

EL TAMIZAJE POR MAMOGRAFÍA Y EL USO DE RECEPTORES TUMORALES PARA EL DIAGNOSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

Hernandez Chena Blanca Estela, PhD

Atlantic International University

Honolulu, Hawaii

Doctor en Salud Publica, PhD- chena858@hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes: Los programas de tamizaje con mamografía digital, la lectura mamográfica es la estrategia de elección al ser más sensible en la detección de lesiones. Por tanto, es relevante evaluar la efectividad de la lectura y caracterizar las lesiones benignas para garantizar una detección temprana.

Objetivo: Valorar el tamizaje por mamografía y El uso de receptores tumorales para el pronóstico del cáncer de mama para población derechohabiente.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática del tamizaje por mamografía y de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y Her-2 en las lesiones malignas y justificar la necesidad de realizar estas detecciones en las lesiones ya que estas aumentan el riesgo de cáncer.

Conclusión: la lectura simple parece ser una estrategia más adecuada en el contexto de la mamografía digital, la doble lectura incrementa significativamente la frecuencia de falsos positivos, los biomarcadores no son utilizados en las tumoraciones benignas lo cual en nuestro país sería realizar más estudios para demostrar que el uso de estos sería de gran ayuda para prevenir que estas tumoraciones se conviertan en malignas a corto plazo

Palabras clave: receptores tumorales, tamizaje, mamografía, cáncer de mama

ABSTRACT

Background: Digital mammography screening programs, mammographic reading is the strategy of choice as it is more sensitive in detecting injuries. Therefore, it is relevant to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of reading and characterize benign lesions.

Objective: To assess mammography screening and the use of tumor receptors for the prognosis of breast cancer for the eligible population

Method: A systematic review was performed. Screening by mammography and the expression of estrogen receptors (RE), progesterone (RP) and Her-2 in malignant lesions and justify the need to perform these detections in lesions since they increase the risk of cancer.

Conclusion: simple reading seems to be a more appropriate strategy in the context of digital mammography, double reading significantly increases the frequency of false positives, biomarkers are not used in benign tumors, which in our country would be to carry out more studies to demonstrate that the use of these would be of great help to prevent these tumors from becoming malignant in the short term.

Key words: tumor receptors, screening, mammography, breast cancer

INTRODUCCION

El cáncer de mama es un proceso oncológico en el que células sanas de la glándula mamaria degeneran y se transforman en tumorales, proliferando y multiplicándose posteriormente hasta constituir el tumor, es actualmente el cáncer más frecuente y el de mayor mortalidad entre las mujeres del mundo. El número de fallecimientos por esta causa se ha duplicado en 22 años, y afecta tanto a los países industrializados como a los menos desarrollados.

El panorama epidemiológico de esta patología en la población mexicana se transformó en los últimos 50 años y el cáncer mamario ha pasado a ser un problema de salud pública. Sus principales factores de riesgo están asociados a estilos de vida y patrones reproductivos, y por esto resultan difíciles de modificar. Reducir la mortalidad requiere, entonces, mejorar la detección temprana y las estrategias de tratamiento.

Entre los procedimientos de detección, que incluyen también la autoexploración y el examen clínico, la mamografía es la única técnica que puede ofrecer una detección suficientemente oportuna.

En México, donde la mayoría de los tumores malignos de la mama son diagnosticados en etapa avanzada, las mamografías se han utilizado casi totalmente con fines de diagnóstico.

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el 2014 dio a conocer el 19 de octubre de 2014 algunas estadísticas relevantes a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama. Destacó que la principal causa de morbilidad en mujeres de 20 años y más se debe a esta neoplasia e, igualmente, es la segunda causa de mortalidad en las mujeres comprendidas en este rango de edad. Cada nueve

minutos se detecta un nuevo caso y existen más de 60 000 mujeres de 14 años y más con este padecimiento (Hoy Saludable, 2011).

Además se registra un promedio de 1.38 millones de mujeres con el diagnóstico confirmado de cáncer mamario, el 23% de los seis millones de cánceres malignos que anualmente se presentan en mujeres en todo el mundo (OMS, 2014).

En 2003 se publicó una Norma Oficial Mexicana que abre la posibilidad para un programa de escrutinio poblacional que instrumente el uso de las mamografías como herramienta de detección.

El cáncer mamario representa el 10.5% de los nuevos casos de tumores malignos, tanto en hombres como mujeres, y solo lo supera el cáncer de pulmón (Beaulieu, 2009).

También el Programa de Acción Cáncer de Mama de la Secretaría de Salud indicó que el rango de edad predominante de las mujeres con esta neoplasia se amplió a partir de 2006, pasando de 45 a 60 años de edad, al de mujeres de 14 años y más. Asimismo, se ha convertido en la principal causa de decesos por procesos tumorales, superando al carcinoma cérvico uterino a partir de dicho año (SS, 2002)” (Campos).

El cáncer de mama es una enfermedad en que se desarrollan células malignas en los tejidos de la mama. La glándula mamaria se compone de lóbulos y lobulillos conectados mediante conductos, y esta enfermedad afecta a una, o ambas, de las estructuras mencionadas.

Mientras las estadísticas en países donde el cáncer de mama se detecta principalmente por mamografías de escrutinio indican que del 15 al 30% de las neoplasias malignas de mama corresponden a carcinomas in situ, y el resto a carcinomas infiltrantes. Aproximadamente el 80% de los carcinomas son ductales, y el resto, lobulillares. Los carcinomas ductales infiltrantes pueden ser de tipo tubular/cribiforme, coloides, medulares o papilares. Una célula cancerosa de mama generalmente se duplica cada 100-300 días.

Cabe mencionar que una neoplasia de mama de 1 cm realiza cerca de 30 duplicaciones antes de alcanzar este tamaño, por lo que este cáncer tiene, como mínimo, unos 7 años de evolución. Esta simple estimación sugiere la utilidad de la detección temprana, con métodos capaces de visualizar alteraciones (subclínicas) de tamaño inferior a un centímetro.

Por lo que el cáncer puede ser causado por agentes que dañan los genes involucrados en el control de la proliferación celular (proto-oncogenes), los cuales actúan en

conjunto con agentes que no dañan los genes pero que potencian selectivamente el crecimiento de las células tumorales. El cáncer aparece cuando una sola célula acumula varias mutaciones, generalmente durante varios años, escapando de los procesos de control de la proliferación y muerte.

De acuerdo a una publicación, diversos factores se han propuesto para explicar esta tendencia creciente, destacan los cambios en los estilos de vida, reproductivos y hormonales, el envejecimiento de la población y las mejoras en los sistemas de registro y técnicas de detección temprana.

También se ha sugerido que una parte de este incremento estaría explicada por el sobre diagnóstico de casos que de no ser por el tamizaje no se hubieran manifestado clínicamente (rivera, 2012).

En el grupo de las neoplasias malignas, destacan las neoplasias ginecológicas que ocasionan en México la tercera parte de las muertes por cáncer en mujeres. Durante las décadas de los 80, 90 y 2000, particularmente en los países del norte de Europa y en Estados Unidos, se ha observado un incremento en la incidencia del cáncer de mama.

Por lo que la detección temprana del cáncer aumenta las posibilidades de cura, y por tanto, disminuye la mortalidad por esta causa. Los componentes principales de la detección son: la educación para promover un diagnóstico en etapas tempranas y el tamizaje.

En consecuencia, mayor conocimiento de las posibles señales de alerta del cáncer entre los médicos, el personal de enfermería y otros trabajadores de salud, así como entre la población general, puede tener un gran impacto en la enfermedad. Diagnóstico precoz es especialmente importante en el cáncer de mama.

Para evaluar la efectividad de un programa de tamizaje de mama es necesario conocer la incidencia de cáncer (que es un indicador de calidad), para lo que es imprescindible contar con un buen registro de tumores detectadas. La Atención Primaria es una pieza clave para aumentar el índice de participación: canales de información, etc. (salud s. d.).

La Organización Panamericana de Salud (OPS), proyecta que para el 2030 se genera un aumento del cáncer de mama en las Américas, con unos 572,000 casos nuevos y unas 130,000 muertes. El aumento de nuevos casos y defunciones en América Latina y el Caribe será casi el doble que en los Estados Unidos y Canadá (OPS).

Mientras, los Estados Unidos tienen la mayor incidencia de cáncer de mama en la región, seguidos de Canadá y Martinica. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en Barbados, Bahamas, República Dominicana y Trinidad y Tobago.

Los países con un PIB bajo en las Americas, como Haití, Nicaragua y Honduras, presentan una muerte por cada 2,5 casos de cáncer mamario. Mientras que en los Estados Unidos y Canadá -los países con el PIB más alto de la región- se genera una muerte por cada 6,5 casos de cáncer de mamario (OPS).

