mujeres que presentaban síntomas de mama en las revisiones del cribado poblacional tenían más riesgo de desarrollar cáncer de mama en	Mujeres llamadas al Screening. Edad, sintomatología, año de invitación, número de visitas, mujeres que desarrollan cáncer, tiempo hasta el	Observacional	1992-2014	Los resultados demostraron que las mujeres con síntomas de mama en las visitas dentro del programa de detección poblacional de cáncer de mama tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mamá.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

	mujeres con secreción del pezón, el doble sin síntomas.	comparación con mujeres asintomáticas en los controles.	diagnostico, periodo en el que se diagnostica.			
46	151956 visitas. 6868 cáncer de mama. 735 muertes.	Búsqueda de asociación entre los síntomas mamarios informados en la visita de screening y riesgo de incidencia y muerte durante el periodo del estudio.	Mujeres llamadas para participar en el cribado, con o sin síntomas, edad, año de invitación, número de visitas anteriores, municipio.	Observacional	1992-2012	Los resultados demostraron que las mujeres con síntomas en la primera visita tenían un mayor riesgo de incidencia y mortalidad de cáncer de mama.
47	20941 mujeres con antecedentes de cáncer de mama. 697 cánceres. 240 cáncer de intervalo	Identificar los factores de riesgo de un 2ª cáncer de mama detectado por cribado o de intervalo dentro del 1er año de detección en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama.	Mujeres con antecedentes personales CM, características del primer cáncer, tratamiento recibido, antecedentes familiares, densidad mamaria, tiempo entre mamografías, edad al	Observacional	1996-2008	Los resultados muestran la evidencia sobre los factores de riesgo de un segundo cáncer en mujeres con antecedentes de un primer cáncer de mama invasivo o in situ.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

			primer tumor, estadio y estado menopáusico.			
48	3049 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 50 y 75 años. 2224 CS y 825 CI.	Evaluar las tendencias en el abordaje quirúrgico como tratamiento en el CS comparado con el CI. Determinar los factores asociados con los márgenes de resección positivos.	Mujeres con CM, fecha del diagnóstico, cirugía previa, antecedentes familiares, edad, hospital, THS, densidad mamaria, método de detección, características del tumor y componente in situ.	Observacional	1997-2011	La tasa de cirugía conservadora se mantiene estable. La tasa de mastectomía aumenta significativamente de 0,9 a 1,9. La proporción de márgenes + para CI disminuye de 19,6 a 7,6. Estos márgenes se asocian con ser CI, >20mm, afectación ganglionar, histología lobulillar y diagnóstico en los primeros años del estudio.
49	1613 mujeres diagnosticadas de CM de entre 50 y 74 años. 878 CS, 181 CI y 554 cánceres que nunca habían	Evaluar el impacto de la participación en el programa de cribado según el modo de detección en el diagnóstico precoz, el tratamiento y los resultados específicos de	Mujeres con CM, edad, estadio tumoral (TMN), grado histológico, estado de RE y RP, expresión de HER2. Tratamientos contra el cáncer que han utilizado y la terapia hormonal si fue	Observacional	2006-2011	El CI se asoció fuertemente con un subtipo HER2 o TN en comparación con los otros grupos, y esta Asociación persistió después del ajuste por covariables. La cirugía conservadora es más frecuente en los CS, mientras que la mastectomía y QT lo es más en CI.



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

	participado en el cribado	supervivencia mujeres con CM.	en	tratamiento neoadyuvante, sino no.			No hay evidencia de diferencias en la SV entre los distintos grupos.
--	------------------------------	----------------------------------	----	---------------------------------------	--	--	---



4.2 Incidencia del cáncer de mama diagnosticado en screening y el cáncer de intervalo.

Para conocer la incidencia que tienen los diferentes tipos de cáncer, la mejor manera de hacerlo es a través de un programa de detección. Además, también se medirá el éxito del programa para identificar los cánceres de mama. El CI representó el 14,7% de los cánceres que aparecieron en el sistema de cribado poblacional anual de EEUU durante el año 2018 en el estudio de Messenger J et al (12).

Los CI fueron además altamente prevalentes en mujeres que participaban en cribados poblacionales y que representaban una peor biología (2).

La mayoría de los cánceres que se diagnosticaron en mujeres que participaban en estos programas fueron en las visitas del cribado, mientras que una minoría correspondió a los cánceres de intervalo. En el caso del estudio de Puig-vives M, et al (25) se diagnosticaron el 42.2% de los cánceres en cribado y solo el 5.8% en intervalo, mientras que el 52.0% se detectó en mujeres que no participaron en el programa. El programa se hizo más efectivo con el paso de los años y la tasa de mujeres diagnosticadas por screening aumentó. Pocos años después, cuanto mayor fue la participación en el programa, también hizo aumentar la tasa de cáncer de intervalo.

La mediana de tiempo desde el resultado negativo de la prueba de imagen hasta el desarrollo del cáncer fue de 8 meses en el estudio realizado por Pilewskie M et al. (26) pero de 16 meses en el estudio de Delacour-Billon S et al (27).

Este tiempo difería dependiendo no solo de las características del tumor y de la paciente, sino también del centro y profesionales que se encargaban del programa de detección.

Destaca que la detección de los CI era en estadios más avanzados, más agresivos y la tasa de supervivencia fue menor que los detectados por screening (25).

La forma de detección, en su mayoría, fue por presentar sintomatología clínica, y en menor proporción por haberse detectado en un cribado oportunista (27).

Se ha estado trabajado en los últimos años en programas de detección basados en tomosíntesis. Esta técnica consiste en una mamografía 2D/3D integrada. Con el uso de este



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

método de detección, se comprobó que la tasa de detección de CI fue ligeramente más alta, al igual que la sensibilidad cuando se comparaba con la mamografía 2D. Aun así, las tasas de incidencia fueron similares para los CS y CI. Y en la mayoría de los artículos, los CI resultaron ser tumores más grandes, con mayor grado histológico, afectación ganglionar y heterogeneidad en los marcadores (28,29).

Un dato destacable fue que la incidencia de los CI resultó ser mayor en el segundo año desde la mamografía de cribado negativa que en el primero (30,31,32).

Estos cánceres detectados en el segundo año resultaban más propensos a aparecer en mujeres con densidad mamaria más alta, presentaban un índice de Ki-67 más elevado y eran de tipo Luminal B (30).

También se encontraron diferencias con el tipo de CI detectado. Resultaron mucho más comunes los CI verdaderos que los ocultos o con signos mínimos. Esta diferencia no se reflejó igual durante el primer año, ya que en los primeros 12 meses tras la mamografía de cribado negativa la incidencia de CI oculto o de signos mínimos fue más alta que si el CI había sido diagnosticado en los 12 meses siguientes o segundo año del cribado negativo. Además, también se comprobó que la tasa de CI, tanto oculto como verdadero, fue prácticamente el doble para mujeres > 50 años que en mujeres con edad comprendida entre 40-49 (3,33).

