



ORIGINAL

El cáncer de mama diagnosticado mediante un programa de detección precoz difiere del diagnosticado en el marco clínico asistencial habitual

A.I. Gómez Calvo^{a,*}, L.I. Verdú^a, G. García Lopez^a, P. Miranda^b, J. García de Miguel^c y R. Santamaría^a

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Fuenlabrada, Madrid, España

^c Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Tajo de Aranjuez, Madrid, España

Recibido el 13 de septiembre de 2010; aceptado el 8 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Diagnóstico precoz;
Programa de cribado;
Tratamientos

Resumen

Objetivo: Analizar las diferencias clínicas y de tratamiento entre los cánceres de mama diagnosticados en el programa de cribado en la provincia de Segovia durante los años 1992-2007, y los diagnosticados en el mismo periodo de tiempo en el dispositivo asistencial habitual del Hospital General de Segovia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo, analiza variables tipo histológico, tamaño tumoral, ganglios afectos, estadio, hormonodependencia, grado de diferenciación, tipos de tratamiento y evolución clínica en ambas muestras. Se utilizaron tablas de contingencia para evaluar la posible existencia de asociación entre las variables clínicas.

Resultados: Se detectó en el grupo diagnosticado por el cribado un mayor porcentaje de carcinomas *in situ* (15,4 vs. 7,1%), menor tasa de infiltración ganglionar (45 vs. 70% consulta), tratamientos menos agresivos (el 30,1% recibe quimioterapia grupo cribado vs. 50,3% programa) y una tasa menor de fallecimientos (5,1% programa vs. 23% consulta).

Conclusiones: Este estudio muestra que hay diferencias en cuanto al comportamiento biológico de los tumores y en los protocolos de tratamiento aplicados según el proceso de diagnóstico se inicie a través del cribado o en el marco asistencial.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Early diagnosis;
Population screening
programs;
Treatment

Breast cancer detected in a screening program differs from that diagnosed in routine clinical practice

Abstract

Objective: To analyze differences in clinical variables and treatment between breast cancer diagnosed in the screening program of the Spanish province of Segovia and breast tumors diagnosed in the same period in routine clinical practice.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cepede19@gmail.com (A.I. Gómez Calvo).

Materials and methods: A descriptive and retrospective study was conducted to analyze the histological variables, tumor size, lymph node involvement, stage, hormone status, degree of differentiation, types of treatment and clinical outcome in both groups. Contingency tables were used to evaluate the association among clinical variables.

Results: In the group diagnosed in the screening program, there was a greater proportion of carcinomas *in situ* (15.4 vs 7.1%), a lower rate of lymph node infiltration (45 vs 70%), less aggressive treatment (30.1 vs 50.3% receiving chemotherapy), and lower mortality (5 vs 23%).

Conclusions: This study shows that there are differences in the biological behavior of tumors and treatment protocols applied according to whether the diagnostic process is initiated through a screening program or in routine clinical practice.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La finalidad última de un programa de cribado de cáncer de mama es detectar precozmente la enfermedad en su fase asintomática con el fin de disminuir su morbilidad por este tumor en la población sometida al mismo y en consecuencia en la población general.

Las evidencias sobre los beneficios del cribado del cáncer de mama en términos de reducción de mortalidad no son concluyentes¹⁻⁹ y además debe considerarse otras repercusiones para evaluaciones futuras sobre el diagnóstico y el tratamiento, como la posibilidad de diagnosticar cánceres más pequeños, con menor afectación ganglionar, o a distancia, menos infiltrantes, así como la mayor o menor agresividad.

A pesar de las controversias existentes, un programa de cribado parece disminuir la mortalidad por cáncer de mama, pero la magnitud de efecto es incierta y el cribado también dará lugar a que se les diagnostique cáncer a algunas mujeres, en las que este tumor no les provocaría la muerte, pero es imposible determinar cuáles son estas mujeres¹⁰.

Evaluar si un programa de cribado es efectivo es complejo y no se pretende analizar en este estudio. No obstante, y si aceptamos que el concepto principal del cribado es la detección precoz de la enfermedad, podemos aceptar en este sentido que la forma más inmediata de evaluar los resultados es comprobar si se producen cambios en el patrón diagnóstico del estadio tumoral, diagnosticando cánceres en estadios más precoces, con motivo de la puesta en marcha de los programas de cribado.

Con todo ello, en este estudio se analizan las diferencias clínicas, patológicas, de tratamiento y de respuesta clínica, entre los cánceres de mama cuyo diagnóstico se ha producido en el programa de cribado y los diagnosticados mediante la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Se trata de un estudio analítico y retrospectivo de una serie de casos. La población estudiada fueron todos los casos de cáncer de mama en mujeres tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica en el Hospital General de Segovia, durante los años 1992-2007.