Aunque es cada vez mayor el conocimiento que tenemos de los mecanismos celulares y moleculares del cáncer y de su expresión a través de un número cada vez mayor de marcadores biológicos, la verdadera utilidad clínica de muchos de ellos está todavía por determinar. Hasta el momento, sólo los receptores de estrógenos y de progesterona trascienden como marcadores de pronóstico en la práctica habitual

Aproximadamente el 80 % de los cánceres invasores son positivos para receptores de estrógeno y entre un 65 a 70% son positivos para receptores de progesterona. Su determinación se realiza a través de técnicas de inmunohistoquímica estandarizadas y debe hacerse en laboratorios validados con experiencia en esta disciplina y sujetos a controles de calidad internos y externos.

Desde hace más de un siglo se conoce la relación del cáncer de mama con las hormonas sexuales, cuando George Beatson (1896) publicó la regresión de un carcinoma inoperable tras la extirpación de ambos ovarios. Las siguientes aportaciones y la reunión celebrada en 1975 dirigida por McGuire y auspiciada por el National Cancer Institute sobre el uso de los receptores estrogénicos como predictores de respuesta de las neoplasias mamarias a la hormonoterapia y motivo de una publicación ampliamente referida, fue el inicio del estudio de los receptores hormonales en el cáncer de mama.

DESARROLLO

La presencia de receptores **estrogénicos** en el cáncer de mama se asocia, en la mayoría de los estudios publicados, con una mayor supervivencia libre de enfermedad, y mayor supervivencia global

Con los receptores de **progesterona** no ocurre lo mismo, habiendo bastante unanimidad en que su presencia se relaciona con mayor supervivencia global, mientras que hay más controversia acerca de su implicación en la supervivencia libre de enfermedad, describiéndose menor frecuencia de recurrencias, mientras que otros autores no observan diferencias con los tumores pobres en receptores de progesterona

El Ki67

Es una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células sin replicación, y alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis.

El gen de Ki67 está ubicado en el brazo largo del cromosoma humano número 10. Además, es una de las características fenotípicas que diferencian los subtipos genéticos del cáncer de mama. La determinación del Ki67 se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica. Actualmente el uso de Ki67 como factor pronóstico o predictivo es controvertido.

Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre los puntos de corte para la evaluación del Ki67 ya que se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores. No se ha determinado aún la definición de baja y alta expresión y cuál es la mejor metodología para la óptima evaluación (sector del tumor a evaluar, puntos calientes, tipo de anticuerpos, clones etc.).

Sin embargo, estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia. En cuanto a su papel como factor pronóstico, altos niveles de expresión se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar.

Los subtipos genéticos del cáncer de mama pueden clasificar mejor el tipo de enfermedad y la mayoría de los estudios actuales buscan relacionar fenotípicamente estos subtipos con los factores clásicos utilizados en el cáncer de mama.

La intención es tener mayor precisión en el pronóstico de la enfermedad, y predecir el comportamiento frente a los tratamientos adyuvantes de una manera más certera.

En el 2009 se publicó el primer punto de corte del Ki67 para diferenciar carcinomas Luminales A (menores de 14%) de Luminales B (mayores de 14%).

En el 2011 se publicaron guías de recomendación para el estudio en cáncer de mama abarcando variables pre analíticas, analíticas y de interpretación. No obstante, en el último consenso de Saint 15 Gallen 2015 el punto de corte del 14% fue modificado, todavía en controversia, entre el 20% y el 29%, por debajo del cual se considera Luminal A y por encima Luminal B.

Igualmente se reconoce que hasta ahora siguen existiendo dificultades para la unificación de la medición de Ki67, así como la definición de sus puntos de corte en alto o bajo grado.

Sin embargo, el mismo consenso explica también la importancia de su utilización, y que a pesar de este inconveniente, habrá que trabajar para lograr unificación de criterios sobre la lectura y determinación de este marcador.

HER2

La identificación de los carcinomas de mama con amplificación/sobreexpresión de HER2 es crítica en la práctica clínica diaria ya que estas neoplasias requieren un tratamiento específico que incluye el uso de terapias dirigidas. Entre el 13 al 15% de los cánceres invasores de mama son positivos para HER2.

La determinación del estado de HER2 debe ser realizada en todos los casos de CARCINOMA INVASOR (temprano, recurrente o metastásico). En casos de recidiva o metástasis se aconseja repetir la determinación si se cuenta con material biopsico de las mismas, a pesar de la alta concordancia entre primario y recidiva ó metástasis (alrededor del 95%). Se utilizan técnicas de inmunohistoquímica para la determinación de screening y de hibridación in situ cromogénica o con fluorocromos (SISH ó FISH, respectivamente) en casos dudosos. Al igual que receptores hormonales, puede realizarse en material de punción o biopsias quirúrgicas, con tejidos adecuadamente fijados (entre 6 y 72 horas) y procesados estándares.

Deben usarse reactivos estandarizados en laboratorios acreditados (preferentemente sujetos a controles de calidad) y en manos de patólogos expertos en su interpretación. La determinación en citologías sólo debe hacerse en casos puntuales donde no sea posible la obtención de tejido. No se recomienda usar cortes de tejido en portaobjetos almacenados más de seis semanas. En casos de material tisular sometido a descalcificación se recomienda aclarar que los resultados pueden ser aleatorios (Ej. en metástasis óseas).

El estado de HER2 puede ser: POSITIVO (score 3+), NEGATIVO (score 0 y 1+) ó DUDOSO/EQUIVOCO (score 2+). Los casos DUDOSOS/EQUIVOCOS (score 2+) deben rechequearse con técnicas de hibridación in situ (FISH/SISH).

De acuerdo a las guías de recomendación de ASCO-CAP de 2013 y las modificaciones de 2015 deben interpretarse de la siguiente manera: El SCORE 3+ (POSITIVO) está definido por la presencia de marcación de membrana completa e intensa en más del 10% de las células tumorales. El SCORE 2+ (DUDOSO/EQUIVOCO) está definido por

la presencia de marcación de membrana completa débil a moderada en más del 10% de las células tumorales.

El SCORE 1+ (NEGATIVO) está definido por la marcación de membrana incompleta débil y difícilmente perceptible en más del 10% de las células tumorales. El SCORE 0 (NEGATIVO) está definido por la ausencia de marcación o la marcación de membrana incompleta débil y difícilmente perceptible en el 10% o menos de las células tumorales.

En cuanto a los resultados de la presencia de AMPLIFICACION GENETICA del HER2 mediante técnicas de hibridación in situ (SISH ó FISH) se consideran:

POSITIVO (AMPLIFICADO): relación HER2/centrómero del cromosoma (Cr 17) mayor o igual de 2.0, con conteo de señal mayor de 4 señales por células ó relación HER2 / Cr 17 menor de 2.0 con conteo de señal mayor de 6 señales por célula.

EQUIVOCO: relación menor de 2.00 con conteo de señal igual o mayor de 4 o menor de 6 señales por célula. NEGATIVO (NO AMPLIFICADO): relación HER2 /Cr 17 menor de 2.0 con un conteo de señal menor de 4 señales por célula.

Al igual que con la determinación de receptores hormonales puede haber casos “indeterminados” por fijación inadecuada, baja representatividad tumoral, presencia de positividad intensa en el epitelio glandular mamario normal, etc.

En estos casos se requerirá otro tac u otro material para su repetición. En el informe debe figurar el fijador utilizado, tipo de clon y técnica (manual o automatizada), procedencia y tipo de material y los resultados de acuerdo a los scores antes descritos.

La tecnología genómica permite la evaluación simultánea de la actividad de múltiples genes de la célula tumoral. La interpretación de estos datos ha llevado a la descripción de diferentes perfiles de expresión que caracterizan subtipos de cáncer de mama de distinta biología y evolución.

Estas determinaciones pueden realizarse a nivel de ADN o ARN. Los estudios de expresión génica han identificado diferentes subtipos de cáncer de mama que difieren mucho en su pronóstico y presencia de blancos moleculares.

La lista de genes que permite esa diferenciación se conoce como “lista intrínseca” y está formada por varios grupos de genes relacionados con la expresión de receptores hormonales (RH, tipo luminal), genes del grupo HER2, genes de proliferación y el llamado grupo basal. En función de la expresión o no de genes relacionados con los receptores hormonales, los subtipos intrínsecos se pueden clasificar en:

A) Subtipos luminales: Los tumores luminal A y B expresan genes asociados a células epiteliales luminales del tejido mamario normal y coinciden en gran medida con los cánceres de mama positivos para receptores hormonales definidos por los análisis inmunohistoquímicos.

Se los llama luminales por la similitud con el epitelio luminal de la mama que típicamente expresa citoqueratinas 8 y 18. Son los subtipos más comunes y tienen importantes diferencias entre sí. Los tumores de mama luminales A son los de mejor pronóstico y constituyen alrededor del 40% de todos los cánceres de mama.

En general, tienen alta expresión de genes relacionados con el receptor de estrógeno y baja expresión de genes del grupo HER2 y de genes de proliferación.

Los luminales B constituyen el 20% de tumores mamarios. Habitualmente presentan perfiles de mayor riesgo en las diferentes plataformas genómicas y tienen una expresión relativamente baja de genes relacionados con el receptor de estrógeno. El grupo de genes HER2 puede estar más o menos expresado, pero es frecuente que presenten una mayor actividad de genes de proliferación.