4.3 Fenotipos del cáncer de mama diagnosticado en screening y el cáncer de intervalo.

Respecto a las características fenotípicas halladas en los diferentes artículos, todas coincidieron en que los CI en comparación con los CS, tenían mayor probabilidad y riesgo de carecer de receptores de estrógenos y progesterona, y más probabilidad de ser HER2+ o triple negativo (10,27).

Por consiguiente, los CI presentaban con mayor frecuencia un fenotipo HER2 o TN (asociados a un peor pronóstico), y tenían menor probabilidad de presentarse como Luminal



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

A o Luminal B (34). El fenotipo Luminal A, asociado a un mejor pronóstico fue más frecuentemente en CS (30).

A su vez los fenotipos HER2 y TN tenían más probabilidad de ser CI y presentarse con mayor grado histológico, estadio más avanzado (III/IV) y puntuaciones más altas para Ki-67 (esto tanto CI como CS). Estos CI en comparación con los CS resultaron estar pobremente diferenciados y presentar alguna comorbilidad (34).

Por el contrario, el fenotipo Luminal A solía presentarse con un bajo grado histológico (I) y negatividad para Ki-67 (10).

Los CI con fenotipos HER2 o TN también presentaban con mayor frecuencia un tamaño mayor y mayor afectación ganglionar y/o metástasis. En comparación, los CS se detectaban con un tamaño menor y con menor extensión.

La afectación ganglionar resultaba más común cuanto mayor era el tamaño del tumor.

Estos fenotipos en general se presentaron:

- Triples negativos: fueron más comunes en mamas con baja densidad. La mayoría presentaban masas sin calcificaciones asociadas. Más de la mitad de estas masas fueron > 20mm.
- HER2: los tumores se presentaron en mamas más densas. Se asociaban a calcificaciones o multifocalidad/multicentralidad con mayor frecuencia.
- Luminal A y B: los tumores se detectaron más frecuentemente como distorsión de la arquitectura de la mama.

Por lo tanto, los tumores TN fueron más comunes en mamas pocos densas. Mientras que los Luminal A y B lo fueron en mamas más densas.

La multifocalidad también resultó más común en los tumores TN o HER2 comparados con los Luminal A o B (10).



4.4 Diferencias anatomopatológicas.

Por lo general, las mujeres diagnosticadas de CI eran más jóvenes (<50 años) en el momento del diagnóstico, con un índice de masa corporal (MC) más bajo (26, 35, 36, 32), en estado premenopáusico y con una mayor densidad mamaria (37, 35).

También poseían un área de tejido denso más grande y un área de tejido no denso más pequeña (38).

Habían tomado terapia hormonal sustitutiva en los años previos al diagnóstico más frecuentemente, y a menudo presentaban antecedentes familiares positivos de cáncer de mama (39, 35).

Se vio que una menor edad influía en el comportamiento biológico de los tumores, pero no en el enmascaramiento por una mayor densidad.

No se encontró asociación entre el tamaño del tumor y el porcentaje de densidad mamaria en el desarrollo de CI (38).

Las características agresivas de los CI no variaron respecto a los estudios revisados con anterioridad. Coincidieron en una presentación más frecuentemente como tumores invasivos, con mayor tamaño (>20mm), en estadios más avanzados (III/IV) (40), con mayor grado histológico, con un porcentaje mayor de ganglios linfáticos afectados, mostrando una mayor tasa de proliferación, con histología de tipo lobulillar (36) y con receptores hormonales negativos (39).

También se describió una fuerte asociación con marcadores genómicos como el subtipo PAM50 no Luminal A, PCM50 Triple negativo y HER2. (37,41). Con mayor frecuencia presentaron RE negativos (2) y mayor expresión de p53 y Ki67 (42). Y, por lo tanto, un peor pronóstico comparados con los CS (35).

Fuertes asociaciones entre el CI y las características genómicas de mal pronóstico sugirieron que la biología agresiva del tumor es un factor importante que contribuye a las tasas de CI (37).



En comparación, los CS se caracterizaron por ser más indolentes, más pequeños, tener ganglios linfáticos negativos y aparecer mejor diferenciados (42).

El diámetro máximo del tumor también fue mayor para el CI que para CS (38). La media de tiempo de duplicación del volumen tumoral en los CI resultó ser aproximadamente de 167 días. Este tiempo de duplicación era más corto en los CI que presentan un grado más alto (III) y en mujeres con edad <60. Además, los HER2+ también presentaron un tiempo de duplicación más corto (31).

4.5 Características radiológicas.

En el estudio realizado por Stand F et al (39), dos características mamográficas novedosas en las mamografías de cribado en la mama normal mostraron diferencias significativas entre el CI y CS. Estas características fueron una alta asimetría de densidad uniforme y una alta dispersión del tejido glandular. Ambas se asociaron con un mayor riesgo de presentar CI en comparación con el CS.

Por un lado, la asimetría en el gradiente de intensidad se asoció a un mayor tamaño del tumor en los CS, pero no se observó relación con los CI.

Una alta excentricidad se asoció con una disminución del tamaño en los CI, pero no en los CS. Excentricidad se refiere a lo alargada que es la forma general del área densa de la mama.

Las mujeres examinadas con mamografía y resonancia magnética obtuvieron proporciones significativamente más bajas de CI en comparación con las mujeres examinadas solo con mamografía o resonancia magnética (26).

En lo que refiere a la densidad mamaria, un área más densa se asoció con una frecuencia relativa significativamente mayor de desarrollo de CI. Y, por el contrario, un mayor



porcentaje de área no densa indicó una reducción significativa en la frecuencia para el desarrollo del CI. (38).

Por tanto, una mayor densidad mamaria podía enmascarar el tumor y así contribuir con la tasa de CI. Pues se demostró que una mayor densidad mamaria estaba asociada con CI. Sin embargo, fue difícil asociar la densidad con la biología del tumor. Pues mujeres más jóvenes por lo general presentaban una densidad mamaria más alta y características tumorales más agresivas. (37)

Se advirtió que los CI detectados en las mamas no densas tuvieron un fenotipo más agresivo y de peor pronóstico. Estos CI tuvieron de manera significativa una supervivencia peor que los CS. En cambio, en las mamas densas destacó que los CI seguían siendo más grandes, con mayor afectación ganglionar y con mayor grado histológico. No se observaron diferencias en la supervivencia respecto a CS. Esto apoyó la hipótesis que dice que estas diferencias podrían deberse a una detección posterior (35).

Una vez diagnosticados los CI, se categorizan según la revisión de la mamografía anterior. Tras esta revisión, la mayoría de CI resultaron ser verdaderos negativos, frente a la minoría que eran falsos negativos. En una revisión realizada por Messinger J et al (12) se realizó una revisión con casos de CI y se expusieron las características mamográficas de cada tipo de cáncer. Los CI verdaderos negativos, aparte de que fueron la mayoría, mostraron principalmente masas únicas, seguido de distorsiones, calcificaciones y asimetrías. El tamaño medio de las masas fue de entre -15-18 mm. Por otra parte, los falsos negativos, presentaron con más frecuencia asimetrías o masas de crecimiento más lento que los anteriores. La mayoría mostró también una única masa de 10mm de media. Estas masas, poseían la misma densidad que el tejido fibroglandular adyacente, por lo que se entendió que el error más común en estos casos fue el de percepción, ya que estos hallazgos se mostraban muy sutiles.