Los casos de cáncer se dividieron en dos muestras según dónde se haya producido el diagnóstico, a través del programa de cribado poblacional del cáncer de mama de la

Junta de Castilla y León o bien mediante el dispositivo asistencial habitual (consulta de Ginecología, derivadas de Atención Primaria y del Servicio de Urgencias).

Con la finalidad de realizar el estudio utilizando métodos comparativos característicos de la estadística inferencial, se procedió a categorizar adecuadamente las variables que lo requerían. Se construyeron tablas de contingencia; y para contrastar las hipótesis de homogeneidad (H0) o de dependencia (H1) se aplicaron las pruebas de significación de chi cuadrado, con la corrección de Yates cuando fue necesario. Siempre que fue posible se procedió a estimar los valores de OR. Tanto en el caso del análisis univariante como multivariante, se ha tomado como nivel de significación un valor igual o menor al 5% ($\alpha \leq 0,05$).

Las variables estudiadas fueron: tamaño tumoral, ganglios afectos, existencia de metástasis previas al tratamiento, hormonodependencia y tipo de tratamiento que se clasificó en tratamiento primario, adyuvante y número de fallecimientos.

Resultados

Para el estudio se seleccionaron 565 pacientes, de ellas 312 (55%) fueron diagnosticadas en el dispositivo asistencial habitual y 253 fueron diagnosticadas por el programa de cribado (45% del total).

Como se detalla en la tabla 1, el tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (83% en consulta vs. 72,7% en el programa), lo que da lugar a un mayor porcentaje de carcinomas *in situ* en las mujeres del cribado (15,4 vs. 7,15%, $p = 0,047$). El porcentaje de T1 es mayor en pacientes del cribado (58,1 frente al 36,2%) que en los tumores de consulta. El porcentaje de tumores mayores de 2 cm es mayor en los procedentes de consulta (37,5 vs. 21,3%), alcanzando casi la significación estadística. El porcentaje de tumores T3 es mayor en los tumores de consulta (8,6 vs. 1,9% del cribado). Es mayor el porcentaje de tumores T4 en el grupo consulta (9,9 vs. 1,9% del programa).

Asimismo, en el grupo procedente de consulta existe un 39% de tumores G3, frente al 17% de pacientes procedentes de cribado, en este último grupo es el G1 el que aparece con mayor porcentaje: 38% frente al 20% del grupo consulta. En el grupo cribado la proporción de ganglios negativos (N0) es del 70% frente al 45,1% de consulta. En cuanto a la variable hormonodependencia no se encontró diferencia significativa al comparar ambas muestras. Al comparar los

Tabla 1 Características tumorales histopatológicas. Diferencias entre tumores sometidos a cribado y lesiones clínicas

Características	Consulta (clínicos)	Cribados	p
Ductal infiltrante	83%	72%	0,047
Ductal <i>in situ</i>	7,1%	15,4%	0,047
Grado G1	20%	38%	0,000
Grado G3	17%	39%	0,000
T0	7,6%	16,6%	0,000
T1	36,2%	58%	0,000
T2	37,5%	21%	NS
T3	8,6%	1,9%	0,000
T4	9,9%	1,9%	0,000
G1	20%	38%	0,000
G3	39%	17%	0,000
N0	45%	70%	0,000
RE(+)	58%	64%	NS
RP(+)	50%	66%	NS
0	24 (7,7%)	42 (16,6%)	0,000
I	78 (25%)	117 (46,2%)	0,000
II	104 (33,3%)	74 (29,2%)	NS
III	94 (30,1%)	19 (7,5%)	0,000
IV	12 (3,8%)	1 (0,4%)	0,000

estadios se alcanzó la significación estadística ($p < 0,001$): estadio 0 (16,6% cribado vs. 7,7% consulta); estadio I en el programa (46,2 vs. 25% de la consulta), mayor incidencia de tumores en estadio III de consulta: 30,1% frente al 7,5% del programa. Así mismo, hubo un mayor porcentaje de tumores en estadio IV de consulta: 3,8% frente al 0,4% del programa.

En cuanto al tratamiento inicial en las dos muestras estudiadas, es la cirugía radical el tratamiento primario más usado (**tabla 2**) (55,1% en pacientes procedentes de consulta vs. 57,3% en pacientes del programa), sin existir diferencia significativa. El segundo tratamiento primario más usado es la cirugía conservadora (30,1% en consulta vs. 38,7% en programa), este mayor porcentaje en los tumores procedentes del cribado es estadísticamente significativo para $p < 0,001$. Tan sólo se ha utilizado quimioterapia en neoadyuvancia en 6 casos de los tumores diagnosticados por el cribado (2,4%), frente a los 40 pacientes de la consulta (12,8%), siendo también la diferencia significativa para $p < 0,001$.