B) HER2 enriquecidos. Este subtipo forma aproximadamente el 10 a 15% de los cánceres de mama. Se caracteriza por alta expresión de HER2 y de genes de proliferación y baja expresión de grupos de genes luminales y basales. Por eso, tienen con frecuencia RE y RP negativos.

Este subtipo genómico no se superpone estrictamente con el HER positivo definido por inmunohistoquímica; sólo la mitad de los tumores HER2 positivos por IHQ es HER2 enriquecido en PAM50; la otra mitad puede incluir cualquier subtipo, pero en su mayoría son luminales B triple positivos (HER2 positivo-RH positivo). Por otra parte, hasta un 30% de los cánceres del subtipo HER2 enriquecidos no expresan receptores HER2 de membrana.

C) Tipo basal. El perfil triple negativos (RH negativos y HER2 negativos) incluye varios subtipos como el basallike, el claudinas bajas, el rico en interferón, etc. El tipo basal, llamado así por la expresión similar a las células basales del tejido mamario normal, constituye alrededor del 15 al 20% de los cánceres de mama.

Se caracteriza por baja expresión de genes luminales y HER2. No existe superposición estricta entre los tumores basales y los triple negativos por inmunohistoquímica, aproximadamente un 30% son discordantes.

Firmas genómicas más conocidas La aparición de la genómica y la capacidad de medir simultáneamente la expresión de miles de genes ha llevado a la identificación de firmas

genómicas que definen perfiles pronósticos y predictivos basados en la expresión de genes y sus productos. Varios de estos perfiles se han validado clínicamente con series de pacientes.

Las tres plataformas más frecuentemente usadas en el mundo son:

El de Score de Recurrencia de 21 genes (OncotypeDX),

El test de 70 genes de Ámsterdam (Mammaprint®) y

El score de riesgo de recurrencia PAM50 (Prosigna®).

Score de Recurrencia El score de recurrencia (RS) es la prueba pronostica más validada en cáncer de mama. Además, la evidencia sugiere que puede predecir qué pacientes se benefician más del empleo de quimioterapia. En la actualidad, está aprobada para ser utilizada en mujeres con cáncer de mama RH positivo con el objeto de determinar el pronóstico. Inicialmente, el RS se desarrolló sobre la base de 250 genes más probablemente relacionados con la evolución del cáncer de mama de acuerdo a la literatura.

Los desarrolladores emplearon RT-PCR para estudiar la expresión cuantitativa de estos genes en 447 muestras de tres grupos de pacientes. Finalmente, se optimizó la predicción de recaída con un modelo matemático que incluye 16 genes (más 5 de referencia).

El modelo inicial fue probado con pacientes que recibían tamoxifeno y, posteriormente, el RS fue validado en muestras recolectadas de la rama tratada con tamoxifeno en el estudio NSABP B14. En esa población de mujeres, se estimó que los puntos de corte que mejor definían poblaciones eran RS menor a 18, 18 a 30 y mayor de 30 que se asociaban con tasas de recaída de 7, 14 y 31% a 10 años.

Resultados similares se reportaron con anastrozol en el marco del estudio TransATAC y en pacientes con compromiso axilar en diferentes estudios. La evidencia sustenta el uso de RS para definir qué pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo y axila negativa tienen un riesgo de recaída tan bajo que no requieren quimioterapia adyuvante asociada a tamoxifeno. Aunque con menor consenso, también tiene aval su empleo en mujeres con compromiso de 1 a 3 ganglios axilares.

Perfil de 70 genes de Ámsterdam El perfil de 70 genes de Ámsterdam (Mammaprint) fue uno de los primeros en recibir aprobación por las agencias regulatorias FDA y EMA. Aunque originalmente fue aprobado para emplear en tejido congelado, no fijado, ha sido adaptado para su uso en tejido incluido en parafina, lo que facilita su aplicación.

Tiene validación en pacientes con RE positivo y RE negativo y, también con HER positivo. Fue desarrollado usando análisis de DNA supervisado en tejido congelado de 98 tumores mamarios por un grupo holandés que empleó un modelo matemático para calcular un score. Dicho score estratifica a las pacientes en buen o mal pronóstico. La validez clínica del perfil de 70 genes se ha demostrado en múltiples estudios. En pacientes T1 y T2, N0-1, la supervivencia a 10 años fue 95% para el buen pronóstico y 55% para el grupo de mal pronóstico.

Un estudio subsiguiente con 302 mujeres menores de 60 años T1 y 2 que no recibieron adyuvancia, la plataforma pudo categorizar las pacientes mejor que las herramientas clínicas: la sobrevivida a 10 años fue 90 vs 70% para buen y mal pronóstico. Estas dos tecnologías (OncotypeDX y Mammaprint) están siendo evaluadas por sendos ensayos clínicos randomizados (MINDACT y TAILORX), de modo de obtener evidencia de alta calidad que avale su empleo.

PAM50 (análisis predictor de 50 microarray) Se trata de la plataforma de 50 genes que caracteriza a los subtipos intrínsecos a través del análisis de tejido incluido en parafina. Los resultados del PAM50 se usan con un modelo para estimar un score de riesgo de recaída que divide a las pacientes con tumores RE positivos en tres grupos pronósticos de bajo, medio y alto riesgo. Fue desarrollado analizando 190 muestras con tecnología de microarray y RT-PCR. Los datos que validan esta prueba incluyen dos grandes estudios.

Por un lado, un grupo de tumores de pacientes incluidas en el estudio ATAC, en el que el score de riesgo tuvo relación lineal con las recurrencias a 10 años de pacientes con y sin compromiso ganglionar axilar. Por otro, en el estudio ABCSG-8, las pacientes con axila negativa o positiva y con riesgo de recaída alto, mediano y bajo tuvieron tasas de supervivencia libre de enfermedad a 10 años de 80, 91 y 97%.

IHC4 Panel inmunohistoquímica para los cuatro marcadores habituales (ER, PR, HER2, and Ki67) de una manera estandarizada y con estrictos controles de calidad. Aunque algunos estudios dicen que puede separar los luminales A y B y tiene similares resultados de OncotypeDX.

FACTORES PREDICTIVOS VINCULADOS AL TRATAMIENTO

Los factores predictivos están asociados a la probabilidad de respuesta a un tratamiento adecuado. Influyen en la supervivencia. Son factores predictivos: Her-2 y Receptores hormonales (RH) Es necesario conocer los factores predictivos para la toma de decisiones en adyuvancia. Los factores predictivos del cáncer de mama tienen amplia repercusión en la clínica.

Hay una relación directa entre la efectividad del tratamiento y el grado de positividad de los receptores estrogénicos. Los tumores con baja expresividad de RH tienen escasa probabilidad de responder a los tratamientos hormonales. Multitud de estudios han confirmado que la supervivencia media y el intervalo libre de progresión son mayores en pacientes con cáncer RE+/RP+. El estatus de RE+ se correlaciona bien con el tipo morfológico: tumores bien diferenciados. El RP parece ser un factor predictivo independiente, en especial en mujeres postmenopáusicas.

PROGRAMAS DE TAMIZAJE CON MAMOGRAFÍA

En primera instancia, el tamizaje se aplica a población que no presenta síntomas de la enfermedad. En segundo lugar, en la mayoría de los casos, solo una pequeña parte de la población sometida a cribado padece la enfermedad o condición específica objeto del cribado y, por tanto, se va a beneficiar de la intervención” (rivera, 2012).

En México se realiza el tamizaje para la detección temprana del cáncer mamario en mujeres mayores de 40 años, donde la mamografía es la prueba estándar de referencia, debido a su aceptabilidad y mínimos efectos, aspectos que han facilitado la rápida extensión de su uso en el tamizaje poblacional.

Existen dos tipos de mamógrafos; analógicos (placas de película tradicional) y digitales (de imágenes digitales) La realización de mamografías es una intervención clave para la detección temprana del cáncer de mama, por lo que cualquier innovación o modificación de las técnicas, o de los equipos utilizados, puede tener repercusiones importantes; ya que durante los últimos años se ha venido produciendo nuevos avances que suponen importantes mejoras en estos sistemas de imagen.

Análisis comparativo entre tecnologías de mamografía digital (indirecta o por radiografía computada CR-M y directa o de campo completo DR-M). Así como los costos asociados a la adquisición de los mamógrafos. Las imágenes resultantes de cualquier mamografía digital deben cumplir con el estándar de imagen y comunicación en medicina (DICOM), el estándar de integración, intercambio y recuperación de la información de salud electrónica “Health Level Seven International” (HL7) y la iniciativa “Integrating the Healthcare Enterprise” (IHE) que promueve la implementación de ambos, además debe tener la capacidad de implementar futuros estándares

Se puede hacer uso de sistemas de detección asistida por computadora (CAD) que sugieren al médico áreas con posible micro-calcificación o estructuras difíciles de identificar, producto del agotamiento visual en el análisis de las imágenes de múltiples pacientes. El propósito de estos sistemas, es asistir al diagnóstico elaborado por el experto (Ing. Laura Patricia López Meneses).