Los CI con cambios mínimos presentaron como signo precursor la distorsión de la arquitectura de la mama. Si presentaban una masa o asimetría, se asociaban a etapas más avanzadas de la enfermedad. Por último, los cánceres ocultos se presentaron tras una mamografía negativa en la que ya se encontraban, pero no se detectaron. Se interpretó que



el cáncer estaba ubicado en una zona no incluida en las vistas estándar de la mamografía, como pudo ser la parte inferior o medial de la mama. Aunque también pudo ser que el cáncer estuviese oculto por el tejido mamario y por eso resultó imposible verlo.

4.6 Pronóstico del cáncer de mama diagnosticado en screening y el cáncer de intervalo.

Cabe destacar principalmente las características tumorales que se asociaron a una menor supervivencia y peor pronóstico. Entre ellas se encuentran las calcificaciones, tumores de mayor tamaño (>15mm), afectación extensa de los ganglios linfáticos, grado histológico mayor (III/IV) y fenotipos TN (42).

Los CI también presentaron un mayor riesgo de recurrencia comparado con el curso más indolente de los CS (37,40).

La asociación entre el CI y las características de mal pronóstico demostraron que el CI representa un tumor biológicamente más agresivo y con ello, una mayor mortalidad (37,41).

El riesgo de muerte para los cánceres detectados en screening resultó llamativamente menor que para los cánceres de intervalo (2).

Y entre los CI, destacó que aquellos con un fenotipo TN y afectación ganglionar fueron los que mayor riesgo de muerte obtuvieron (43).

Las mujeres con CS presentaban con mayor frecuencia características tumorales y de pronóstico favorables en comparación con las que presentaban CI. Estas características fueron ser diagnosticados en etapas más tempranas, grado e índice Ki67 más bajos y mayor tasa de receptores de hormonas positivos (44).

De forma parecida al riesgo de muerte, la tasa de supervivencia a largo y corto plazo resultó ser más alta para los CS en comparación con los CI (40). Incluso dentro de los tipos de CI demostraron tener mejor tasa de supervivencia los verdaderos negativos frente a los falsos negativos o cánceres ocultos (43).



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

En el estudio realizado por Irvin VL et al (32), el riesgo de muerte para los CI diagnosticados entre 1 año y 2,5 años después del cribado negativo no fue diferente al de CS. Basándose en los factores pronósticos o de mortalidad. Al igual que para el estudio de Delacour-billon S et al (27), las características pronósticas no se diferenciaron significativamente entre los CI detectados más temprano o más tardíos. De manera parecida, el pronóstico tanto a corto como a largo plazo se mostró muy similar con los CS.

Por otra parte, la tasa de mortalidad y la supervivencia a corto y largo plazo resultó significativamente más baja para el CI comparado con el CS (42). Debido a que los tumores detectados en estadios avanzados, con mayor tamaño, más ganglios afectados, presentación multifocal o multicéntrica, con comorbilidades, en mujeres de un área desfavorecida y fenotipos HER2 o TN, presentaban un mayor riesgo de muerte (30,34).

Hoy en día la mayoría de los cánceres se detectan temprano, y por ello presentan más a menudo características de mejor pronóstico. De manera que para predecir la supervivencia de un tumor no solo se tuvieron en cuenta el tamaño, afectación de ganglios y grado histológico, sino que también se consideraron hallazgos encontrados en las mamografías, el fenotipo que presentaba y la distribución histológica al momento del diagnóstico. Gracias a estos datos se aumentó la capacidad para explicar las diferencias entre la supervivencia en CS y CI y mejorar la capacidad de pronóstico (42).

Se estimó que por haber tenido un diagnóstico más tardío, a los CI se les confiere una reducción de la supervivencia de un 4% (31).

También se observó que las mujeres que acudían a la consulta del programa de cribado con sintomatología de nódulo palpable, retracción o secreción de pezón poseían claramente mayor riesgo de desarrollar un CI después de la visita negativa de cribado en comparación con las mujeres que acudían al programa de cribado asintomáticas.

La sensibilidad de la mamografía para las mujeres con síntomas fue mayor que para las que no los presentaban. Al igual que el valor predictivo positivo (VPP). Esto quedó reflejado en la incidencia de CI, que aumentó bastante rápido después de la visita de mujeres que habían



presentado síntomas. Pero en cambio la especificidad de la prueba resultó significativamente más baja. Destacó que el riesgo de muerte por el cáncer de mama fue significativamente más elevado para las mujeres que informaron en una primera visita de sintomatología mamaria y fueron posteriormente diagnosticadas de CI (45).

La mortalidad también aumentó significativamente para las pacientes que habían presentado síntomas en consulta y que habían desarrollado un CI posterior, difiriendo enormemente con las pacientes asintomáticas en la consulta de cribado. Sobre todo, en aquellas que presentaron nódulo o retracción. Las diferencias también se observaron en el tiempo de seguimiento hasta la muerte y en la incidencia de nuevos cánceres de mama (46).

El riesgo de presentar un segundo cáncer de mama, habiendo superado un primer cáncer invasivo o in situ fue superior en mujeres que habían sido diagnosticadas del primer cáncer siendo más jóvenes, que poseían una mayor densidad mamaria, tenían antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama, pero sobre todo si habían recibido tratamiento con cirugía conservadora de la mama y sin radioterapia. Frente a ello, la terapia endocrina adyacente disminuyó el riesgo de un segundo cáncer (47).

Recientemente se demostró que los CI tenían una puntuación de riesgo genético más baja en comparación con los cánceres detectados por cribado. Lo que significa que poseían menos alelos que aumentarían el riesgo a desarrollar un cáncer de mama. Por el contrario, se descubrió que las mutaciones raras de pérdida de función en hasta 31 genes conocidos de predisposición a cáncer de mama resultaron más frecuentes en los casos de CI que en los CS (4).

4.7 Tratamiento y supervivencia del cáncer de mama diagnosticado en screenign y el cáncer de intervalo.

Los CI por lo general, recibían un tratamiento primario más agresivo que los CS por haber aparecido con las características de agresividad que los definen y que se han explicado



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

anteriormente. Aclarar, que para la decisión del tratamiento primario se tenían en cuenta tanto las metástasis en ganglios linfáticos regionales, los cuales fueron significativamente mayores en CI que en CS y también las metástasis a distancia, que también resultaron más comunes en los CI. Pero sobre todo las características agresivas del tumor y si se había realizado una RM, ya que ofrecía mayor precisión sobre la malignidad del tumor (48).

A la hora de elegir el tratamiento, se prefirió la cirugía conservadora para los cánceres más indolentes y menos agresivos, por lo que fue más comúnmente utilizada en los CS. Por el contrario, la mastectomía fue un tratamiento más frecuente en los CI, al igual que la quimioterapia tanto neo como adyuvante (36).