El tratamiento adyuvante más empleado en las dos series fue la hormonoterapia (**tabla 3**), asociada o no a otros esquemas terapéuticos (53,9% en consulta vs. 66,1% en las pacientes del programa), esta diferencia casi alcanza la

Tabla 2 Distribución de los tumores según esquema terapéutico de tratamiento primario y procedencia

	Consulta	Programa	p
Cirugía radical	172 (55,1%)	145 (57,3%)	NS
Cirugía conservadora	94 (30,1%)	98 (38,7%)	0,000
Quimioterapia	40 (12,8%)	6 (2,4%)	0,000
Cirugía paliativa	2 (0,64%)	0	NS
Hormonoterapia	1 (0,32%)	0	NS
No tratamiento	3 (0,96%)	4 (1,58%)	NS

Tabla 3 Distribución de pacientes que reciben tratamientos adyuvantes según procedencia

Tratamiento adyuvante	Consulta	Programa	p
Quimioterapia	50,3%	30,0%	< 0,001
Hormonoterapia	53,9%	66,0%	NS
Cirugía	12,5%	2,8%	< 0,001
Radioterapia	45,8%	43,0%	NS

Tabla 4 Comparación en porcentaje de pacientes que necesitan 2.^a, 3.^a, 4.^a línea de tratamiento según procedencia

	Consulta	Programa	p
2. ^a línea	21%	6%	0,000
3. ^a línea	12%	4%	0,001
4. ^a línea	8%	1%	0,001

significación estadística. El 50,3% de las pacientes diagnosticadas por el dispositivo asistencial habitual recibió quimioterapia dentro del esquema terapéutico, frente al 30,1% de las pacientes diagnosticadas por el programa de cribado. Es mayor el porcentaje de pacientes de consulta que recibe tratamiento quirúrgico en adyuvancia (12,5 vs. 2,8% programa). No se encuentra diferencia significativa al comparar los porcentajes de pacientes que reciben radiotherapy complementaria en ambas grupos. Las pacientes de consulta son las que necesitan más líneas de tratamiento (**tabla 4**).

Al calcular la estimación de la OR se ha encontrado que existe un riesgo 3,18 veces mayor de administrar una segunda línea de tratamiento y 3,5 veces de recibir tercera línea de tratamiento si el tumor es diagnosticado a través de la consulta.

Entre las 565 pacientes con cáncer de mama de nuestro hospital, analizadas en este estudio, en el grupo del cribado presenta un porcentaje de remisión clínica, más elevado que las pacientes de consulta (85 vs. 65,7%), alcanzando una significación estadística muy relevante ($p = 0,000$); así mismo el porcentaje de *exitus* de las pacientes diagnosticadas de cáncer por el programa es del 5,5% frente al 23% de las pacientes de consulta, la diferencia de porcentajes es significativa con $p < 0,001$. Ésta es la variable que más diferencia marca entre las dos muestras; así, en el análisis con chi cuadrado se observa que existe un riesgo 5,47 veces mayor de *exitus* si el tumor ha sido diagnosticado en consulta. El 71% de los *exitus* de las pacientes del programa fueron por el tumor de mama frente al 90,2% de los *exitus* de consulta (**tabla 5**).

Tabla 5 Distribución de los porcentajes de pacientes según evolución y procedencia

	Consulta	Programa	p
Remisión clínica	205 (65,7%)	216 (85%)	0,000
Progresión	24 (7,7%)	19 (7,5%)	
<i>Exitus</i>	72 (23%)	13 (5,1%)	0,000
Otro centro	11 (3,5%)	5 (2%)	

Discusión

En este estudio se muestra que a las mujeres que participan en el programa de cribado se les diagnostican cánceres biológicamente menos agresivos que a las pacientes de consulta, siendo significativo el mayor porcentaje de tumores de bajo grado de diferenciación, mayor hormonodependencia, mayor porcentaje de carcinomas *in situ* (14,4%) y un 70% de tumores sin infiltración ganglionar, cumpliendo los criterios de calidad que nos marca la 4^a Guía Europea de Control de Calidad¹¹.

Nuestros resultados son superponibles al resto de los principales programas de cribado poblacional en España¹²⁻¹⁵.