En la actualidad, la mamografía es la prueba recomendada como tamizaje debido a que permite identificar lesiones sospechosas de manera temprana. Se ha reportado una sensibilidad de la mamografía que varía con la edad entre un 86% en el grupo de 40 a 49 años y un 94% en el grupo de 50 a 69 años mientras que la especificidad supera el 80%. El valor predictivo positivo (VPP) depende de muchos factores como son algunos: la calidad de la radiografía, la experiencia del radiólogo, la edad de la mujer y los signos mamográficos presentes, (rivera, 2012).

Uno de los principales objetivos nacionales establecidos para el periodo 2015-2020, una vez alcanzada la cobertura geográfica del 100% y una participación próxima al 70%, es mejorar la calidad de la detección de cáncer de mama y reducir su variabilidad. Cuando el resultado de la mamografía es negativo, la mujer es invitada a realizar una nueva mamografía a los dos años.

En el que caso que el resultado de la mamografía sea positivo o exista sospecha de una lesión, se realizan pruebas complementarias para confirmar o descartar la existencia de cáncer.

BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS DEL TAMIZAJE DEL CÁNCER DE MAMA

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstractos para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. La calidad de la evidencia fue evaluada según las pautas de la metodología GRADE.

Indica qué grado de confianza podemos tener en la estimación del efecto para apoyar una recomendación. Las evidencias científicas analizadas indican que el tamizaje mamográfico del cáncer de mama está justificado ya que se comprueba su eficacia en la reducción de la mortalidad por esta enfermedad. Además, el beneficio supera ampliamente al riesgo de eventuales efectos adversos.

Por todos estos motivos, existen razones justificadas para adoptar medidas tendientes a promover la realización de la mamografía de detección, de acuerdo a las recomendaciones de las principales sociedades científicas vinculadas a la mastografía en todo el mundo.

El sobre diagnóstico el término se aplica a la detección y tratamiento de un cáncer mamario que de haber sido librado a su evolución natural no hubiera evolucionado para ser clínicamente evidente y no habría causado la muerte de la paciente afectada. Se refiere principalmente a la detección del carcinoma ductal in situ que es una lesión precursora del carcinoma invasor pero que no realiza esa progresión en todos los casos y por lo tanto no todos van a afectar el pronóstico vital de la paciente. No es

posible determinar cuáles carcinomas in situ, librados a su evolución natural, van a progresar y cuáles no, por lo que una vez detectados con la mamografía, todos requieren tratamiento (flebes, 2014).

Los efectos negativos derivados del sobre diagnóstico son frecuentes y pueden afectar de forma significativa la calidad de vida de las mujeres sometidas a pruebas diagnósticas invasivas o tratamientos quirúrgicos innecesarios. Los efectos del tamiz mamográfico sobre la mortalidad por cáncer de mama deberían juzgarse por los resultados de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que constituyen el mayor nivel de evidencia científica.

Entre la década de los años 60 y de los años 80 se han realizado ocho grandes ensayos clínicos aleatorios con el objetivo de demostrar el efecto del tamiz mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer mamario: el Health Insurance Plan of Greater New York, el Malmö mammographic screening trial, el Swedish Two-County trial, el Edinburgh trial, el Canadian national breast screening study, el Canadian national breast screening study, el Stockholm trial y el Gothenburg breast screening trial. (flebes, 2014)

También se deben considerar otros daños potenciales como son los falsos positivos, los falsos negativos, la exposición a la radiación, los efectos psicológicos negativos en términos de ansiedad durante el tiempo de espera del informe de la mamografía y la falsa tranquilidad en las mujeres diagnosticadas posteriormente de un cáncer de intervalo (rivera, 2012).

El impacto de los falsos positivos ha sido estudiado y se ha valorado como uno de los principales problemas del tamizaje. Sus consecuencias se derivan en una alta frecuencia de evaluaciones adicionales que incluyen biopsias con resultados negativos. La incomodidad en la mujer sometida innecesariamente a estas pruebas complementarias puede conducir a una disminución en la probabilidad de participar rutinariamente del Tamizaje. Además, es importante tener en cuenta el incremento en los costes que todo esto supone (rivera, 2012).

LA MAMOGRAFÍA DIGITAL EN EL TAMIZAJE

Existen dos tipos de mamógrafos; analógicos (placas de película tradicional) y digitales (de imágenes digitales). Hoy en día la mamografía de tipo digital ha remplazado a la mamografía analógica. La mamografía digital ha demostrado ventajas en la obtención, despliegue y almacenamiento de las imágenes 56.

La tecnología digital permite ajustar el contraste y mejorar la calidad de las imágenes. Comparado con la mamografía analógica, la mamografía digital ha demostrado una

mayor precisión diagnóstica, particularmente en mujeres jóvenes, con mamas densas y presencia de micro calcificaciones en las imágenes 58.

La tasa de detección de neoplasias en la población general del cribado es similar entre ambas técnicas 59-61 con la ventaja que la tasa de recitación y la proporción de falsos positivos es menor con la mamografía digital y sin ocasionar cambios en la tasa de cánceres de intervalo 61,62.

Con los avances tecnológicos, surge la mamografía digital, en la cual las imágenes de la mama ya no se revisan en película radiográfica, sino que se visualizan y evalúan en una pantalla de computadora. La mamografía digital se divide en dos grandes grupos: la mamografía por Radiografía Computada (digital indirecto) (CR-M) y la mamografía digital de campo completo (digitalización directa) (DR-M).

Los estudios clínicos comparativos entre los sistemas CR-M y DR-M son escasos, dado que están orientados principalmente a diferencias técnicas de los equipos. La mayor evidencia de la eficacia de la mamografía digital proviene de estudios comparativos entre las tecnologías de mamografías directas (DR-M) y las analógicas; y algunos pocos han evaluado el desempeño entre el sistema CR-M y el analógico.

En un estudio clínico doble ciego, Schueller y Cols (2008) 7, compararon la calidad de la imagen, la detección de la lesión y la eficacia diagnóstica que se realizó en 150 pacientes simultáneamente con ambas tecnologías. Se detectaron 74 lesiones con el sistema DR-M y 80 con el CR-M lo que determinó que la detección fue semejante ya que no demostró diferencias estadísticamente significativas.

Para la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión no hubo diferencias significativas. Los autores concluyen que basados en los parámetros de calidad de imagen, el sistema DR- M es mejor, sin embargo en eficacia diagnóstica ambos sistemas proporcionan resultados semejantes.

Para contraste, nitidez y detección de todas las estructuras anatómicas, el sistema DR-M fue significativamente mejor. En otro estudio, Bosmans y Cols (2013), realizaron la comparación técnica y clínica de los dos sistemas, mediante estudios de mastografía en 73,008 mujeres con el sistema CR-M y 116,945 con el DR-M.

Los datos clínicos medidos no mostraron diferencias estadísticamente significativas, estos fueron: las tasas de rellamadas (CR-M:5.48% y DR-M:5.61% en el primer estudio y 2.52% contra 2.65% respectivamente en los estudios subsecuentes), tasas de detección de cáncer (CR-M:0.52%, DR-M:0.53%), porcentaje de carcinoma ductal in situ (CR-M:0.08%, DR-M:0.11%), porcentajes de tumores menores de 1 cm (CR-M:0.11%, DR-M:0.11%) y valor predictivo positivo (CR-M:18.45%, DR-M:18.64%).

Los resultados de los datos obtenidos mostraron que no existe diferencia clínica estadísticamente significativa entre ambos sistemas. Sin embargo desde el punto de vista físico-técnico se determinó que el sistema DR-M obtiene mejor calidad de imagen con menor dosis de radiación, ya que el CR-M aplica 60% más radiación ionizante a la mama.

En el estudio de Heddson y cols. (2007) compararon los tres sistemas utilizados para la mamografía (analógica y digital CR-M y DR-M). Se revisaron retrospectivamente 52,172 estudios (imágenes de ambas mamas) en 24,875 mujeres de los cuales el 50% fueron estudios de mamografía analógica, 19% de DR-M y 31% de CR-M.

Los eventos que midieron fueron las tasas de detección de cáncer: para la mamografía analógica fue de 0.31%, para el sistema DR-M de 0.49% y de 0.38% para el CR-M, sin embargo la diferencia en detección de cáncer entre el sistema CR-M y DR-M no es estadísticamente significativa.

Por otra parte, Chiarelli y Cols (2013) 65, realizaron un estudio de cohorte en 688,418 mujeres en el que evaluaron el desempeño con el sistema DR-M (n=220,520), el sistema CR-M (n= 64,210) y el analógico (n= 403,688).

La cifra de detección de cáncer fue similar para DR-M (4.9 por cada 1000; 95% CI: [4.7, 5.2]) y la analógica (4.8 por cada 1000; 95% CI: [4.7, 5.0]), sin embargo la cifra fue significativamente más baja para el CR-M (3.4 por cada 1000; 95% CI: [3.0, 3.9]).