Los cuidados paliativos fueron más utilizados en los cánceres que se detectaban en pacientes que no participaban en los programas de cribado, los cuales presentaron una peor supervivencia, seguido de los CI y finalmente los CS (48).

Los CS ya que mostraban características menos agresivas, se detectaron en una etapa menos avanzada. Aun así, los CI se beneficiaron de un tratamiento precoz (49).

La proporción de márgenes positivos en CI, que se relacionan con una mayor agresividad, disminuyó en los últimos años significativamente (48).



5. DISCUSIÓN

La presente discusión está enfocada hacia el objetivo principal propuesto sobre establecer las diferencias existentes entre el cáncer detectado mediante screening y el cáncer de intervalo que nos ayuden a plantear recomendaciones para un cribado más efectivo que el actual. En el apartado anterior se ha realizado una comparativa sobre la calidad de los estudios que se han utilizado en la revisión. Basándonos en la Escala de Oxford, todos se encuentran entre los niveles 1 y 2 de evidencia científica. Además, se ha realizado un análisis del contenido de todos los artículos, entre los que se encuentran el nombre del artículo, año de publicación, autores, país, información principal, tipo de estudio, nivel de evidencia, muestra, objetivo, variables estudiadas, intervención, tiempo de intervención y resultados principales. Todos los artículos seleccionados han sido publicados durante los últimos 8 años, puesto que es un tema que se encuentra a la orden del día respecto a la investigación. Por otro lado, destacan las diferentes procedencias de cada artículo, mostrando la importancia del tema a nivel mundial y dando mayor evidencia a los resultados obtenidos.

En lo que respecta a la incidencia del CI en mujeres que participan en los programas de detección precoz de CM, esta varía dependiendo del estudio y de la muestra con la que se trabaja, pero siempre resulta mayor el porcentaje de CS que de CI. Además, destaca que en mayor proporción los CS suelen diagnosticarse en estadios más bajos en comparación con los CI, los cuales tienen un porcentaje mayor de tumores detectados en estadios avanzados (2,3,12,25). Además, los programas de detección precoz son más efectivos conforme pasan los años y cuanto mayor porcentaje de participación poseen. Se ha comprobado que la tasa de CI resulta el doble para mujeres por encima de 50 años que en mujeres con edades entre 40 y 49 (3,33). De manera que toda mujer de entre 50-69 años es llamada para participar en este tipo de programas (14). En España, el programa de detección precoz de cáncer de mama presenta una cobertura superior al 90% del objetivo poblacional (19).

Realizar una mamografía cada dos años se considera lo más común en cuanto a los programas de cribado. En el tiempo intermedio sería cuando se desarrolla el CI. El tiempo en el que se desarrolla el CI varía mucho dependiendo de las características del tumor en



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

esos dos años, pero todos los estudios concluyen en que es en el segundo año cuando la incidencia de CI es mayor (30,31,32). Incluso los cánceres detectados en el segundo año tienen más probabilidad de ser del subtipo Luminal B, con un alto índice Ki-67 y aparecer en mujeres con alta densidad mamaria (30).

Destaca que los CI verdaderos negativos son los tumores más frecuentes frente a los CI falsos negativos, signos mínimos y ocultos (3,33). En la revisión realizada por Messinger J et al (12), la mayoría de CI fueron verdaderos negativos detectándose como una masa de unos 15-18 mm de media. La minoría resultaron ser falsos negativos, detectándose como una masa con la misma densidad que el tejido fibroglandular adyacente. Por su parte los tumores clasificados como signos mínimos tenían como signo precursor la distorsión de la arquitectura de la mama, y en los ocultos se considera que, tanto por la densidad de la mama como por la realización de la técnica, pasan desapercibidos en la mamografía. Durante el primer año desde el cribado negativo resultan más comunes los tumores de signos mínimos y ocultos, mientras que la mayoría de los tumores que aparecen pasados los 12 meses desde el cribado negativo son verdaderos negativos (3).

Llegados a este punto toma especial importancia la densidad mamaria, ya que un área mamaria más densa se asocia con mayor frecuencia al desarrollo de un CI (38). Esta asociación se podría explicar bien porque la densidad mamaria supone un factor de riesgo per se, y se asocia con la biología agresiva del tumor; o bien porque el método de cribado, en este caso la mamografía, pierde sensibilidad cuanto mayor es la densidad de la mama y hace más difícil la detección de un tumor. El tejido fibroglandular excesivo podría camuflar el tumor y hacer imposible su visualización por parte del radiólogo. Este último supuesto explicaría los casos de CI falsos negativos, ocultos y signos mínimos.

A parte, se debe tener en cuenta que tanto la posición de la mama a la hora de hacer la mamografía, el eje, la interpretación del radiólogo, etc., también pueden ser la fuente que llevan a una mala interpretación, y por tanto a no considerar hallazgos cuando realmente sí que había. Este error de percepción puede llegar hasta al 60-80% (12).

Por ello con el fin de evitar este error, se realizan las mamografías en espejo, pues ayuda a visualizar más fácil si existen o no asimetrías en las dos mamas y reducen los errores de



percepción. También se puede reducir este error si la mamografía es revisada por más de un radiólogo. Una forma más novedosa se corresponde con la realización de mamografías en 3D o tomosíntesis (12). Respecto al tema, dos artículos hicieron la comparativa en dos grupos de cribados, uno con mamografía en 2D y otro con tomosíntesis. Los resultados efectivamente mostraron una tasa de detección de CI más alta y mayor sensibilidad en la tomosíntesis que en la mamografía 2D. Aun así, las tasas de incidencia fueron similares para los CS y CI (28,29). Se necesitarían más estudios con seguimientos durante más años para encontrar resultados más significativos respecto a este tema.

Respecto a los fenotipos del CI, todos los artículos coinciden en que los CI tienen más probabilidad de presentar los receptores hormonales negativos, HER-2 positivo o Triple negativo (10, 27). Estos fenotipos resultan ser más agresivos y se presentan con características desfavorables de cara al pronóstico (mayor grado histológico, alto índice Ki-67, estadio avanzado...) (34). Frente a estos, el fenotipo Luminal A, se define por presentar características de mejor pronóstico y ser más común en los CS (10,30). Una peculiaridad es que este último resulta más frecuente en mujeres con mamas densas, y por el contrario los tumores TN son más comunes en mamas poco densas (10).

En cuanto al prototipo de mujer que desarrolla CI, hay bastante consenso en que estas mujeres son más jóvenes (<50), presentan un IMC más bajo, se encuentran en estado premenopáusico y poseen mayor densidad mamaria (26,32,35,36,37,38). Han tomado o toman THS y tienen antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama (35,39). Volviendo a destacar la importancia de la densidad mamaria para estos tumores.

Un factor de riesgo respecto a la sintomatología demuestra que las mujeres que acuden a la visita de cribado con algún síntoma mamario (nódulo palpable, retracción o secreción del pezón) poseen mayor riesgo de desarrollar CI tras una mamografía negativa en el cribado en comparación con aquellas que acuden siendo asintomáticas. Las mujeres que desarrollaron CI mostraron mayor mortalidad (45,46).