En concordancia con las conclusiones previas; la terapéutica empleada en adyuvancia en las pacientes del cribado es menos agresiva, un tercio recibe quimioterapia frente a más de la mitad de las pacientes de consulta. Sin embargo, entre las limitaciones de nuestro trabajo cabe mencionar que no se puede descartar un sesgo de selección, ya que el diagnóstico precoz de cualquier cáncer mejorará el pronóstico de las pacientes independientemente de la eficacia del tratamiento aplicado. Este hecho se puede explicar a partir de tres tipos de sesgos: «sesgo de selección», «sesgo del tiempo de adelanto diagnóstico», «sesgo de duración de la enfermedad» (*length bias*)¹⁶.

En cuanto al tratamiento quirúrgico empleado, nuestros datos no concuerdan con lo publicado por Ascunce et al¹⁷ en su estudio de evaluación del programa de detección precoz del cáncer de mama en Navarra: donde al 65% se le realizó tumorectomía o cuadrantectomía y al 35%, mastectomía, parecido a lo publicado por Naveiro Rilo et al¹⁸, donde muestran una tasa de cirugía conservadora el 67,4% frente al 32,6% de mastectomías en los tumores diagnosticados por el cribado en el hospital de León.

Es destacable el hecho de que, a pesar de los esfuerzos realizados para aumentar la cifra de cirugía conservadora, el tratamiento quirúrgico más establecido al cabo de los años en ambas muestras es el tratamiento radical. Esto nos lleva a reflexionar sobre las posibles causas: radioterapia complementaria en otra provincia, el nivel socio-cultural, la edad avanzada o la información errónea de otros medios; todo esto podría influir para tomar una decisión más radical.

En definitiva, aunque los programas de detección precoz son motivo de importante controversia¹⁹. Este estudio muestra que hay diferencias en cuanto al comportamiento biológico de los tumores y en los protocolos de tratamiento aplicados según el proceso de diagnóstico se inicie a través del cribado o en el marco asistencial. Por tanto, esto debe ser un elemento a tener en cuenta en la valoración de los programas de diagnóstico precoz.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shapiro S, Sickles EA, Strax P, Vener I. *Periodic screening for breast cancer the Health Insurance Plan Project and its sequelae 1963-1986*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1988. p. 77.
- Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality by age for the Health Insurance Plan Clinical Trial. *J Nattl Cancer Inst*. 1988;80:1125-32.
- Bjurstrom N, Björneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial first results on mortality, incidence and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*. 1997;80: 2091-9.
- Tabar L, Vital B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later: updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:625-51.
- Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet*. 2000;355:129-34.
- Anderson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women Ander 50: update of results from the Malmö Mammography Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997;22:63-8.
- Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: 1 breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med*. 2002;137 Part:305-12.
- Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92: 1490-9.
- Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Glas U, Somell A. The Stockholm breast cancer screening trial - 5 years results and stage at discovery. *Breast Cancer Res Treat*. 1989;13: 79-87.
- Gotzsche PC, Nielsen M. Cribaje (screening) con mamografía para el cáncer de mama. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol*. 2008;19:614-22.
- ConSELLERIA de SanIDADE. Dirección General de Salud Pública. Galicia. Programas de cáncer de mama en España. Evolución 1998-2005. Disponible en: programascancerdemama.org.
- Centro de Prevención de Cáncer de Navarra. Programas de detección precoz de cáncer de mama. Resultados. Comunicación a la Reunión Anual de los Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Ámbito Ibérico. Madrid, junio 2006. (Monografía en Internet) (acceso 1 de octubre de 2007). Disponible en: <http://www.programascancerdemama.org/>.
- Diez años del programa de prevención de cáncer de mama en la Comunidad Valenciana. Resultados 1992-2001. Monografía Sanitaria. Serie E, n.º 46.
- González A, Gonzalez MJ. Los programas de detección precoz del cáncer de mama en España. *Psicooncología*. 2007;4:2-3. p. 249-63.
- Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Epidemiología Clínica. En: *Una Ciencia básica para la medicina clínica*. 1.^a ed. Madrid: Ediciones Diez Santos; 1989. p. 188-192.
- Ascunce N, Del Moral A, Murillo A, Alfaro C, Apestegua L, Ros J, et al. Early detection programme for breast cancer in Navarra. *Spain Eur J Cancer Prev*. 1994;3 Suppl: 41-8.
- Naveiro Rilo JC, Peral Casado A, Flores Zurutuza L. Cancer de mama diagnosticado mediante un programa de detección precoz. ¿Difiere del diagnosticado en el marco asistencial habitual? *Med Clin (Barc)*. 2007;128:18-9.
- Segura A. Inducción sanitaria de los programas de cribado: impacto y consecuencias. Aspectos éticos. *Gac Sanit*. 2006;20 Suppl 1:88-95.