Las tasas de rellamada fueron más altas para el DR-M (7.7%; 95% CI: [7.6%, 7.8%]) y más baja para el CR-M (6.6%; 95% CI: [6.5%, 6.7%]) no siendo éstas estadísticamente significativas en relación con la mamografía analógica (7.4%; 95% CI: [7.3%, 7.5%]). Con respecto al VPP no hubo diferencias significativas entre el CR-M y el analógico.

LA DOBLE LECTURA MAMOGRÁFICA EN LOS PROGRAMAS DE TAMIZAJE

Una de las estrategias que se han adoptado para mejorar la sensibilidad del cribado con mamografía es la doble lectura. Así, la doble lectura mamográfica es la estrategia recomendada por las Guías europeas para la garantía en el cribado 68.

Por su parte, la doble lectura independiente tiene como desventaja que en algunos casos no se puede contar con un resultado inmediato tras la segunda valoración del lector.

Aunque en la mayoría de los casos ambos radiólogos coinciden en sus lecturas, existen situaciones en que las valoraciones son discordantes. Por ejemplo, uno de los radiólogos puede identificar una lesión como sospechosa y el otro no, en estos casos deben adoptarse diversas estrategias para resolver esta discordancia. Sin embargo, el

incremento en la sensibilidad se acompaña necesariamente de una reducción en la especificidad y el consiguiente incremento de potenciales daños. En este sentido, la doble lectura es cuestionada debido a su potencial para incrementar los efectos indeseables del cribado.

La doble lectura incrementa el número de mujeres que son citadas para realizar pruebas adicionales y por consiguiente también incrementa el riesgo de falsos positivos, sobre diagnóstico y los costes. Es razonable plantear que la utilidad de la doble lectura podría quedar restringida a situaciones en las que existe una gran discordancia. Otro punto importante a tener en cuenta es que los estudios que han evaluado la efectividad y coste-efectividad de la doble lectura realizaron el análisis en el contexto de la mamografía analógica 69.

Actualmente, la tecnología digital ha desplazado a la analógica y la evaluación de la doble lectura en este nuevo contexto es una tarea pendiente.

LA DETECCIÓN DE LESIONES BENIGNAS DE LA MAMA Y EVALUACIÓN DE SUS BIOMARCADORES

La introducción del tamizaje con mamografía digital ha generado un incremento en la detección de lesiones benignas de la mama. Existen una serie de hallazgos mamográficos específicos que al ser considerados como sospechosos de malignidad conducen a la realización de pruebas diagnósticas complementarias.

La biopsia de mama se considera el patrón de oro debido a que permite establecer la verdadera naturaleza de la lesión. Por lo tanto, es una de las pruebas diagnósticas que más comúnmente se emplea para evaluar estos hallazgos mamográficos.

Esto implica que además de la detección de cánceres, en los programas de cribado se pueden identificar mujeres asintomáticas con lesiones benignas. Las lesiones benignas de la mama constituyen un grupo heterogéneo de lesiones en el que se incluyen fibro adenomas, quistes, fibrosis, papilomas, adenosis e hiperplasias con o sin atipia, entre otros.

A menudo tanto a nivel científico como clínico estas lesiones se clasifican en tres grupos

- i) lesiones no proliferativas;
- ii) proliferativas sin atipia y
- iii) proliferativas con atipia.

Esta clasificación se basa en las características de anatomía patológica de las lesiones y en el riesgo posterior de cáncer estudiado y propuesto por Page y Dupont en la década de los 80.

Todavía hoy en día la clasificación de Dupont y Page sigue vigente. Una revisión sistemática recientemente publicada utilizó esta clasificación y estimó el riesgo de cáncer asociado a la presencia de lesiones benignas.

Los resultados confirmaron que las lesiones no proliferativas no están asociadas a un incremento importante del riesgo mientras que las lesiones proliferativas presentaron un riesgo significativo y variable dependiendo de la presencia o no de atipia. Las lesiones proliferativas sin atipia se asociaron a un riesgo relativo [RR] de 1,76 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,58 a 1,95) mientras que las lesiones proliferativas con atipia se asociaron a un RR de 3,93 (IC 95% = 3,24 a 4,76)

El carcinoma ductal in situ (DCIS) representa un estado intermedio entre la hiperplasia ductal atípica y el cáncer invasivo. En algunos casos el diagnóstico diferencial entre el DCIS y la hiperplasia ductal atípica pueden coexistir. Modificado de Sakorafas and Tsiotou. *Cancer Treatment Reviews*. 2000; 26: 103–125.

Con el fin de comprender mejor las características biológicas de las lesiones benignas, algunos autores se han centrado en los receptores de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR), y her-2, como biomarcadores expresados en las lesiones benignas. El uso de estos biomarcadores en la práctica clínica común nació debido a la relevancia que tienen con respecto al pronóstico y tratamiento de las mujeres con cáncer de mama.

Los trabajos pioneros sobre la clasificación molecular del cáncer de mama publicada por Perou y Sorlie et al a comienzos de los años 2000 utilizando perfiles globales de expresión genética identificaron 5 subtipos moleculares de cáncer de mama invasivo: luminal A, luminal B, de tipo normal breast-like, con expresión de HER2 y de tipo basal-like.

Cada uno con características bien definidas y comportamiento diferente respecto a su incidencia, supervivencia y respuesta al tratamiento. El gen HER2 también se llama gen ERBB2 (receptor de tirosina quinasa 2 del receptor Erb-B2), por lo que en algunos estudios puede verlo con ese nombre. La investigación ha demostrado que algunos resultados de la prueba de estado de HER2 pueden estar equivocados. Esto se debe probablemente a que diferentes laboratorios tienen diferentes reglas para clasificar el estado positivo y negativo de HER2.

Cada patólogo también puede usar criterios ligeramente diferentes para decidir si los resultados son positivos o negativos. En la mayoría de los casos, esto sucede cuando los resultados de la prueba están en el límite, lo que significa que no son muy positivos para HER2 o negativos para HER2.

Prueba IHC (Inmunohistoquímica): la prueba Inmunohistoquímica determina si hay demasiada proteína HER2 en las células cancerosas. Los resultados de la prueba IHC pueden ser: 0 (negativo), 1+ (también negativo), 2+ (límite) o 3+ (positivo - sobreexpresión de la proteína HER2).

Debido a que la evaluación de la expresión genética en la práctica diaria no es factible, en la actualidad, se utilizan biomarcadores inmunohistoquímicos como sustitutos para determinar la clasificación molecular de los cánceres de mama. Los sustitutos inmunohistoquímicos más comúnmente utilizados son el receptor de estrógenos (RE) y el receptor de progesterona (RP), que permite diferenciar los cánceres de subtipos luminales y triples negativos. La adición de Ki67, separa el luminal B de los subtipos luminales A.

Sin embargo, en las mujeres con lesiones benignas el estudio de la expresión de RE, RP, y her-2 como predictores de cáncer de mama subsecuente ha mostrado resultados inconsistentes. Aunque algunos estudios informaron un mayor riesgo de cáncer posterior en las mujeres con lesiones benignas que tenían una alta expresión de RE, RP, o Ki67, otros estudios informaron resultados contradictorios.

DEFINICIÓN DE MUJERES DE ALTO RIESGO

Las mujeres que se han reconocido como de mayor riesgo, que la media de la población, para desarrollar cáncer de mama han sido identificadas como:

1. Aquellas asociadas con una elevada exposición (o larga exposición) a niveles de estrógenos circulantes, incluyendo:

- Edad avanzada.
- Menarquia precoz y menopausia tardía.
- Nuliparidad.
- Edad avanzada para el primer embarazo a término.
- Historia de tratamiento hormonal sustitutivo actual o pasado (conteniendo estrógenos y progestágenos).

2. Además, también se consideran de alto riesgo aquellas mujeres con:

- Una historia familiar de cáncer de mama.
- Historia personal de biopsia/as de mamas previas.
- Diagnóstico de enfermedad benigna de la mama de carácter proliferativo.
- Historia personal de exposición a radiaciones.
- Mujeres que tienen mutaciones genéticas específicas (BRCA1, BRCA2, p53 ó PTEN).

MODELOS PREDICTIVOS DEL RIESGO

El modelo más utilizado es el modelo de riesgo de GAIL. Expresa el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo a los 5 años. Este es un modelo predictivo validado, que utiliza 5 factores: edad actual, edad de la menarquia, biopsias previas en la mama, edad del primer parto de hijo vivo e historia familiar de cáncer de mama en parientes de primer grado. Un riesgo a los 5 años de 1,66% ó mayor se relaciona con un riesgo elevado de cáncer de mama y es de considerar para realizar estrategias de quimioprevención.

Otro modelo es el de Claus, que puede proporcionar una estimación de riesgo de cáncer de mama futuro en mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer de mama.