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Igual que pasa con las peculiaridades de la mujer propensa a desarrollar un CI, las características agresivas de los CI también coincidieron en todos los artículos que los describen frente a los CS. Los CI por lo general resultan ser tumores de mayor tamaño, estadios más avanzados, mayor grado histológico, afectación de ganglios linfáticos más común, mayor proliferación, histología lobulillar y mayor asociación con HER2+, TN y receptores hormonales negativos. Frente a los CS que resultan de menor tamaño y con menor extensión (2,35,36,37,39,40,41,42). Lo que nos lleva a plantear que estos tumores poseen una biología más agresiva que los CS, y con ello un peor pronóstico (12). O que, por no haberse realizado un diagnóstico precoz, se identifican en una etapa más avanzada que los CS, y por lo tanto esta es la razón por la que presentarán un peor pronóstico y supervivencia más baja.

Por otra parte, también puede ser que este tipo de cáncer prolifere más rápido que los CS, pues los tiempos de duplicación han resultado ser más cortos para los CI que presentaban mayor grado, HER2, y se dan en mujeres jóvenes (31).

En lo que respecta a la prueba de imagen, la mamografía es la técnica de elección para los programas de detección precoz, su uso ha disminuido mucho la mortalidad por CM (14). Pero como ya hemos mencionado antes, la sensibilidad puede verse afectada e incluso disminuir hasta en un 80 % si la mujer presenta unas mamas excesivamente densas. De manera que hallazgos que deberían verse pasarían desapercibidos y en el caso de ser un tumor se detectaría en estadios más avanzados y, por ende, presentaría un peor pronóstico (12). Se ha demostrado que mujeres examinadas solo con una prueba de imagen, tanto mamografía como RM, tenían proporciones significativamente más altas de CI en comparación con mujeres que se examinaron con las dos pruebas conjuntas (26). En el estudio de Eriksson L et al (35), los CI en mamas menos densas mostraron un fenotipo TN más agresivo y de peor pronóstico, mientras que los CI detectados en mamas más densas seguían mostrando las características típicas, mayor tamaño, mayor afectación ganglionar y mayor grado histológico. Lo que apoya el supuesto de que los tumores en mamas densas podrían deberse a una detección posterior.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Esto nos lleva a pensar en añadir una segunda técnica de imagen como la ecografía, al screening con mamografía de las pacientes que poseen factores de riesgo para el desarrollo de CI, sobre todo el factor de riesgo de gran densidad mamaria. Esta segunda técnica complementaria a la mamografía principalmente en situaciones en las que la mama es muy densa y con la mamografía no somos capaces de detectar la lesión. Esta medida no solo podría ayudar a hacer el programa de detección más efectivo en mujeres con factores de riesgo para desarrollo de CI, sino que también ayudaría a disminuir la tasa de CI falsos negativos, signos mínimos y ocultos. Pues ayudaría a detectar un tumor si este pasase desapercibido solo con la mamografía.

Los resultados que se han encontrado demuestran que el riesgo de muerte para los CS resultó menor que para los CI, al igual que la supervivencia, tanto a corto como a largo plazo, que resulta ser más alta para los CS comparado con los CI (2,40). Para predecirla, no solo se tienen en cuenta el tamaño, afectación ganglionar y grado que posee el tumor, sino que los hallazgos que muestran las mamografías realizadas, el fenotipo y la distribución histológica nos ayudan a entender las diferencias en la supervivencia entre CI y CS y a mejorar la capacidad de pronóstico (42).

La forma en que los CI asocian características de peor pronóstico y biológicamente más agresivas apoyan los resultados sobre un mayor riesgo de muerte (30,34, 37,41). Incluso dentro de ellos, los que presentan fenotipo TN, o los que se diagnostican como falsos negativos u ocultos tienen peor tasa de supervivencia que los verdaderos negativos o Luminal A/B (43). Por suerte, los verdaderos negativos son los CI más comunes (12).

Frente a estas afirmaciones, se encontraron dos artículos (27, 32) en los que no se demostró que el riesgo de muerte y pronóstico tanto a corto como a largo plazo no difirieran entre los CI y los CS.

De todas formas, los CS poseen con mayor frecuencia características tumorales favorables y menos agresivas que los posicionan con un riesgo más bajo de muerte (44). En comparación, tan solo por tener un diagnóstico más tardío, a los tumores CI se les reduce la SV en un 4% (31).



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Las diferencias respecto a los tratamientos entre CI y CS son las esperadas conociendo las características más agresivas de los CI frente a los CS. De forma que los CS tienen mayores tasas de cirugía conservadora ya que se consideran más indolentes. Por el contrario, con los CI debido a sus características que le confieren peor pronóstico, se prefiere un tratamiento primario más agresivo. Así es que la tasa de mastectomías y de QT son mayores en este grupo de cánceres (36,48,49). Por su forma de presentación cuando presentan microcalcificaciones, los CI con signos mínimos requieren un tratamiento mucho más agresivo que el resto de las subclasificaciones (12).

Como hemos visto, existen diferencias significativas entre los CI y los CS que nos hacen plantearnos distintas formas de mejorar la detección y los cribados para disminuir la tasa de CI y con ello, disminuir también la mortalidad que este tipo de cáncer produce. Se ha visto que las investigaciones no cesan respecto a este tema, ni deben hacerlo porque observamos la necesidad de futuros trabajos guiados hacia diferentes técnicas de cribado novedosas como la mamografía 3D, y sobre un cambio en la forma de cribado para mujeres que poseen factores de riesgo frente a las que no los poseen.



6. CONCLUSIONES

1. Tienen mayor riesgo de desarrollar CI las mujeres que presentan una edad menor, IMC más baja, estado premenopáusico y mayor densidad mamaria. Se suma haber tomado TSH y tener antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama o presentar algún síntoma mamario en la visita al cribado.
2. Los CI muestran características más agresivas que los CS. Son tumores más grandes, en estadios más avanzados, con mayor grado histológico, presentan con mayor frecuencia afectación de ganglios linfáticos, mayor proliferación, histología lobulillar y asocian RE y RP – pero HER2+ y TN. Todo ello los lleva a tener peor pronóstico, menor tasa de supervivencia y más riesgo de muerte que los CS.
3. Los CI presentan características más agresivas, pero ello puede deberse a haberse realizado un diagnóstico tardío en cuanto a su detección por medio del programa de screening.
4. Las mamas densas suponen un factor de riesgo para el desarrollo de CI. Principalmente por la dificultad de detectar hallazgos en la mamografía ya que esta pierde sensibilidad y se pueden pasar desapercibidos hallazgos.
5. Se necesitarían más estudios con seguimientos durante más años para encontrar resultados más significativos que ayuden a dar luz a la hipótesis de que el método 3D ayudaría a detectar más fácilmente y con menor margen de error un tumor existente ya en el cribado.
6. Técnicas como la ecografía podría apoyar a la mamografía en los cribados que se les realizan a mujeres con factores de riesgo para el desarrollo de CI. Sobre todo, si poseen mamas densas, ya que la mamografía en este caso pierde sensibilidad de detección. Lo que nos lleva a plantearnos si habría CI no visibles en la mamografía que si se detectarían con una ecografía.



7. ANEXOS

7.1 ANEXO I

Tabla 8: Última estadificación TNM del cáncer de mama. Sacado (24).

ESTADIVICACION (ANATÓMICA)	TNM
0 (in situ)	Tis N0 M0
I (estadio local)	
IA	T1 N0 M0
IB	T0 N1 mi M0 T1 N1 mi M0
II (estadio regional temprano)	
II A	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
II B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
III (estadio regional tardío)	
III A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
III B	T4 N0 -2 M0
III C	T 1-4 N3 M0
IV (estadio generalizado)	T 1-4 N 1-3 M 1
Rasgo T:	
T0: el tumor primario no se detecta	



Tis: cáncer preinvasivo (*in situ*): cáncer ductal (*ductal carcinoma in situ*: DCIS), Tis [DCIS]), enfermedad de Paget sin coexistencia de un foco de cáncer infiltrante o *in situ* en la glándula mamaria (Tis [Paget])

T1: tumor ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a >1 mm y ≤ 5 mm, T1b >5 mm y ≤ 10 mm, T1c >10 mm y ≤ 20 mm)

T2: tumor >2 cm y ≤ 5 cm

T3: tumor >5 cm

T4: tumor de cualquier tamaño que infiltra la pared torácica o la piel, es decir, presencia de ulceración o nódulos macroscópicos cutáneos. No se consideran infiltración las retracciones de la piel o de la areola ni otras lesiones no enumeradas como infiltración. Estos cambios pueden producirse en todos los estadios T1-3

T4a: infiltración de la pared torácica. La infiltración de los músculos pectorales no se considera infiltración de la pared torácica

T4b: infiltración de la piel (sin las características del cáncer inflamatorio)

T4c: presencia simultánea de los criterios que caracterizan T4a y T4b

T4d: cáncer inflamatorio

Rasgo N:

N0: no se detectan metástasis en los ganglios linfáticos (tras resear ≥ 10 ganglios linfáticos)

N1: presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares (niveles I y II) ipsilaterales al tumor, ganglios móviles (N1mi: micrometástasis [diámetro 0,2-2 mm])

N2: presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares (niveles I y II) ipsilaterales al tumor; ganglios fijos entre sí o respecto a las estructuras adyacentes (N2a) o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales (si los ganglios axilares no están afectados) (N2b)

N3: presencia de metástasis en los ganglios axilares del nivel III (infraclaviculares) (N3a) o en los ganglios mamarios internos ipsilaterales al tumor (si los ganglios axilares de los niveles I y II están afectados) (N3b) o en los ganglios supraclaviculares ipsilaterales (N3c)

Rasgo M:

M0: no se detectan metástasis a distancia en las pruebas de imagen ni en la exploración física. cM0(i+): presencia de células tumorales o depósitos de células tumorales inferiores a 0,2 mm confirmados en el examen microscópico o mediante métodos



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

moleculares, p. ej. en la sangre circulante o en la médula ósea con ausencia de metástasis clínicas y radiológicas.

M1: se detectan metástasis a distancia



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2020. SEOM. [Internet]. 2020 [Cited 2021 Jan 20]. Available from : https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
2. Niraula S, Biswanger N, Hu PZ, Lambert P, Decker K. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Interval Breast Cancers Compared With Screening-Detected Breast Cancers. JAMA NETW OPEN [Internet]. 2020 [Cited 2021 May 3];3(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975573/>
3. Carbonaro LA, Azzarone A, Paskeh BB, Brambilla G, Brunelli S, Calori A, Caumo F, Malerba P, Menicagli L, Sconfienza LM, Vadalà G, Brambilla G, Fantini L, Ciatto S, Sardanelli F. Interval breast cancers: absolute and proportional incidence and blinded review in a community mammographic screening program. Eur J Radiol [Internet]. 2014 [Cited 2021 Jan 21];83(2):84-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369953/>
4. Grassmann F, He W, Eriksson M, Gabrielson M, Hall P. Interval breast cancer is associated with other types of tumors. Nat Commun [Internet]. 2019 [Cited 2021 Feb 8];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31641120/>
5. Almazán R, Álvarez M, Casamitjana M, Fernández R, Fernández AB, Miranda J, Sarriugarte G. Protocolo para la evaluación de los cánceres de intervalo de los programas de detección precoz del cáncer de mama. SEDIM [Internet]. 2009 [Cited 2021 Feb 12]. Available from: http://www.sedim.es/nueva/wp-content/uploads/2019/10/Protocolo_Evaluaci%C3%B3n_Ca_intervalo.pdf



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

6. Khosravi P, Pérez G. Genetic and clinical subtype of breast cancer. Treatment individualization. *An Med Interna* [Internet]. 2007 [Cited 2021 Feb 19];24(12). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001200001

7. González-texhima LY, Vargas-Cely FS, Muñoz-Sandoval JS, Ramírez-Cheyne J, Saldarriaga-Gil W. Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2016 [Cited 2021 Feb 19];67(1). Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342016000100005

8. Van der Groep P, Van der Wall E, Van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)* [Internet]. 2011 [Cited 2021 Feb 19];34(2):71-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21336636/>

9. Brenes MA, Brenes J, Núñez C. Cáncer de mama: características anatomopatológicas. *Rev méd Costa Rica Centrom* [Internet]. 2013 [Cited 2021 Feb 19];70(607):395-399. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133c.pdf>

10. Baré M, Torà N, Salas D, Sentís M, Ferrer J, Ibáñez J, Zubizarreta R, Sarriugarte G, Barata T, Domingo L, Castells X, Sala M. Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and Interval breast cancer in nationwide screening program. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 [Cited 2021 Marc 9];154(2):403-415. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26531756/>



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

11. Serralde-Vázquez M, Martín-Ramos J, Redondo-Santos F, Guerrero-Avendaño G. Curvas dinámicas de perfusión y espectroscopia en correlación con el grado histológico tumoral (Scarff-Bloom-Richardson) en pacientes con carcinoma ductal invasivo. *An Radiol Méx* [Internet]. 2013 [Cited 2021 Marc 18]; 1:14-20. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2013/arm131d.pdf>
12. Messinger J, Crawford S, Roland L, Mizuguchi S. Review of Subtypes of Interval Breast Cancers With Discussion of Radiographic Findings. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 2019 [Cited 2021 Marc 22];48(6):592-598. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30268581/>
13. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-BudnyB, Burdan F. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2017 [Cited 2021 Marc 26];24(4):549-553. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284222/>
14. Albar L, Santalla A, López-Criado MS, González-Pérez I, Calderón MA, Gallo JL, Fernández-Parra J. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet].2011 [Cited 2021 Marc 27];38(4):141-149. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-clasificacion-radiologica-manejo-lesiones-mamarias-S0210573X10001231>
15. Molina CN, García JM, Lomeá F, Cerezal L, Pina L. Diagnóstico por la imagen. *SERAM* [Internet]. 2008 [Cited 2021 Marc 27];9(2). Available from: https://seram.es/images/site/083_n2-2008-cancer_mama.pdf
16. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection?. *Eur Radiol* [Internet].