LESIONES BENIGNAS DE LA MAMA DE ALTO RIESGO Y PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Recientemente los investigadores han buscado definir los tipos de enfermedad benigna de la mama, de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

En un estudio con 9.087 mujeres diagnosticadas de una enfermedad benigna de la mama, durante un período de 15 años, entre 1967 y 1991, se ha estimado que:

- Las mujeres con atipia tienen un riesgo relativo de cáncer de mama de 4,2 sobre la población general.
- Las mujeres con cambios proliferativos sin atipia tienen un riesgo relativo de 1,88 de desarrollar cáncer de mama respecto a la población general.
- Las mujeres con las lesiones no proliferativas tiene un riesgo relativo de 1,27.
- La historia familiar de cáncer de mama, definida como, al menos, un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer de mama antes de los 50 años o dos o más

familiares diagnosticados de cáncer de mama siendo uno de primer grado, supone un riesgo aumentado que es independiente de la histología benigna, incluso con histologías no proliferativas.

Otra cohorte de mujeres de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de mama son las que tienen mutaciones en el gen BRCA. Las portadoras de BRCA1 y BRCA2 tienen un 80% de riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida. Estas mutaciones también confieren un riesgo de cáncer en la mama opuesta de aproximadamente un 3% anual.

LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS EN SALUD

Las evaluaciones económicas en salud consisten en la comparación de los costes y los beneficios en salud de dos o más alternativas ⁹⁰. El objetivo final de las evaluaciones económicas es evaluar y definir el coste de los beneficios obtenidos y así promover el uso de las alternativas más eficientes.

Con la escalada de los costes sanitarios y el continuo incremento de tratamientos disponibles, las políticas de salud se sirven cada día más de las evaluaciones económicas. Si bien la eficiencia en la asignación de recursos no es el único aspecto a tener en cuenta para recomendar una intervención, está claro que añade información valiosa para la toma de decisiones.

En la mayoría de países europeos la toma de decisiones sobre las tecnologías o intervenciones sanitarias está sujeta a una evaluación económica. Un ejemplo destacado en el Reino Unido es el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en la Atención (NICE) que ha incentivado el uso exponencial del análisis de coste-efectividad desde su creación en 1999 ⁹¹.

En España, desde el 2010 se cuenta con una guía metodológica para el desarrollo de evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias ⁹² aunque su uso no es obligatorio a nivel nacional. Todas las formas de evaluación económica evalúan los insumos y los resultados de dos o más alternativas que se van a comparar. Los insumos se calculan como los costes relacionados con el uso de una intervención menos los costes que se evitan como resultado de su uso.

Los resultados son los beneficios en salud obtenidos gracias al uso de la intervención ⁹³. Los costes varían en función de la cantidad de recursos utilizados y su precio unitario. Los efectos en salud son más difíciles de estimar principalmente porque las intervenciones a menudo conllevan múltiples efectos en diferentes momentos del tiempo.

Las evaluaciones económicas se clasifican de acuerdo a la forma en que se miden los resultados en salud. Éstos se expresan en unidades físicas en los análisis de coste-efectividad y coste- consecuencia, en términos de valores de utilidad en los análisis de coste-utilidad o en términos monetarios en los análisis de coste-beneficio 94.

El análisis de minimización de costes es un caso específico del análisis de coste-efectividad donde se asume una igualdad en los resultados de salud de ambas alternativas y lo que se investiga es con cuál de las dos alternativas se pueden obtener esos resultados al menor costo. Las dos medidas más comúnmente utilizadas en las evaluaciones económicas son los años de vida ganados (AVG), en los análisis de coste-efectividad, y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en los análisis de coste-utilidad.

Un AVAC es calculado a partir del ajuste o ponderación de los años de vida ganados a los cuales se les incorpora una utilidad cuantificada a partir de la calidad de vida relacionada con la salud 93.

No obstante, existen diversas circunstancias en las que la evaluación de los resultados por medio de AVG o AVAC no es posible o no es la mejor forma de evaluar una intervención. En la evaluación de los programas de tamizaje del cáncer de mama, por ejemplo, la tasa de detección de cáncer es un resultado en salud que representa correctamente el valor de la intervención por lo cual es frecuentemente utilizado.

EVALUACIÓN DE PROCESO

Se decide a partir del análisis de la evidencia científica, realizado en una revisión sistemática por U.S. Preventive Services Task Force [de aquí en adelante llamada: “revisión de USPSTF”20].En la revisión de USPSTF se realizó una búsqueda bibliográfica para responder diferentes preguntas guías. La pregunta guía relacionada a la revisión realizada por el TCM era: “Para mujeres de 40 años o más, ¿Cuál es la efectividad de la mamografía de tamizaje para reducir la mortalidad específica por cáncer de mama y por todas las causas, y cómo difiere por edad, factores de riesgo e intervalo de tamizaje?”. En la revisión de USPSTF se incluyeron mujeres de 40 años o más, y se excluyeron aquellas con signos o síntomas de patología mamaria y a las que presentaban alto riesgo para CM. Realizaron una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews y Ovid MEDLINE) hasta el 4 de junio de 2015. La búsqueda fue completada por fuentes adicionales y por investigadores de Canadian National Breast Screening Study (CNBSS) y Swedish Two-County Trial. Se incluyeron estudios controlados randomizados, estudios observacionales de cohortes de tamizaje y revisiones sistemáticas que comparaban resultados de mujeres que realizaron tamizaje

versus mujeres que no lo realizaron. Estratificaron el análisis por edad siempre que fuera posible en 39-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-74 años y ≥ 50 años.

En esta revisión se concluye que la mortalidad por cáncer de mama se reduce en forma general con el tamizaje mamográfico, aunque las estimas no son estadísticamente significativas para todas las edades y las magnitudes del efecto son pequeñas; y que el cáncer de mama avanzado se reduce con el tamizaje en mujeres de más de 50 años de edad.

RECOMENDACIÓN DE LA U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE²⁰

La decisión de comenzar el tamizaje mamográfico en mujeres antes de los 50 años de edad debería ser individualizada. Las mujeres que le asignen un valor más elevado a los potenciales beneficios sobre los potenciales daños pueden elegir comenzar con el tamizaje bienal entre los 40 a 49 años.

Para mujeres con riesgo promedio de padecer cáncer de mama, se recomienda el tamizaje mamográfico bienal entre los 50 y 74 años, ya que es donde mostró mayor beneficio.

En mujeres de 75 años o más la evidencia actual es insuficiente para analizar los beneficios y riesgos del tamizaje mamográfico.

Se realizó una nueva búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del INC. Se consultaron Fuentes primarias (ensayos clínicos aleatorizados y controlados –ECA-) y de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos. Se sintetizó dicha información y se analizó. En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores. Los criterios de inclusión fueron:

Artículos en inglés o español.

Fecha de publicación: 05-06-2015 a 31-06-2017.

Adultos mayores de 18 años.

Artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.

Estudios con descripción del diseño y métodos.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Búsqueda manual de guías de recomendaciones de asociaciones nacionales e internacionales fuera del periodo establecido (2006-2017).

Criterios de exclusión:

Otro idioma por fuera del inglés o español.

Estudios en animales o in vitro.

Reportes de casos y series de casos.

Otras intervenciones por fuera al objeto de revisión u otra situación clínica por fuera a la analizada.

Otra patología. Términos MeSH: (mammography AND screening AND breast AND cancer) Los resultados de la búsqueda bibliográfica se resumen en el anexo. De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión.

EFFECTIVIDAD DE LA DOBLE LECTURA MAMOGRÁFICA

Durante la década de los 80, cuando se implementaron los programas de tamiz, la mamografía analógica era la técnica de elección. Inicialmente se buscaba incrementar la detección de cáncer y se conocía poco sobre los efectos adversos del cribado. En ese contexto, la doble lectura demostró un incremento en la tasa de detección de cáncer y los programas europeos realizaron esfuerzos para implementarla como estrategia de cribado poblacional. Más recientemente, a partir de los años 2000, la mamografía digital ha desplazado a la analógica.

Actualmente, incrementar la tasa de detección no constituye el único objetivo del cribado, sino que más bien se intenta mejorar el equilibrio entre los riesgos y beneficios. En este nuevo contexto, se dispone de escasa evidencia sobre la efectividad de las estrategias de lectura y sobre su efecto sobre los riesgos y beneficios. A pesar de esto, los programas de cribado con mamografía digital continúan utilizando la doble lectura sin realizar cambios significativos derivados de la tecnología digital que les acerque más a sus objetivos.

La evaluación de la efectividad de la doble lectura supone necesariamente una evaluación de su impacto sobre la frecuencia de falsos positivos y sobre la tasa de detección de cáncer. Por ello, el desarrollo de un estudio de coste-consecuencia y una revisión sistemática en este trabajo de tesis procura aportar información relevante sobre estos dos desenlaces fundamentales para evaluar el equilibrio de riesgos y beneficios.

Los resultados de estos dos estudios muestran que en el contexto de la mamografía digital, la doble lectura incrementa significativamente la frecuencia de falsos positivos y de forma más modesta la tasa de detección de cáncer. Se trata de unos resultados que consideramos relevantes dadas las consecuencias que podrían tener en la población de cribado.

Concretamente, en el estudio de coste-consecuencia se identificó un incremento del 0,3% en la proporción de resultados falsos positivos atribuible a la doble lectura, siendo de 4,2% con la lectura simple y 4,5% con la doble lectura. Esta mayor frecuencia de falsos positivos con la doble lectura fue corroborada con la revisión sistemática.

El meta análisis de los resultados de tres estudios europeos mostró un incremento del 0,6% en la proporción de falsos positivos con la doble lectura. En ambos estudios, la proporción de falsos positivos ha sido calculada a partir de una o dos rondas de cribado.

Estas cifras son considerablemente inferiores a las que se observarían de forma acumulada durante 10 rondas de cribado bienal. Se ha estimado que el riesgo acumulado de falsos positivos en mujeres de 50 a 69 años después de 10 rondas de mamografía es del 20% al 32% en Europa.

Por lo tanto, desde una perspectiva poblacional, considerando los 20 años de cribado con mamografía, la proporción de falsos positivos generados por la doble lectura podría ser mucho mayor.

Respecto a la tasa de detección de cáncer, el estudio de coste-consecuencia mostró que esta tasa con la doble lectura no fue significativamente superior a la lectura simple (4,6 por 1000 y 4,2 por 1000 mamografías, respectivamente). Un resultado similar se confirmó con el meta análisis (6,0 por 1000 y 5,7 por 1000, respectivamente).

No obstante la similitud en las tasas de detección, existe un número de casos que de no ser por la doble lectura no se hubieran detectado durante el cribado. Algunos de estos cánceres detectados gracias a la doble lectura podrían representar un beneficio real y otros podrían contribuir al sobre diagnóstico.

Un mejor conocimiento de las características radiológicas y clínicas de estos casos difíciles de detectar, o que sólo se detectan gracias a la doble lectura, permite valorar mejor el beneficio de esta estrategia.

Existe gran controversia sobre la magnitud de los casos que serían sobre diagnosticados con el cribado mamográfico, de modo que las estimaciones varían entre un 1% y un 80%.

De hecho, la doble lectura y las nuevas tecnologías diagnósticas, al incrementar la sensibilidad en la detección de lesiones benignas o carcinomas in situ, podrían incrementar también el sobre diagnóstico. Actualmente no se cuenta con evidencia suficiente sobre la relación de las estrategias de lectura y el sobre diagnóstico. Esta falta de evidencia dificulta valorar si el aparente beneficio de la doble lectura al incrementar la tasa de detección queda diluido al demostrar que contribuye con un incremento en el sobre diagnóstico.

Más allá de los resultados inmediatos como son la tasa de detección y la frecuencia de falsos positivos, la efectividad de la doble lectura se ha de valorar a la luz de los resultados a largo plazo. La evaluación de resultados a largo plazo es ampliamente aceptada debido a que permite valorar más objetivamente los efectos relevantes para los pacientes.

Sin embargo, estos resultados son difíciles de objetivar y por lo tanto no se informan con frecuencia. En este sentido, la revisión sistemática desarrollada en este trabajo de tesis demuestra que los estudios disponibles no han evaluado los efectos a largo plazo de la doble lectura como son la mortalidad, calidad de vida o sobrediagnóstico, evidenciando así la necesidad de futuros estudios que aborden este tema.

NUEVAS TECNOLOGÍAS Y OTRAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA EFECTIVIDAD DEL TAMIZAJE

Aunque la mamografía sigue siendo recomendada como prueba de cribado tiene una limitación importante al ser una técnica que produce imágenes en dos dimensiones de un órgano que tiene tres dimensiones. Inevitablemente, esto implica que las lesiones puedan quedar ocultas por la superposición de tejido mamario. De hecho, la superposición de tejido denso puede conducir a falsos positivos. En este sentido, investigar sobre mejoras en la mamografía digital, como el uso de los sistemas de ayuda al diagnóstico (CAD, Computer-Aided Detection) o la tomosíntesis cobra relevancia. A medida que los sistemas de ayuda al diagnóstico pasan a ser una tecnología de uso habitual, el conocimiento sobre su eficacia y rentabilidad adquiere importancia clínica y presupuestaria.

Es por esto que el sistema CAD ha sido ampliamente evaluado en contextos clínicos y de cribado con mamografía analógica, aunque existe escasa evidencia en el contexto de la mamografía digital. Tal como se demostró en la revisión sistemática desarrollada en este trabajo de tesis, solo se cuenta con un estudio sobre CAD en mamografía digital de cribado, en el cual la lectura simple acompañada de CAD fue más eficiente que la doble lectura.

La evidencia científica aún es insuficiente para determinar los beneficios del CAD en la interpretación de las mamografías y por tanto, actualmente no se considera que el CAD pueda reemplazar a la segunda lectura en el cribado con mamografía.

Sin embargo, se ha de tener en cuenta que estos sistemas han mejorado continuamente. Ahora, a diferencia de las imágenes analógicas, tienen la posibilidad de obtener información de mayor calidad de las imágenes digitales y, por tanto, podrían discriminar con mayor precisión las lesiones sospechosas.

En consecuencia, sigue siendo necesario realizar estudios que clarifiquen esta cuestión. La tomosíntesis es una tecnología de imagen digital que tiene el potencial de superar el problema de superposición de tejidos que se observa con la mamografía digital.

Por ello, la doble lectura en el contexto de la tomosíntesis podría no ser de utilidad pues por sí sola, la tomosíntesis ya representa una mejora en la sensibilidad y especificidad. De hecho, uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática informó que el mayor aumento en la tasa de detección de cáncer se alcanzó gracias a la incorporación de la tomosíntesis, independientemente de la estrategia de lectura utilizada.

Más recientemente, los mismos autores han reportado que una lectura simple de las imágenes producidas por la tomosíntesis detecta más cánceres y reduce la frecuencia de falsos positivos en comparación con la práctica habitual de doble lectura mamográfica.

Los resultados de este trabajo de tesis se basan en el desempeño de profesionales experimentados y con gran volumen de lecturas al año, por lo que no ha sido posible valorar la efectividad y coste-efectividad de la doble lectura con volúmenes menores de lectura.

Sin embargo, se reconoce que la experiencia de los radiólogos y el número anual de mamografías leídas influyen en la interpretación de la mamografía de cribado y por tanto en su efectividad y coste-efectividad. Debido a esto, muchos países han adoptado requisitos mínimos de volumen de lectura. E

n la mayoría de los países europeos, los programas siguen las guías europeas que estipulan que los radiólogos deben interpretar un mínimo de 5000 mamografías al año. Por el contrario, en Australia 128 o Canadá 129 los requisitos de volumen interpretativo son mucho más bajos con rangos que varían entre 480 a 2000 mamografías por año.

La experiencia de los radiólogos obtenida mediante una formación especializada o por los años de trabajo en unidades específicas de manejo de patología mamaria afecta también la variabilidad en la interpretación de las imágenes. Algunos estudios han evaluado el efecto de intervenciones educativas sobre la efectividad de la lectura mamográfica con resultados contradictorios y variables en cuanto a la sensibilidad y la tasa de detección del cáncer de mama.

Por último, la tasa de participación también puede afectar la efectividad de las estrategias de lectura en ciertas condiciones. Por ejemplo, una tasa de participación muy baja puede limitar la oportunidad de los lectores para ganar más experiencia. Por tanto, todos estos aspectos han de tenerse en cuenta para garantizar un correcto desempeño de las estrategias de lectura mejorando el perfil de efectividad y coste-efectividad.

LESIONES BENIGNAS Y PERSONALIZACIÓN EN EL CRIBADO

Las mujeres con lesiones benignas, densidad mamaria elevada, antecedentes familiares de cáncer de mama, o pruebas invasivas previas, entre otros, han sido identificadas por algunos autores como población susceptible para la personalización del cribado, aplicando intervalos de cribado más cortos, comenzando el cribado a edad más temprana, o utilizando una prueba de cribado distinta a la mamografía.

De esta manera, sería posible mejorar los beneficios del cribado en este grupo de mujeres, a la vez que sería posible reducir los efectos adversos en el grupo de mujeres sin estas características.

La personalización en el cribado probablemente represente una adecuación en la utilización de los recursos. Algunas mujeres, las que más se benefician, recibirían un seguimiento más intenso y con pruebas más sofisticadas, pero la mayoría de la población probablemente se beneficiaría con un cribado más espaciado en el tiempo.

Particularmente en las mujeres con mamas densas, la mamografía tiene una menor sensibilidad y especificidad 123. El tejido mamario denso se compone principalmente de estructuras ductales y tejido conectivo, mientras que el tejido mamario no denso es en su mayoría grasa 123.

En base a la distribución de los porcentajes de áreas densas y grasas se categoriza la densidad de las mamas. Se cuenta con diferentes sistemas de clasificación de la densidad mamaria que en todos los casos pasa por una valoración inicial de la mamografía 137. Una vez identificadas las mujeres con mamas densas, el uso de diferentes estrategias de detección podría mejorar la detección temprana del cáncer de mama.

Las tecnologías que más comúnmente se utilizan en mujeres con mamas densas son el ultrasonido de mama, el ultrasonido automatizado, la tomosíntesis y la resonancia magnética. De estas cuatro tecnologías, sólo la tomosíntesis podría ser utilizada en el cribado, tal como consta en las recientemente publicadas recomendaciones europeas para el cribado de cáncer de mama 138.

Estas recomendaciones están formuladas siguiendo los criterios del sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 139 por lo que el balance entre riesgos y beneficios y el uso de recursos y costes son dos criterios que, entre otros, han sido evaluados de forma rigurosa y explícita. En el caso de las lesiones benignas, la caracterización de las mismas por medio de un análisis detallado de los patrones mamográficos con los que se manifiestan 142 o los biomarcadores que expresan podría ser de utilidad para identificar aquellas con mayor potencial maligno.

Otras variables de la historia hormonal y reproductiva de la mujer también podrían ser de interés en este grupo de mujeres. Se ha reportado que en mujeres con lesiones benignas el estado postmenopáusico se asocia con menor riesgo de cáncer, mientras que el uso de terapia hormonal estaría asociado con un mayor riesgo 140.

Al incluir tanto a mujeres con lesiones proliferativas y no proliferativas, se pudo evaluar cada subgrupo de forma individual. Particularmente para el grupo de mujeres con lesiones no proliferativas, el incremento de riesgo asociado a la expresión de RE se mantuvo presente 180.

Los resultados del estudio de casos y controles 141 desarrollado en este trabajo de tesis señalan que las lesiones benignas con alta expresión de receptores de estrógeno (RE) o de progesterona (RP) tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama posterior. Concretamente, si la expresión de RE es superior al 70% o la de RP es superior al 80% la posibilidad de desarrollar cáncer podría ser hasta dos veces superior comparado con tener una baja expresión de estos biomarcadores.

Otros autores han reportado resultados discordantes pero todos en base a lesiones detectadas fuera del cribado. Por un lado, la expresión de RE en la hiperplasia sin atipia tendría un mayor riesgo de cáncer 144,145 y por otro lado la expresión de RE en el tejido mamario normal 143 o en las lesiones hiperplásicas con atipia 146 no aumentaría el riesgo de cáncer.

Definir estrategias de cribado basadas en la personalización es una tarea pendiente. Esta tesis doctoral apunta la evaluación de marcadores tumorales como un criterio más a tener en cuenta. Particularmente, la valoración de la expresión de los RE y RP podría beneficiar el manejo y seguimiento de las mujeres con lesiones benignas.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

LIMITACIONES

Las principales limitaciones de este trabajo de tesis son las propias de la búsqueda.

La revisión sistemática intenta proporcionar una información completa, fiable y sintética. Sin embargo, los pocos estudios disponibles no permiten que esta revisión clarifique las incertidumbres que existen sobre el tema. Si bien los estudios incluidos mostraron un bajo riesgo de sesgo, la valoración global de la evidencia disponible no permite proponer respuestas concluyentes.

Finalmente, el número relativamente pequeño de lesiones benignas evaluadas en este trabajo de tesis también es una potencial limitación. Esto no permitió analizar el subgrupo de mujeres con lesiones atípicas ni diferenciar entre carcinomas in situ e invasivos. Por tanto, es necesario continuar evaluando la expresión de biomarcadores en estos grupos específicos.

FORTALEZAS

Los modelos de decisión permiten evaluar escenarios hipotéticos a partir de ciertas asunciones. En este trabajo de tesis, el modelo que se plantea es sencillo y preciso para cada una de las estrategias de lectura evaluadas. Además, tal como se confirmó con la revisión sistemática, Finalmente, se dispone de información exhaustiva de variables clínicas y expresión de biomarcadores de las lesiones benignas que hasta aquel momento no habían sido evaluadas en el contexto del tamizaje.

El manejo de la información y la combinación estadística de los resultados a través del metanálisis en la revisión sistemática proporciona un resumen cuantitativo de los resultados que facilita su interpretación, por lo tanto, los resultados de los estudios ofrecen evidencia novedosa explorando áreas del cribado en las que existe gran controversia.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los programas de cribado deberían investigar y preferir las estrategias que promueven una reducción en los falsos positivos sin afectar de forma significativa las tasas de detección. En este sentido, la lectura simple parece ser una estrategia más adecuada en el contexto de la mamografía digital. Los resultados de esta tesis doctoral muestran que, en el contexto de la mamografía digital, la doble lectura incrementa significativamente la frecuencia de falsos positivos y de forma más modesta la tasa de detección del cáncer de mama. El beneficio que muestra la doble lectura quedaría diluido si se demuestra que contribuye a incrementar el sobre diagnóstico. Las lesiones

benignas con alta expresión de receptores de estrógeno o de progesterona tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama posteriormente. Concretamente, si la expresión de RE es superior al 70% o la de RP es superior al 80% la posibilidad de desarrollar cáncer podría ser hasta dos veces superior comparado con tener una baja expresión de estos biomarcadores, y es saber que estos biomarcadores no son utilizados en las tumoraciones benignas lo cual en nuestro país sería realizar más estudios para demostrar que el uso de estos sería de gran ayuda para prevenir que estas tumoraciones se conviertan en malignas a corto plazo. De los estudios de tamizaje se puede concluir que resulta necesario y oportuno realizar una evaluación permanente de lectura, sobre todo teniendo en cuenta que las nuevas tecnologías diagnósticas afectan sustancialmente los resultados del cribado. Aunque se ha sugerido que para incrementar las tasas de detección de cáncer es inevitable asumir un incremento en los falsos positivos, los programas de cribado deberían investigar y preferir las estrategias que promueven una reducción en los falsos positivos sin afectar de forma significativa las tasas de detección. En este sentido, la lectura simple parece ser una estrategia más adecuada en el contexto de la mamografía digital. Otro beneficio de la lectura simple es que podría implicar ahorros netos para el sistema sanitario. Teniendo en cuenta que miles de mujeres son examinadas cada dos años, el cambio a la lectura simple podría reducir en gran medida los costes de los programas de cribado. La mejora en la adecuación de la asignación de los recursos permite invertir en nuevas tecnologías y estrategias más orientadas a la personalización del cribado. En el caso concreto de las mujeres con lesiones benignas, los biomarcadores de expresión de receptores de estrógenos y progesterona mejoran el manejo clínico y la planificación de estrategias de cribado que les ofrezcan mayores beneficios. El beneficio de la doble lectura podría quedar restringido al cribado incidente o a situaciones en las que exista mayor variabilidad. Queda pendiente evaluar el valor de la doble lectura en contextos de mamografía digital con radiólogos menos experimentados. Así también queda pendiente evaluar el efecto de la doble lectura sobre la detección de lesiones benignas. Los esfuerzos de la investigación futura deberían continuar en la dirección de personalizar las estrategias y tecnologías del cribado con el objetivo de garantizar el mejor balance de riesgo- beneficio y mayores detecciones tempranas para el máximo beneficio de la mujer.

REFERENCIAS

- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(3):227-236. doi:10.1056/NEJMoa062790.
- Bradley CJ, Given CW, Roberts C. Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2002;94(7):490-496.
- Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *The Lancet.* 1997;350(9084):1047-1059.
- Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* 1988;6(3):245-254.
- Cancer Treatment Reviews. 2000;26(4):291-302.
- Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease.
- Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA.* 1993;270(3):338-343.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *The Lancet.* 2002;360(9328):187-195. doi:10.1016/S0140-6736(02)09454-0.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *The Lancet.* 2001;358(9291):1389-1399. doi:10.1016/S0140-6736(01)06524-2.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause,

- and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-1151. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
- DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(10):1495-1506. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0535
- Dirección General de Información en Salud (DGIS).Cubo de defunciones. [base de datos en internet].México: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS); Secretaría de Salud; 2012, [Consulta: 09 enero 2014].Disponible en: <http://pda.salud.gob.mx/cubos/cmortalidad2012.h>
- Dupont WD, Page DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1987;125(5):769-779.
- Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(3):569-575. doi:10.1007/s10549-014-3254-6.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2143-2153. doi:10.1056/NEJMra0802968.
- Glass AG, Lacey JV, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(15):1152-1161. doi:10.1093/jnci/djm059.
- Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(2):154-162. doi:10.1056/NEJMcp071286.
- Harper S, Lynch J, Meersman SC, Breen N, Davis WW, Reichman MC. Trends in area-socioeconomic and race-ethnic disparities in breast cancer incidence, stage at diagnosis, screening, mortality, and survival among women ages 50 years and over (1987-2005). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):121-131. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0679.

- Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):444–55–W144–54. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009.
- Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):444–55–W144–54. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009.
- Hulka BS. Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers. *Prog Clin Biol Res.* 1997;396:17-29.
- National Cancer Institute (NCI). SEER Stat Fact Sheets: Breast. 2012.
- Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk Factors for Breast Cancer for Women Aged 40 to 49 Years A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(9):635-648. doi:10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006.
- Perry N, Puthaar E. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. European Communities; 2006.
- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 1997;71(5):800-809.
- Qu X, Zhang X, Qin A, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(1):261-271. doi:10.1007/s10549-013-2431-3.
- Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med.*
- Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1438-1447. doi:10.1056/NEJMoa1600249
- Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;336(9):611-617. doi:10.1056/NEJM199702273360903.