2007 [Cited 2021 Marc 27];17(4):873-887. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008989/>

17. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. JAMA [Internet].2005 [Cited 2021 Ap 2];293(10):1245-1256. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15755947/>
18. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2006 [Cited 2021 Apr 2];368(9552):2053-2060. Available from
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161727/>
19. Ascunce N, Barcos A, Ederra M, Erdozain N, Murillo A, Osa A, Mellado M. Breast Cancer Screening Program. Results of the process and impact indicators (1990-2002). An Sist Sanit Navar [Internet]. 2004 [Cited 2021 Apr 2];27(3). Available from:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000500004
20. Huang YB, Yang L, Song FJ, Chen KX. [Overdiagnosis in mammography screening for breast cancer]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi [Internet]. 2017[Cited 2021 Apr 3];38(11):1574-1578. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141352/>
21. Pina L, Apesteguía L, De Luis E, Sáenz-Bañuelos J, Zornoza G, Domínguez-Cunchillos F. Byposy techniques for the diagnosis of non-palpable mammary lesions. An Sist Sanit Navar [Internet].2004 [Cited 2021 Apr 4];27(3). Available from:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000500006



22. Vega A. Intervencionismo mamario. En: Álvarez M, Cara M, Torres M, Cintora E, Raya JL, Vega A, Martínez M, Camps J, Galobardes MJ, Pina L, Carreira C, Chiva de Agustín M, eds. by. Radiología Básica de la Mama. 1.^a ed. Santander: SEDIM; 2015. p. Capitulo5. Available from http://www.sedim.es/nueva/wp-content/uploads/2015/01/Cap%C3%ADtulo_5_Intervencionismo.compressed.pdf
23. Junta editorial de Cancer.Net. Cáncer de mama: Tipos de tratamientos. ASCO [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/tipos-de-tratamiento>
24. Clasificación clínica de la estadificación del cáncer de mama. 8^a revisión del TNM. 2017. Available from: https://empendium.com/manualmibe/table/034_9068
25. Puig-vives M, Osla-Gelis G, Camprubí-Font C, Vilardell ML, Izquierdo A, Marcos-Gragera R. Proportion of breast cancer in women aged 50 to 69 years feom Girona, Spain, according to detection method. Med Clin (Barc) [Internet]. 2013[Cited 2021 May 1]; 143(7):300-302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378145/>
26. Pilewskie M, Zabor EC, Gilbert E, Stempel M, Petruolo O, Mangino D, Robson M, Jochelson MS. Differences between screen-detected and Interval breast cancers among BRCA mutation carriers. Breast Cancer Res Treat [Internet].2019 [Cited 2021 May 1];175(1):141-148. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673971/>
27. Delacour-billon S, Mathieu-Wacquand AL, Campone M, Auffret N, Amossé S, Allieux C et al. Short-term and long-term survival of Interval breast cancers taking into account prognostic features. Cancer Causes Control [Internet]. 2017



[Cited 2021 May 05];28 (1): 69-76. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995351/>

28. Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Brunelli S, Fantò C, Valentini M et al. Interval breast cancers in the 'screening with tomosynthesis or standard mammography (STORM) population-based trial. *Breast [Internet]*. 2018 [Cited 2021 May 05];38: 150-153. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29328943/>
29. Winter AM, Kazmi S, Hardy AK, Bennet DL. Comparison of Interval breast cancers with 2D digital mammography versus 3D digital breast tomosynthesis in a large community-based practice. *Breast [Internet]*. 2020 [Cited 2021 May 05];26 (10): 1953-1959. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064341/>
30. Cabiouglu N, Gurdal SO, Kayhan A, Ozaydin N, Sahin C, Can O. Poor biological factors and prognosis of Interval breast cancers: long-term results of bahçesehir (Istanbul) breast cancer screening Project in Turkey. *JCO Glob Oncol [Internet]*. 2020 [Cited 2021 May 05]; 6: 1103: 1113. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678710/>
31. MacInnes EG, Duffy SW, Simpson JA, Wallis MG, Turnbull AE, Wilkinson LS et al. Radiological Audit of Interval breast cancers: estimation of tumour growth rates. *Breast [Internet]*. 2020 [Cited 2021 May 05];51: 114-119. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298962>
32. Irvin VL, Zhang Z, Simon MS, Chlebowski RT, Luoh SW, Shadyab AH, Krok-Schoen JL, Tabung FK, Qi L, Stefanick ML, Schedin P, Jindal S. Comparison of Mortality Among Participants of Women's Health Initiative Trials With Screening-Detected Breast Cancers vs Interval Breast Cancers. *JAMA NETW*



OPEN [Internet]. 2020 [Cited 2021 May 3];3(6). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602908/>

33. Payne JI, Caines JS, Gallant J, Foley TJ. A review of Interval breast cancers diagnosed among participants of the Nova Scotia Breas Screening Program. *Radiology* [Internet]. 2013 [Cited 2021 May 05];266 (1): 96-103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169791/>
34. O'Brien KM, Mooney T, Fitzpatrick P, Sharp L. Screening status, tumor subtype, and breast cancer survival: a national population-based analysys. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 [Cited 2021 May 05];171 (1): 133-142. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006795>
35. Eriksson L, Czene K, Rosenberg LU, Tornberg S, Humphreys K, Hall P. Mammographic density and survival in Interval breast cancers. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2013 [Cited 2021 May 05];15 (3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786804/>
36. Bento MJ, Gonçalves G, Aguiar A, Antunes L, Veloso V, Rodrigues V. Clinicopathological differences between Interval and screen-detected breast cancers diagnosed within a screening programme in Northern Portugal. *J Med Screen* [Internet]. 2014 [Cited 2021 May 05];21(2):104-109. Available from <https://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=11&sid=8340648e-edd3-4fb1-9963-59f992e7b4a9%40pdc-v-sessmgr02&bdata=JnNpdGU9ZWlhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#AN=24803482&db=mdc>
37. Puvanesarajah S, Nyante SJ, Kuzmiak CM, Chen M, Tse CK, Sun X, Allott EH, Kirk EL, Carey LA, Perou CM, Olshan AF, Henderson LM, Troester MA. PAM50 and Risk of Recurrence Scores for Interval Breast Cancers. *Cancer Prev*



Res (Phila) [Internet]. 2018 [Cited 2021 May 2];11(6):327-336. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622545/>

38. Boyd NF, Huszti E, Melnichouk O, Martin LJ, Hislop G, Chiarelli A, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic features associated with Interval breast cancers in screening programs. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014 [Cited 2021 May 3];16(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25346388/>
39. Strand F, Humphreys K, Cheddad A, Törnberg S, Azavedo E, Shepherd J, Hall P, Czene K. Novel mammographic image features differentiate between Interval and screen-detected breast cancer: a case-case study. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2016 [Cited 2021 May 23];18(1) Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716311/>
40. Bellio G, Marion R, Giudici F, Kus S, Tonutti M, Zanconati F, Bortul M. Interval Breast Cancer Versus Screen-Detected Cancer: Comparison of Clinicopathologic Characteristics in a Single-Center Analysis. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2017 [Cited 2021 May 5];17(7):564-571. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456487/>
41. Meshkat B, Prichard RS, Al-Hilli Z, Bass GA, Quinn C, O'Doherty A, Rothwell J, Geraghty J, Evoy D, McDermott EW. A comparison of clinical-pathological characteristics between symptomatic and Interval breast cancer. *Breast* [Internet]. 2015 [Cited 2021 May 3];24(3):278-282. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771080/>
42. Chuang SL, Chen SLS, Yu CP, Chang KJ, Yen AMF, Chiu SYH, Fann JCY, Tabár L, Stephen SW, Smith RA, Chen HH. Using tumor phenotype, histological tumor distribution, and mammographic appearance to explain the survival differences between screen-detected and clinically detected breast cancers.



APMIS [Internet].2014 [Cited 2021 May 2];122(8):699-707. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046200/>

43. Fong Y, Evans J, Brook D, Kenkre J, Jarvis P, Gower-Thomas K. The incidence and 10-year survival of interval breast cancers in Wales. Clin Radiol [Internet]. 2014 [Cited 2021 May 05];69(4):168-172. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24457014/>
44. Hofvind S, Holen Å, Román M, Sebuødegård S, Puig-Vives M, Akslen L. Mode of detection: an independent prognostic factor for women with breast cancer. J Med Screen [Internet]. 2016 [Cited 2021 May 05];23(2):89-97. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582492/>
45. Singh D, Miettinen J, Duffy S, Malila N, Pitkaniemi J, Anttila A. Association of symptoms and interval breast cancers in the mammography-screening programme: population-based matched cohort study. Br J Cancer [Internet]. 2018 [Cited 2021 May 05];119(11):1428-1435. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401890/>
46. Singh D, Malila N, Pitkaniemi J, Anttila A. Cancer incidence and mortality patterns in women with breast symptoms in the mammography screening programme: A matched cohort análisis. Int J Cancer [Internet]. 2019 [Cited 2021 May 05];144(12):2928-2935. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511466/>
47. Houssami N, Abraham LA, Kerlikowske K, Buist DSM, Irwig L, Lee J, Miglioretty DL. Risk factors for second screen-detected or interval breast cancers in women with a personal history of breast cancer participating in mammography screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2013 [Cited 2021 May 05];22(5):946-961. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23513042/>



48. Nederend J, Duijm LEM, Louwman MWJ, Roumen RMH, Jansen FH, Voogd AC. Trends in surgery for screen-detected and interval breast cancers in a national screening programme. *Br J Surg* [Internet]. 2014 [Cited 2021 May 05];101(8):949-958. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828281/>
49. Defossez G, Quillet A, Ingrand P. Aggressive primary treatments with favorable 5-year survival for screen-interval breast cancers. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 [Cited 2021 May 05];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625602/>



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

CÁNCER DE INTERVALO FRENTE AL CÁNCER DE MAMA DETECTADO EN SCREENING:

Características clínicas, radiológicas, anatomopatológicas y evolución.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama supone una enfermedad con relevante importancia a nivel mundial. El cáncer de intervalo se define como aquel cáncer que es diagnosticado a una paciente tras haberle realizado una prueba de cribado con resultado negativo para malignidad y antes de que se vuelva a realizar la siguiente.

HIPÓTESIS

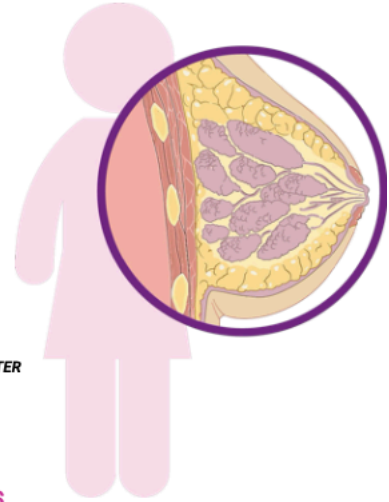
Existen diferencias clínicas, radiológicas y anatomopatológicas entre los cánceres de intervalo y los descubiertos en screening que nos pueden ayudar a diseñar estrategias de cribado personalizadas y más específicas para el diagnóstico precoz de cáncer de mama.

CONCLUSIONES

1. Las mujeres de menor edad, IMC bajo, premenopáusicas, alta densidad mamaria, que han tomado TSH, con antecedentes de primer grado de CM tienen mayor riesgo de desarrollar CI.
2. Los CI son más propensos a presentar características más agresivas, peor pronóstico, menor tasa de supervivencia y más riesgo de muerte.
3. Las características agresivas de los CI podrían deberse a un diagnóstico tardío.
4. La mamografía pierde sensibilidad cuanto mayor es la densidad mamaria.
5. La ecografía podría apoyar a la mamografía en el cribado a mujeres con mamas densas. Lo que nos lleva a plantearnos si habría CI no visibles en la mamografía que si se detectarían con una ecografía.
6. Se necesitan más estudios para encontrar resultados significativos sobre si el método 3D ayudaría a detectar más fácilmente y con menor margen de error un tumor mediante cribado.

AUTOR:
GEMA MARIA NIETO

TUTOR:
VÍCTOR MORENO BALLESTER



OBJETIVOS

Establecer las diferencias entre los cánceres detectados en screening y los cánceres de intervalo, y basándonos en estas diferencias plantearnos recomendaciones para un cribado más específico que los programas de cribado actuales

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática sobre los artículos obtenidos en las bases documentales científicas Pubmed, EBSCO, WOS, Elsevier y SCIELO. Las diferentes búsquedas se realizaron en un periodo de aproximadamente 1 mes y medio entre febrero y abril del 2021. Se planteó la pregunta PICO sobre: **¿Existen características diferenciales entre los cánceres de intervalo y los descubiertos en screening que nos permitan un screening más efectivo?**

Se realiza un análisis del contenido de los artículos para obtener los resultados que nos ayuden a responder la hipótesis y lograr los objetivos propuestos.

RESULTADOS

- La incidencia de CS es mayor que la de CI en los programas de detección precoz. La incidencia de CI es mayor en el segundo año desde el cribado negativo.
- Los CI muestran características más agresivas que los CS. Son tumores más grandes, en estadios más avanzados, con mayor grado histológico, presentan con mayor frecuencia afectación de ganglios linfáticos, mayor proliferación, histología lobulillar y asocian RE y RP – pero HER2+ y TN
- CI presentaban características más agresivas y en mujeres jóvenes, IMC bajo, premenopáusicas y con mamas más densas.
- Una mayor densidad mamaria podría enmascarar el tumor y así contribuir a la tasa de CI.
- Las mujeres con CI presentaban un peor pronóstico y supervivencia más baja que CS
- CI recibieron un tratamiento primario mas agresivo que los CS.

MAYO 2021



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir