

**Tendencias temporales de la incidencia, mortalidad y supervivencia
del cáncer de mama desde 1985 a 2013 en Granada, España:
un análisis de base poblacional**

Jose Antonio Baeyens Fernández



Programa de Doctorado Interuniversitario en Ciencias de la Salud

**Tendencias temporales de la incidencia, mortalidad y supervivencia
del cáncer de mama desde 1985 a 2013 en Granada, España: un análisis
de base poblacional**

Tesis doctoral presentada por

José Antonio Baeyens Fernández

Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Sevilla

Directores:

María José Sánchez Pérez

Lorenzo Arribas Mir

Emilio Sánchez-Cantalejo Ramírez

Compromiso de respeto de los derechos de autor

El doctorando José Antonio Baeyens Fernández y los directores María José Sánchez Pérez, Lorenzo Arribas Mir y Emilio Sánchez-Cantalejo Ramírez:

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones

Granada, 15 de febrero de 2019

Directores de la Tesis

Doctorando

María José Sánchez Pérez

José Antonio Baeyens Fernández

Lorenzo Arribas Mir

Emilio Sánchez-Cantalejo Ramírez

DÑA. MARÍA JOSÉ SÁNCHEZ PÉREZ, DIRECTORA DEL REGISTRO DE CÁNCER DE GRANADA, PROFESORA DE LA ESCUELA ANDALUZA DE SALUD PÚBLICA E INVESTIGADORA DEL CIBER DE EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (CIBERESP)

CERTIFICA

Que el trabajo de investigación titulado “Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study” ha sido realizado por D. José Antonio Baeyens Fernández para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla, bajo mi dirección.

Y para que conste donde proceda se firma este certificado en Granada a 15 de febrero de 2019

Fdo. María José Sánchez Pérez

Fdo. José Antonio Baeyens Fernández

A los que se fueron en este tiempo

Agradecimientos

Una amiga no deja de repetirme “Una tesis de médico es mucho más sencilla que investigar en el laboratorio”. Sin embargo, estos años de trabajo y esfuerzo han sido intensos, complejos y a ratos desesperantes, como cualquier otra tesis doctoral. Y por eso las emociones y los agradecimientos surgen igual que a cualquier otro doctorando, cuando repasa el tiempo pasado.

Tengo que empezar por agradecer el esfuerzo a mis directores de tesis, María José, Emilio y Lorenzo durante estos años. Especial hincapié tengo que hacer en María José, que a pesar de que literalmente todo lo que podía se ha puesto en contra, me ha ayudado hasta el final. También a mi tutora, Eugenia, que ha estado ahí en cada momento crítico que ha hecho falta, asegurando que mi trabajo pudiese continuar hasta el final.

Si bien este proyecto está a mi nombre, han sido muchos los que han permitido que se lleve a cabo. El trabajo del Registro de Cáncer de Granada ha sido fundamental, especialmente la dedicación y paciencia de sus mentes matemáticas, Elena, Miguel y Daniel.

El periplo de publicación merece mención aparte. Sin la ayuda del resto de autores hubiera sido muy difícil, sobre todo sin la aportación de Marina, que me ayudó a entender aspectos de mi propio trabajo que se me escapaban. El trabajo de Karen, hasta la última coma, fue también fundamental. Por último, creo sinceramente que no hubiera superado el laberinto de las revisiones sin el trabajo de Jose, por sus constantes revisiones y aportaciones.

Hasta aquí he llegado también por todas las personas con las que comparto mi día a día, y que me siguen dando razones a diario para querer. Parte de esto es vuestro.

Jose e Isa llevan más de tres décadas aguantándome y ahí siguen como el primer día, ambos dando todo lo que pueden, cada uno en lo que mejor se les da, incansables.

Pablo me adelantó hace tiempo en muchos aspectos (en otros, por suerte, aun no), aunque todavía me cuesta creer como puedo aprender tanto de alguien tan pequeño. Una parte de mis reflexiones surgen de su cabeza.

Irene ha significado tanto cada día que es imposible expresarlo aquí y, a pesar de estos años de caos, hoy supone más que nunca. Creo que voy a terminar este proyecto mejor que empecé gracias, en gran parte, a ti.

Al resto de mi familia, que me apoya incondicionalmente solo por ser yo, sin necesidad de nada más y por difícil que se lo pueda poner. Los retos son mucho más fáciles así.

A Lorenzo además le tengo que agradecer su esfuerzo sincero para que hoy sea el médico de familia que soy, y enseñarme que la vida con pasiones y compromisos se vive mucho más.

Y a todas mis amigas, las de la pocha, las de la residencia, las de siempre, las que están lejos... Que a pesar de mi distancia se han ilusionado a cada paso, me han aconsejado y apoyado, y sé que celebraran con cariño el cierre de esta etapa.

Índice

RESUMEN	25
INTRODUCCIÓN	37
1. Magnitud e impacto del cáncer de mama	39
1.1. Fuentes de información: la utilidad de los registros de cáncer de base poblacional	42
1.2. Indicadores epidemiológicos par la vigilancia y control del cáncer	42
1.2.1. Incidencia	42
1.2.2. Mortalidad	43
1.2.3. Prevalencia	44
1.2.4. Supervivencia	44
1.2.5. Cáncer de mama en hombres	46
1.3. Estudios de tendencias temporales	46
1.3.1. Tendencias de la incidencia	46
1.3.2. Tendencias de la mortalidad	48
1.3.3. Evolución temporal de la supervivencia	49
2. Etiología: factores de riesgo	51
2.1. Factores personales	51
2.1.1. Factores hereditarios	51
2.1.2. Factores individuales	51
2.2. Factores externos	53
2.3. Factores de riesgo del cáncer de mama en hombres	54
3. Características del cáncer de mama	55
3.1. Definición y tipos histológicos	55
3.2. Diagnóstico	55
3.3. Clasificación	56
3.4. Tratamiento	58
3.4.1. Cáncer de mama invasivo en estadio precoz (I, IIA, IIB T2N1) y localmente avanzado (estadio IIB T3N0, III)	58
3.4.2. Cáncer de mama con diseminación metastásica (estadio IV)	61
4. Prevención del cáncer de mama	62
4.1. El programa de cribado en España	62
4.2. Eficacia y efectividad del cribado mediante mamografía	64
4.2.1. Ensayos clínicos y metaanálisis	64
4.2.2. Estudios observacionales	66

4.3. Seguridad del cribado mediante mamografía	69
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	73
1. Justificación	75
2. Hipótesis	76
3. Objetivos	77
3.1. Objetivos generales	77
3.2. Objetivos específicos	77
MATERIAL Y MÉTODOS	81
1. Diseño del estudio	83
2. Ámbito de estudio	83
3. Sujetos de estudio	84
4. Fuentes de información	85
5. Variables de estudio	86
5.1. Datos sociodemográficos	86
5.2. Datos relacionados con el tumor	86
6. Recogida de información y seguimiento de los casos	88
7. Control de calidad de los datos	89
8. Análisis estadístico	91
8.1. Incidencia y mortalidad	91
8.1.1. Número de casos y defunciones	91
8.1.2. Tasas de incidencia y mortalidad	91
8.2. Análisis de las tendencias temporales	94
8.3. Supervivencia observada y neta	95
9. Aspectos éticos	97
RESULTADOS	99
1. Indicadores de calidad del registro de cáncer de mama	101
2. Epidemiología del cáncer de mama en mujeres residentes en la provincia de Granada, 2010-2013	102
2.1. Incidencia	102
2.2. Mortalidad	103
2.3. Supervivencia	104

3. Incidencia de cáncer de mama en mujeres residentes en la provincia de Granada	107
3.1 Periodo 1985-2013	107
3.1.1. Estadística descriptiva	107
3.1.2. Análisis de las tendencias temporales	109
3.2. Periodo 2000-2013	110
3.2.1 Estadística descriptiva	110
3.2.2. Análisis de las tendencias temporales	112
4. Mortalidad por cáncer de mama en mujeres residentes en la provincia de Granada	113
4.1. Periodo 1985-2013	113
4.1.1 Estadística descriptiva	113
4.1.2. Análisis de las tendencias temporales	114
4.2 Periodo 2000-2013	115
4.2.1. Estadística descriptiva	115
4.2.2. Análisis de las tendencias temporales	116
5. Supervivencia del cáncer de mama en mujeres residentes en la provincia de Granada.	117
4.1. Periodo 1985-2013	117
4.2. Periodo 2000-2013	119
6. Epidemiología del cáncer de mama en hombres residentes en la provincia de Granada, 1985-2013	121
DISCUSIÓN	125
1. Epidemiología del cáncer de mama en mujeres. Granada, 2010-2013.	127
1.1. Incidencia	127
1.2. Mortalidad	133
1.3. Supervivencia	136
2. Incidencia de cáncer de mama en mujeres en la provincia de Granada	139
3. Mortalidad de cáncer de mama en mujeres en la provincia de Granada	144
4. Supervivencia del cáncer de mama en mujeres en la provincia de Granada	147
5. Análisis del programa de cribado del cáncer de mama de la provincia de Granada.	150
6. Cáncer de mama en hombres en la provincia de Granada.	153
7. Limitaciones y fortalezas	154

CONCLUSIONES	157
ABREVIATURAS	163
ANEXO	167
BIBLIOGRAFÍA	173

Resumen

El cáncer de mama consiste en su práctica totalidad en una proliferación maligna de células epiteliales de los componentes de la glándula mamaria: los lóbulos y los conductos galactóforos.

Actualmente el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres a nivel internacional, con 2.088.849 casos nuevos en el mundo durante el año 2018 según las estimaciones de GLOBOCAN. La tasa de incidencia es especialmente elevada en aquellas regiones enriquecidas, como Oceanía con 87 casos por 100.000 mujeres (ASR-W), o Europa con 74 casos por 100.000 (ASR-W).

En nuestro medio también es el cáncer más frecuente, estimándose 32.536 nuevos casos nuevos de cáncer de mama en España a lo largo de 2019, que representan el 28% del total de casos nuevos de cáncer en mujeres españolas a lo largo de este año. La tasa de incidencia estimada para el 2018 en España fue de 98,9 por 100.000 mujeres (ASR-E), valor por debajo de la media de la Unión Europea (145,2/100.000, ASR-E).

La relevancia del cáncer de mama también reside en su elevada mortalidad, ya que se situó como la primera causa de defunción por cáncer a nivel internacional en 2018, de forma global y entre las mujeres adultas jóvenes. En España la tasa de mortalidad global en 2012 se situó en 84 muertes por 100.000 mujeres (ASR-E) frente a los 94,2 por 100.000 (ASR-E) observada en Europa.

A pesar de mostrar una importante mortalidad, la supervivencia a 5 años entre los países del Norte y Oeste de Europa, como España, fue mayor del 85% para los casos diagnosticados en el periodo 2000-2014. Esta supervivencia se ha relacionado de forma consistente con una elevada proporción de casos diagnosticados en estadio precoz y en mujeres menores de 70 años, y explica la menor supervivencia observada en los países de Europa del Este (16,17).

Al contrario de lo ocurrido en mujeres, el cáncer de mama en hombres es una enfermedad poco frecuente, representa menos del 1% del total de casos en ambos sexos. Su distribución internacional es paralela a la variabilidad geográfica entre países de los casos en mujeres, siendo la tasa de incidencia más elevada la observada en EE.UU., con una tasa de 1,44 casos por 100.000 hombres en 2010. Estos valores le

otorgan la definición de cáncer raro según la definición de RARECARE (177).

La recogida de datos epidemiológicos sobre el cáncer de mama nos permite conocer su impacto en la población de referencia y diseñar estrategias sanitarias para abordar este problema de salud. Con este objetivo se crearon los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP), que recogen la información de todos los casos nuevos de cáncer producidos en la población de un área geográfica definidas. Actualmente sus objetivos se han expandido, y recogen información que abarca muchos aspectos de la enfermedad. A partir de la información de los RCBP se pueden diseñar estudios de base poblacional, que permiten conocer la magnitud y riesgo de aparición de la enfermedad en dicha población. Además, la acumulación de estos datos a lo largo del tiempo ofrece una mejor comprensión del fenómeno y sus determinantes:

Durante las últimas tres décadas del siglo XX la tasa de incidencia de cáncer de mama ha aumentado un 20-40% en la mayoría de los países a nivel internacional. Esta tendencia se observa fundamentalmente en los países de mayor desarrollo socioeconómico, como España, y se ha relacionado con el aumento de factores de riesgo individuales y la creciente presión diagnóstica.

A finales del siglo XX e inicio del siglo XXI se observa una estabilización de la tendencia de la incidencia, especialmente entre las mujeres mayores de 50 años, que coincide a nivel internacional con el descenso generalizado de la prescripción de la terapia hormonal. En este periodo también observamos un aumento transitorio de elevada intensidad en numerosos países, con un descenso posterior, que se ha relacionado con la detección masiva de tumores asintomáticos producida por la introducción de los programas de cribado poblacional de cáncer de mama.

La evolución de la mortalidad desde la década de los 70 es similar a la de la incidencia. España se encontraba entre aquellos países con menores tasas de mortalidad al inicio de este periodo, entre los que la mortalidad aumentó a mayor velocidad, hasta alcanzar una tasa de mortalidad de 16,9 defunciones por 100.000 mujeres (ASR-W) en los 90.

Desde finales del siglo XX se observa en Europa una disminución media de la mortalidad del 19%, que da lugar a una tasa de mortalidad global de 24/100.000

(ASR-E), aunque con una gran variabilidad entre países. Esta disminución se tradujo en España en una tasa de mortalidad de 18,9/100.000 mujeres (ASR-E) en 2004-2006; se produjo sobre todo entre las menores de 70 años; y se relaciona temporalmente con el desarrollo de los tratamientos adyuvantes y, en menor grado, con la introducción de los programas de cribado poblacional.

La supervivencia del cáncer de mama ha experimentado un aumento global en numerosos países. En España ha presentado un incremento desde 77,8% en 1995-99 hasta 83,7% en el periodo 2005-2009. Esta mejora pronóstica se ha relacionado con el adelanto diagnóstico, la expansión de los tratamientos adyuvantes, el desarrollo socioeconómico y la mejoría de salud general de la población. Estos factores explican la evolución menos favorable de las mujeres mayores de 70 años y en los países de Europa del Este.

Gracias a estos estudios se observa que se han producido cambios relevantes en la evolución de incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer de mama en las últimas décadas. Los condicionantes de esta evolución son múltiples y también han presentado importantes cambios en las últimas décadas.

En primer lugar, es necesario señalar los determinantes de la enfermedad, si bien el 70-80% de todos los casos aparecen en mujeres sin factores de riesgo explicables (66). Entre los factores individuales destacan los factores menstruales, reproductivos y endocrinos (p. ej. menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad) y la exposición a estrógenos exógenos, así como a otros carcinogénicos. Los determinantes externos se relacionan con el nivel socioeconómico, y las características del sistema sanitario.

La actividad clínica relacionada con el cáncer de mama también es otro determinante relevante. Actualmente un elevado porcentaje de los casos se diagnostican a través de los programas de cribado en mujeres asintomáticas, por lo que los efectos de estos programas deben ser relevantes. Estos programas de detección precoz se introdujeron en España durante la década de los 90. Concretamente en Andalucía se inició en 1995, y alcanzó la cobertura total en 2006, año a partir del cual se realiza una mamografía bianual a todas las mujeres entre 50 y 69 años.

Sin embargo, en cuanto al papel del cribado existe una amplia controversia en la

bibliografía. Los estudios experimentales aportan conclusiones de mayor relevancia, aunque ésta disminuye al haber sido realizados hace varias décadas, en un contexto clínico y socioeconómico muy distinto al actual. Estos análisis señalaron que el cribado de cáncer de mama puede ser beneficioso, si bien aquellos ensayos de mayor rigurosidad metodológica no arrojaron resultados favorables. Entre los estudios más recientes, de tipo observacional, se han encontrado resultados diametralmente opuestos entre sí, según la metodología utilizada: aquellos de base individual suelen presentar resultados favorables, mientras que los estudios de tendencias poblacionales muestran en su mayoría resultados negativos. Por último, el seguimiento de la cohorte sometida a cribado en uno de los estudios experimentales iniciales, publicado recientemente, no ha demostrado beneficio de la intervención tras 25 años. Además de la controversia existente sobre su efectividad, existen riesgos asociados al cribado mediante mamografía, como el sobrediagnóstico, los efectos de los falsos positivos, el impacto de la radiación.

Por otro lado, durante las últimas décadas se han producido grandes avances en la técnica quirúrgica y en los tratamientos adyuvantes, que han mejorado el pronóstico de los casos de cáncer de mama, sobre todo de aquellos en estadio no metastásico. Especialmente relevante ha sido el desarrollo de la tumorectomía junto a radioterapia; el abordaje de la extensión ganglionar mediante la técnica de ganglio centinela; y la introducción de los tratamientos hormonales como el tamoxifeno, cuyos efectos sobre la mortalidad global se han demostrado incluso a largo plazo.

Este proyecto se encuadra en este contexto histórico, en el que tienen lugar importantes cambios en la génesis, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, una enfermedad de gran importancia a nivel internacional, nacional y en la población de Granada. El objetivo de esta tesis doctoral es poder conocer la magnitud del cáncer de mama en la provincia de Granada, así como la repercusión sobre la incidencia mortalidad y supervivencia de la enfermedad de aquellos cambios ocurridos sobre sus determinantes a lo largo de las últimas décadas.

Con estos objetivos se diseñó un estudio observacional de tipo analítico, con un seguimiento retrospectivo de casos desde la fecha del primer diagnóstico hasta el 31

de diciembre de 2016. Es un estudio de base poblacional, ya que se utilizaron los datos del Registro de Cáncer de Granada, que recoge todos los casos nuevos ocurridos en los residentes de la población de la provincia de Granada. Se incluyeron por lo tanto todos los casos diagnosticados por primera vez de cáncer de mama invasivo en el periodo de análisis (1 de enero de 1985 al 31 de diciembre de 2013), un total de 8.997 mujeres y 82 hombres. Los datos de mortalidad se obtuvieron del Registro de Mortalidad de Andalucía, e incluyeron un total de 2589 defunciones en mujeres y 29 en hombres. La calidad de los datos del Registro de Cáncer se evaluó mediante los indicadores habituales de los RCBP. Con estos datos se realizó un análisis descriptivo de la incidencia y mortalidad, un análisis de la supervivencia bruta, neta y neta estandarizada por edad a 1, 3 y 5 años, así como un análisis de regresión “Joinpoint” de la tendencia temporal de incidencia y mortalidad. Estos análisis se presentaron de forma global y estratificados por edad para el periodo 1985-2013, y por estadio tumoral desde el año 2000, momento en el que se inició la recogida sistemática de esta variable por parte del Registro de Cáncer de Granada.

El análisis previo de la base de datos del Registro de Cáncer de Granada cumplió los estándares de calidad definidos para los RCBP a nivel internacional para todos los indicadores, por lo que los resultados obtenidos pueden ser considerados como válidos y representativos de la población de referencia.

La epidemiología del cáncer de mama en mujeres en la provincia de Granada durante el periodo 2010-2013 se resume en los siguientes resultados:

- Se diagnosticaron 1.818 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres residentes en la provincia de Granada, cifra que representa el 26.3% del total de casos nuevos de cáncer en este periodo, y lo situó como el cáncer más frecuente, excluido el cáncer de piel no melanoma. La tasa de incidencia fue de 82,5 casos por 100.000 mujeres (ASR-E). El 45,4% de los casos fueron diagnosticados en el grupo de 50-69 años.

- Durante este periodo se produjeron 421 defunciones por cáncer de mama, lo que clasificó a éste como la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres. De estos fallecimientos, el 87,6% se produjeron en mayores de 50 años (33,7% en el

grupo 50-69 años, 34,9% en el grupo 70-84 años y 19% en el grupo más de 85 años). La tasa de mortalidad global del periodo 2010-2013 fue de 16,1/100.000 (ASR-E).

- La supervivencia observada a 5 años fue de 81,6% y, en el análisis estratificado por edad, mayor de 90% en todos los grupos menores de 70 años. En el análisis estratificado por estadio en el momento del diagnóstico, la supervivencia observada a 5 años de los casos diagnosticados en estadio I fue 91,3%, en estadio II de 87% y en estadio III de 63,2%. La supervivencia de los casos en estadio IV fue mucho menor, 27,4%. La supervivencia neta fue mayor a la observada para todos los resultados, diferencia que se redujo al aplicar la estandarización por edad.

En cuanto al análisis del periodo 1985-2013, se registraron 8.997 casos nuevos, de los cuales el 45% se realizaron en mujeres entre 50 y 69 años. La tasa de incidencia aumentó un 75,1% de 1985-1989 a 2010-2013 (ASR-E). Este fenómeno se refleja en la tendencia de la incidencia global, con un PCA =2,5% para el periodo 1985-2013. El análisis Joinpoint estratificado por edad mostró también una tendencia de crecimiento positivo en todos los grupos. Ninguno de los análisis mostró puntos de inflexión en la tendencia.

Del total de casos nuevos del periodo 1985-2013, 5.613 se diagnosticaron en el periodo 2000-2013. El 71,2% de los casos se diagnosticaron en estadio precoz, y el 4,7% en estadio metastásico. En la distribución por estadio en cada grupo de edad se observó un aumento de la proporción de casos en estadio metastásico y estadio no especificado con la edad, y la distribución más favorable en el grupo 50-69 años. En el análisis Joinpoint de este periodo solo los casos en estadio I mostraron una tendencia de crecimiento constante, con PCA=3,8%.

Durante el periodo 1985-2013 se produjeron 2.589 fallecimientos por cáncer de mama, de los cuales el 40,2% tuvieron lugar en mujeres de 50 a 69 años y el 34,2% en mujeres de 70 a 84 años. Entre los periodos 1985-1989 y 2010-2013 se produjo un crecimiento de la tasa bruta de mortalidad de 15,1%, y una disminución de la tasa estandarizada a población europea de 17,9%. El análisis Joinpoint mostró un PCA=-0,9% de forma global. Esta disminución se observó en todos los grupos de edad menos en el grupo de 85 años y más.

El 52,8% del total de las defunciones por cáncer de mama se produjeron en el periodo 2000-2013. La mayor parte de estos fallecimientos se produjeron en el grupo de 70 a 84 años (36,7%). En este periodo la tendencia de la mortalidad presentó una disminución anual muy discreta, PCA=-0,1%, al igual que para todos los grupos de edad, a excepción de los grupos 40-49 años y 85 años o más.

En cuanto a la supervivencia, se observó un incremento tanto de la supervivencia observada a 5 años de 63,7% en 1985-1989 a 81,6% en 2010-2013. La supervivencia neta mostró una evolución similar. En el análisis estratificado por edad, todos los grupos menores de 70 años presentaron un incremento en torno a 20-25 puntos porcentuales, mientras que los grupos de edad mayores de 70 años mostraron un crecimiento de menor intensidad. En la evolución de la supervivencia neta se observa un incremento muy importante en el grupo 85-99 años, no presente en la supervivencia observada.

En el análisis por estadio del periodo 2000-2013, los casos diagnosticados en estadio I mantuvieron una supervivencia neta a 5 años por encima de 96% desde el inicio. La supervivencia neta de los casos en estadio II y III aumentó de 87,2% a 93,3% y de 64,2% a 71,6%, respectivamente, mientras que aquellos diagnosticados en estadio IV se mantuvieron por debajo del 30% durante todo el periodo a pesar del aumento observado.

Respecto al cáncer de mama en hombres, se diagnosticaron 82 casos nuevos durante el periodo 1985-2013, con una edad media de 64.9 años. La tasa bruta de incidencia aumentó de 0,41 a 0,92 por 100.000 hombres, por lo que se mantuvo durante todo el periodo por debajo de los 6/100.000, límite definitorio de “cáncer raro”. La tasa bruta de mortalidad aumentó durante el periodo, con una tasa de mortalidad en 2010-2013 de 0,22 defunciones por 100.000 hombres.

A la vista de los resultados obtenidos, podemos concluir que el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la provincia de Granada en el periodo 2010-2013, aunque la tasa de incidencia es inferior a la media de España y a la de los países de Europa Occidental y Norte. Esta tasa no se ajusta a la prevalencia de los factores de riesgo, excepto la baja prescripción de terapia hormonal, ni a la elevada presión diagnóstica

que parece existir.

El cáncer de mama también resultó la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de Granada en el periodo 2010-2013, al igual que en el resto del continente. La tasa de mortalidad fue similar a la tasa global de España, pero inferior a la del resto de países europeos. En este sentido, la supervivencia observada y neta a 5 años en el periodo 2010-2013 fue muy elevada y se situó entre los países europeos con valores más elevados. Estos resultados son compatibles con la elevada tasa de detección tumoral, que condiciona un adelanto diagnóstico; con la aplicación generalizada del tratamiento adyuvante; así como con algunas características del sistema sanitario.

En el análisis estratificado por edad del periodo 2010-2013 encontramos que en las mujeres menores de 40 años el cáncer de mama también fue el cáncer más frecuente, al igual que en el resto de Europa, con una baja mortalidad y elevada supervivencia. También fue un cáncer muy frecuente entre las mujeres mayores de 70 años, pero con una elevada mortalidad y menor supervivencia que el resto. Estos últimos resultados son comunes a otras poblaciones y se relacionan con la mayor proporción de diagnóstico en estadio IV, la menor aplicación de tratamiento adyuvante, y el peor estado de salud global en este grupo de edad.

A lo largo del periodo 1985-2013 la incidencia del cáncer de mama ha aumentado de forma constante, al igual que en la mayoría de los países europeos, en relación con el envejecimiento de la población, la extensión de las pruebas de imagen y, con mayor incertidumbre, el aumento de algunos factores de riesgo como la terapia hormonal. En el periodo 2000-2013 se observó un aumento específico de los casos diagnosticados en estadio I, a diferencia del resto que permanecieron estables. Esta tendencia podría explicarse por el crecimiento de la presión diagnóstica, especialmente sobre mujeres asintomáticas, y puede ser reflejo de un fenómeno de sobrediagnóstico.

Durante el periodo 1985-2013 se ha producido una disminución constante de la mortalidad, que sostiene la mejoría pronóstica global a 1, 3 y 5 años de forma global y en todos los grupos de edad, aunque ésta fuera menos importante en las mujeres mayores de 70 años. En un contexto de elevada tasa de detección, estos resultados

son compatibles con la extensión del tratamiento adyuvante. La mejoría de la supervivencia de los estadios II, III y IV frente a la tendencia constante durante el periodo 2000-2013 también es compatible con esta explicación.

En cuanto a los efectos de la introducción del programa de cribado, se observó un aumento de la incidencia de tumores en estadio precoz, consecuencia del aumento de detección de casos asintomáticos. Sin embargo, este fenómeno no se acompañó de ningún cambio en la incidencia, mortalidad ni supervivencia que sugiera un beneficio evidente asociado a la introducción del programa tras más de diez años desde su introducción.

Por último, en cuanto al cáncer de mama en hombres, su incidencia es muy baja, menor que en otros países europeos y cumple la definición de cáncer raro. La distribución por edad es similar a la observada en mujeres, factor que se ha relacionado con la presencia de factores de riesgo comunes. La mortalidad del cáncer de mama en hombres se ha mantenido estable, por lo que es necesario analizar los determinantes de esta evolución.

Introducción

1. MAGNITUD E IMPACTO DEL CÁNCER DE MAMA

La recogida de datos epidemiológicos sobre una enfermedad nos permite conocer su impacto en la población de referencia y diseñar estrategias sanitarias para abordar el problema de salud. El cáncer de mama en las mujeres es un problema de Salud Pública en nuestro medio, siendo el cáncer más frecuente en las mujeres. Según las últimas estimaciones de la incidencia de cáncer de mama para el año 2019 en España, realizadas por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se estiman 32.536 nuevos casos de cáncer de mama en España en 2019 (1).

1.1. Fuentes de información: la utilidad de los Registros de Cáncer de Base Poblacional

Los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) recogen la información de todos los nuevos casos de cáncer que se producen en una población y área geográfica definidas. El objetivo fundamental de los RCBP es generar estadísticas sobre la incidencia de cáncer y, al relacionar éstas con el tamaño poblacional, conocer las tasas de incidencia y el riesgo de enfermedad en dicha población. Posteriormente se han añadido nuevos objetivos, y actualmente recogen información que abarca otros muchos aspectos sobre el cáncer y el control de la enfermedad (2).

De forma general, los casos registrables son todos aquellos tumores malignos, excluyendo en algunos registros el cáncer de piel no-melanoma. Los casos de tumores benignos y carcinomas *in situ* se registran solo por algunas localizaciones anatómicas (vejiga urinaria, tumores del sistema nervioso central...) (2).

Las variables recogidas por cada Registro dependen de las fuentes de información disponibles y los objetivos definidos, si bien la generalización de las bases de datos informatizadas ha provocado la inclusión de un mayor número de variables. En este sentido, el mayor crecimiento se está llevando a cabo en torno a la información del estadio en el momento del diagnóstico, diagnóstico y el tratamiento (2).

Los análisis basados en la información de los RCBP, conocidos como estudios de base poblacional, permiten conocer la magnitud y el riesgo de aparición de la enfermedad en dicha población, ya que intentan recoger de forma sistemática todos los casos nuevos (incidentes) ocurridos en su zona de influencia. La acumulación de datos a lo largo del tiempo nos ofrece una mejor comprensión de la enfermedad y de los factores que la condicionan, a través de las tendencias temporales de la incidencia. Además, juegan un papel importante en el conocimiento de tumores de baja letalidad, escasamente representados en las estadísticas de mortalidad y en el estudio de los distintos tipos morfológicos en una misma localización anatómica (3). Toda esta información tiene implicaciones sobre el conocimiento de la enfermedad y el diseño de actuaciones para vigilancia y el control del cáncer en esta población (2).

Las fuentes de información de los RCBP son múltiples, e idealmente incluyen los datos de todos aquellos centros sanitarios públicos y privados en los que se realiza el diagnóstico y/o tratamiento de los casos de cáncer en una población. Habitualmente, las principales fuentes de información corresponden a las altas hospitalarias y la información procedente de los servicios de diagnóstico, especialmente los de anatomía patológica y hematología. También se utilizan los certificados de defunción en los que el cáncer aparece como principal causa de muerte. La información obtenida a partir de estas fuentes es posteriormente gestionada en cada caso individual. La identificación única e inequívoca de cada caso es una actividad fundamental en la creación de estos registros (2).

Los datos recogidos son evaluados a través de criterios de calidad, que evalúan el grado de exhaustividad (proporción de casos con variables recogidas), validez (la proporción de casos con una característica que realmente la presentan), y adecuación temporal. Existe una lista de criterios mínimos y de excelencia, definidos por la International Association of Cancer Registries (IACR) y otros organismos internacionales. Por su relevancia, podemos destacar la proporción de casos verificados microscópicamente (%VM), la proporción de casos solo con certificado de defunción (SCD) como fuente de información, o la razón mortalidad:incidencia

(M:I) (3,4).

Aunque la calidad de los datos sea alta, los resultados en términos de incidencia y supervivencia obtenidos a partir de RCBP pueden tener limitaciones en la inclusión de datos que deben ser conocidas. En primer lugar, la clasificación de los cánceres evoluciona a lo largo del tiempo, y el registro de los casos se realiza según la edición vigente de la clasificación en ese momento. Además, debemos considerar la posibilidad de que un mismo sujeto presente más de un cáncer a lo largo de la vida (tumores primarios múltiples), ya que la unidad de registro es el tumor, no el paciente.

En España la historia de los RCBP se remonta a la década de los 60, inicialmente con solo dos registros, situados en Zaragoza y Navarra. El Plan Nacional de Registro de Cáncer creado el 1977 vertebró la actividad posterior y la creación del resto de registros en nuestro país. Actualmente existen 14 RCBP acreditados por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* en España, que recogen información de más del 26% de la población total, y existen varias iniciativas para la creación de otros registros. El Registro de Cáncer de Granada (<http://cancergranada.org>) fue creado en el año 1985 como un proyecto de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, adscrito para su desarrollo a la Escuela Andaluza de Salud Pública, y es un instrumento esencial para el conocimiento de la incidencia, tendencias y supervivencia poblacional del cáncer en la provincia de Granada.

La información de los 14 registros poblacionales españoles, junto con la de otros registros de diferentes países, se recoge por la IARC que, en colaboración con la IACR, es publicada en los informes *Cancer Incidence in Five Continents*, con una periodicidad quinquenal. Esta información permite la comparación de los datos de incidencia de cáncer recopilados por registros en numerosas regiones del mundo, así como el uso de la información para la investigación y planificación sanitaria. La última edición, el volumen XI, fue publicada en octubre de 2017, recoge datos de incidencia de cáncer del periodo 2008-2012 procedente de 341 registros de 65 países del mundo (5).

1.2. Indicadores epidemiológicos para la vigilancia y control del cáncer

Es posible medir el impacto del cáncer en la población a través de cuatro indicadores fundamentales: a) la incidencia (casos nuevos), que indica el riesgo de presentar la enfermedad; b) la mortalidad (defunciones), que traduce la letalidad de la enfermedad; c) la prevalencia (casos nuevos y antiguos), que se refiere especialmente a la carga asistencial que produce la enfermedad; y d) la supervivencia, que refleja la historia natural de la enfermedad y la efectividad del tratamiento (6).

Dado que la incidencia del cáncer de mama es mucho más elevada en mujeres, la información sobre la enfermedad en hombres se limita a la expresada en los apartados específicos. Por lo tanto, aquellos apartados en los que se habla de forma general sobre el cáncer de mama se referirán a la enfermedad en mujeres.

1.2.1. Incidencia

Los datos más recientes sobre la situación epidemiológica del cáncer a nivel internacional datan de 2018 y son ofrecidos por el proyecto GLOBOCAN de la IARC (7). Según la información recopilada en este proyecto, durante el 2018 se estimaron 2.088.849 casos nuevos de cáncer de mama, lo que supone alrededor del 24% de todos los casos de cáncer registrados en el mundo. Teniendo en cuenta información previa, es posible estimar que 1 de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida, cifra que ha aumentado en los últimos años, y nos acerca a la relevancia de este problema de salud (8).

Las tasas estandarizadas de incidencia disponibles en GLOBOCAN muestran una gran variabilidad entre continentes, desde 34 casos por 100.000 mujeres (tasa estandarizada a población mundial o *Age Standardized Rate to World population*, ASR-W) en la región asiática, hasta 87 casos por 100.000 mujeres (ASR-W) en Oceanía. Junto a esta última, las regiones de Norte América y Europa conforman las regiones con las mayores tasas de incidencia. En Europa la tasa de incidencia estandarizada por edad en 2018 fue de 74 casos por 100.000 mujeres (ASR-W) (4,7,9).

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) ha publicado recientemente las estimaciones sobre la magnitud del cáncer en España durante el año 2019. Se estima que en este año tendrán lugar 32.536 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres, lo que sitúa a éste como el cáncer más frecuente entre las mujeres en nuestro país, si excluimos al cáncer de piel no melanoma. Esta cifra representa el 28% del total de casos de cáncer en mujeres españolas durante ese año (excluidos los casos de cáncer de piel no-melanoma). Según estos datos, la probabilidad de que una mujer española desarrolle un cáncer de mama antes de los 70 años es de 7,88%. La tasa de incidencia estandarizada para la población europea (*Age-Standardized Rate to European population*, ASR-E) estimada para 2018 en nuestro país fue de 98,9 por 100.000 mujeres (1), una cifra inferior a la media de la Unión Europea (U.E.) (145,2 por 100.000 mujeres) (10).

1.2.2. Mortalidad

La relevancia del cáncer de mama a nivel internacional reside además en su elevada mortalidad. Según las estimaciones de GLOBOCAN en 2018 fue la primera causa de defunción por cáncer a nivel mundial, con 627.000 muertes, por delante del cáncer de pulmón (7). Además, aunque el número absoluto de muertes en mujeres menores de 40 años fue reducido, los datos europeos más recientes lo sitúan como la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres adultas jóvenes (11).

Las tasas de mortalidad a nivel internacional presentan una baja variabilidad, siendo más elevadas en los continentes africano y europeo, con 17 y 15 defunciones por cada 100.000 mujeres (ASR-W) respectivamente, y la menor la del continente asiático con 11 defunciones por 100.000 (ASR-W) (7). Estos datos se justifican por una menor letalidad en aquellas regiones con unas tasas de incidencia más elevadas, que corresponden generalmente a países de elevado índice socioeconómico (12). En España la tasa de mortalidad en 2012 se encontraba en 84 muertes por 100.000 mujeres (ASR-E) frente a los 94,2 por 100.000 mujeres (ASR-E) observada en Europa (8).

1.2.3. Prevalencia

Según estimaciones de GLOBOCAN, en 2018 había 12.3 millones de personas vivas con un diagnóstico de cáncer el año previo, 22 millones diagnosticados en los últimos 3 años y 32.6 millones con un diagnóstico en los 5 años previos. El cáncer más prevalente a nivel mundial para ambos sexos fue el cáncer de mama, con 6.9 millones de supervivientes diagnosticados en los 5 años previos. Tras él, con gran diferencia, se encuentran el cáncer colorrectal con 4.7 millones y el cáncer de próstata con 3.7 millones. En las mujeres representa más de un tercio de todos los casos de cáncer a 5 años (figura 1) (4,7).

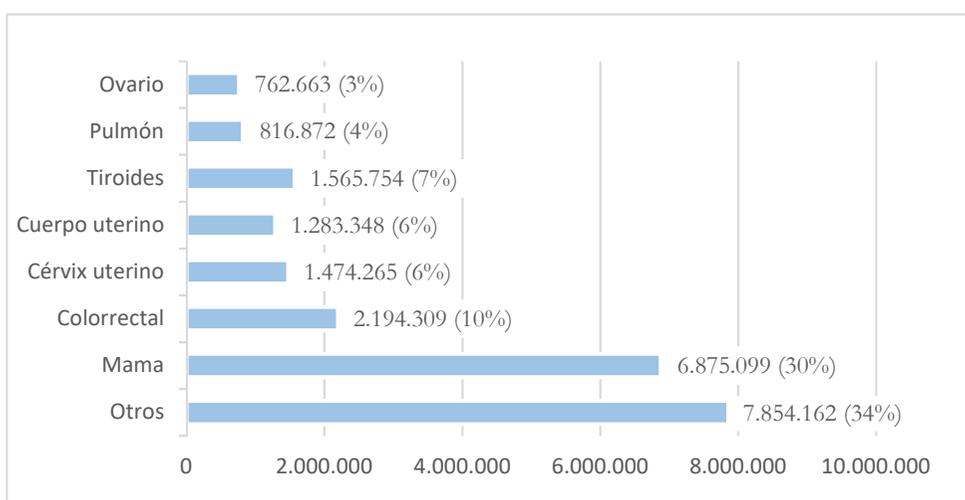


Figura 1. Prevalencia del cáncer en mujeres a nivel mundial, 2018. Estimación prevalencia de casos de cáncer a 5 años, población adulta femenina mundial. Año 2012. Adaptado de: World Cancer Report, IARC (7).

1.2.4. Supervivencia

El estudio CONCORD-3 ofrece un análisis de los casos de cáncer de mama diagnosticados a nivel internacional durante los años 2000-2014. Durante este periodo 25 países de los 66 analizados presentan una supervivencia observada a 5 años mayor de 85%, encontrando cifras más elevadas en las regiones de Norte

América y Oceanía (13). En países empobrecidos son habituales las cifras de supervivencia menores al 60% a los 5 años (4).

Los resultados del proyecto EURO CARE-5 muestran que las mujeres con un diagnóstico de cáncer de mama en el periodo 2005-2009 en Europa tienen una supervivencia relativa a los 5 años mayor del 80% en la mayoría de los países (14), aunque estas cifras no son representativas de las mujeres de Europa del Este, que sistemáticamente presentan una menor supervivencia (14,15). Los resultados de los países de Europa del Este pueden explicarse por una mayor proporción de casos diagnosticados en estadio avanzado y en mujeres mayores de 70 años frente al resto de regiones del continente (16,17). Además de estos dos factores, la morfología tumoral y la presencia de receptores hormonales son factores pronósticos relevantes (18).

La supervivencia observada a 5 años en Estados Unidos (EE.UU.) es sistemáticamente mayor que la de Europa. Estas diferencias se relacionan con una distribución por estadio menos favorable (tumores sin adenopatías al diagnóstico 39% EE.UU. y 32% U.E., tumores localmente avanzados con el doble de frecuencia en Europa) (19). Los resultados de Europa del Este parecen justificar estas diferencias (16,17).

En estas diferencias entre países no solo influyen factores pronósticos individuales. Recientemente se ha hecho mayor hincapié en el papel que juegan la inequidad en el acceso a los procesos diagnósticos y terapéuticos, cuyo coste crece progresivamente (14,15,20). En el caso de los países de Europa del Este, la menor financiación pública, la ausencia de planes nacionales contra el cáncer, la implementación incompleta o tardía de los programas de cribado poblacional, y el pobre acceso al tratamiento estándar parecen ser factores determinantes de una menor supervivencia global (14).

La supervivencia del cáncer de mama en España presenta valores similares a los de la mayoría de los países del Norte y Oeste de Europa. La supervivencia relativa a 5 años para los casos de cáncer de mama diagnosticados en España durante el periodo 2000-

2007 es de 85,2%. Esto supone una diferencia positiva de 2,4% respecto a la media europea de la cohorte EURO CARE-5 (14,21).

1.2.5. Cáncer de mama en hombres

El cáncer de mama en hombres es una enfermedad poco frecuente, y representa menos de 1% del total de diagnósticos de cáncer de mama realizados en ambos sexos. Actualmente su incidencia muestra una amplia variabilidad entre países, paralela a la observada en el análisis de las mujeres, tanto en el análisis global como para los casos ocurridos en el grupo de mayores de 50 años (22). En EE.UU. observamos una de las incidencias más elevadas a nivel mundial, con una tasa de incidencia en 2010 de 1,44 por 100.000 hombres. La ratio de tasas de incidencia mujer-hombre en general es mayor de 100 (23).

Los análisis poblacionales muestran una menor supervivencia global que para el cáncer de mama femenino, relacionado con un estadio tumoral al diagnóstico más avanzado (mayor afectación ganglionar y vascular) (24). Estudios comparativos demuestran que la supervivencia del cáncer de mama en hombres es similar a la de las mujeres al ajustar por edad y estadio (25,26). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el conocimiento sobre los factores pronósticos del cáncer de mama en hombres es escaso, y existen dudas sobre la validez de aquellos indicadores utilizados ampliamente en mujeres tales como la invasión linfovascular, o la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epitelial humano (HER2) y de receptores de progesterona (PR) (24).

1.3. Estudios de tendencias temporales

1.3.1. Tendencias de la incidencia

A lo largo de las últimas tres décadas del siglo XX la tasa de incidencia de cáncer de mama muestra un aumento medio del 20-40% en la mayoría de los países a nivel internacional (27). En Europa este crecimiento se corresponde con una tendencia

ascendente con Porcentaje de Cambio Anual (PCA) global de 2-3% (28), mayor en los países de elevado desarrollo socio-económico, localizados en las regiones del Norte y Oeste de Europa. En España este crecimiento global se tradujo en un aumento de la tasa de incidencia (ASR-W) de 38,2 a 61,2/100.000 mujeres entre 1973-1977 y 1993-1997 (RCBP de Navarra) (27). Esta tendencia se relaciona con el aumento de factores de riesgo ambientales y de estilo de vida, así como con cambios en los patrones diagnósticos (27,29-31).

En general, durante este periodo el crecimiento de la incidencia es mayor entre las mujeres mayores de 50 años (27,32,33), especialmente en aquellas entre los 50 y los 69 años (34,35). En España, la tasa de incidencia aumenta de 90,7/100.000 en mujeres de 50-69 años y 117,8/100.000 en mujeres de >70 en el año 1978, a 178/100.000 y 177,4/100.000 en el año 2002, respectivamente (34).

La escasa información sobre el estadio tumoral en el momento diagnóstico relativa a este periodo sugiere un aumento de los tumores diagnosticados en estadio precoz, y una disminución de los diagnósticos en estadio avanzado (36,37).

Tras esta tendencia constante de la incidencia durante el siglo XX, a finales de 1990 e inicios de los 2000 observamos a nivel mundial una disminución en la velocidad de crecimiento de la incidencia, especialmente en aquellos países con tasas más elevadas (4).

Este cambio en la tendencia de la incidencia es evidente en las mujeres mayores de 50 años (28,37-40), mientras en las mujeres menores de 50 años se mantiene el crecimiento previo (11). La estabilización de la incidencia coincide con la publicación del artículo de la *Women Health Initiative* (WHI) y la consecuente disminución en el uso de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) (37,41), y afecta fundamentalmente a tumores con receptores estrogénicos (ER) positivos (38,42). Sin embargo, otros factores también deben estar relacionados, ya que esta evolución también se observa en algunos países en los que la implantación de la THS fue reducida, entre los que se encuentran Italia o España (39,43).

Éste no es el único fenómeno observado en la tendencia de la incidencia durante la última década del siglo XX y el inicio del siglo XXI. En este periodo también observamos un aumento transitorio del PCA de la incidencia en muchos países de nuestro continente, entre los que se incluye España. Este cambio de la tendencia se produce fundamentalmente en el grupo de edad 50-69 años (28,39), y corresponde a casos de cáncer en estadio precoz (I - II) (36,37) e *in situ* (37,44,45). En España observamos este cambio de la incidencia en el grupo de edad de 45-64 años y en aquellas regiones en las que se había implementado con alta participación un programa de cribado antes del año 2000 (40).

En general, este crecimiento transitorio del PCA de la tendencia se produce tras la introducción de los programas poblacionales de cribado y corresponde al diagnóstico de casos prevalentes asintomáticos durante las primeras rondas del programa (32). En la mayoría de los análisis este aumento se continuó de una tendencia negativa transitoria. Este descenso coincide cronológicamente con la estabilización asociada a la reducción en el uso de la THS, por lo que podría explicar la estabilización de la incidencia observada en países en los que la implantación de la THS fue reducida, como España e Italia (34,38,40).

1.3.2. Tendencias de la mortalidad

La distribución geográfica de las tasas de mortalidad en la década de los 70 es similar a la de la incidencia. Las mayores tasas de mortalidad en Europa se encuentran en países del Norte y Oeste del continente, como Inglaterra, y se sitúan entre 17 y 27/100.000 (ASR-W). Sin embargo, son los países con una menor tasa de mortalidad al inicio los que presentan una mayor velocidad de crecimiento hasta la década de los 90 (27). España se encuentra entre aquellos países con menores tasas de mortalidad al inicio de este periodo, con 12,6/100.000 (ASR-W), que aumenta durante el mismo con un PCA = 2.9% hasta alcanzar una tasa de 16,9/100.000 (ASR-W) en los 90 (27,46). En general, el aumento de la tasa de mortalidad por cáncer de mama

observado durante este periodo se presenta en todos los grupos de edad, aunque es más importante entre las mujeres mayores de 70 años (27).

A finales del siglo XX se observa en Europa una disminución media de la mortalidad del 19%, pasando de una tasa de mortalidad global de 30,1/100.000 en 1987-89 a 24/100.000 en 2004-2006 (ASR-E) (47). Sin embargo, esta tendencia global puede no ser representativa de la tendencia a nivel nacional, ya que existe una amplia variabilidad entre países (48).

La disminución de la mortalidad se inicia entre los años 1972 y 2000 según el país (47,48) y varía desde el 45% en Islandia al 9% en Alemania para el periodo 1989-2006 (47). En general, esta tendencia es de mayor magnitud en aquellos países con tasas inicialmente más altas, como por ejemplo Inglaterra y Gales, donde se reduce de 41,9/100.000 mujeres (ASR-E) en 1987-1989 a 23,5/100.000 mujeres (ASR-E) en 2004-2006. Las menores tasas de mortalidad al inicio, en torno a 21,5-19,9/100.000 (ASR-E), las encontramos en los países de Europa del Este, y en ellos la tendencia de la mortalidad es estable o positiva (47). España, a pesar de presentar una mortalidad inicial menor a la media, la tasa de mortalidad disminuye de 23,7/100.000 en 1987-89 a 18,9/100.000 (ASR-E) en 2004-06, con un PCA= -1.8% iniciada en 1992 (47).

La disminución global de la mortalidad del cáncer de mama en Europa se produce en todos los grupos de edad (48). Sin embargo, esta tendencia es menor en las mujeres de 70 años y más años en la mayoría de los países (34,48-50), así como en España (51) y Andalucía (52). La reducción de la mortalidad se correlaciona temporalmente con el desarrollo de los tratamientos adyuvantes y, en menor grado, con la introducción de los programas de cribado poblacional (53,54).

1.3.3. Evolución temporal de la supervivencia

La elevada supervivencia observada en Norte América, Europa y Oceanía es consecuencia del crecimiento observado a lo largo del siglo XXI en numerosos países occidentales (15). En Europa se ha producido un aumento global de la supervivencia

neta a 5 años, pasando del 76% en 1990-1994 (55) al 81,8% en 2000-2007 (14). En España se observa un incremento desde 77,8% en 1995-1999 hasta 83,7% en el periodo 2005-2009 (14).

El adelanto diagnóstico, junto al desarrollo de los tratamientos adyuvantes, son los principales factores relacionados con la mejora de la supervivencia observada desde la década de los 80 (56). Además, el crecimiento económico de los países de Europa conlleva durante esta época una mejoría del nivel socioeconómico y de salud general de la población, así como de los sistemas sanitarios, que influyen favorablemente en la supervivencia (14,57).

La supervivencia de las mujeres mayores de 70 años presenta un menor incremento respecto a otros grupos de edad en Europa y EE.UU. (58,59). Este fenómeno se observa también en los análisis de todos los tipos de cáncer combinados (60). Entre los grupos de edad menores de 70 años, las mujeres entre 45 y 65 años tienen una mayor supervivencia que las menores de 45 en todas las regiones europeas (36,58,61). La peor evolución entre la mayores de 70 años se relaciona con una mayor proporción de diagnósticos en estadio avanzado (62), una menor respuesta de los tumores en estadio avanzado a los tratamientos adyuvantes (63,64), así como una mayor proporción de comorbilidades y una menor aplicación del tratamiento estándar (59).

Europa del Este han permanecido ajena a la evolución favorable de la supervivencia del resto de Europa. En la mayoría de los países de esta región encontramos una supervivencia relativa a 5 años menor de 70% en 1995-99 y por debajo de 77% en 2005-07 (14,15). La mayor proporción de casos en estadio avanzado y en mujeres mayores de 70 años frente al resto de regiones del continente parece explicar estas diferencias (16,65).

2. ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO

El cáncer de mama se considera una enfermedad de etiología multifactorial. Se ha encontrado correlación entre numerosos factores y la incidencia del cáncer de mama. Sin embargo, el 70%-80% de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de riesgo personales explicables (66), y las definiciones de grupos de alto riesgo no han sido hasta ahora efectivas para definir estrategias preventivas (4).

La mayor parte de la literatura se centra en el análisis de factores de carácter hereditario e individual. Sin embargo, existe cada vez más bibliografía centrada en el análisis de factores externos. Para una exposición sistemática de ambos grupos de factores, se organiza la presentación según el esquema de determinantes de salud propuesto por Dahlgren y Whitehead (67).

2.1. Factores personales

2.1.1. Factores hereditarios

Se han identificado dos genes de alto riesgo y alta penetrancia: BRCA1 y BRCA2, junto con numerosas mutaciones de baja penetrancia (66). La existencia de casos de cáncer de mama en familiares de primer y segundo grado es un factor de riesgo independiente (68). Sin embargo, el riesgo absoluto es reducido, y solo se encuentran antecedentes familiares en una pequeña proporción de los casos de cáncer de mama (69).

2.1.2. Factores individuales

a) Factores menstruales, reproductivos y endocrinos

La menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad o el primer embarazo tras los 30 años se han relacionado con una mayor incidencia de cáncer de mama. En el análisis por subtipos, estos factores de riesgo se relacionan con los tumores que

expresan receptores hormonales (70,71). Por el contrario, existe una fuerte evidencia que demuestra una reducción de riesgo asociada a la lactancia materna (72).

b) Exposición a estrógenos exógenos

El ensayo WHI demostró un aumento de la incidencia de cáncer de mama en aquellas mujeres expuestas a THS combinada tras 5.6 años de seguimiento (73). Estos resultados se confirmaron en análisis posteriores (74,75). También se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de mama durante el uso de anticonceptivos orales combinados, que se mantiene hasta 10 años tras finalizar su uso (76,77). Si bien el riesgo absoluto es reducido el balance riesgo-beneficio puede hacer recomendables métodos anticonceptivos alternativos en las mujeres mayores de 40 años (78).

c) Consumo de alcohol y hábito tabáquico

La relación entre el consumo diario de alcohol y el riesgo de mortalidad por cáncer de mama es exponencial. Hay estudios que señalan una posible relación entre el consumo de tabaco y el cáncer de mama, aunque esta evidencia aún es limitada (72).

d) Obesidad

El efecto del índice de masa corporal (IMC) sobre la incidencia del cáncer de mama no es lineal. En el meta-análisis más reciente realizado sobre esta asociación, encontramos diferencias entre mujeres pre y postmenopáusicas (79). En el primer grupo se observa una correlación inversamente proporcional, considerada como probable (72). Sin embargo, se concluye que existe evidencia científica suficiente para sustentar una asociación como factor de riesgo para obesidad y ganancia de peso en mujeres postmenopáusicas, especialmente en aquellos casos con expresión de receptores estrogénicos. Se estima que en las mujeres postmenopáusicas más de un 20% de los casos ocurridos en 2012 podrían ser atribuidos al efecto de la obesidad (72,79,80).

e) Ejercicio físico

En cuanto al ejercicio físico, una revisión sistemática de estudios observacionales mostró una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas y por cáncer de mama, tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas (72).

f) Raza

La incidencia de cáncer de mama es menor entre las mujeres afroamericanas, asiáticas e hispánicas. Sin embargo, los cánceres de mama en estos grupos poblacionales asocian una biología tumoral de peor pronóstico y una mayor mortalidad. Los casos en estadounidenses blancas de menor nivel socioeconómico comparten estas características, lo que sugiere que la privación socioeconómica es el factor subyacente en ambas (81).

2.2. Factores externos

El nivel socioeconómico se ha asociado a diferencias en la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. Este concepto tiene un carácter multidimensional, en tanto incluye medidas de recursos, educación y ocupación. Por este motivo, la interpretación de los resultados en ocasiones es difícil. A la hora de analizar los efectos del nivel socioeconómico sobre la epidemiología del cáncer, también hay que tener en cuenta la interrelación existente entre factores de riesgo a través de redes complejas (82,83). Para ilustrar esta complejidad, cabe señalar varios ejemplos:

- En las mujeres europeas con mayor nivel de ingresos, el aumento de los factores de riesgo reproductivos explicó la elevada incidencia de cáncer de mama (82).
- Entre mujeres blancas estadounidenses, aquellas con mayor privación socioeconómica presentaron una biología tumoral de peor pronóstico (81).

- El nivel de estudios determina la actitud ante factores relacionados como el tabaquismo o la actividad física que, como se ha señalado, pueden relacionarse con la incidencia del cáncer de mama (84).

- La raza y el nivel socioeconómico permiten explicar parcialmente la variabilidad en la aplicación de los protocolos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad (85).

De forma resumida, podemos afirmar que un elevado nivel socioeconómico se relaciona con una mayor incidencia de cáncer de mama y, con menor certeza, la privación económica con una mayor tasa de mortalidad (82,86,87).

Por último, las características del sistema sanitario en cuanto a accesibilidad y financiación de servicios también influyen en la incidencia y mortalidad del cáncer de mama: un elevado gasto sanitario nacional se asocia a mejores resultados de mortalidad. Además, existe una correlación positiva entre desempleo y mortalidad por cáncer de mama, que desaparece en aquellos países con mayor gasto sanitario o un sistema sanitario universal (87,88).

2.3. Factores de riesgo del cáncer de mama en hombres

Los factores de riesgo asociados al cáncer de mama en hombres son similares a los observados para las mujeres, aunque la certeza sobre la relación es menor. Destaca el papel de los factores hormonales, debido a que la gran mayoría de estos tumores expresan receptores para estrógenos o progestágenos. Se consideran factores de riesgo importantes aquellas condiciones que modifican la ratio estrógenos/andrógenos, como el aporte exógeno de estrógenos o testosterona, la finasterida, la insuficiencia hepática, o la patología testicular primaria. Las mutaciones de los genes BRCA 2 y 1, el sedentarismo, y el consumo de tóxicos, se consideran también factores de riesgo similares a los de las mujeres (24).

3. CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE MAMA

3.1. Definición y tipos histológicos

La práctica totalidad del cáncer de mama consiste en una proliferación maligna de células epiteliales de los dos componentes de la glándula mamaria: los lóbulos o lobulillos y los conductos galactóforos. Esta distinción se basa fundamentalmente en el patrón de crecimiento y las características histológicas de las lesiones. El resto de los cánceres mamarios corresponden a procesos neoplásicos indiferenciados y otros no epiteliales de baja incidencia, como sarcomas y linfomas (89).

Tabla 1. Clasificación de los principales tipos histológicos de cáncer de mama

Carcinoma ductal (70-80%)	Carcinoma lobular (10-20%)
Intraductal (<i>in situ</i>) Invasivo con componente intraductal predominante Invasivo Inflamatorio Medular con infiltrado linfocítico Mucinoso (coloide) Papilar Escirro Tubular	<i>In situ</i> Invasivo con componente <i>in situ</i> predominante Invasivo

Adaptado de: Cecil-Goldman Internal Medicine (89)

3.2. Diagnóstico

El cáncer de mama se identifica habitualmente a través de alteraciones en la mamografía y mediante cambios físicos y síntomas de la mama. En general, la semiología asociada al cáncer de mama es inespecífica, y presenta un amplio diagnóstico diferencial. Las manifestaciones clínicas más importantes son: palpación de una masa, secreción por pezón, mastalgia no cíclica, y cambios cutáneos. La

mastalgia no cíclica tiene un rendimiento menor que otros síntomas, por lo que deben tenerse en cuenta sus características (focal, persistente) y la presencia de otros síntomas asociados (90). Existen dos formas de presentación clínica atípicas: la enfermedad de Paget y el carcinoma inflamatorio. La primera se presenta como un proceso cutáneo descamativo en la zona areolar, y la segunda comparte numerosas características con la mastitis (89).

La evaluación diagnóstica ante la sospecha de cáncer mama incluye una valoración mediante prueba de imagen. La prueba de elección es la mamografía bilateral, si bien en mujeres menores de 35-40 años está indicado el uso de ecografía, por la mayor densidad del parénquima mamario en este grupo de edad (89).

A pesar de la importancia de las pruebas de imagen, la evaluación anatomo-patológica es imprescindible para establecer el diagnóstico de cáncer de mama. Actualmente, la aspiración con aguja fina para el diagnóstico citológico y la biopsia mediante aguja gruesa han sustituido a las biopsias incisionales y excisionales. Estas técnicas, sin embargo, nos permiten una evaluación más minuciosa en caso de duda diagnóstica (89).

3.3. Clasificación

En los países desarrollados la mayoría de los casos se detectan a través de pruebas de imagen en mujeres asintomáticas, por mamografías o ecografías oportunistas, o a través de los programas poblacionales de cribado mediante mamografía. Para seleccionar aquellos casos que requieren una confirmación histológica, los resultados de las pruebas de imagen se expresan en términos de probabilidad relativa de enfermedad maligna. El resultado probabilístico se expresa según las categorías diagnósticas BI-RADS (91,92).

Una vez realizado el diagnóstico de cáncer de mama se debe realizar siempre una caracterización de su extensión anatómica. Se utiliza con este objetivo el sistema de

clasificación TNM, que cuantifica el tamaño tumoral (T), la extensión ganglionar (N), y la extensión metastásica (M) (93). La correlación entre las características de un tumor con los datos de supervivencia permite realizar una estimación para cada caso individual (94) (Anexo 1).

Los casos con una clasificación al diagnóstico de estadio I-II se consideran tumores con diagnóstico precoz, y aquellos en estadio III-IV se consideran tumores avanzados. El estadio IV engloba aquellos casos con evidencia de metástasis en el momento del diagnóstico, que por su naturaleza y mal pronóstico presentarán una actitud terapéutica muy distinta al resto. Las principales diferencias entre los casos en estadio III y los tumores de diagnóstico precoz reside en el mayor riesgo de aparición de metástasis y el mayor tamaño tumoral.

Existen excepciones a esta clasificación pronóstica, por ejemplo, tumores de reducido tamaño con diseminación a distancia (89). Además, existen estudios que sugieren variabilidad en la velocidad de progresión tumoral, o la existencia de regresión espontánea (95). Hay que considerar estos fenómenos como manifestaciones de la heterogeneidad del cáncer, relacionada con factores no conocidos.

El avance en el conocimiento de la biología molecular ha permitido una nueva clasificación del cáncer de mama, según la expresión de receptores hormonales y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Estudios actuales demuestran una correlación entre la expresión de estos receptores y el pronóstico de la enfermedad, debido a una historia natural diferenciada y la existencia de tratamientos específicos para estas dianas (96). La expresión de receptores estrogénicos se observa en el 80% de los tumores invasivos. Aquellos tumores que expresan receptores para estrógenos y progestágenos tienen un pronóstico inicial más favorable, debido a una mayor respuesta al tratamiento adyuvante endocrino. Por último, la sobreexpresión del oncogen HER2 se produce en un 20% de los cánceres de mama invasivos, y se asocia a mejores resultados en cuanto a supervivencia, gracias al tratamiento con un anticuerpo monoclonal específico (Trastuzumab) (4). Por estos

motivos, la nueva edición de la clasificación TNM incluye estos factores como determinantes del estadio (97).

3.4. Tratamiento

Durante la segunda mitad del siglo XX el tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado de forma importante. En este periodo se ha desarrollado más la cirugía conservadora y se ha generalizado el uso de los tratamientos adyuvantes, entre los que se diferencian la radioterapia local y las terapias adyuvantes sistémicas. La disminución de la mortalidad quirúrgica y la reducción de la incidencia de metástasis conseguidas con este estándar de tratamiento han generado resultados muy favorables en términos de recurrencia, mortalidad y supervivencia (36,64).

3.4.1. Cáncer de mama invasivo en estadio precoz (I, IIA, IIB T2N1) y localmente avanzado (estadio IIB T3N0, III)

a) Tratamiento local

Hasta finales del siglo XX el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se centra en la mastectomía radical. Este procedimiento consiste en la exéresis completa de la glándula, la eliminación de la cadena ganglionar axilar ipsilateral y parte de la musculatura pectoral. Actualmente la práctica clínica habitual se centra en la cirugía conservadora, destacando la tumorectomía. El desarrollo de la técnica y la efectividad de la radioterapia como tratamiento coadyuvante ha permitido generalizar el uso de estas técnicas en el cáncer de mama en estadio precoz. En diversos ensayos clínicos la tumorectomía junto a radioterapia ha demostrado en estadios precoces tasas de supervivencia similares a la mastectomía, y estudios observacionales más recientes sugieren superioridad (98).

Debido al mayor riesgo de recurrencia local de la tumorectomía, se han definido unas contraindicaciones relativas para esta técnica quirúrgica: enfermedad multicéntrica,

gran tamaño tumoral en proporción a la mama, apariencia de malignidad en técnica de imagen, antecedente de radioterapia torácica por otro motivo, embarazo y márgenes positivos a pesar de ampliación. Estas contraindicaciones son origen de la elevada variabilidad en la indicación de la cirugía conservadora.

El abordaje de la extensión ganglionar axilar ha evolucionado a través de la técnica de ganglio centinela. Este procedimiento busca células malignas en el ganglio axilar dominante al que drena el tumor, y se basa en la correlación entre el número de ganglios linfáticos axilares con invasión tumoral y la probabilidad de extensión ganglionar del cáncer. A aquellas mujeres en las que se objetiva invasión se les aconseja realizar el procedimiento. En mujeres con ganglio centinela negativo y tumores pequeños, los ensayos clínicos nos muestran resultados similares a la exéresis de la cadena ganglionar (99).

En las mujeres con cáncer sin extensión ganglionar, el uso de radioterapia ha mejorado los resultados de la cirugía conservadora. Esta técnica consigue una reducción absoluta de la mortalidad a 15 años de 3,8%, y una reducción de la recurrencia a 10 años de 15,7%. Estos efectos son aún mayores entre los casos con extensión ganglionar, con una reducción de 8,5% y 21,2% respectivamente (100). La mortalidad por otras causas diferentes al cáncer de mama se ve ligeramente aumentada tras 10-15 años, fundamentalmente por los efectos deletéreos sobre la circulación coronaria (101).

b) Tratamiento adyuvante sistémico

Las terapias adyuvantes sistémicas han supuesto el principal avance en el tratamiento del cáncer de mama. Su objetivo es eliminar la existencia de metástasis clínicamente inaparentes. Estos tratamientos consiguen una reducción proporcional del riesgo de recurrencia en todos los pacientes, independientemente de su riesgo basal. De esta forma, el beneficio absoluto de estos tratamientos es mayor para aquellos individuos con mayor riesgo basal o, dicho de otra forma, su beneficio es mayor en los casos en estadio avanzado (89). Estas terapias se dividen en tres grupos fundamentales:

- Tratamientos hormonales, divididos a su vez en moduladores selectivos de receptores estrogénicos, fármacos inhibidores de la aromatasas, y la supresión ovárica.
- Anticuerpos monoclonales frente al receptor HER2, entre los que destaca el trastuzumab.
- Regímenes de poliquimioterapia basados en diferentes compuestos.

El modulador de los receptores estrogénicos tamoxifeno se utiliza desde la década de los 80 en aquellos casos con receptores para estrógenos. Este fármaco mejora los resultados del tratamiento de tumores ER y PR +, independientemente de la edad. El tratamiento con tamoxifeno durante 5 años reduce la tasa de mortalidad anual en 31% frente al grupo control, independientemente de otros tratamientos, la edad, y características tumorales (102). Más adelante se ha demostrado que la terapia extendida durante 10 años consigue una reducción en la recurrencia, la mortalidad por cáncer de mama y por todas las causas, con una reducción absoluta de mortalidad de 2.8%. Estos efectos son mayores a los 10-15 años tras el diagnóstico (103). Los riesgos asociados a su actividad agonista estrogénica (mayor riesgo de enfermedad tromboembólica y cáncer uterino), limitan su beneficio neto, aunque actualmente el tamoxifeno es el tratamiento endocrino de elección en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente (98).

En la década de los 90 se comercializaron anastrozol y letrozol, principales Inhibidores de la Aromatasas. Los resultados de los ensayos clínicos que comparan estos fármacos frente a tamoxifeno muestran en mujeres post-menopáusicas una leve mejoría de la incidencia, la recurrencia, y de la mortalidad por cáncer de mama y por todas las causas durante el tratamiento y el posterior seguimiento (104). Estos ensayos sugieren que el uso de estos fármacos podría ser considerado para la mayoría de las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama invasivo con receptores hormonales positivos.

La supresión o ablación ovárica es una estrategia viable para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente. Los trabajos más recientes se han centrado en el uso de los agonistas de hormona luteinizante, como goserelina, leuprolida o triptorelina, aunque en este apartado también se incluyen la ooforectomía quirúrgica y la radioterapia ovárica. Esta terapia puede jugar un papel en el tratamiento del cáncer hormono-dependiente de alto riesgo en estadio precoz (98).

Por último, los regímenes de poliquimioterapia pueden utilizarse en cualquier caso de cáncer de mama, al no necesitar de una diana específica. Por su mayor toxicidad se utilizan en casos para los que no disponemos de otras opciones, o en combinación con éstas en casos de mayor gravedad; y se evita su uso en general en estadios precoces, en los que no se ha observado un aumento de la supervivencia global. La poliquimioterapia basada en Antraciclina durante 6 meses frente a tumores precoces reduce la tasa anual de mortalidad por cáncer de mama en 20-38%, especialmente en las menores de 50 años. Este efecto se observa independientemente del uso de tamoxifeno, la presencia de receptores hormonales, de adenopatías, u otras características tumorales (102). El uso de regímenes de quimioterapia basada en taxanos presenta una mejoría de la supervivencia global y de años libres de enfermedad frente a otras opciones en una revisión Cochrane (105).

3.4.2. Cáncer de mama con diseminación metastásica (estadio IV)

El tratamiento del cáncer de mama en estadio IV se centra en el uso de las terapias adyuvantes. Los objetivos del tratamiento son: la mejora de la supervivencia, el control de los síntomas, y la mejoría de la calidad de vida a pesar de los efectos secundarios del tratamiento.

La supervivencia media en este estadio es de 18 a 24 meses, con una gran variabilidad. A diferencia de lo observado para tumores sin diseminación a distancia, actualmente ningún ensayo clínico ha demostrado que la terapia sistémica mejore la supervivencia respecto al mejor tratamiento de soporte (106).

4. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Seguendo el esquema previo de clasificación de factores de riesgo, se pueden definir estrategias de prevención primaria para cada uno de los niveles definidos. Por ejemplo, la implantación de programas de financiación sanitaria para grupos de menor nivel socioeconómico como Medicare ha mostrado una reducción de la mortalidad por todas las causas y por cáncer de mama en EE.UU. (107).

Sin embargo, la prevención secundaria ocupa el papel protagonista en la prevención del cáncer de mama. Históricamente se ha propuesto la autoexploración de las mamas como método de cribado. Sin embargo, una revisión sistemática no muestra que esta práctica generara diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cáncer de mama (108). Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la aplicación de programas de cribado mediante mamografía bienal a todo país cuya estructura sanitaria y económica lo permita. Estos programas tienen un potencial efecto sobre la mortalidad por cáncer de mama, al detectar la enfermedad en fase preclínica, aunque conlleva riesgos de sobrediagnóstico y sobretratamiento (109).

4.1. El programa de cribado en España

Los programas poblacionales de cribado se extendieron por los países industrializados a lo largo de la segunda mitad de la década de los 80 y principios de los 90. En España se implantaron durante la década de los 90, y en Andalucía en 1995, aunque la cobertura total no se alcanzó en nuestra Comunidad Autónoma (C.A.) hasta 2006. Tras alcanzar la cobertura total, todos los programas de cribado en España incluían al menos a las mujeres entre 50 y 65 años, a las que se realizaba una mamografía con una periodicidad bianual, siguiendo las recomendaciones del Consejo Europeo (C.E.) de 2003 (110). Algunas CC.AA. ofrecen cobertura también

para mujeres menores de 50 años. En Andalucía se ofrece cobertura para mujeres de 50 a 69 años, aunque inicialmente la población objetivo fue de 50 a 64 años (111).

Tabla 2. Características de los programas de cribado en países europeos.

País	Año inicio programa	Cobertura	Grupo de edad participante	Periodicidad de cribado (años)	% Población cubierta en 1995
España	1989	Regional	45-64	2	<25
Italia	1990	Regional	50-69	2	<25
Francia	1994	Nacional	50-65/69	2-3	30-40
Inglaterra y Gales	1988	Nacional	50-64	3	100
Finlandia	1989	Nacional	50-69	2	100
Suecia	1986	Nacional	40-74	1.5-2	100
Dinamarca	1992	Regional	50-69	2-3	<25

Descripción de las principales características de los programas de cribado de cáncer de mama en algunos países europeos, en el momento de la implantación. Adaptado de Shapiro et al. (112).

Si bien el análisis de la mortalidad es el indicador más fiable para conocer la efectividad de estos programas de detección precoz, requiere un largo tiempo de seguimiento. Hasta ahora para evaluar su rendimiento se han utilizado indicadores intermedios.

El cribado del cáncer de mama se introdujo en Granada en 1998, realizándose desde entonces rondas de invitación con periodicidad anual. El porcentaje de mujeres invitadas se aumentó progresivamente, y la primera ronda en la que se invitó al total de la población objetivo tuvo lugar en 2002. La participación en Granada en el periodo 2002-2012 fue del 75.97%, por encima de la media nacional y de la recomendación europea, al igual que la tasa de detección tumoral, con una media de 3.5‰ para este periodo. En cuanto al análisis de indicadores de proceso, disponemos

de datos sobre Andalucía, en los que se observa un mayor porcentaje de realización de pruebas adicionales y revisiones intermedias respecto a la media nacional, sin correlación con un aumento en la tasa de detección de cáncer invasivo, ni una disminución del tamaño tumoral o el porcentaje de invasión ganglionar. Estos indicadores de proceso presentan peores resultados en las mujeres jóvenes (110).

4.2. Eficacia y efectividad del cribado mediante mamografía

La implantación de los programas poblacionales de cribado mediante mamografía se lleva a cabo tras los resultados de los ensayos clínicos realizados durante la década de los 80. En ellos se observa una reducción de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres invitadas al programa frente a las no invitadas. Sin embargo, los beneficios de esta actividad preventiva pueden estar limitados por los potenciales daños debidos al sobrediagnóstico, debido a que estos programas detectan especialmente tumores de crecimiento lento (113). Por este motivo, existe abundante bibliografía que analiza los resultados del cribado con mamografía, entre la cual destacan los ensayos clínicos, por la validez interna de sus resultados. Actualmente los análisis en este ámbito se centran en los estudios observacionales, menos complejos y con mayor aplicabilidad.

4.2.1. Ensayos clínicos y metaanálisis

La práctica totalidad de estos ensayos se realizaron entre 1963 y 1991, y han sido analizados en numerosas revisiones narrativas y sistemáticas. Entre los estudios secundarios destacan tres revisiones sistemáticas con metaanálisis, realizadas por: *United States Preventive Service Taskforce* (USPSTF) (114), *Cochrane Collaboration* (113), *Canadian Task Force on Preventive Healthcare* (CTFPH) (115). Además existen tres revisiones sistemáticas, realizadas por: *The Independent United Kingdom Panel on Breast Cancer Screening* (116), *International Agency for research on cancer* (IARC) (117) y la OMS (109). Dichos estudios presentan conclusiones dispares, lo que sustenta las bases de una gran controversia en la comunidad científica.

El análisis primario del estudio de la Cochrane no obtuvo un resultado significativo para ningún tiempo de seguimiento ni grupo de edad. Los metaanálisis de USPSTF y CTFPH, sin embargo, mostraron resultados favorables para el cribado de cáncer de mama. Estas discrepancias se pueden expresar en términos de reducción absoluta del riesgo: según el metaanálisis Cochrane, para retrasar una muerte por cáncer de mama se requieren invitar a 2000 mujeres de cualquier edad durante 13 años, mientras que el estadounidense indica que es necesario invitar al cribado a 1538 mujeres de 50-69 años durante 10 años. El análisis canadiense afirma que se debe realizar una mamografía a 720 mujeres de 50-69 años cada 2-3 años durante 11 años para retrasar una muerte por cáncer de mama.

Las diferencias en los resultados de los metaanálisis tienen su origen en el diseño de los análisis. Entre estas, debemos destacar dos diferencias fundamentales:

- La elección de la variable resultado principal. Mientras el estudio Cochrane utiliza la mortalidad por todas las causas, los estudios canadiense y estadounidense eligen la mortalidad por cáncer de mama. En el primer caso, se busca incluir los efectos deletéreos de la intervención en la variable resultado. En los estudios del USPSTF y el CTFPH, estos efectos se consideran en análisis secundarios.
- La selección de estudios para el análisis primario. Existen discrepancias en el análisis de los problemas metodológicos de los ensayos clínicos, debido a las cuales el análisis primario del estudio de la Cochrane, realizado por Gotzsche, se limitó a un número menor de ensayos de mayor calidad, a diferencia de los otros dos. El estudio de Gotzsche aumenta la validez interna. Sin embargo, este diseño disminuye la validez externa en cuanto a los grupos de edad incluidos.

Por último, existen dudas sobre la aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos en la actualidad. Esto se debe a que todos ellos tuvieron lugar hace décadas, antes de los significativos cambios que se han producido en el tratamiento de la

enfermedad. Estas dudas se han visto reforzadas por los recientes resultados de 25 años de seguimiento posterior de uno de los ensayos clínicos iniciales. Este análisis de 89.835 mujeres, de 40 a 59 años, concluye que no hubo diferencias significativas en el número de fallecimientos entre el grupo sometido a cribado y el control (180 y 171 defunciones, respectivamente), a pesar de que se detectaron 142 cánceres de mama invasivos en el grupo de intervención (118).

4.2.2 Estudios observacionales

Los programas de cribado en Europa se introdujeron tras los resultados de los ensayos clínicos. Los problemas metodológicos detectados en ellos, la necesidad de evaluar los programas y conocer su efectividad en condiciones habituales de la práctica clínica, así como la evolución de su rendimiento con el paso del tiempo, justifican la realización de análisis de carácter observacional más actuales. Estos estudios presentan limitaciones intrínsecas a su diseño, que se deben conocer para intentar minimizar el impacto de los sesgos en las conclusiones. La principal controversia en este ámbito gira en torno al mejor diseño para evaluar el cribado. Existen tres grandes grupos de estudios en este sentido: estudios que analizan la mortalidad de casos incidentes, los estudios de casos y controles, y los estudios de tendencias epidemiológicas:

a) Mortalidad de casos incidentes

Estos estudios determinan la mortalidad específica por cáncer de mama que tiene lugar en mujeres invitadas al cribado, con cáncer diagnosticado tras la primera invitación. Existen dos revisiones importantes de estudios con este diseño, de calidad metodológica moderada, llevadas a cabo por el grupo de investigación EUROSCREEN y basadas en las mismas cohortes. Estas revisiones señalan una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 26% tras un seguimiento de 6-11 años (119,120). Un nuevo estudio sobre mortalidad de casos incidentes publicado posteriormente mostró una reducción similar de la mortalidad por cáncer de mama, cuyo efecto desaparecía tras 5-10 años de seguimiento (121).

b) Estudios casos y controles

Estos análisis extraen los casos a partir de muertes por cáncer de mama en una población a lo largo de un periodo de seguimiento y se comparan con mujeres de esta misma población no fallecidas por cáncer de mama. La comparación se realiza en función de su historia de cribado previa al diagnóstico de cáncer de mama. Existen dos revisiones sistemáticas (120,122), de las cuales la más reciente muestra una reducción de mortalidad por cáncer de mama de OR 0,52 (Intervalo de confianza al 95%, o IC 95% 0,42-0,65) (120).

c) Tendencias epidemiológicas de incidencia y mortalidad

Los estudios de tendencias analizan la evolución de la tasa de mortalidad o incidencia por cáncer de mama en una población. En general se realiza un análisis del cambio anual en estos indicadores, y se realiza un análisis de regresión de Poisson o Joinpoint. La metodología es muy variable: se ha realizado comparación del grupo de edad invitado al cribado frente a otros grupos de edad, frente a otras regiones sin cribado, o un análisis no comparativo de la evolución temporal y búsqueda de puntos de cambio de tendencia.

Existe una revisión sistemática de estudios de tendencias epidemiológicas, aunque no se incluye un análisis combinado de los resultados debido a la heterogeneidad de diseños. En esta revisión, todos los estudios incluidos demuestran una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de edad objetivo del cribado (123). Sin embargo, el análisis específico muestra una inconsistencia en los resultados mayor de la esperada.

Una serie de estudios llevados a cabo en España, Italia y Holanda muestran una mayor reducción de la mortalidad en zonas en las que se inició el cribado frente a aquellas sin programa, o una reducción al comparar periodos pre y post introducción del cribado. Sin embargo, estas reducciones tienen lugar también en otros grupos de edad, y su inicio tiene lugar inmediatamente después de su introducción (123).

Un análisis realizado en varias regiones europeas, con programa de cribado de cáncer de mama con al menos 7 años de funcionamiento y adecuadas tasas de participación, no muestra una reducción en la tasa de incidencia de tumores de gran tamaño a lo largo de diez años de seguimiento (124). Esta discrepancia también se encuentra en dos análisis de los datos del programa estadounidense *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) (125,126), y en un análisis específico de Dinamarca, al comparar entre regiones diferenciadas en la fecha de inicio del cribado (127). En análisis equivalentes realizados en Noruega, los cánceres en estadio avanzado muestran un incremento en el grupo de edad 50-69 años tras la introducción del programa de detección precoz (128).

Un estudio utilizó los datos de mortalidad de la OMS para comparar a lo largo de 15 años la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama entre países similares en cuanto a factores de riesgo y servicios sanitarios. El análisis muestra descensos paralelos de la mortalidad entre parejas, sin diferencias en función de la fecha de introducción del programa de cribado (53). Un comentario a este artículo señala que la evolución de la mortalidad en EE.UU. presenta un patrón similar a la de estos países (129).

Se han realizado estudios de tendencias comparativos entre regiones, como es el caso de Dinamarca, en el que se utilizaron zonas con implantación del programa de cribado en distintos momentos temporales. La tendencia de la mortalidad en las mujeres que se podían beneficiar del cribado presenta una disminución mayor en las áreas sin cribado. Este análisis también comparó la tendencia del grupo de edad invitado frente a mujeres más jóvenes, siendo la disminución en estas últimas mayor (130). Los resultados de este estudio se han reproducido en otras regiones (123).

Recientemente se ha publicado un análisis observacional de la tendencia de incidencia y mortalidad de cohortes invitada y no invitada al programa de cribado de cáncer de mama en Holanda. Las estimaciones de este estudio cuantifican la aportación del

programa a la reducción de la mortalidad en un 0-5%, y la participación de los nuevos tratamientos, en un 28% (131).

De forma resumida, los estudios experimentales aportan conclusiones de mayor relevancia, aunque ésta disminuye al haber sido realizados hace varias décadas. Estos análisis señalan que el cribado de cáncer de mama puede ser beneficioso, si bien aquellos ensayos de mayor rigurosidad metodológica no arrojan resultados favorables. Entre los estudios más recientes, de tipo observacional, se encuentran resultados diametralmente opuestos entre sí, según la metodología utilizada: aquellos de base individual suelen presentar resultados favorables, mientras que los estudios de tendencias poblacionales muestran en su mayoría resultados negativos. Por último, el seguimiento de la cohorte sometida a cribado en uno de los estudios experimentales iniciales no ha demostrado beneficio de la intervención tras 25 años.

4.3. Seguridad del cribado mediante mamografía

Toda intervención sanitaria conlleva unos daños potenciales, por lo que su evaluación debe incluir un análisis de seguridad. Además, los programas de cribado se llevan a cabo sobre población sana, por lo que esta evaluación tiene especial valor. Los riesgos del programa de cribado se centran en el sobrediagnóstico, aunque es necesario considerar otros elementos.

El sobrediagnóstico se refiere a la detección mediante el programa de cribado de tumores que no se hubieran manifestado clínicamente a lo largo de la vida de esa mujer. Este fenómeno se debe a la existencia de tumores de crecimiento lento y de carácter no evolutivo, y es un daño inherente al cribado. Las consecuencias fundamentales del sobrediagnóstico es el etiquetado erróneo como enferma de cáncer de mama, la realización de pruebas adicionales innecesarias (analíticas, estudios de imagen, punciones, biopsias, revisiones médicas continuas, etc.), y la administración de tratamientos que no producen una mejoría pronóstica, generando

además una importante ansiedad y mermando la calidad de vida de muchas mujeres.(132). Por estas razones, se considera el mayor riesgo de estos programas.

No existe consenso sobre la relevancia del sobrediagnóstico asociado al cribado de cáncer de mama. Los métodos de cálculo varían debido a la ausencia de una definición única de este fenómeno, por lo que las estimaciones son muy dispares (133). En cuanto a los ensayos clínicos, los resultados varían entre el 10 y el 30%, en función del análisis (113,114). Un estudio con un seguimiento de 25 años tras la finalización de uno de estos ensayos afirma que existe un exceso de casos del 22% entre todos los cánceres invasivos detectados en el cribado y de un 50% entre los no-palpables (118).

Como ya se ha señalado, existen otros potenciales problemas de seguridad asociados a los programas de cribado (114):

- La incidencia de falsos positivos en mujeres de 40 a 49 años es de 121,2 por 1.000 mujeres para una ronda de cribado, con una tasa acumulada de 41% a los 10 años para un programa bianual. Estos falsos positivos acarrearán la repetición de mamografías o pruebas invasivas adicionales innecesarias.
- Se ha observado una mayor incidencia de ansiedad y otros problemas psicológicos en mujeres con resultados falsamente positivos que aquellas con resultados negativos. Estas alteraciones pueden mantenerse a lo largo de 2 años.
- La incidencia de cáncer de mama inducidos por la radiación de la mamografía ha sido estimada a través de modelos estadísticos, que muestran valores entre 2 y 11 casos por 100.000 mujeres expuestas en función de la edad y la frecuencia de cribado.
- El dolor asociado a la mamografía es variable (1-77% en función de los estudios), pero parece explicar que entre el 11 y el 46% de estas mujeres no volverán a participar en el programa de cribado.

Hipótesis y objetivos

1. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es un problema de gran magnitud a nivel mundial, así como en nuestro ámbito. En las últimas décadas se han producido grandes cambios en los estilos de vida, que tienen una influencia sobre los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama. Además, han tenido lugar avances trascendentales en el tratamiento de la enfermedad, con un impacto relevante sobre su pronóstico. Igualmente, se han producido grandes cambios en el ámbito de la prevención, entre los que destaca el cribado del cáncer de mama en mujeres asintomáticas. Estos programas de cribado son una opción prometedora, aunque el coste-oportunidad y los potenciales perjuicios de la actividad sanitaria sobre población sana, como el sobrediagnóstico, generan dudas sobre su efectividad. Actualmente existe abundante bibliografía que intenta arrojar luz sobre esta cuestión, si bien el debate científico está alejado aún del consenso. En los últimos años se han publicado diversos estudios de calidad que han avivado este debate.

Este proyecto se encuadra en este contexto, con la intención de conocer la magnitud de este problema de salud en la actualidad y la repercusión que han tenido estos hitos del tratamiento y diagnóstico de la enfermedad sobre la incidencia mortalidad y supervivencia del cáncer de mama en la población de Granada. Para ello se ha utilizado la información del Registro de Cáncer de Granada, desde los primeros datos disponibles en 1985 hasta el último año disponible, 2013. Se ha realizado un análisis del periodo global, así como del periodo más actual (2010-2013); también se ha realizado un análisis específico del periodo para el cual está disponible la variable estadio en el momento diagnóstico, que corresponde al 2000-2013. Este último, además, corresponde al periodo donde se puede observar el efecto del programa de cribado poblacional en esta población. Para realizar una descripción epidemiológica completa, se ofrecen resultados descriptivos, así como un análisis Joinpoint de tendencias temporales de la incidencia y la mortalidad.

2. HIPÓTESIS

El cáncer de mama es un problema de salud pública en la provincia de Granada, siendo sus características de incidencia mortalidad y supervivencia similares a las de resto de España y Europa. Esta hipótesis general se concreta en las cuatro siguientes:

- Es uno de los cánceres más frecuentes en las mujeres, si bien su incidencia es más baja que en el Norte del país y de Europa.
- La mortalidad por cáncer de mama en las mujeres en Granada es baja a nivel global, similar a la de otros países europeos.
- El cáncer de mama en Granada presenta una elevada supervivencia a 1, 3 y 5 años, siendo similar a la del resto de Europa.
- El cáncer de mama en hombres es una enfermedad rara, pero con una elevada tasa de mortalidad y una baja supervivencia.

Debido a los importantes cambios en los factores de riesgo del cáncer de mama, así como en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, las tasas de incidencia y mortalidad, así como la supervivencia, han sufrido cambios importantes en las últimas décadas en la provincia de Granada.

- La incidencia de cáncer de mama ha aumentado en las dos últimas décadas en Granada, y al menos parte del aumento debe estar relacionado temporalmente con la introducción del cribado poblacional.
- El aumento de la incidencia se observa en todos los grupos de edad, aunque podría ser mayor en el grupo de edad participante en el cribado.
- La tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en Granada tiene un patrón descendente y afecta a todos los grupos de edad.
- Durante el periodo 2000-2013 se observa un aumento de la incidencia de cánceres de mama diagnosticados en estadio precoz.
- La supervivencia de las mujeres con cáncer de mama ha aumentado a lo largo de las últimas décadas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Conocer el impacto del cáncer de mama en la provincia de Granada en términos de incidencia, mortalidad y supervivencia, así como las tendencias temporales de estos indicadores de forma global y específica por grupos de edad y estadio tumoral en el momento diagnóstico durante el periodo 1985-2013.

3.2. Objetivos específicos

Conocer la magnitud actual del cáncer de mama en la provincia de Granada, en términos de mortalidad, incidencia y supervivencia. Para la consecución de este fin, se ha procedido ha:

- Determinar la mortalidad e incidencia del cáncer de mama en el período 2010-2013 en la provincia de Granada.
- Estimar la supervivencia a 1, 3 y 5 años de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el periodo 2010-2013 en la provincia de Granada, total y según grupos de edad y estadio en el momento diagnóstico.
- Comparar la incidencia y mortalidad de cáncer de mama en la provincia de Granada con la de otras áreas geográficas, de ámbito nacional e internacional que disponen de información de base poblacional.
- Conocer el impacto y las características del cáncer de mama en el hombre en la provincia de Granada durante el periodo 1985-2013.

Describir las tendencias temporales de la incidencia y mortalidad del cáncer de mama en la provincia de Granada en el periodo 1985-2013:

Hipótesis y objetivos

- Analizar las tendencias temporales de la incidencia de cáncer de mama en la provincia de Granada en el período 1985-2013, total y según grupos de edad.
- Analizar las tendencias temporales de la mortalidad por cáncer de mama en la provincia de Granada en el período 1985-2013, total y según grupos de edad
- Analizar la evolución de la supervivencia de cáncer de mama en la provincia de Granada en el periodo 2000-2013, según estadio en el momento del diagnóstico.

Material y métodos

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio se encuadra en los diseños observacionales y dentro de ellos, como un estudio de tipo analítico. Se realiza un seguimiento de pacientes desde la fecha de primer diagnóstico del cáncer de mama hasta el 31 de diciembre de 2016. Se trata por tanto de un estudio de seguimiento retrospectivo, con cohorte cerrada. En tanto la base de datos recoge todos los casos nuevos de una población definida, se define como un estudio de base poblacional.

2. ÁMBITO DE ESTUDIO

La provincia de Granada se sitúa en el Sur de España, y pertenece a la C.A. de Andalucía. Su superficie es de 12.631 kilómetros cuadrados, y está dividida en 172 municipios, que alojan a más de 900.000 personas (134).

Según los datos del padrón municipal de habitantes de 2016, en la provincia de Granada residen 915.392 personas, de las cuales 451.148 están registradas como hombres y 462.244 como mujeres (135). La densidad de población es de 71,3 hab/km², valor que se sitúa por debajo de la media de la C.A. y del país (134). En 2016 residían 57.703 personas de nacionalidad extranjera, un 12,5% de la población total. De ellas, 27.471 eran mujeres (134).

La pirámide poblacional ha evolucionado en la última década, y muestra un envejecimiento de la población, que se acentúa en las proyecciones realizadas para los años próximos. La esperanza de vida al nacer en 2008 es de 82,7 y 77,2 años para mujeres y hombres, respectivamente. Estos valores son similares a los de Andalucía, y se alcanzaron tras aumentar en 3-4 puntos desde 1988. La edad media a la maternidad en 2008 era de 30,4 años, frente a los 28,7 años de media en 1988 (134).

La provincia de Granada está dividida en tres Distritos Sanitarios, constituidos por 33 Zonas Básicas de Salud (136). Existen 6 centros sanitarios hospitalarios públicos en la provincia, dos de ellos en Granada capital, y el resto en los mayores núcleos de

población: Motril, Baza, Guadix y Loja. La atención hospitalaria de gestión privada se ofrece en dos hospitales, situados en la capital.

3. SUJETOS DE ESTUDIO

Se incluyen todos los casos diagnosticados por primera vez (incidentes) de cáncer de mama invasivo (definidos con el código C50, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud, 10ª revisión (137)) en personas residentes en la provincia de Granada, de ambos sexos y de cualquier edad. Para los datos de mortalidad se consideran todas las defunciones registradas por cáncer de mama en esta población en el periodo de estudio.

Se incluyen 8.997 casos nuevos de cáncer de mama invasivo diagnosticados en mujeres residentes en la provincia de Granada y 2.589 muertes, ocurridos durante el periodo 1 de enero de 1985 al 31 de diciembre de 2013. Además, se han incluido 82 casos nuevos y 29 defunciones por cáncer de mama en hombres durante el periodo de estudio.

Para el análisis de la supervivencia se excluyen los casos cuya base más válida para el diagnóstico es el certificado de defunción o la autopsia, y se limita el análisis a aquellos casos ocurridos en el grupo de edad 15 a 99 años.

4. FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos necesarios para la realización de este estudio se han obtenido principalmente de fuentes de información agrupadas en torno a tres ejes:

- Datos de incidencia: el Registro de Cáncer de Granada es un registro de cáncer de base poblacional, que incluye todos los casos de cáncer diagnosticados por primera vez en personas residentes en la provincia de Granada desde el 1 de enero de 1985. Sus principales fuentes de información son las altas hospitalarias de todos los hospitales públicos y privados de la provincia. Además, el Registro recibe información de laboratorios de anatomía patológica (citologías, biopsias y autopsias) y consultas de oncología privadas de la provincia de Granada.
- Datos de mortalidad: Los datos de mortalidad se obtienen del Registro de Mortalidad de Andalucía (Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía, IECA), del que se extraen los datos de forma anonimizada y agrupada.
- Otras fuentes de información: se utilizan múltiples fuentes, como el Índice Nacional de Defunciones, la base de datos de la Seguridad Social, el censo municipal, y la historia de pacientes de atención primaria, cuando fue necesario y estaban disponibles.

Existe la posibilidad de incorporar a la base de datos del registro de cáncer un caso incidente a través de un certificado de defunción. En esta situación los datos de incidencia se obtienen de las bases de datos de mortalidad y otras fuentes secundarias. Si bien el certificado de defunción tiene limitaciones importantes, es una fuente de información valiosa que no se debe infravalorar, ya que permite detectar casos que, de otra manera, no se habrían incorporado al Registro.

5. VARIABLES DE ESTUDIO

La información recogida habitualmente por el Registro de Cáncer de Granada, en la que se basa este estudio, incluye datos sociodemográficos y datos relacionados con el tumor.

5.1. Datos sociodemográficos

Estos datos permiten la identificación inequívoca de personas y casos, característica fundamental en una base de datos que se nutre de distintas fuentes de información.

- Número de identificación del tumor.
- Edad, en años, en el momento del diagnóstico. La edad se ha agregado en periodos de 5 años para la estandarización por edad, y en grupos mayores para los análisis específicos: menos de 40, 40-49, 50-69, 70-84, más de 84 años. Estos grupos se han definido según las hipótesis clínicas y la bibliografía.
- Municipio de Residencia: municipio de residencia en el momento del diagnóstico.
- Estado vital: vivo, muerto por cualquier otra causa, o perdido en el seguimiento
- Fecha de último contacto: fecha de la última información disponible sobre la paciente, independientemente de su procedencia.
- Fecha de fallecimiento: Fecha en que se ha producido la defunción.

5.2. Datos relacionados con el tumor

Estas variables permiten la caracterización de la carga de enfermedad que presenta la población. La calidad de estos datos determinará la validez de las conclusiones extraídas.

- Fecha de incidencia: fecha de diagnóstico del cáncer según las recomendaciones de la ENCR (<http://www.encl.eu/images/docs/recommendations/incidspa.pdf>).
- Sublocalización anatómica del tumor en la mama, codificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O-3).
- Morfología: Tipo histológico del tumor, codificado según la CIE-O-3.
- Lateralidad: Localización anatómica del tumor respecto a la línea media vertical.
- Base más válida para el diagnóstico: es la técnica exploratoria utilizada para llegar al diagnóstico de cáncer, según las recomendaciones de la ENCR. Se ha seleccionado prioritariamente el método de diagnóstico más fiable (<http://www.encl.eu/images/docs/recommendations/basisd.pdf>).
- Estadio en el momento del diagnóstico: cTNM y pTNM, incluyendo número de ganglios linfáticos regionales examinados y positivos. Los casos diagnosticados en el periodo 2000-2010 se codificaron según la 6ª edición, y para los tres últimos años de seguimiento se utilizó la 7ª edición. Se recodificaron todos los casos según la 7ª edición (93).

6. RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS CASOS

El Registro de Cáncer de Granada realiza un seguimiento pasivo y activo de los casos de cáncer desde la fecha del diagnóstico hasta el final del seguimiento (31 de diciembre de 2016). Terminado el periodo de seguimiento, se comprueba el estado vital. Si la información no está actualizada, se comprueba si se ha producido un nuevo ingreso hospitalario o se dispone de nueva información con fecha posterior a la disponible (procedente de Anatomía Patológica, Oncología...). En función de los hallazgos, se clasifican los individuos según estado vital en: vivo, muerto (incluyendo la fecha del fallecimiento), o censurado por pérdida o seguimiento incompleto.

La información sobre el estado vital se obtiene a partir de:

- La información básica existente en el Registro de Cáncer de Granada,
- El seguimiento pasivo: enlace de la base de datos del Registro de Cáncer de Granada con la del Registro de Mortalidad de Andalucía. En el seguimiento pasivo, cualquier caso de cáncer registrado cuya muerte no ha sido cruzada con esta base de datos se considera superviviente. Para evitar considerar supervivientes a personas que han emigrado y fallecido fuera de la Comunidad Autónoma, se realiza además el enlace con la base de datos del índice Nacional de Defunciones.
- El seguimiento activo en centros sanitarios: se realiza de forma automática y manual, cruzando la base de datos con las altas hospitalarias de los hospitales públicos y privados de la provincia de Granada y, en caso de que fuera necesario, revisando la documentación clínica hospitalaria, sobre todo de los casos que teniendo estadios avanzados en el diagnóstico, constan como vivos o en las personas de edad muy avanzada. Este seguimiento reduce la sobreestimación de la supervivencia que puede provocar el seguimiento pasivo.

7. CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Los registros de cáncer deben tener procedimientos de control de calidad para poder producir datos fiables. Los dos componentes principales de calidad de un registro de cáncer de base poblacional son:

Exhaustividad: es la proporción del total de los casos incidentes de cáncer en la población objetivo de un registro que están incluidos en la base de datos del registro. Este valor debe ser lo más cercano a 100% posible, de forma que la comparación de tasas de incidencia entre registros pueda reflejar con exactitud las diferencias reales entre el riesgo de cáncer de cada población. Para evaluar la exhaustividad, se utilizan varios indicadores: datos históricos, proporción de casos verificados microscópicamente, proporción de casos sin base de diagnóstico conocida, ratio Mortalidad:Incidencia, y la proporción de casos “solo certificado de defunción”.

Validez: la proporción de casos en la base de datos con unas características dadas, como localización anatómica o edad al diagnóstico, que realmente presentan estas características. Existen 5 índices habituales para medir la validez: consistencia interna, verificación histológica, “solo certificado de defunción”, casos definidos como “otros” y “no especificados”, edad no conocida.

Los indicadores de calidad presentados en este estudio para la valoración de la calidad de los datos son:

Porcentaje de verificación microscópica (%VM): porcentaje de casos para el cual el diagnóstico se basó en la verificación microscópica de una muestra de tejido o, en su caso, citológica. Este es el principal indicador de validez utilizado en los RCBP y, en general, la validez crecerá con mayores valores de éste. Sin embargo, cabe señalar que un valor inusualmente alto respecto a otros registros debe interpretarse como indicador de un uso excesivo de la fuente de información de Anatomía Patológica, en detrimento del resto.

Casos “solo certificado de defunción” (SCD): en aquellos casos en los que la única

fuelle de información es un certificado de defunción con mención al cáncer. Estos documentos, sin embargo, son fuentes de conocida imprecisión, por lo que un RCBP con una elevada proporción de casos basados solo en ella es considerada como de validez reducida. La exhaustividad se evalúa según la proporción de casos incidentes que llegaron en primer lugar al Registro vía un certificado de defunción.

La ratio mortalidad/incidencia (M:I): es un importante indicador de exhaustividad, y un buen ejemplo de método de verificación independiente de casos. Los registros de cáncer obtienen los datos de mortalidad de fuentes estadísticas locales, regionales y nacionales. Cuando la calidad de los datos de mortalidad es buena, la ratio M:I tiene un valor similar a la letalidad de los casos (1-supervivencia). Cuando ambos valores se alejan, debemos sospechar una mala calidad de registro de los datos de mortalidad.

En este estudio se presentan tres indicadores habituales de calidad en los RCBP: porcentaje de casos confirmados microscópicamente, proporción de casos SCD y ratio M:I. Además, los datos del Registro son sometidos a una revisión mediante el análisis de la distribución de las principales variables (número y proporción de casos por edad, localización tumoral y morfología).

Se utilizaron los programas IARCcrgTools, DEPedits y JRC-ENCR Quality Check Software, y se aplicaron las reglas específicas de los proyectos EURO CARE y CONCORD para detectar errores lógicos e inconsistencias entre variables. Los casos detectados como “error” o “warning” fueron revisados manualmente.

Se llevaron a cabo controles desarrollados en el contexto de los estudios EURO CARE y CONCORD para medir la exhaustividad del seguimiento de los casos, revisando las pacientes aparentemente supervivientes de larga duración (cánceres especialmente agresivos, que estén vivos con largos periodos de seguimiento). El porcentaje de tumores perdidos durante el seguimiento se utilizó como un indicador de calidad y comparabilidad.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados del presente estudio se presentan en tres apartados diferenciados. En primer lugar, se lleva a cabo un análisis descriptivo de las variables: se presentan medidas y distribuciones de frecuencias, representaciones gráficas y resúmenes numéricos. En segundo lugar, se realiza un análisis de las tendencias temporales de incidencia y mortalidad. Por último, se presentan los cálculos correspondientes a la supervivencia observada y a la estimación de la supervivencia neta.

Los análisis descriptivos se llevan a cabo mediante el paquete estadístico R. Se utilizan además los programas “Joinpoint regression” para el análisis de tendencias, y el paquete strsr de “Stata v. 14” para el análisis de la supervivencia.

8.1. Incidencia y mortalidad

La incidencia y la mortalidad se presentan como número de casos nuevos/defunciones, tasas brutas, tasas específicas por edad (grupos específicos: 0-39 años, 40-49 años, 50-69 años, 70-84 años, y 85 y más años), tasas estandarizadas (población estándar europea o ASR-E, población estándar mundial o ASR-W) x 100.000 mujeres, y tasas acumuladas (0-74 años) x 100 mujeres.

Para el cálculo de las tasas de incidencia y mortalidad se han utilizado definiciones y expresiones matemáticas consensuadas para todos los registros (6).

8.1.1. Número de casos nuevos y defunciones

Número total de casos nuevos o defunciones registrados en un periodo de tiempo y un área geográfica concretos. Se calcula a partir del número de casos/defunciones por grupo de edad.

8.1.2. Tasas de incidencia y mortalidad

Las tasas de incidencia nos permiten estudiar el riesgo de la población de padecer

determinados tipos de cáncer en el área cubierta por un registro de cáncer, comparar este riesgo con el de cualquier otra población, y comparar los riesgos de cada subgrupo de una misma población. La incidencia expresa el número de casos nuevos que aparecen en una población libre de enfermedad durante un periodo de tiempo específico.

El cálculo de las tasas de mortalidad nos permite conocer la proporción de defunciones por un tipo de cáncer en una población concreta a lo largo de un periodo definido. Sus objetivos respecto al riesgo de morir por un tipo de cáncer son equivalentes a los de las tasas de incidencia.

a) Tasas brutas de incidencia y mortalidad

La tasa bruta de la incidencia es el cociente entre el número total de casos nuevos diagnosticados entre residentes de un área en el periodo de estudio y el total de personas-tiempo en riesgo. La tasa bruta de la mortalidad se obtiene según el mismo cociente, siendo el numerador el número total de defunciones. En este estudio se presentan las tasas para varios periodos de observación: quinquenales, periodo de seguimiento 1985-2013, y periodo tras el inicio del cribado 2000-2013.

Para el cálculo del denominador personas-tiempo, habitualmente se utiliza el número de personas a mitad del periodo de observación por el número de años del periodo. En nuestro caso, aplicamos el número de habitantes de la provincia a partir de las estimaciones censales para la provincia de Granada por el número de años del periodo de observación.

La estimación de la población en riesgo es la misma para la tasa de incidencia y para la de mortalidad. La población a partir de la que se calcula la tasa de mortalidad no es, por lo tanto, la población que ha presentado un diagnóstico del cáncer en estudio, sino el total de la población incluida en el área de cobertura del registro.

b) Tasas de incidencia y mortalidad específicas por edad

La incidencia y mortalidad del cáncer se correlaciona de forma importante con la edad. El valor de la tasa bruta se relaciona no solo con la intensidad del fenómeno, sino también con su distribución entre los grupos de edad.

Conocer las tasas para cada grupo de edad permite definir mejor las características de la incidencia del cáncer en una población. Además, permite la evaluación de intervenciones preventivas poblacionales aplicadas a grupos de edad específicos.

Las tasas específicas por grupo de edad se expresan como el cociente entre número de casos nuevos y población en riesgo (personas x tiempo) en dicho grupo de edad.

c) Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad

La distribución de la incidencia y mortalidad del cáncer entre grupos de edad varía entre poblaciones, por lo que la intensidad del fenómeno estará condicionada por la estructura de edad específica de cada población. Por este motivo, la comparación de tasas entre distintas poblaciones o entre distintos periodos de una misma población no puede realizarse de forma directa mediante las correspondientes tasas brutas de incidencia y mortalidad.

La comparación de tasas entre poblaciones con diferentes distribuciones por edad solo puede realizarse adecuadamente mediante el uso de tasas específicas por grupo de edad. Sin embargo, el uso de estimaciones resumen a través de la estandarización es un método útil.

La estandarización de tasas puede realizarse mediante el método indirecto y el directo. Este último es el utilizado más habitualmente en los registros de cáncer, así como en el presente estudio. Este método consiste en aplicar las tasas específicas por edad observadas a una población referencia de distribución estándar. La suma de estas tasas específicas nos ofrece el número total de casos o defunciones esperables en esta población, al dividir éste por el total de la población estándar obtenemos la tasa

estandarizada. En este estudio se utilizarán poblaciones estándar europea y mundial.

d) Tasas acumuladas de incidencia y mortalidad 0-74 años

La tasa acumulada entre 0 y 74 años es la suma de tasas de incidencia específicas por edad desde el nacimiento hasta los 74 años, a lo largo de cada año. Puede considerarse como un tipo de tasa estandarizada por edad.

Esta tasa es una aproximación al riesgo acumulado, entendido éste como el riesgo que tendría una persona de una población de padecer el cáncer en cuestión, o la muerte por este motivo, en el rango de edad especificado y en ausencia de otra causa de muerte.

8.2. Análisis de las tendencias temporales

Una serie temporal se define como una sucesión de datos ordenados en el tiempo. Aunque el tiempo es en realidad una variable continua, lo habitual es trabajar con datos para momentos discretos equidistantes, por ejemplo, años o quinquenios.

El análisis de tendencias temporales permite comparar un grupo de tasas estandarizadas por edad procedentes de poblaciones o subpoblaciones, calculadas para periodos temporales ordenados de forma cronológica. A través de este método podemos analizar si estas tasas siguen algún tipo de tendencia en relación con la categoría de exposición tiempo.

Existen distintas aproximaciones a este análisis:

- Método de descomposición: Habituales hasta el primer cuarto del siglo XX, las series observadas se desagregan en cuatro componentes (tendencia, componente estacional, componente cíclico y componente irregular), de los cuales se hace un análisis separado mediante los correspondientes modelos matemáticos.
- Modelos paramétricos: Las funciones de regresión, ya sean lineales, cuadráticas o

cúbicas, permiten estimar la relación entre la variable dependiente y una o varias variables independientes según la influencia de un factor dado, pero no permiten detectar ni estimar los cambios de tendencia.

- Modelos de regresión no lineales: Estos métodos son denominados en la literatura como “piecewise regression”, “segmented regression”, “broken line regression” o “multi-phase regression” (138). Estos modelos permiten estimar cambios en la tendencia de la serie en diferentes periodos de tiempo, pero tienen la limitación de no exigir continuidad en los puntos de unión de las funciones de regresión.

- Modelo de Regresión Joinpoint: Este método de regresión corrige el problema de la regresión multi-fase, ya que fuerza a las funciones de regresión a ser continuas en los puntos de cambio, de manera que los segmentos resultantes están unidos en sus extremos. Además, utiliza un test estadístico (el test de permutación) para comprobar la significación de los cambios de tendencia, así como el número óptimo de puntos de cambio que se adaptan a los datos observados (139).

En este estudio se utilizó el modelo de regresión Joinpoint. Se obtuvieron el Porcentaje de Cambio Anual (PCA), los Intervalos de Confianza al 95% (IC 95%) y los puntos de inflexión de las tendencias de la incidencia y de la mortalidad. Los resultados se presentaron para el total del cáncer de mama, por grupos de edad (0-49 años, 50-69 años, 70-84 años y 85 y más años) y por estadio en el momento diagnóstico (estadio I, estadio II, estadio III, estadio IV, estadio desconocido).

8.3. Supervivencia observada y neta

El análisis de la supervivencia se basa en el estudio del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la defunción de los pacientes, y estima la proporción de individuos que sobreviven a su enfermedad en diferentes momentos desde el diagnóstico. Las tasas de supervivencia calculadas a partir de la base de datos de un registro de cáncer representan, por tanto, el pronóstico medio de ese tipo de cáncer

para la población, y proporciona una estimación de la efectividad de la asistencia de las personas que lo padecen.

La supervivencia observada nos indica la proporción de casos vivos en una fecha de comienzo que siguen vivos tras un intervalo concreto de tiempo, independientemente de la causa de defunción. Los métodos no paramétricos tradicionales para el estudio de la supervivencia observada son el método actuarial y el método de Kaplan-Meier, que permiten obtener la función de supervivencia mediante el producto de probabilidades condicionadas. Esta función permite estimar la probabilidad de sobrevivir a un determinado tiempo t desde el diagnóstico, y es una función decreciente.

Se estimó la supervivencia observada a 1, 3 y 5 años del diagnóstico, con sus respectivos IC 95% mediante el método Kaplan-Meier.

La supervivencia observada es un reflejo válido de la mortalidad absoluta, pero no describe la mortalidad atribuible a la enfermedad en estudio. Al considerar muertes no achacables a la enfermedad, en general este análisis subestima la supervivencia debida al cáncer. Con este objetivo se podría calcular la supervivencia por causa específica, sin embargo, los registros de cáncer no disponen de la información necesaria para llevarlo a cabo.

Para solventar este problema se han propuesto métodos de cálculo de lo que se conoce como supervivencia neta (140), una estimación de aquella supervivencia que experimentarían los pacientes si el cáncer estudiado fuera la única causa posible de muerte. Podemos definirla como la razón entre la supervivencia observada en una cohorte y la supervivencia esperada para el mismo periodo, en un grupo de personas de la población general con la misma distribución de sexo, edad y lugar de residencia.

Para el cálculo de la supervivencia neta o relativa hay que considerar la experiencia de mortalidad general en la población de referencia mediante tablas de vida. De entre los métodos desarrollados para aproximar la supervivencia neta, el método de Pohar-

Perme ha demostrado los mejores resultados, ya que minimiza el sesgo y tiene en cuenta para su cálculo la censura informativa (141).

Se estimó la supervivencia relativa y sus IC al 95% a 1, 3 y 5 años del diagnóstico, mediante un análisis de cohorte, utilizando el método Pohar-Perme. Para el periodo 2010-2013, se utilizó un análisis de periodo, ya que el tiempo de seguimiento fue demasiado corto para realizar el análisis de cohorte. Para conocer la supervivencia relativa se construyeron las necesarias tablas de vida, usando el método de Elandt-Johnson.

El cálculo de la supervivencia relativa supone realizar un ajuste por edad, ya que tiene en cuenta la asociación entre edad y muerte por causas distintas al cáncer. Sin embargo, si se desea comparar series de casos con distinta estructura de edad, es necesario el uso de métodos de estandarización por edad.

Se estimó la supervivencia relativa estandarizada por edad y sus IC al 95% a 1, 3 y 5 años del diagnóstico.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización de este estudio se tuvieron en cuenta las recomendaciones sobre la confidencialidad aplicadas en los RCBP, editadas por la IARC en colaboración con la IACR y la ENCR.

Los profesionales que participaron en este estudio siguieron las normas de confidencialidad establecidas en el Registro de Cáncer de Granada y firmaron un compromiso individual de confidencialidad, comprometiéndose a guardar el secreto profesional, incluso una vez finalizada su actividad profesional en el Registro.

La Base de datos del Registro de Cáncer de Granada está inscrita en la Agencia de Protección de Datos desde el año 1997. Siempre que es posible se trabaja con una base de datos disociada, en la que no constan datos de identificación personal.

Resultados

1. INDICADORES DE CALIDAD DEL REGISTRO DE CÁNCER DE MAMA

Se presenta un breve análisis de los indicadores de calidad de la base de datos utilizada previamente a la exposición de los resultados. Estos indicadores, definidos a nivel internacional, nos permiten conocer la fiabilidad, en términos de validez y exhaustividad, de los datos del RCBP de Granada en los que se basan los resultados posteriores. Los indicadores de calidad de los casos de cáncer de mama en mujeres de Granada durante el periodo 1985-2013 muestran de forma global buenos resultados:

- El porcentaje de casos con confirmación microscópica entre los años 1985 y 2013 es de 96,2%. Este valor es similar al que presentan el resto de los registros de cáncer de población españoles para este tipo de cáncer y sexo, que se sitúa entre 94,4% y 98,4% en el último periodo publicado por la IARC (2008-2012) (5).
- El 1.7% de los casos registrados se han clasificado como SCD, cifra que se sitúa en el rango superior de los indicadores del resto de los registros de nuestro país (5).
- La razón M:I es de 28,8%. Este valor es similar a los valores de los otros registros de España (5), y se aleja menos de 3 puntos porcentuales de la letalidad (calculada como la media de la supervivencia observada para cada periodo).

Los valores de los indicadores de calidad para el periodo 2000-2013 son similares a los del periodo global. Se ha obtenido un %VM del 97,4% de los casos, y un 0,9% de los casos están clasificados como SCD. La razón de mortalidad/incidencia es menor, con un 24,3%.

2. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES RESIDENTES EN LA PROVINCIA DE GRANADA, 2010-2013

2.1. Incidencia

En el periodo 2010-2013 se diagnosticaron 1818 casos nuevos de cáncer de mama. El cáncer de mama representó un 26,3% del total de los casos de cáncer diagnosticados en las mujeres de la provincia de Granada, y fue el cáncer más frecuente en esta población, excluido el cáncer de piel no-melanoma. Las tasas anuales bruta y estandarizada por la población europea correspondientes a este periodo fueron de 98,0 y 82,5 por 100.000 mujeres, respectivamente.

Tabla 3. Incidencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 2010-2013.

Incidencia				
Casos nuevos	Tasa bruta	ASR-E	ASR-W	T acum (0-74años)
1818	98.0	82,5	61,3	6,7

Nº de casos nuevos, tasas brutas y estandarizadas a población europea (ASR-E) y mundial (ASR-W) por 100.000 mujeres, y tasa acumulada (0-74 años) por 100 mujeres. T acum: Tasa acumulada

Entre los años 2010 y 2013 en el grupo de edad de 50-69 años hubo 825 casos nuevos registrados, cifra que correspondía al 45,4% de los diagnósticos de cáncer de mama en este periodo, y a una tasa de incidencia específica de 203.7 casos por 100.000 mujeres. Los grupos de 40-49 y 70-84 años acumulan en torno al 20% de los casos incidentes cada uno, y presentan una tasa específica de 129,5 y 200,8 por 100.000 mujeres, respectivamente. La tasa de incidencia específica del grupo de menos de 40 años fue de 13,6 por 100.000, con 123 casos nuevos (6,8%) en el último periodo.

Durante este periodo, se estimó que 1 de cada 15 mujeres residentes en Granada desarrolló un cáncer de mama antes de los 75 años y 1 de cada 83 mujeres murió por cáncer de mama antes de los 75 años.

2.2. Mortalidad

En la provincia de Granada, al igual que en el conjunto de Andalucía, el cáncer es la segunda causa de muerte en ambos sexos y representa el 24% de las defunciones por cáncer. Entre las mujeres de esta población el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer, por delante del cáncer colorrectal.

Durante el periodo 2010-2013, la tasa bruta de mortalidad fue de 22.7 por 100.000 mujeres, y la tasa estandarizada por la población europea de 16.1 por 100.000. Estas tasas se corresponden con un número absoluto de fallecimientos de 421.

Tabla 4. Mortalidad por cáncer de mama en mujeres. Granada, 2010-2013.

Mortalidad				
Defunciones	Tasa bruta	ASR-E	ASR-W	T Acum (0-74 años)
421	22,7	16,1	11,1	1,2

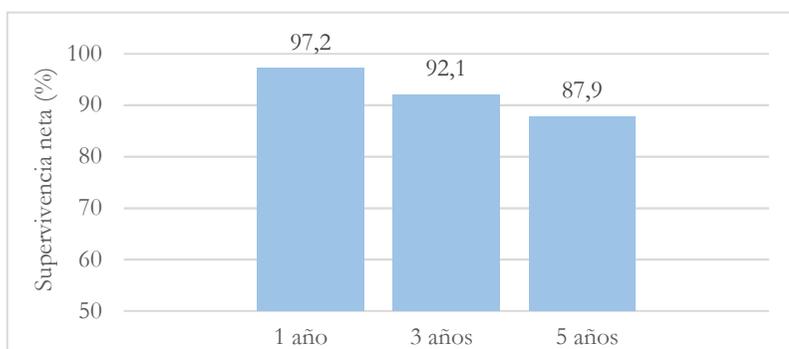
Nº de defunciones, tasas brutas y estandarizadas a población europea (ASR-E) y mundial (ASR-W) por 100.000 mujeres, y tasa acumulada (0-74 años) por 100 mujeres. T Acum: Tasa acumulada

El 87.6% de las muertes por cáncer de mama ocurridas entre los años 2010 y 2013 tuvieron lugar en mujeres mayores de 50 años. El grupo de edad con mayor número de defunciones fue el de 70 a 84 años con 147 defunciones (34,9%). En los grupos de 50-69 y más de 85 se registraron 142 (33,7%) y 80 defunciones (19%), respectivamente. Las menores de 40 años representaron el 2,1% del total de las muertes de este periodo.

Las tasas de mortalidad específicas por edad mostraron un aumento progresivo con la edad. De esta forma, la menor tasa específica correspondía al grupo de 0 a 39 años, con 0,99 defunciones por 100.000 mujeres, y la mayor con 166 por 100.000 al grupo de 85 años y más. Los grupos 40-49, 50-69 y 70-84 años presentaron una tasa específica de 15,1, 35,1 y 70,3 por 100.000, respectivamente.

2.3. Supervivencia

La supervivencia observada a 5 años para los casos de cáncer de mama diagnosticados en el periodo 2010-2013 fue de 81,6%. Este valor se incrementa si lo expresamos como supervivencia neta a 87,9% (IC 95%, 85,2 – 90,2), y a 85,9% (IC 95%, 82,0 – 89,0) si se estandariza por edad.



Gráfica 2. Supervivencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 2010-2013. Supervivencia neta (%) a 1, 3 y 5 años.

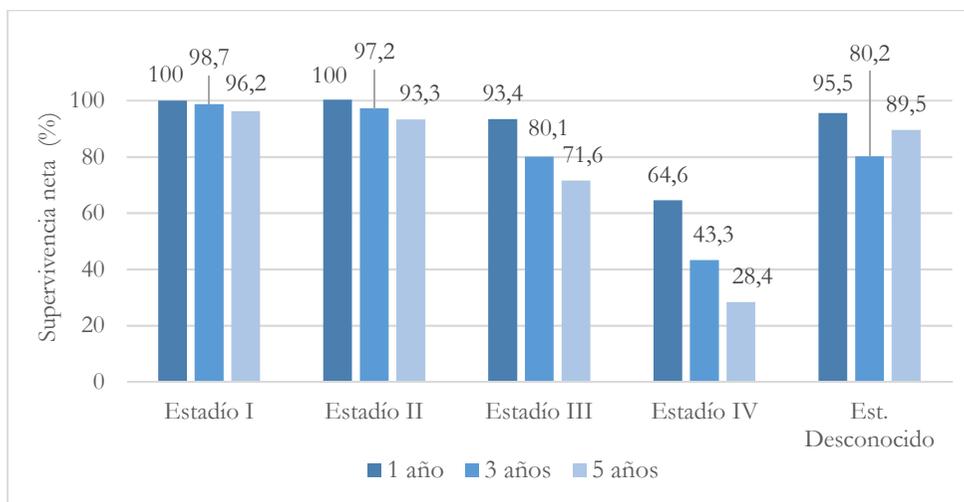
En el análisis estratificado por edad la supervivencia neta presenta valores a 5 años por encima del 90% en todos los grupos de edad menores de 70 años (Tabla 5). La mayor supervivencia la encontramos en el grupo de 50-69 años con 92,2%, aunque los IC 95% de los grupos 15-39, 40-49 y 50-69 años se solapan ampliamente. En las mayores de 70, la supervivencia neta a 5 años cae por debajo del 80% en ambos grupos, siendo mínima entre mayores de 85 años, aunque este grupo presenta un amplio intervalo de confianza fruto de una elevada imprecisión.

Tabla 5. Supervivencia observada y neta (%) a 5 años de cáncer de mama en mujeres según grupos de edad e Intervalos de Confianza al 95%. Granada, 2010-2013.

Grupo edad	Superv. obs. a 5 años	Superv. neta a 5 años	IC 95%
15-39	90,8	91,1	84,2 – 95,0
40-49	91,5	92,1	88,8 – 94,5
50-69	90,1	92,2	89,7 – 94,1
70-84	63,4	76,2	69,7 – 81,6
85-99	24,8	78,7	19,9 – 96,5

El análisis del periodo 2010-2013 demuestra la existencia de importantes diferencias en la supervivencia en relación con la progresión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La supervivencia observada a los 5 años fue de 91,3% en aquellas mujeres cuyo tumor fue diagnosticado en estadio I, y de 87,0% para aquellos con un diagnóstico en estadio II. La supervivencia disminuyó hasta el 63,2% en los casos diagnosticados en estadio III y al 27,4% en aquellos diagnosticados en estadio IV. Los tumores con estadio desconocido En el momento del diagnóstico, que no pudieron ser clasificados, presentaban una supervivencia observada a 5 años de 63,2%. La supervivencia neta y neta estandarizada por edad según estadio del tumor en el momento del diagnóstico se muestran en la gráfica 3 y tabla 6, respectivamente.

Resultados



Gráfica 3. Supervivencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 2010-2013. Supervivencia neta (%) a 1, 3 y 5 años, según estadio en el momento diagnóstico. Est: estadio

Tabla 6. Supervivencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 2010-2013

Estadio	SNE a 1 año	IC 95%	SNE a 3 años	IC 95%	SNE a 5 años	IC 95%
Estadio I	100	-	99,3	62,6 – 100,0	95,3	83,6 – 98,7
Estadio II	100	-	96,9	91,1 – 98,9	92,2	84,9 – 96,1
Estadio III	93,2	88,9 – 95,9	79,0	72,6 – 84,1	67,5	59,3 – 74,4
Estadio IV	60,1	48,0 – 70,2	41,3	29,9 – 52,4	-	-
Est. Desc.	97,5	60,5 – 99,9	82,6	54,4 – 94,1	88,6	15,5 – 99,2

Supervivencia neta (%) estandarizada por edad a 1,3 y 5 años, e IC al 95% (%), según estadio en el momento diagnóstico. SNE: Supervivencia neta estandarizada. Est Desc: estadio desconocido.

3. INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES RESIDENTES EN LA PROVINCIA DE GRANADA

3.1. Periodo 1985-2013

3.1.1. Estadística descriptiva

El cáncer de mama fue el cáncer más frecuente en las mujeres de Granada entre los años 1985 y 2013, representando el 25% del total de casos de cáncer diagnosticados en la provincia (excluido el cáncer de piel no-melanoma).

Durante el periodo 1985-2013 se diagnosticaron un total de 8.997 casos nuevos, lo que correspondía a una tasa bruta de 73 casos nuevos por 100.000 mujeres. La media de edad de las mujeres en el momento del diagnóstico fue de 59 años. A lo largo de los años 1985 a 2013, una de cada 18 mujeres residentes en la provincia de Granada presentó un diagnóstico de cáncer de mama antes de los 75 años.

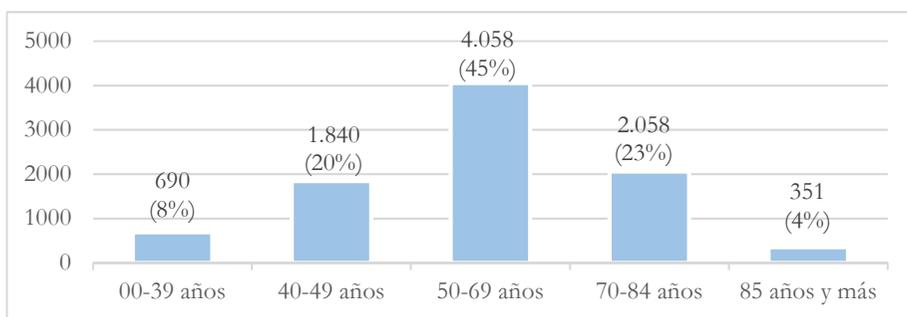
Tabla 7. Incidencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 1985-2013 y 2000-2013.

Periodo	Casos nuevos	T bruta	ASR-E	ASR-W	T Acum (0-74 años)
1985-2013	8.997	73,0	68,8	51,4	5,6
2000-2013	5.613	90,1	80,1	59,7	6,5

Número de casos nuevos, tasas brutas y estandarizadas a población europea (ASR-E) y mundial (ASR-W) x 100.000 mujeres, y tasa acumulada (0-74 años) por 100 mujeres. T: tasa. Acum: acumulada

La distribución de los casos por grupo de edad durante el periodo 1985-2013 muestra que casi la mitad corresponden al grupo de 50 a 69 años, con 4.058 casos. Los dos grupos más numerosos después de éste son los de 40-49 y 70-84 años, que presentaron 1.840 y 2.058 casos, respectivamente. En el grupo de edad más joven se produjeron 690 casos y, en el grupo de mayores de 85 años, 351.

Resultados



Gráfica 4. Distribución (%) del número de casos nuevos de cáncer de mama en mujeres según grupo de edad. Granada, 1985-2013.

El análisis por quinquenios de la incidencia de cáncer de mama muestra un aumento constante de las tasas a lo largo del periodo de estudio. Al comparar los periodos 1985-1988 y 2010-13, observamos un porcentaje de cambio total del número de casos de 156,8% y de la tasa bruta de 120,5%. Estas cifras se atenúan al comparar las tasas estandarizadas a la población europea, que muestran un crecimiento total de 75,1%, lo que indica que, al menos parcialmente, este aumento de la incidencia del cáncer de mama es debido al envejecimiento de la población femenina, a lo largo del tiempo.

Tabla 8. Incidencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 1985-2013.

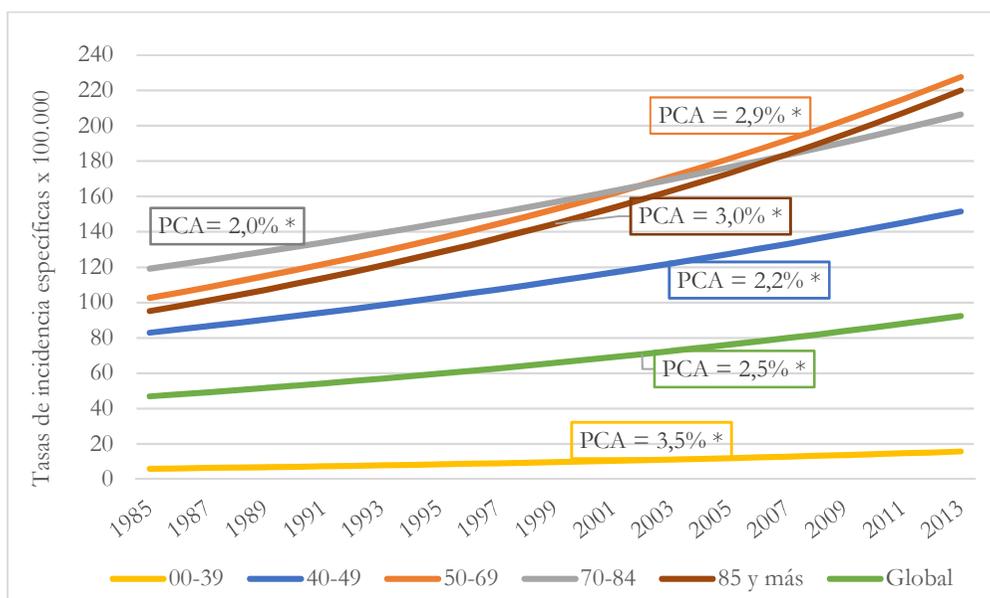
Periodo	Casos nuevos	Tasa bruta	ASR-E	ASR-W	T Acum (0-74 años)
1985-1989	909	45,6	47,9	35,9	4,0
1990-1994	1.111	54,7	55,7	41,9	4,6
1995-1999	1.364	65,8	63,6	47,3	5,3
2000-2004	1.747	82,5	76,7	57,3	6,2
2005-2009	2.048	90,9	81,0	60,5	6,5
2010-2013**	1.818	98,0	82,5	61,3	6,7

Número de casos nuevos, tasas brutas y estandarizadas a población europea (ASR-E) y población mundial (ASR-W) por 100.000 mujeres y tasa acumulada (0-74 años) por 100 mujeres para cada periodo quinquenal. **Periodo truncado hasta últimos datos recogidos. T: Tasa; Acum: Acumulada.

3.1.2. Análisis de las tendencias temporales

La tasa de incidencia estandarizada a población europea aumentó de 47,9 casos por 100.000 mujeres en 1985-1989 a 82,5 por 100.000 mujeres en 2010-2013. Este incremento conlleva un PCA de 2,5% (IC 95%, 2,1 – 2,9).

Las tendencias de la incidencia de todos los grupos de edad al diagnóstico para el total del periodo mostraron un crecimiento estadísticamente significativo, aunque con diferencias en la magnitud del crecimiento según el grupo etario considerado (Gráfica 5). El grupo con el mayor número de casos correspondió al de edades entre los 50 y 69 años, que presenta un PCA de 2,9% (IC 95%, 2,4 – 3,4). El mayor crecimiento se observó en el grupo de edad más joven, de 0 a 39 años, con un PCA de 3,5% (IC 95%, 2,5 – 4,6). Se encontraron tendencias ascendentes también para los grupos 40-49 años (PCA 2,2%, IC 95%, 1,5 – 2,9), 70-84 años (PCA 2,0, IC 95%, 1,3 – 2,7), y 85 años y más (PCA 3,0%, IC 95%, 1,5 – 4,6).



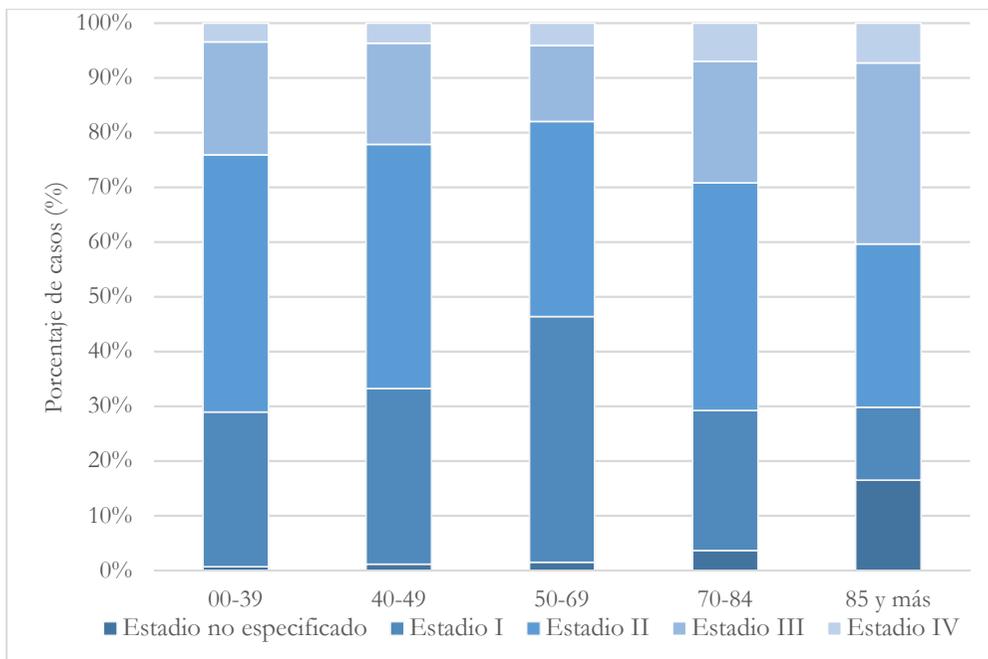
Gráfica 5. Tendencias temporales de la incidencia del cáncer de mama en mujeres para cada grupo de edad. Granada, 1985-2013. Porcentaje de cambio anual (PCA). * = $p < 0,05$

3.2. Periodo 2000-2013

3.2.1 Estadística descriptiva

Entre los años 2000 y 2013 se diagnosticaron un total de 5.613 casos nuevos de cáncer de mama, con una tasa bruta de 90,1 por 100.000 mujeres y estandarizada a población europea de 80,1 por 100.000 mujeres. Se estima que 1 de cada 16 mujeres presentó un diagnóstico de cáncer de mama en esta población antes de los 75 años (Tabla 7).

La distribución por edad de los casos de cáncer de mama es similar a la observada para el periodo 1985-2013. De este modo, el 71,9% de los casos se observaron en mujeres mayores de 50 años y el grupo de edad más numeroso fue el de 50-69 años (44%). El grupo de menores de 40 años representó un 7,3% en este periodo, frente al 8% que supuso en los años 1985-2013.



Gráfica 6. Distribución de casos de cáncer de mama en mujeres según estadio en el momento del diagnóstico y en cada grupo de edad. Granada, 2000-2013. Porcentaje de casos respecto al total en cada grupo de edad, según estadio en el momento del diagnóstico.

La mayoría de los casos registrados en el periodo 2000-2013 presentaron un estadio precoz (I o II) al diagnóstico. El 31,7% de los diagnósticos de cáncer de mama se realizaron en estadio I y el 39,5% en estadio II. Los cánceres en estadio metastásico (estadio IV) suponen un 4,7% del total de casos diagnosticados entre 2000 y 2013. Solo en un 2,5% de los casos no se conoció el estadio en el momento del diagnóstico (Gráfica 6).

La distribución por edad de los casos según estadio en el momento del diagnóstico mostró varios elementos de interés. El estadio II representó el mayor porcentaje de casos en todos los grupos de edad, a excepción del grupo de 50 a 69 años, en el que el 44,9% de los casos se diagnosticaron en estadio I. Por el contrario, el grupo de 50 a 69 años presentó el menor porcentaje de casos en estadio III al diagnóstico. Debemos destacar también el aumento del porcentaje de casos en estadio metastásico o con estadio no especificado con la edad (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución del número de casos de cáncer de mama en mujeres según estadio en el momento del diagnóstico y en cada grupo de edad. Granada, 2000-2013

	00-39 años		40-49 años		50-69 años		70-84 años		85 años y más	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Est no esp.	3	0,7	14	1,2	38	1,5	47	3,7	41	16,5
Estadio I	115	28,3	389	32,1	1.107	44,9	327	25,6	33	13,3
Estadio II	191	46,9	540	44,6	880	35,7	532	41,6	74	29,8
Estadio III	84	20,6	224	18,5	343	13,9	284	22,2	82	33,1
Estadio IV	14	3,4	44	3,6	100	4,1	89	7,0	18	7,3

Número de casos y porcentaje de casos respecto al total en cada grupo de edad, según estadio en el momento del diagnóstico. Est no esp.: Estadio no especificado

3.2.2. Análisis de las tendencias temporales

Durante este periodo, la tasa de incidencia global mostró una tendencia estable, estadísticamente no significativa (PCA= 0,9%, IC 95%, -0,2 – 2,1). Tampoco el análisis por grupos de edad muestra una tendencia significativa para este periodo, tal y como se puede encontrar en la tabla 10.

Encontramos un claro aumento en la incidencia de los casos diagnosticados en estadio I (PCA 3,8%, IC 95%, 2,1 – 5,4). El resto de los casos diagnosticados en otros estadios muestra una disminución, pero ninguno de ellos alcanzó la significación estadística.

Tabla 10. Tendencias de la incidencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 2000-2013

	N	Periodo	PCA	IC 95%
Estadio I	1.971	2000-2013	3,8*	(2,1 – 5,4)
Estadio II	2.217	2000-2013	-0,7	(-2,5 – 1,1)
Estadio III	1.017	2000-2013	-0,0	(-1,7 – 1,6)
Estadio IV	265	2000-2013	-0,7	(-4,6 – 3,2)
Est. no esp.	143	2000-2013	-6,3	(-14,6 – 2,8)

Número de casos nuevos, PCA e IC al 95%. * $p < 0,05$

4. MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA EN MUJERES RESIDENTES EN LA PROVINCIA DE GRANADA

4.1. Periodo 1985-2013

4.1.1 Estadística descriptiva

La tasa bruta de mortalidad por cáncer de mama durante el periodo 1985-2013 en la provincia de Granada fue 21 por 100.000 mujeres, lo que corresponde a un total de 2.589 fallecimientos por cáncer de mama (Tabla 11). El cáncer de mama representa el 14,7% del total de la mortalidad por cáncer (excluido el cáncer de piel no-melanoma) en la provincia de Granada, y se sitúa como principal causa de mortalidad por cáncer. 1 de cada 71 mujeres residentes en la provincia de Granada falleció por cáncer de mama antes de los 75 años.

Entre los periodos 1985-1989 y 2010-2013 el número de fallecidas por cáncer de mama aumentó un 34,1%, y la tasa bruta un 15,1%. Sin embargo, la evolución de las tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de mama mostró una disminución progresiva, cuya magnitud parece que disminuye en los periodos más recientes. Las tasas estandarizadas a población europea y mundial mostraron un porcentaje total de cambio de -17,9% y -22,2%, respectivamente (Tabla 11).

Del total de 2.589 fallecimientos por cáncer de mama en el periodo 1985-2013, entre las mujeres de 50 a 69 años tuvieron lugar el 40,2%. Entre las mujeres de 70 a 84 años, el 34,2%, y en los grupos de edad 40-49 y 85 y más el 10,7% y 11,2%, respectivamente. Las mujeres con una edad hasta 39 años suponen el 3,6% de las muertes por cáncer de mama en este periodo.

Tabla 11. Mortalidad por cáncer de mama en mujeres. Granada, 1985-2013.

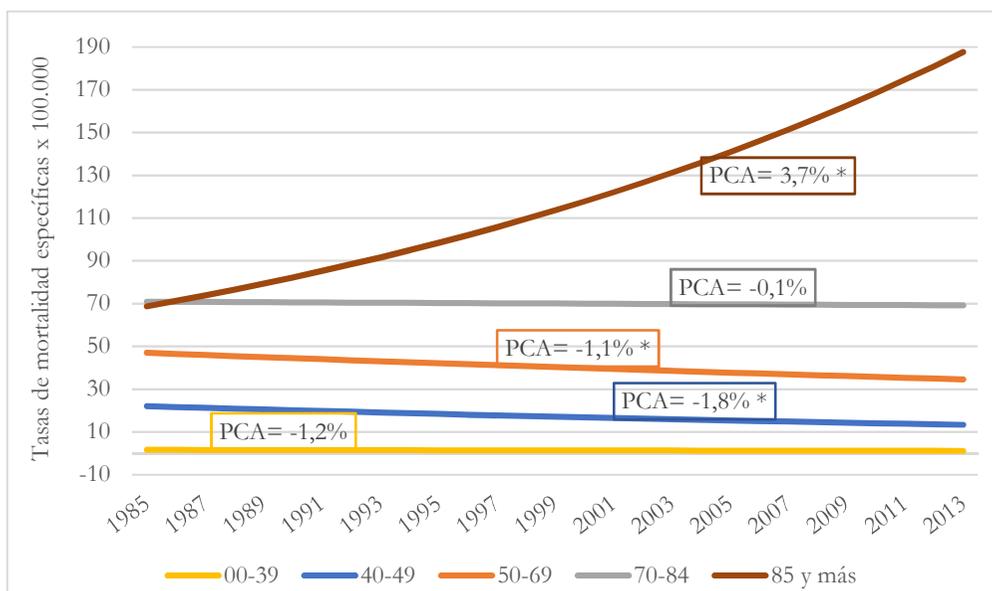
Periodo	Defunciones	T bruta	ASR-E	ASR-W	T Acum (0-74 años)
1985-2013	2.589	21,0	17,6	12,4	1,4
2000-2013	1.366	21,9	16,6	11,5	1,3
1985-1989	314	19,7	19,7	14,2	1,6
2010-2013**	421	22,7	16,1	11,1	1,2

Nº total de defunciones, tasas brutas y estandarizadas a población europea (ASR-E) y mundial (ASR-W) por 100.000 mujeres, y tasa acumulada (0-74 años) por 100 mujeres. T: Tasa. Acum: acumulada

**Periodo truncado hasta últimos datos recogidos.

4.1.2. Análisis de las tendencias temporales

La tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en la provincia de Granada durante el periodo 1985-2013 muestra una disminución, con un PCA= -0,9 (IC 95%, -1,4 – -0,5). Esta disminución estadísticamente significativa de la mortalidad se observa solo para los grupos de edad de 40-49 años (PCA= -1,8%, IC 95%, -3,5 – -0,1) y 50-69 años (PCA = -1,1%, IC 95%, -2,0 – -0,2) en el análisis estratificado. El grupo de edad menor de 40 años presenta una disminución estadísticamente no significativa, y el grupo mayor de 85 años una tendencia estadísticamente significativa, pero de signo contrario (PCA= 3,7%, IC 95%, 1,6 – 5,7) (gráfica 7).



Gráfica 7. Tendencias temporales de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres para cada grupo de edad. Granada, 1985-2013). Porcentaje de Cambio Anual (PCA). * = $p < 0,05$

4.2. Periodo 2000-2013

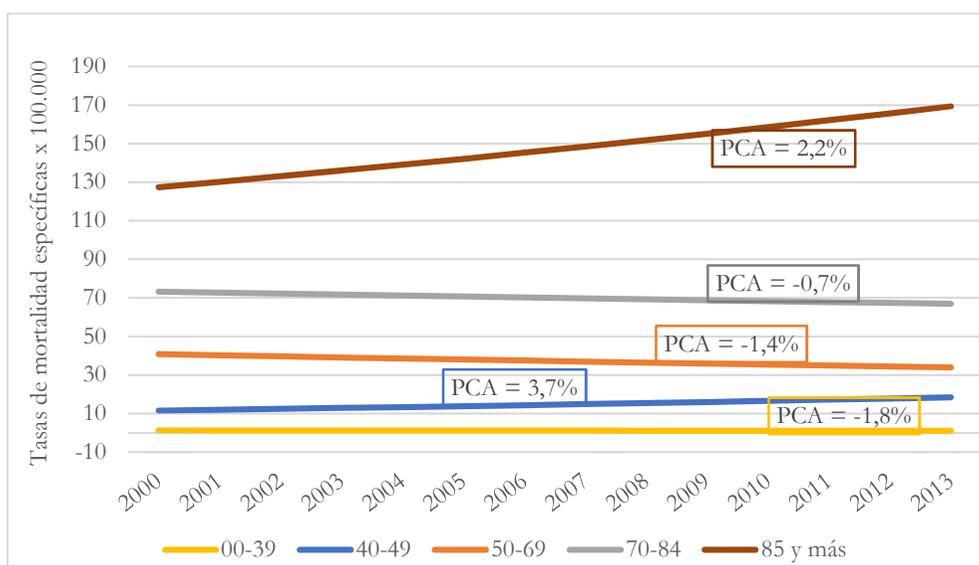
4.2.1 Estadística descriptiva

Durante el periodo 2000-2013 se produjeron 1.366 fallecimientos por cáncer de mama, con una tasa bruta de 21,9 por 100.000 mujeres. La tasa estandarizada a población europea fue 16,6 por 100.000 mujeres, menor a la del periodo 1985-2013.

La distribución por edad también presentaba diferencias reseñables respecto al periodo global. La mayor proporción de fallecimientos la encontramos en el grupo de 70 a 84 años, en el que observamos el 36,7% de ellos. En el grupo de edad 50-69 años se han registrado el 35,2% del total de muertes por cáncer de mama en este periodo. Las mujeres entre 40 y 49 años acumularon el 10,4%, y las menores de 39 el 2,9%. El 14,8% restante se presentaron en las mujeres con 85 años o más.

4.2.2. Análisis de las tendencias temporales

La tendencia global de la mortalidad por cáncer de mama en este periodo mostró una disminución anual no significativa de -0,1% (IC 95%, -1,6 – 1,4). La estratificación por grupos de edad mostró una tendencia de crecimiento no significativa en las mujeres de 40-49 años (PCA= 3,7, IC 95%, -1,3 – 8,9) y de 85 años o más (PCA = 2,2, IC 95%, -1,5 – 6,1) (gráfica 8). El número de fallecimientos en esto grupos de edad fue de 142 y 202, respectivamente.



Gráfica 8. Tendencias temporales de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres para cada grupo de edad. Granada, 2000-2013. Porcentaje de Cambio Anual (PCA). * = $p < 0,05$

5. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES RESIDENTES EN LA PROVINCIA DE GRANADA

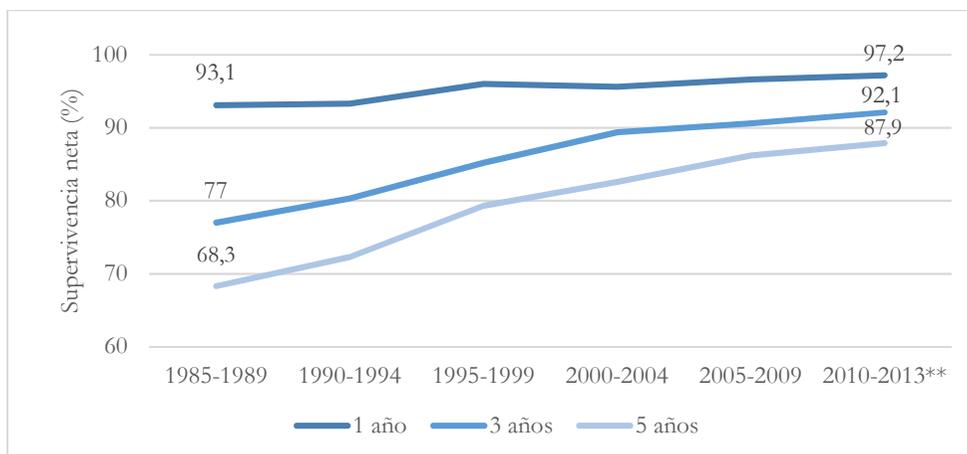
5.1. Periodo 1985-2013

Tanto la supervivencia observada como la supervivencia neta a 5 años aumentaron de forma constante desde 63,7% y 68,3% en 1985-1989 hasta 81,6% y 87,9% en 2010-2013, respectivamente (tabla 12). La evolución de la supervivencia a 1 y 3 años tras el diagnóstico presentó también un crecimiento constante, que se ilustra en la gráfica 9.

Tabla 12. Supervivencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 1985-2013

Periodo	Superv. observada a 5 años	Superv. neta a 5 años	IC 95%
1985-1989	63,7	68,3	64,4 – 71,8
1990-1994	67,5	72,3	68,8 – 75,3
1995-1999	73,4	79,3	76,2 – 82,0
2000-2004	76,9	82,6	80,1 – 84,8
2005-2009	79,9	86,2	83,7 – 88,4
2010-2013**	81,6	87,9	85,2 – 90,2

Supervivencia observada (%) y neta (%) a 5 años para los casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres en los periodos reflejados, e intervalos de confianza al 95%. **Periodo truncado hasta últimos datos recogidos.



Gráfica 9. Evolución temporal de la supervivencia de cáncer de mama en mujeres. Granada, 1985-2013. Supervivencia neta (%) a 1, 3 y 5 años de los casos de cáncer de mama en mujeres diagnosticados en la provincia de Granada para cada quinquenio. **Periodo truncado hasta últimos datos recogidos.

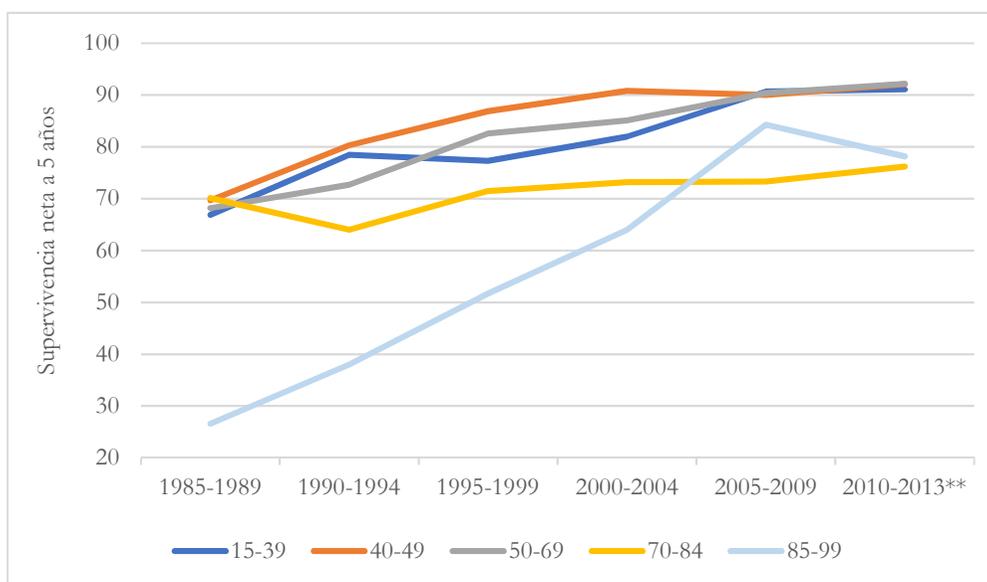
La evolución de la supervivencia observada a 5 años mostró una evolución favorable importante para los grupos menores de 70 años, en torno a los 20-25 puntos porcentuales; mientras que la mejoría fue más discreta en los grupos 70-84 y más de 85 años, y se mantuvo en cifras inferiores todo el periodo (Tabla 13, gráfica 9).

Tabla 13. Supervivencia de cáncer de mama en mujeres según grupo de edad. Granada, 1985-2013

	15-39 años	40-49 años	50-69 años	70-84 años	85-99 años
1985-1989	66,7%	69%	65,7%	55,1%	11,1%
1990-1994	78,2%	79,7%	70,1%	50%	15,2%
1995-1999	77,1%	86,3%	79,9%	57,8%	16,7%
2000-2004	81,8%	90,1%	82,6%	60,2%	22,6%
2005-2009	90,5%	89,3%	88,2%	60,8%	22,6%
2010-2013**	90,8%	91,5%	90,1%	63,4%	24,8%

Supervivencia observada (%) a 5 años para los casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres de cada grupo de edad en periodos quinquenales. **Periodo truncado hasta últimos datos recogidos.

El análisis de la supervivencia neta por grupos de edad mostró una tendencia al aumento en todos los grupos de edad menores de 70 años, con tasas de supervivencia a 5 años similares entre sí, desde cifras en torno al 67-69%, hasta alcanzar valores por encima del 90% a partir de 2006-2009. Para el grupo de mujeres entre 70 y 84 años se observó un crecimiento desde 69,7% en el periodo 1985-90 hasta 73,5%. El grupo de edad 85-99 años mostró un incremento en la supervivencia a 5 años desde 18% (IC 95%, -13 – 49) en 1985-1990 a 66,5% (IC 95%, 26,5 – 106). Este último grupo presentó un reducido número de fallecimientos a lo largo del periodo, lo que expli el amplio rango de valores del IC al 95%.



Gráfica 9. Evolución temporal de la supervivencia neta de cáncer de mama en mujeres. Granada, 1985-2013. Supervivencia neta a 5 años (%) para cada grupo de edad, por periodos quinquenales

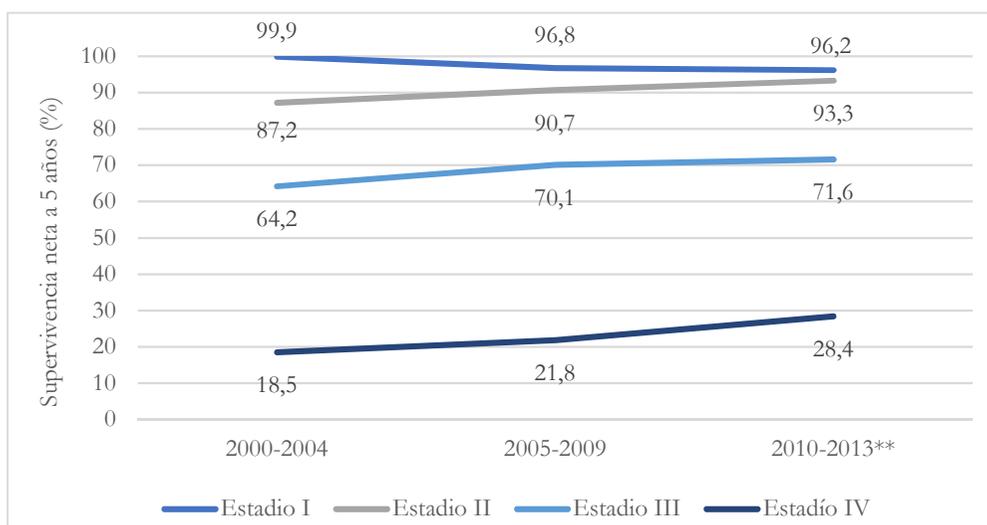
5.2. Supervivencia. Periodo 2000-2013

Encontramos importantes diferencias en la supervivencia de cáncer de mama en Granada en función del estadio en el momento del diagnóstico durante los últimos 13 años de registro. Sin embargo, no se observaron cambios relevantes en la

Resultados

evolución temporal de la supervivencia en ninguno de los grupos.

Los diagnósticos realizados en estadio I mantuvieron una supervivencia observada a 5 años por encima del 90% a lo largo de todo el periodo. La supervivencia de los casos diagnosticados en estadio II presentaron un aumento desde 82,2% a 87% a lo largo del periodo. La supervivencia en los estadios avanzados fue mucho menor, y se mantuvo en torno al 70% y el 20% en los estadios III y IV, respectivamente. La estimación de la supervivencia neta a 5 años (Gráfica 10) y la estandarización por edad generó valores más elevados para todos los estadios.

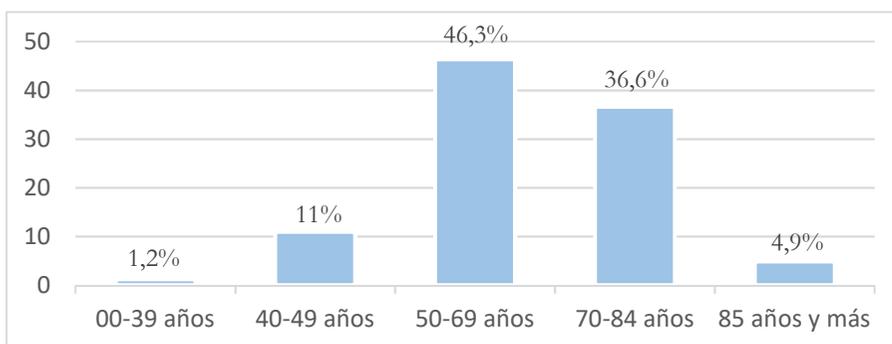


Gráfica 10. Evolución de la supervivencia neta del cáncer de mama en Granada, 2000-2013. Supervivencia neta a 5 años (%) estratificada según estadio al diagnóstico

6. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN HOMBRES RESIDENTES EN LA PROVINCIA DE GRANADA, 1985-2013

A lo largo del periodo 1985-2013, se han registrado en la provincia de Granada 82 casos nuevos de cáncer de mama en hombres, con una edad media al diagnóstico de 64,9 años. La tasa bruta para el periodo global fue de 0,64 por 100.000 hombres.

La mayoría de los casos se encontraron en el grupo de edad de 50-69 años, en el que se registraron 38 casos nuevos. 30 casos se agruparon entre los 70 y 84 años. En los grupos de 40-49 años y mayores de 85 años se encontraron 9 y 4 casos, respectivamente. Solo un caso se produjo entre los menores de 39 años (Gráfica 11).



Gráfica 11. Distribución de casos de cáncer de mama en los hombres según grupos de edad. Granada, 1985-2013

La evolución quinquenal de la incidencia del cáncer de mama en hombres mostró una baja carga de enfermedad, que aumentó su valor por dos a partir del año 2000 (tabla 14). Esta baja tasa de incidencia lo clasifica como un “cáncer raro”, grupo que engloba todos aquellos tumores cuya incidencia es menor de 6 casos/100.000 personas-años. La tasa bruta de incidencia fue reducida a lo largo de todo el periodo, y el importante aumento relativo del número de casos se tradujo en un escaso aumento en términos absolutos.

El número de hombres fallecidos entre los años 1985 y 2013 por cáncer de mama en la provincia de Granada fue de 29. Esta cifra se correspondió con una tasa bruta de

Resultados

mortalidad de 0,21 casos por 100.000 hombres. No se observaron cambios aparentes en la evolución del número de defunciones por periodo quinquenal (Tabla 14).

Tabla 14. Incidencia y mortalidad de cáncer de mama en hombres. Granada, 1985-2013

Periodo	Casos nuevos	Edad media	Tasa bruta incidencia	Defunciones	Tasa bruta mortalidad
1985-1989	8	63,6	0,41	3	0,16
1990-1994	6	70,5	0,31	7	0,36
1995-1999	7	68,6	0,35	6	0,30
2000-2004	22	66,1	1,08	6	0,30
2005-2009	18	64,6	0,82	2	0,09
2010-2013**	21	61,7	0,92	5	0,22

Número total de casos nuevos y defunciones, edad media al diagnóstico, tasa bruta de incidencia y mortalidad por 100.000 hombres. **Periodo truncado hasta últimos datos recogidos

Discusión

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES. GRANADA, 2010-2013

Los datos epidemiológicos del cáncer de mama correspondientes al último periodo disponible nos permiten realizar una aproximación a la magnitud actual de la enfermedad en la provincia de Granada. Estos resultados son de gran utilidad para la vigilancia y el control del cáncer, ofrecen una aproximación a la efectividad de las actividades destinadas a su prevención, diagnóstico y tratamiento, y nos permiten conocer las necesidades de la población al respecto.

Además, la comparación de los datos epidemiológicos entre áreas de un mismo país o entre países pueden ayudar a realizar un acercamiento a los determinantes de estos indicadores. Existen numerosos factores clínicos, demográficos y socioeconómicos, parte de ellos desconocidos y no controlados, que pueden influir en los resultados del cáncer.

1.1. Incidencia

Entre los años 2010 y 2013 se diagnosticaron 1.818 casos nuevos de cáncer de mama. Esta cifra representa más de un 25% de los casos de cáncer diagnosticados en la provincia en este periodo, excluyendo cáncer de piel no melanoma. Esta proporción es menor a la media de Europa occidental (32%) (10), que agrupa países con características similares a las de la población de estudio.

La tasa de incidencia global de la provincia de Granada en el periodo 2010-2013 (61,3 casos por 100.000 mujeres, ASR-W) es inferior a la encontrada en Europa (66,5 por 100.000, ASR-W) y Europa Occidental (91,1 por 100.000, ASR-W). En el análisis por países, la tasa de incidencia de Granada se sitúa solo por encima de los de Europa del Este (10), región que se ha diferenciado por una peor distribución por estadio, característica relacionada con una baja presión diagnóstica (17). En el análisis nacional, fue menor que la media de España (65,2 por 100.000, ASR-W) (142).

Discusión

Tabla 15. Factores de riesgo individuales de cáncer de mama en Andalucía, España y Europa.

	Población referencia*	España	Europa
Índice fecundidad (2015)	1,40 (b)	1,32 (a)	1,59 (a)
Edad media primer embarazo (años, 2014)	31,3 (b)	30,3 (a)	28,7 (a)
Lactancia materna exclusiva a los 6 meses (% mujeres, 2011-2012)	26,9 (e)	28,5 (e)	-
Prevalencia de sobrepeso (% mujeres IMC 25-30, 2014)	29,3 (b)	28,1 (b)	28,4 (a)
Prevalencia de obesidad (% mujeres IMC ≥ 30, 2014)	19,4 (b)	16,0 (b)	15,3 (a)
Actividad física moderada-intensa (% mujeres 15-69 años, actividad semanal, 2011-2012)	25,3 (b)	-	-
Actividad física moderada-intensa (% mujeres >15 años, actividad semanal, 2014) **	-	38,8 (a)	60,2 (a)
Prescripción “Terapia hormonal sustitutiva” (% mujeres 45—69 años, 2002)	-	4,8 (e)	3,5 – 27 (e)
Consumo enólico (en las últimas 2 sem, 2011-2012)	30,9 (a)	37,8 (a)	-
Consumo enólico (prevalencia semanal, >15 años. 2008-2010) **	-	17,2 (a)	22,5 (a)
Consumo tabáquico (mujeres fumadoras de cigarrillos a diario, 2011-2012)	24,6 (b)	20,2 (b)	-
Consumo tabáquico (mujeres fumadoras de cigarrillos a diario, 2014) **	19,9 (c)	18,5 (c)	15,1 (a)

Comparación de la prevalencia de los factores de riesgo individuales con mayor evidencia en las poblaciones de mujeres de Andalucía, España y Europa. Se presentan los últimos datos disponibles para cada variable, excepto para el uso de la Terapia Hormonal Sustitutiva. *Se ha utilizado la población de Andalucía como estimación de la población de estudio. **En caso de existir discrepancias en el periodo de análisis o en las variables utilizadas entre fuentes, se presentan de forma separada. Fuentes: (a) (143), (b) (144), (c) (145), (d) (146), (e) (147), (f) (148)

En general, la variabilidad de las tasas de incidencia de cáncer de mama entre diferentes países se ha atribuido a diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo y en la tasa de detección de tumores (27). Se presenta la prevalencia de los principales factores de riesgo individuales en la población de Granada (Tabla 15) y una breve descripción de los principales indicadores socioeconómicos relacionados (Tabla 16).

Tabla 16. Principales indicadores socioeconómicos relacionados con la incidencia del cáncer de mama.

	Valor población referencia		Situación respecto a España	Situación España en Unión Europea (a)
	Granada	Andalucía		
PIB per cápita 2011 (b)	16,13	-	49° (52)	14° (28)
Tasa riesgo de pobreza, 2011 (b)	-	28,3	15° (19)	9° (28)
Esperanza de vida al nacer, 2012 (b)	83,96	-	44° (52)	3° (28)
N° años esperados de escolarización a los 6, 2011-2012 (c)	12,9	16,3	7 ^a (19)	12° (28)
Tasa neta de escolaridad 3-5 años, 2011-2012 (d)	97,8	-	97*	5° (28)
Tasa analfabetismo, 2011-2012 (d)	3,3	-	2,1*	13° (28)

Resultados de los principales indicadores socioeconómicos para la provincia de Granada o, en ausencia de información provincial, para la Comunidad Autónoma de Andalucía. Se han incluido los aquellos indicadores disponibles entre los que componen el Índice de Desarrollo Humano. Los indicadores sociales y de educación se refieren a mujeres, excepto para la comparación España-Europa. Periodos de referencia: 2011-2012 para Granada, Andalucía y España. 2014 para Europa. PIB Producto Interior Bruto. *Valor medio para España. Fuentes: (a) (143), (b) (144), (c) (149) (d) (135)

La prevalencia de los principales factores de riesgo individuales es mayor en la población de referencia respecto a la población española y europea. Tanto los factores individuales como los indicadores socioeconómicos presentados serían compatibles con una tasa de incidencia mayor a la observada. La ausencia de una correlación global adecuada entre factores de riesgo y tasa de incidencia en la población de referencia podría ser explicada por varias razones, como por ejemplo una presión diagnóstica elevada, que se analiza más adelante. Además, se desconoce cuál es el valor ponderal de estos factores de riesgo en la generación de enfermedad, y cómo se interrelacionan e influyen los factores de riesgo entre sí, al tratarse de una enfermedad multifactorial. También es necesario considerar que existen otros factores de riesgo que no se han presentado aquí y, probablemente, otros muchos que aún se desconocen.

A pesar de esta discordancia, es importante señalar que en los datos presentados la prescripción de la THS en España durante todo el periodo de estudio fue menor a la de la mayoría de los países europeos y EE.UU. (150,151) Este factor de riesgo aparece en la bibliografía como uno de los principales determinantes del aumento de la incidencia durante la segunda mitad del siglo XX (37,42), por lo que su influencia debe ser importante. No es posible facilitar información a nivel de Granada sobre el uso de la THS que nos permita conocer las diferencias con el resto del país, pero esta podría ser una explicación al menos parcial a los resultados observados.

La discrepancia entre la prevalencia de factores de riesgo y la tasa de incidencia también puede relacionarse con una elevada presión diagnóstica. Aunque no hay datos directos disponibles, la información de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) no es compatible con una hipótesis de infradiagnóstico: En 2012 el 50% de las mujeres mayores de 15 años en Andalucía se habían realizado una mamografía en algún momento de su vida, de las cuales el 75% fueron indicadas en mujeres asintomáticas (144). Estos resultados sugieren la existencia de una importante presión diagnóstica, a través de un cribado oportunista habitual en la práctica clínica. Además, el 62.5% de las mujeres andaluzas mayores de 15 años habían visitado a un ginecólogo

en los últimos 3 años por motivos no obstétricos (144), consulta en la que el uso de la ecografía en mujeres asintomáticas parece muy frecuente. Se ha demostrado en otras poblaciones que la detección oportunista presenta una tasa de detección relevante aunque sea inferior al programa poblacional y con similares resultados en cuanto a carcinoma *in situ* (152). Además, análisis previos de este fenómeno señalan que es habitual no solo en el grupo de 50 a 69 años, sino también en mujeres de 35 a 49 años y mayores de 70 (153,154). A la luz de estos datos, no parece que la baja incidencia en la población de Granada respecto a los resultados nacionales y de países del entorno se pueda explicar por una reducida presión diagnóstica.

Prácticamente la mitad de los casos ocurridos en el trienio 2010-2013 tuvieron lugar en mujeres invitadas al programa de cribado (50-69 años), por lo que es necesario conocer también las características de dicho programa para caracterizar adecuadamente la presión diagnóstica. Además, la tasa de incidencia específica por edad entre las mujeres granadinas de 50 a 69 años en el periodo 2010-2013 (203,7/100.000 mujeres) es inferior a la presentada en el resto de Europa (8), resultado compatible con un bajo rendimiento del programa de cribado poblacional:

El programa de cribado poblacional de cáncer de mama se introduce en la provincia de Granada en 1998, y alcanza la población objetivo de forma completa en la quinta ronda de invitación, en el año 2002. Este programa obtiene una alta participación desde el inicio, siendo la tasa mayor de 70% desde 1999 y la tasa media de detección para el periodo 1998-2012 de 3,5%. Estos indicadores subrogados confirman el buen desempeño del programa de cribado en nuestra población, de acuerdo con indicadores de la Guía Europea para la Garantía de Calidad en el Diagnóstico y Cribado del Cáncer de Mama (155). Los resultados de estos indicadores son avalados por datos de la ENS, que indican como en 2012 el 73,6% de las mujeres andaluzas entre 50 y 69 años se habían realizado una mamografía en los últimos dos años (144), cifra similar a la media española, y que se sitúa entre las más elevadas de la U.E. (156). De acuerdo con estos datos, el rendimiento del programa de cribado en Granada no puede explicar la menor tasa de incidencia global y del grupo 50-69 años respecto al

conjunto del continente (10).

De forma general cabe esperar que la tasa de incidencia específica del cáncer aumente con la edad. Sin embargo, en la población de Granada los grupos de edad que corresponden a las mujeres postmenopáusicas (50-69 y 70-84 años) presentan tasas de incidencia específica similares entre sí. Esta distribución etaria de los casos se ha observado en análisis previos. El aumento de la incidencia en el grupo 50-69 años a lo largo de las dos últimas décadas, derivado parcialmente de la mayor presión diagnóstica y el mayor uso de la THS en este grupo (28,32), así como el efecto diferencial de los factores de riesgo sobre los tumores en pre y postmenopáusicas (157) se han considerado como causas de este fenómeno, y podrían explicar este hallazgo en la población de Granada, aunque estas hipótesis exceden los objetivos de este estudio.

Por último, es interesante analizar la tasa de incidencia de las mujeres menores de 40 años en el periodo 2010-2013 (13,6 casos por 100.000 mujeres). La magnitud del cáncer de mama en este grupo de edad es claramente inferior al resto, pero es causa de una importante proporción de años de vida potenciales perdidos (157). La incidencia del cáncer de mama es tal que se sitúa como el cáncer más frecuente entre las mujeres jóvenes en la población de Granada, al igual que en Europa (8). Respecto a los países europeos, al igual que ocurre en el resto de los grupos de edad, esta tasa es menor en la población de Granada, que la media del continente (22/100.000 mujeres entre 15 y 39 años, ASR-W) (8).

Los determinantes del cáncer de mama en las mujeres menores de 40 años se consideran desconocidos (158). Se debe tener en cuenta el efecto específico de los factores de riesgo sobre los tumores premenopáusicos, y las diferencias en los hábitos de vida de las cohortes más jóvenes, p.ej. nuevos patrones de consumo enólico (11,157). Por otro lado, diversos autores sugieren una elevada tasa de detección también en este grupo (11,158,159): un estudio realizado en Barcelona demostró que el 27,1% de las mujeres menores de 40 años recibían un cribado rutinario mediante

mamografías periódicas antes de la introducción del programa poblacional (160), actividad que se relaciona con un importante aumento de los diagnósticos de carcinoma *in situ* desde el año 1983, y que posiblemente se extendiese tras la implantación del programa poblacional (44). En la Encuesta Europea de Salud (EES) de 2014 un 18,7% de las mujeres menores de 35 años y un 23,5% de las menores de 45 se había realizado alguna mamografía a lo largo de su vida (145). En este grupo también debe ser relevante el potencial uso de la ecografía como cribado oportunista, prueba de imagen de elección en las mujeres jóvenes, aunque no se disponen de datos sobre esta práctica.

1.2. Mortalidad

La tasa de mortalidad del cáncer de mama femenino en Granada en el periodo 2010-2013 (11,1 por 100.000 mujeres, ASR-W) es similar a la observada en España (11,8 por 100.000, ASR-W) y claramente inferior a Europa (16,1 por 100.000, ASR-W). Aun así, el cáncer de mama en la provincia de Granada es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, al igual que en el resto del continente (161).

Esta tasa de mortalidad en la provincia de Granada inferior a la de otros países del entorno se puede explicar por una baja presencia de enfermedad junto a una elevada presión diagnóstica, situación compatible con los resultados de la incidencia. Sin embargo, existen otros determinantes compatibles con los resultados obtenidos:

- La elevada proporción de diagnósticos en estadio precoz, observada en la población de Granada en 2000-2013 (74,6% de los casos diagnosticados en estadio I-II), así como en países de Europa occidental, puede asociarse a mejores resultados de mortalidad (60). Este factor se analiza más adelante, con los datos de supervivencia.
- Los metaanálisis de los principales tratamientos adyuvantes han demostrado una importante reducción de la mortalidad del cáncer de mama y, en algunos

Discusión

casos, de la mortalidad por todas las causas (100,102,103). Una adecuada aplicación en la población de Granada puede contribuir parcialmente a una baja mortalidad.

- Por último, las características poblacionales en términos socioeconómicos y del sistema sanitario pueden justificar una menor mortalidad (82,86,87). Sin embargo, si se tienen en cuenta los indicadores reflejados en la tabla 16, así como los datos de financiación y cobertura del sistema sanitarios (tabla 17), la baja mortalidad observada en Granada es contraria a la esperada.

Tabla 17. Principales indicadores sociosanitarios relacionados con la mortalidad del cáncer de mama.

Indicadores sociosanitarios	Valor población referencia		Situación población referencia en España	Situación España en Unión Europea (c)
	Granada	Andalucía		
Tasa desempleo, 2012 (a)	35,1		4ª (52)	1ª (28)
Tasa empleo, 2012 (a)	37,3		48ª (52)	26ª (28)
Gasto sanitario público por habitante protegido, 2012 (€) (b)		1.190,7	52ª (52)	14ª (28)
Porcentaje del gasto sanitario en Atención Primaria, 2012 (%) (b)		14,8	3ª (19)	
Porcentaje población cubierta por sistema sanitario, 2011 (%) (b)		98,8	14ª (19)	16ª (28)

Resultados de los principales indicadores sociosanitarios (relacionados con la mortalidad del cáncer en la bibliografía) para la provincia de Granada o, en ausencia de información provincial, para la Comunidad Autónoma de Andalucía. Los indicadores sociales y de educación se refieren a población general. Periodos de referencia: 2011-2012 para Granada, Andalucía y España. 2014 para Europa. Fuentes: (a) (146), (b)(162) (c) (156), (d) (143).

En una población con un programa de cribado eficaz se debería observar una tasa de mortalidad específica del grupo 50-69 años menor que el resto (163). Sin embargo, los resultados muestran un aumento de las tasas específicas de mortalidad con la edad. La atenuación del efecto de un programa de cribado eficaz sobre la mortalidad puede explicarse por el efecto del tratamiento adyuvante, que reduce el impacto del adelanto diagnóstico al mejorar el pronóstico de aquellos casos en estadio avanzado no metastásico (163). También puede explicarse por la elevada presión diagnóstica fuera del cribado poblacional que sugieren los datos indirectos, y que reduce el efecto diferencial del cribado sobre el grupo 50-69 años.

En general, tal y como se analiza en el apartado de supervivencia, las mujeres mayores de 70 años tienen una mayor tasa de mortalidad específica, resultado consistente con otros análisis de poblaciones españolas y europeas (51,62). Esta mayor mortalidad se relaciona con la peor distribución por estadio, con un menor efecto potencial del tratamiento adyuvante (factor que se analizará en el apartado de supervivencia) y a determinantes no directamente relacionados con el cáncer, como la mayor presencia de comorbilidades, polifarmacia y, en general, peor estado de salud (58,59).

También es interesante analizar la mortalidad específica del cáncer de mama en el grupo 0-39 años en el periodo 2010-2013 (0.99 por 100.000 mujeres). La tasa de mortalidad de este grupo de edad es menor que la del resto de grupos de edad, al igual que ocurre sistemáticamente en las poblaciones europeas. Sin embargo, la tasa de las mujeres jóvenes granadinas se sitúa por debajo de la media del continente, y solo supera los valores observados en algunos países, como los nórdicos, Suiza o la República Checa (161). Este resultado se acompaña de una distribución por estadio similar a la del grupo 40-49 y cercana a la del grupo 50-69 años, y datos indirectos que sugieren la presencia de un cribado oportunista frecuente. Probablemente estas diferencias también tengan relación con la mejor aplicación y respuesta a tratamientos adyuvantes (47).

1.3. Supervivencia

La supervivencia neta a 5 años en el periodo 2010-2013 fue 87,9%. Este valor se encuentra entre los mejores resultados de todos los tipos de cáncer durante el último periodo disponible.

La supervivencia neta es 6 puntos superior a la bruta, lo que nos indica que una importante proporción de las muertes puede estar relacionada con causas diferentes al cáncer de mama. Siguiendo este razonamiento, estas muertes no directamente debidas al cáncer se concentran entre las mujeres mayores de 70 años, que representan el 25% de las defunciones totales y en las que la prevalencia de enfermedades crónicas y la polimedicación es mayor.

No disponemos de datos sobre la supervivencia en España y Europa para este periodo, por lo que no es posible establecer una comparación. Sin embargo, los resultados previos demuestran una supervivencia más elevada en la provincia de Granada que España (82,8%) y cualquier región europea (la más elevada: Europa del Norte, 84,7%) en el último periodo analizado por el proyecto EURO CARE, 2000-2007 (17).

La riqueza del país expresada en PIB per cápita y el gasto nacional en salud son variables que se han relacionado directamente con la supervivencia de varios tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama (60). Al igual que ocurre con la mortalidad, los resultados de la provincia de Granada son mejores de lo esperado a la vista de estos indicadores (tablas 16, 17), por lo que factores no explícitos o no aparentes, como la accesibilidad o el uso de estos recursos (p.ej. sistema financiado por impuestos y cobertura casi universal, o la existencia de un sistema de Atención Primaria accesible y resolutivo como puerta de entrada) deben jugar un papel significativo, tal y como sugieren estudios previos (82,86,87).

La baja mortalidad observada junto con la elevada supervivencia global sugiere que una importante proporción de mujeres son diagnosticadas en estadios precoces,

principal determinante de la supervivencia del cáncer de mama (60). En la población de Granada los casos en estadio precoz (I y II), de afectación exclusivamente local o con una limitada extensión ganglionar, suponen un 74,6% del total de diagnósticos del periodo 2000-2013, y muestran una supervivencia por encima de 92% a 1, 3 y 5 años en el último periodo. Los diagnósticos en estadio III, a pesar de la afectación local y/o ganglionar extensa, muestra una tasa de supervivencia neta a 5 años elevada (71,6%), mientras que la supervivencia en estadio IV es muy reducida de forma absoluta y respecto al resto de grupos.

Los resultados según el estadio nos ayudan a conocer la potencial repercusión de un diagnóstico precoz en la provincia de Granada. La supervivencia de los casos diagnosticados en estadio I y II es similar, y se mantienen en la estandarización por edad. El adelanto diagnóstico será eficaz si se reduce la proporción de diagnósticos en estadio III y, sobre todo, en estadio IV, en favor de los estadios I-II. Por el contrario, los beneficios esperados al reducir el número de tumores en estadio II en favor del estadio I son mínimos. En este sentido, la distribución por estadio del grupo 50-69 años es la más favorable, aunque similar a la de los grupos 40-49 y 0-39 años, y los resultados de los grupos de edad 70-84 y mayores de 85 años son claramente peores (Gráfica 9, Tabla 13).

No existen diferencias de gran magnitud en la supervivencia de los grupos de edad menores de 70 años (15-39, 40-49 y 50-69 años), que presentaron una supervivencia observada y neta a 5 años superior al 90%. El grupo 40-49 años presenta el mejor resultado para la supervivencia neta, hallazgo consistente con la bibliografía (60), aunque los intervalos de confianza se solapan. Las similitudes entre grupos de edad son paralelas a las observadas en la distribución por estadio y pueden explicar los resultados de las tasas específicas de mortalidad. Estos resultados sugieren una efectividad atenuada del cribado poblacional, que puede explicarse por la presión diagnóstica fuera del programa de cribado y la aplicación de los tratamientos adyuvantes.

También existe una evidente diferencia en la supervivencia observada del grupo 70-85 años (76,2%), más acentuado si cabe en el grupo de mujeres mayores de 85 años respecto a los grupos de edad más jóvenes. Los resultados de la supervivencia observada del grupo mayores de 85 sugieren un espectacular aumento de la supervivencia. Sin embargo, están sometidos a una alta imprecisión por el bajo número de fallecimientos registrados (15).

Entre las mujeres mayores de 70 años se observa una mayor proporción de diagnósticos en estadio IV (Tabla 9), estadio cuya incidencia no se modifica ante una alta presión diagnóstica, como se concluye en algunos análisis de los programas de cribado (47,126). Esto puede explicar la alta tasa de mortalidad respecto al grupo 50-69 años a pesar de haber sido invitadas a lo largo de la última década al programa de cribado poblacional y existir un probable cribado oportunista. Respecto a la terapéutica, las mujeres mayores de 70 años presentan una menor respuesta al tratamiento adyuvante y un alto riesgo quirúrgico relacionado con la mayor prevalencia de comorbilidades y probabilidad de efectos adversos (58,59). Esta población suele ser excluida habitualmente de los ensayos clínicos, y presentan una menor probabilidad de recibir tratamiento estándar (164). Por último, la mayor prevalencia de comorbilidades y polifarmacia y la menor salud global de este grupo poblacional son factores relevantes (58,59).

2. INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES EN LA PROVINCIA DE GRANADA

La tasa bruta de incidencia del cáncer de mama en mujeres ha aumentado más de un 100% entre los periodos 1985-1988 y 2010-13. Este crecimiento de la tasa de incidencia del cáncer de mama en la provincia de Granada es coherente con la tendencia observada en los países “occidentales” durante los últimos 30 años del siglo XX (27). El aumento de la incidencia se ha relacionado con el aumento de la presión diagnóstica, debido al desarrollo y extensión de las técnicas de imagen (54) y la extensión de los factores de riesgo descritos a nivel ambiental y personal, que ha acompañado al desarrollo económico de estos países (29,30). Por otro lado, a la vista del incremento atenuado de la tasa estandarizada por edad, la evolución de la incidencia también está condicionada claramente por el envejecimiento de la población. El análisis Joinpoint de la tendencia temporal confirma el aumento de la incidencia (PCA=2,5%, IC 95%, 2,1 – 2,9), que se presenta de forma constante para todo el periodo.

El aumento de la presión diagnóstica se produce paralelamente al desarrollo e implantación de las herramientas diagnósticas a lo largo del siglo XX hasta llegar a la situación actual, en la que la mamografía y ecografía de mamas son pruebas rutinarias en la actividad clínica. El uso de la mamografía para la detección precoz del cáncer de mama se generalizó gracias a diversos ensayos clínicos realizados durante la década de 1960. Posteriormente, el desarrollo e implantación de la mamografía digital se ha asociado a una mayor tasa de detección de lesiones tumorales. Por otro lado, la preocupación por los efectos de la radiación de la mamografía impulsa el uso de la ecografía en 1970, cuya aplicación se extiende en 1980-85 con la aparición de las sondas de alta frecuencia para partes blandas (165).

Si caracterizamos el aumento de la presión diagnóstica, el principal determinante debe ser aquella ejercida sobre población sana, por ser ésta proporcionalmente mucho mayor, y cuya máxima expresión se encuentra en los programas poblacionales de

cribado. La aplicación informal del cribado oportunista se ha considerado como un determinante no explícito relevante también en este ámbito (33,40,45,50), avalado en nuestra población con los datos de la ENS (144) y la EES (145). Por último, debemos considerar el uso habitual de estas pruebas de imagen en la evaluación diagnóstica de numerosos síntomas, contexto en el cual los hallazgos incidentales son frecuentes.

El análisis de las tasas específicas de incidencia muestra que en el grupo 50-69 años el aumento se ha producido a un ritmo relativo mayor al de los grupos 70-84 años y mayores de 84 años durante todo el periodo. Este crecimiento diferencial de la incidencia entre grupos de edad se ha observado en los países enriquecidos a lo largo de las últimas décadas del siglo XX (27,34,35), y es más intenso en aquellos países con programas de cribado poblacional (32). Además, este grupo de edad también ha sido el principal receptor de la terapia hormonal sustitutiva, uno de los principales factores hormonales que ha contribuido al aumento de la incidencia.

A final de los 1990 e inicios de la década de los 2000 se observa a nivel internacional una disminución en la velocidad de crecimiento de la incidencia, evidente en las mujeres mayores de 50 años e independiente a la introducción del programa de cribado. Este cambio en la tendencia coincide con la publicación del WHI (73) y la consecuente disminución en el uso de la THS (37,38,41). Además, el cambio es más intenso en aquellos países con unas tasas de incidencia más elevadas que, probablemente, correspondan a aquellos con una mayor prescripción previa de la terapia hormonal. La extensión de esta terapia en España, ha sido mucho menor que en la mayoría de los países de su entorno (Tabla 15) (147,151). Ésta puede ser una explicación adecuada a la ausencia de este fenómeno en Granada.

De forma paralela a esta aparente estabilización se ha observado en análisis previos un aumento transitorio del crecimiento de la incidencia y un descenso posterior hasta niveles similares a los anteriores. Este fenómeno se ha explicado por el diagnóstico de casos prevalentes asintomáticos tras la introducción de los programas de cribado, y el descenso posterior que aparece al disminuir la tasa de detección

(32,37,40,166,167). Aunque en la población de Granada existe un programa de cribado mediante mamografía con implantación completa desde 1998, en el análisis Joinpoint no se observa ningún cambio de la tendencia global, ni en el grupo de 50-69 años. Además, los indicadores de rendimiento del programa poblacional de cribado del cáncer de mama en Granada, hace que ésta sea una explicación poco probable para la ausencia de este cambio en la incidencia (155). Por lo tanto, es necesario buscar otras causas para este resultado:

Este cambio también podría explicarse por una alta presión diagnóstica previa a la introducción del programa, que reduzca el número de casos prevalentes silentes al inicio de éste. El cribado oportunista previo al inicio de programa poblacional se ha demostrado en varios análisis, como Barcelona y Finlandia, y puede afectar hasta al 66,7% de las mujeres invitadas por primera vez (160,168). Los datos de la ENS (144) y la EES (145) son compatibles con esta posibilidad, aunque no existe información sobre la extensión de este fenómeno en la provincia de Granada a lo largo del periodo de estudio.

Además de la elevada presión diagnóstica previa, una reducida presencia de la enfermedad en la población de Granada podría ser una explicación plausible a la ausencia del aumento transitorio de la incidencia observado en análisis internacionales. Sin embargo, estos factores no justifican por qué este fenómeno sí se ha observado en un análisis previo que incluye la población de Granada (39). Existen dos diferencias importantes en el diseño de ambos estudios que puede explicar los resultados:

El artículo de Pollán et al. presenta un análisis de las mujeres entre 50 y 64 años, mientras que en el presente estudio se han utilizado los datos para el grupo de edad de 50 a 69 años. Esta diferencia se debe a la existencia de un cambio equivalente en la población objetivo del programa de cribado en Andalucía. Además, en nuestro análisis se lleva a cabo un seguimiento mayor de 10 años tras la introducción del cribado, que permite conocer los efectos del programa de forma más fiable (54), pero

reduce la probabilidad de encontrar efectos de menor intensidad en el análisis de Joinpoint.

Respecto al grupo de menores de 40 años, en la población de Granada se observa un aumento de la incidencia mayor que el registrado en otros países europeos (11). Las diferencias en la extensión de los factores de riesgo se ha propuesto como una explicación, aunque hay dudas sobre su correlación con las tendencias de la incidencia (11), y no parece ser una explicación adecuada en Granada a la vista de los datos presentados. En las mujeres más jóvenes, al menos un estudio previo señala una peor biología tumoral (157), aunque la bibliografía de base poblacional es escasa, y no existen datos adecuados de la población de Granada. Algunos autores otorgan gran importancia al aumento de la presión diagnóstica secundaria al mayor uso de la mamografía y la ecografía, junto a un mayor acceso a la resonancia magnética (48), fenómeno que se ha caracterizado previamente.

La distribución por estadio de los casos diagnosticados en el periodo 2000-2013 aporta también información interesante. En el análisis de tendencias por estadio del periodo 2000-2013 se observa un aumento constante y de alta intensidad de los diagnósticos en estadio I. La distribución por grupos de edad demuestra que la mayor proporción de estos casos precoces se diagnostican en los grupos menores de 70 años y, en especial, en el grupo 50-69 años. Parece razonable considerar que esta tendencia está relacionada con la presión diagnóstica tanto global como aquella debida a la introducción del programa de cribado en Granada en 1998. El aumento exclusivo de los casos en estadio precoz se observa en los análisis de otros países europeos (36,37), y es paralela al aumento del PCA de la tendencia de los carcinomas *in situ* (36).

La tendencia de la incidencia por estadio es consistente con el diagnóstico precoz asociado al cribado, pero debería acompañarse de una disminución similar de los casos en estadio avanzado para poder afirmar la existencia de un adelanto diagnóstico efectivo (126). La proporción de los casos en estadio III en nuestra población es

menor en el grupo 50-69 años que en el resto. Sin embargo, la tendencia temporal de los casos en estadio III no muestra cambios significativos en el análisis Joinpoint. Este hallazgo se ha encontrado en otros análisis y se atribuye a la detección por el programa de tumores de naturaleza no-progresiva (126).

Del análisis de la incidencia por estadio también se concluye que el 75% de diagnósticos en mujeres menores de 40 años se realizaron en estadios precoces. La existencia de un cribado oportunista en este grupo de edad es consistente con estos hallazgos, se ha demostrado previamente en la bibliografía nacional (160) e internacional (154), y es compatible con los resultados de la ENS (144) y la EES (145).

3. MORTALIDAD DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES EN LA PROVINCIA DE GRANADA

El número absoluto de defunciones y la tasa bruta de mortalidad han experimentado un aumento entre los periodos 1985-1988 y 2010-2013. Sin embargo, la estandarización por edad de la tasa de mortalidad resulta en una disminución entre los periodos 1985-1988 y 2010-13 de -17,9% (ASR-E). Esta evolución se observa también en el análisis Joinpoint, que muestra un descenso global y en todos los grupos etarios excepto en el de más de 84 años desde el inicio del periodo. La diferencia en la evolución de la tasa bruta y estandarizada refleja el efecto del envejecimiento de la población y la distribución por edad de las defunciones. También en España se ha producido un descenso generalizado de la mortalidad desde 1992, con variabilidad entre áreas geográficas (169), y entre los años 1972 y 2000 en los países europeos (47,48).

En general, aquellos países con una tasa de mortalidad más elevada al inicio del periodo muestran las mayores disminuciones, y viceversa. Esta tendencia de la mortalidad en Europa, con un descenso global y una tendencia de las tasas nacionales hacia valores similares, se ha intentado explicar por la homogeneización de los estilos de vida (48,170) y a la evolución del nivel socioeconómico (171). Además, esta tendencia se asocia a la aplicación de sistemas de cobertura universal, que reducen o eliminan los costes individuales asociados al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama (87). En el análisis de la provincia de Granada se observa una disminución de la mortalidad desde el inicio del periodo de estudio en 1985, año en el cual presenta una elevada tasa inicial.

Junto a la evolución de los factores de riesgo, el adelanto diagnóstico asociado al desarrollo de las técnicas de imagen es una de las principales causas planteadas para la disminución de la mortalidad. En este sentido, se observa en algunos países una correlación temporal entre la introducción del programa de cribado y la disminución de la mortalidad (47). Sin embargo, esta correlación no existe en muchos países

Europeos, incluso en aquellos en los que existe un aumento de la incidencia asociado al inicio del cribado poblacional (reflejo de una alta tasa de detección de casos prevalentes) (32,50). Además, esta disminución se observa en países sin programas de cribado, y en grupos de edad no participantes en ellos (32). En Granada el descenso de la mortalidad se observa desde el inicio del periodo de observación, trece años antes de la implantación del programa de cribado en 1998, sin cambios en la tendencia tras esta fecha, y afecta también a grupos de edad en los que el programa no tiene efecto alguno. Estos resultados son similares a los de prácticamente cualquier región de España (169).

El análisis de los datos de países europeos, España y Andalucía muestra que la disminución de la mortalidad se produce con mayor intensidad entre las menores de 70 años (34,48,50). En la población de Granada solo se observa un descenso significativo de las tasas de mortalidad específicas en los grupos 40-49 y 50-69 años. Este descenso es más importante en el grupo 40-49, y no existen cambios en la tendencia de ninguno de los grupos a lo largo de periodo de estudio, por lo que es poco probable que la introducción del programa de cribado poblacional sea un determinante fundamental de esta tendencia.

El desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas, con unos resultados muy favorables, ha supuesto un hito en la atención clínica al cáncer de mama (102,103). La evolución de las técnicas quirúrgicas, la introducción de los tratamientos hormonales y nuevas líneas de poliquimioterapia desde finales de los años 1980 y durante los años 1990, así como el incremento del uso de regímenes efectivos de radioterapia, deben haber ejercido un papel relevante en la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama durante el periodo de estudio. Un mayor efecto proporcional del tratamiento adyuvante sobre las menores de 70 años puede explicar la tendencia favorable de estos grupos de edad.

A pesar de la evolución de la mortalidad global, la tendencia observada en las mujeres mayores de 70 años en Europa se ha caracterizado por un aumento o una menor

disminución que la observada en los grupos de menor edad (124). En la población de Granada la proporción de casos entre las mayores de 70 años aumenta de forma importante, y la tasa mortalidad se mantiene estable en el grupo 70-84 y aumenta en el grupo de los mayores de 85 años. Esta tendencia diferenciada en las mujeres mayores se puede explicar por la elevada proporción de tumores en estadio IV (126), el menor efecto del tratamiento adyuvante y factores no relacionados con el cáncer (164), elementos que se analizan posteriormente como factores pronósticos.

4. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES EN LA PROVINCIA DE GRANADA

Durante el periodo 1985-2013 se ha observado en la población de Granada un incremento de la supervivencia observada y neta del cáncer de mama a 5 años de casi 20 puntos porcentuales. Esta evolución favorable de la supervivencia es consistente con la observada en otros países europeos (14) y los EE.UU. (15).

Esta mejoría pronóstica se observa también para otros cánceres, especialmente aquellos con mejor pronóstico como próstata y cérvix, lo que sugiere que factores generales deben influir en esta tendencia (14). Un análisis del proyecto EUROCORE, han mostrado para los cánceres más frecuentes (mama, colorrectal, próstata) una correlación lineal positiva con el gasto sanitario nacional, y con variables secundarias como el número de unidades diagnósticas y radioterapéuticas, así como el tratamiento administrado (57). A nivel nacional, la organización, financiación y accesibilidad de los servicios sanitarios también se han demostrado como condicionantes pronósticos del cáncer (15).

Teniendo en cuenta estos resultados, el desarrollo de los sistemas sanitarios a lo largo de la segunda mitad del siglo XX puede haber sido un factor determinante de la evolución de la supervivencia del cáncer. Sin embargo, los indicadores socioeconómicos y sanitarios presentados en la tabla 16 parecen contrarios a los buenos resultados de mortalidad y supervivencia de Granada. Esta contradicción se puede relacionar con factores no aparentes o no reflejados en la tabla. También podría existir un reciente empeoramiento de estos indicadores en los últimos años, que aún no se ha reflejado en la mortalidad y la supervivencia.

El incremento de la supervivencia es similar para la supervivencia observada y neta, lo que sugiere que esta evolución se relaciona con factores directamente asociados al cáncer de mama. El aumento se ha observado tanto a 1, 3 como a 5 años, pero es especialmente importante en los resultados a 3 y 5 años. Se puede deducir que, si bien el diagnóstico precoz y el desarrollo de las técnicas quirúrgicas han dado lugar a

mejores resultados a corto plazo, es la historia natural de los tumores en estadio precoz a medio y largo plazo, en la que influye especialmente la efectividad del tratamiento adyuvante, la que parece haber jugado un papel más relevante.

El análisis por grupos de edad muestra un mayor crecimiento proporcional en los grupos de edad menores de 70 años respecto al grupo 70 a 84 años. Estas diferencias se relacionan con la peor distribución por estadio (60) y el menor efecto del tratamiento adyuvante sobre las mayores de 70 años, incluso en aquellas cohortes con mejor perfil biológico (20,57,64). Además, las diferencias son más evidentes en la supervivencia observada que en la neta, lo que pone de manifiesto el papel de causas diferentes al cáncer entre las mayores de 70 años. Por último, hay que interpretar la evolución de la supervivencia neta en mayores de 85 años con cautela, ya que las estimaciones de la supervivencia en este grupo de edad están sometidas a una elevada imprecisión (la supervivencia observada no aumenta por encima del 24,2% en ningún momento).

La evolución del grupo 50-69 años es similar al del resto de grupos menores de 70 años, al igual que las tasas específicas de mortalidad, lo que otorga más valor a la hipótesis de una elevada presión diagnóstica independiente del programa de cribado poblacional, que facilita la evolución favorable de la supervivencia en todos los grupos de edad y que reduce el impacto específico del programa de cribado sobre la mortalidad. En este sentido, la evolución del grupo menor de 40 años también es compatible con esta elevada presión diagnóstica.

En el análisis de la supervivencia por estadio, la supervivencia a 5 años muestra una mejoría durante el periodo 2000-2013, que es más importante en los más avanzados, aunque se mantengan en el último periodo aún con unos pobres resultados. En este sentido, los tumores en estadio precoz presentan desde el inicio (2000-2004) una elevada supervivencia que mantienen durante todo el periodo, mientras que los casos en estadio III y IV presentan una mejoría de la supervivencia neta a 5 años de 6 y 10 puntos respectivamente. Esta evolución es compatible con un papel predominante

de los tratamientos adyuvantes, que reduce las diferencias en el pronóstico entre estadios. Por último, la baja supervivencia que mantienen los cánceres con diseminación metastásica, similar a la de otros análisis realizados en países enriquecidos (58,63), explica a su vez los resultados de las mujeres mayores de 70 años, grupo poblacional en el que se diagnosticó el 40% de estos casos.

5. ANÁLISIS DEL PROGRAMA DE CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA DE LA PROVINCIA DE GRANADA

Los datos de los registros de cáncer de población pueden ser utilizados para la evaluación y planificación de las actividades de salud de la población a la que dan cobertura, ya que la base poblacional de sus datos otorga a sus conclusiones una elevada validez sobre dicha población (2). Si bien existe una amplia controversia sobre cuál es el diseño observacional adecuado para evaluar el programa de cribado de cáncer de mama (120,172), el análisis presentado ha sido utilizado previamente para valorar la efectividad de programas de cribado de cáncer: por ejemplo, en los países nórdicos se demostró una reducción del 50% de la mortalidad por cáncer de cérvix tras la introducción del cribado mediante citología, con una correlación temporal evidente en cada país (173,174). Es posible, por lo tanto, utilizar el análisis de las tendencias de incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer de mama en la provincia de Granada para realizar una aproximación a la efectividad del programa de cribado en esta población.

Conocer la efectividad del programa de cribado del cáncer de mama es pertinente, además, por la amplia controversia sobre sus beneficios que encontramos en la bibliografía, a la que se añade en 2014 la publicación de 25 años de seguimiento de la cohorte de uno de los ensayos clínicos iniciales, que no ha mostrado beneficio (118). Además, en los últimos años se han publicado diversos estudios de base poblacional que muestran un escaso efecto sobre el número de casos en estadio metastásico (124–126,175) y una escasa correlación temporal entre la disminución de la mortalidad y la introducción de los programas (53,130). A la luz de estos resultados, se ha promulgado la necesidad de reflexionar sobre el prisma desde el cual se interpretan los resultados de los estudios observacionales (163,176).

Los resultados menos favorables se han explicado principalmente a través de dos razones: la extensión del tratamiento adyuvante, cuya efectividad está claramente avalada por la bibliografía (102,103), ha mejorado el pronóstico, especialmente en

aquellos casos en estadio avanzado no metastásico, por lo que el efecto del adelanto diagnóstico provocado por el cribado poblacional debe haber disminuido respecto al momento en el que se realizaron los ensayos clínicos iniciales (177,178). Además, la elevada presión diagnóstica secundaria a la extensión de las pruebas de imagen y la preocupación de la población por el cáncer de mama ha provocado un adelanto diagnóstico generalizado (160,168), que reduce el efecto potencial del cribado (60).

El indicador más fiable a nivel poblacional para conocer la efectividad de estos programas es la mortalidad (110). Sin embargo, este indicador requiere de un largo periodo de estudio para observar los efectos del programa, que en los ensayos clínicos originales fue de 7-10 años y que en los estudios observacionales puede ser de 10 años (54). Hasta ahora los indicadores subrogados utilizados para valorar el rendimiento del cribado en la provincia de Granada han sido favorables. En este estudio disponemos de la evaluación de la mortalidad en la provincia de Granada hasta 15 años tras la introducción del cribado, lo que ofrece una adecuada oportunidad para reevaluar el programa de la provincia de Granada.

Los análisis de la mortalidad realizados no sugieren la existencia de un efecto del cribado: la disminución de la mortalidad global está presente desde el inicio del seguimiento en 1985, y no hay cambios en la tendencia durante el periodo 1985-2013 en los análisis global y estratificado para el grupo 50-69 años. En el análisis del periodo 2000-2013 hay una disminución de la mortalidad del grupo 50-69 años, también presente en los grupos 70-84 y menores de 40 años y un aumento en el grupo 40-49, si bien ninguna de estas tendencias es estadísticamente significativa y no hay una disminución significativa de la mortalidad global.

Los resultados de incidencia y supervivencia también pueden ser utilizados para valorar la existencia de un programa de cribado efectivo, ya que nos permiten conocer la existencia de un adelanto diagnóstico y sus efectos. La existencia de un diagnóstico precoz se debería manifestar mediante un desplazamiento del número de casos desde estadios avanzados a estadios iniciales. De forma paralela, el aumento del número de

diagnósticos en el grupo de edad 50-69 debería acompañarse de una disminución del número de casos en los grupos de mayor edad.

En el análisis Joinpoint se ha determinado un aumento significativo de la incidencia de los diagnósticos en estadio I durante el periodo 2000-2013, pero no hay cambios en la tendencia de los diagnósticos en el resto de los estadios. Este hallazgo es compatible con un incremento del sobrediagnóstico: la detección de tumores de pequeño tamaño, potencialmente de naturaleza no progresiva, similar al observado en los análisis previos (125,126). En cuanto a la tendencia por grupos de edad, no hay cambios durante el periodo 2000-2013. En el análisis 1985-2013 existe un aumento proporcionalmente mayor de la incidencia en el grupo 50-69 años frente al del grupo 70-84 años, pero éste se produce desde el inicio del periodo, no hay cambios en la tendencia tras la introducción del cribado, y se mantiene estable en el análisis del periodo 2000-2013.

La supervivencia por grupos de edad tampoco muestra una evolución específicamente favorable entre las mujeres invitadas al programa de cribado. Por el contrario, la evolución del grupo 50-69 años es similar al del resto de grupos menores de 70 años, resultado compatible con la hipótesis de una elevada presión diagnóstica independiente del programa de cribado poblacional.

Por último, cabe señalar que la supervivencia a 5 años de los diagnósticos en estadio I y II es similar entre sí para el último periodo de análisis 2010-2013, por lo que no debemos esperar beneficios ante un hipotético adelanto diagnóstico de estadio II a I. La mejora de la supervivencia de los tumores en estadio III reduce también el beneficio del adelanto diagnóstico de estadio III a estadios precoces, aunque sigue siendo importante. En este sentido, la distribución de los casos según estadio es favorable para el grupo 50-69 años respecto al resto de grupos de edad.

6. CÁNCER DE MAMA EN HOMBRES EN LA PROVINCIA DE GRANADA, 1985-2013

El cáncer de mama masculino se considera una enfermedad rara, cuya definición en la Unión Europea se basa en una prevalencia menor de 5 casos por 100.000 personas. Sin embargo, en tanto la prevalencia se ve afectada por la mortalidad, el grupo de seguimiento de cánceres raros en Europa (RARECARE) define un cáncer raro como aquel con una incidencia menor de 6 casos por 100.000 personas y año (179). El cáncer de mama en hombres de la provincia de Granada cumple ambas definiciones, al igual que ocurre en el resto de las poblaciones estudiadas.

La distribución por grupos de edad de los casos muestra una acumulación de casos el grupo 50-69 años, similar a la observada para el cáncer de mama en mujeres. Esta distribución está influida por los efectos de los factores de riesgo, que influyen de forma similar a uno y otro tipo de cáncer (22).

Se observa un aumento de la incidencia en los quinquenios a partir del año 2000, periodos para los que la tasa bruta se dobla o triplica respecto a quinquenios iniciales. Si bien este aumento es consistente con la extensión de los factores de riesgo, debemos considerar que están en relación con cambios en el registro de la enfermedad (22,23).

La tasa de mortalidad ha permanecido estable durante todo el periodo 1985-2013. No ha habido cambios paralelos al observado para la tasa de incidencia. Esta diferencia en la evolución puede deberse a la mejora del diagnóstico y tratamiento paralela a la extensión de los factores de riesgo, aunque también es compatible con cambios en el registro de la enfermedad (22,23).

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este proyecto tiene gran relevancia por incluir los datos de base poblacional más actuales del Registro de Cáncer de Granada, que ha estado operativo por más de 30 años y recoge información sobre casi 9.000 casos de cáncer de mama invasivo. Estos datos presentan una alta calidad, asegurada por métodos estandarizados para los registros de cáncer. Además, se ha realizado un análisis adecuado para detectar cambios en la tendencia de los indicadores epidemiológicos, y para calcular las tasas de supervivencia neta.

Sin embargo, se pueden señalar varias limitaciones al interpretar este estudio. El ámbito de análisis del estudio se limita a la provincia de Granada, con una población total de aproximadamente 1 millón de personas. A la hora de extrapolar los datos del estudio es necesario tener en cuenta las características específicas de esta población, así como el bajo número de eventos de algunos de los análisis. Por otro lado, la ausencia de información consistente sobre la prevalencia de los factores de riesgo en esta población impide realizar una interpretación directa del papel de estos determinantes sobre las tendencias temporales. Por estos motivos, la validez externa de los resultados puede ser limitada, y la potencia estadística de algunos análisis fue insuficiente para realizar conclusiones definitivas. Además, la falta de información sobre el estadio en el momento diagnóstico antes del año 2000 ha impedido realizar un análisis Joinpoint de la incidencia según estadio para el periodo global 1985-2013.

A pesar de estas limitaciones, hay que tener en cuenta que, hasta donde llega nuestro conocimiento, no existe ningún estudio poblacional previo sobre el cáncer de mama en España que presente un análisis de la incidencia por estadio o que realice un análisis e interpretación combinados de incidencia, mortalidad y supervivencia. Tampoco se ha publicado previamente un análisis sobre los efectos del cribado en España con más de 10 años de seguimiento, por lo que aporta información actual y de gran importancia en este ámbito de estudio.

Conclusiones

1. El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en la provincia de Granada en el periodo 2010-2013, excluyendo el cáncer de piel no melanoma. La tasa de incidencia se sitúa por debajo de las tasas de los países de Europa Occidental y Norte, y es inferior a la media de España. Esta incidencia no se ajusta a la prevalencia de los factores de riesgo, excepto a la baja prescripción de THS. Tampoco se puede explicar por la elevada presión diagnóstica que parecen existir en esta población.

2. El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en la provincia de Granada, al igual que en el resto del continente. Sin embargo, la tasa de mortalidad del cáncer de mama en la provincia de Granada durante los años 2010-2013, similar a la tasa nacional, es inferior a la de todos los países europeos. Los resultados son compatibles con una alta tasa de detección tumoral y la aplicación generalizada del tratamiento adyuvante.

3. La supervivencia neta a 5 años de los casos de cáncer de mama diagnosticados durante los años 2010-2013 en la provincia de Granada es muy elevada y se sitúa entre los países europeos con mejores resultados. El adelanto diagnóstico observado, la adecuada aplicación de los tratamientos, así como las características del sistema sanitario pueden explicar estos resultados.

4. El cáncer de mama es el principal tipo de cáncer en mujeres menores de 40 años en la población de Granada, así como en el resto de Europa. La tasa de mortalidad en Granada es muy baja, menor que en la mayoría de las regiones europeas, y la supervivencia es elevada, al igual que en todas las mujeres menores de 70 años.

Las mujeres mayores de 70 años presentan una mayor mortalidad y peor supervivencia que los grupos de edad más joven, al igual que en el resto de Europa. Este fenómeno es compatible con la menor aplicación de tratamiento adyuvante, el peor estado de salud global y la elevada proporción de casos en estadio IV.

5. La incidencia de cáncer de mama ha aumentado de forma constante desde 1985 hasta 2013, tanto de forma global como para todos los grupos de edad. Esta

tendencia es similar a la de los países europeos, y se puede explicar por el envejecimiento de la población, el desarrollo y extensión de las pruebas de imagen y, con mayor incertidumbre, la expansión de algunos factores de riesgo como la THS.

La tendencia de la incidencia no ha mostrado ningún cambio asociado a la introducción del programa de cribado, a pesar de observarse en análisis previos realizados en España. Estas diferencias se pueden explicar por diferencias en el diseño y seguimiento entre los análisis.

6. La incidencia de casos de cáncer de mama diagnosticados en estadio I en la provincia de Granada ha aumentado de forma importante durante el periodo 2000-2013, mientras que la tendencia del resto de estadios se mantiene estable, y su proporción es mayor en el grupo de 50-69 años. Esta evolución se puede explicar por el crecimiento de la presión diagnóstica, especialmente sobre mujeres asintomáticas, y puede ser reflejo de un fenómeno de sobrediagnóstico.

7. La mortalidad por cáncer de mama en la provincia de Granada ha disminuido de forma constante desde 1985 hasta 2013, lo que indica una mejoría pronóstica global, aunque esta tendencia solo ha sido significativa para los grupos de edad 40-49 y 50-69 años en el análisis estratificado por edad. En un contexto de elevada tasa de detección, estos resultados son compatibles con la extensión del tratamiento coadyuvante.

8. La supervivencia a 1, 3 y 5 años ha aumentado progresivamente a lo largo del periodo 1985-2013, evolución observada para todos los grupos de edad, aunque de forma menos importante para las mujeres mayores de 70 años. Esta evolución es coherente con los determinantes considerados para la mortalidad, así como con características del sistema sanitario.

9. La supervivencia a 5 años de los casos diagnosticados en estadios II, III y IV ha experimentado un discreto aumento entre los años 2000 y 2013, mientras que los casos en estadio I han permanecido con elevada supervivencia desde el inicio. Esta

evolución es coherente con el efecto esperado por la adecuada aplicación del tratamiento coadyuvante.

Si bien existe un aumento de la incidencia de tumores en estadio precoz tras la introducción del cribado, no se observa ningún cambio en la evolución de la incidencia, mortalidad ni supervivencia que sugiera un beneficio poblacional asociado a la introducción del programa de cribado tras más de diez años desde su introducción.

10. El cáncer de mama en mujeres jóvenes en Granada ha presentado un aumento de la incidencia a lo largo del periodo 1985-2013 mayor a la de la tendencia observada en los países europeos, aunque ha alcanzado una tasa de incidencia similar a la de otros países y baja respecto a otros grupos de edad.

11. El cáncer de mama en hombres de Granada durante el periodo 2010-2013 cumple los criterios de cáncer raro, la tasa de incidencia respecto a otros países es baja.

La distribución por grupos de edad es similar al cáncer de mama en mujeres, al igual que en otras poblaciones, hecho que se ha explicado por la presencia de factores de riesgo comunes.

No ha habido cambios en la tendencia de la mortalidad durante el periodo 1985-2013, por lo que es necesario analizar los determinantes de esta evolución.

Abreviaturas

- C.E.** – Consejo Europeo
- CTFPH** - Canadian Taskforce on Preventive Health
- ENCR** - European Network of Cancer Registries
- EES** -Encuesta Europea de Salud
- ENS** - Encuesta Nacional de Salud
- ER** - Receptores estrogénicos
- EE.UU.** - Estados Unidos
- HER2** - Receptor 2 del factor de crecimiento epitelial humano
- IARC** - International Association of Cancer Registries.
- IACR** -International Association of Cancer Registries
- IC** - intervalo de confianza
- IECA** - Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía
- IMC** – Índice de Masa Corporal
- M:I** - Mortalidad:incidencia
- OMS** - Organización Mundial de la Salud
- U.E.** - Unión Europea
- PCA** - Porcentaje de cambio anual
- PIB** - Producto interior bruto
- PR** - Receptores progestágenos
- REDECAN** - Red Española de Registros de Cáncer
- SCD** - solo certificado de defunción.
- SEER** - Surveillance, Epidemiology and End Results
- THS** - Terapia Hormonal Sustitutiva
- USPSTF** - United States' Preventive Service Taskforce
- WHI** - Women Health Initiative
- %VM** - Porcentaje de verificación microscópica

Anexo

Anexo I. Estadificación según sistema TNM

Tamaño tumoral (T)	Extensión ganglionar (N)	Extensión metastásica (M)	Estadio tumoral
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Tumor primario (T)

Tx	Tumor primario no puede ser valorado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 20 mm de tamaño máximo
T1mi	Tumor ≤ 1 mm de tamaño máximo
T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm de tamaño máximo
T3	Tumor de > 50 mm de tamaño máximo
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión local a pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos)

Extensión ganglionar (N)

- Nx Ganglios linfáticos regionales no valorables (p.ej. resección previa)
- N0 No hay metástasis linfáticas regionales
- N1 Metástasis linfáticas en ganglios axilares ipsilaterales nivel 1-2.
- N2 Metástasis linfáticas en ganglios axilares ipsilaterales nivel 1-2 clínicamente adheridos o empastados; o ganglios linfáticos de cadera mamaria interna ipsilateral palpables en ausencia de afectación linfática axilar clínicamente evidente
- N3 Metástasis linfáticas en ganglios infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación en ganglios axilares nivel 1-2; o afectación clínicamente evidente de ganglios de cadera mamaria interna ipsilateral; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilateral con o sin afectación ganglionar axilar o mamaria interna.

Extensión metastásica (M)

- M0 No evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia detectable determinada por medios radiológicos o clínicos habituales y/o demostrada histológicamente mayor a 0.2mm

Clasificación abreviada del estadio tumoral al diagnóstico según sistema TNM: Adaptado de (93)

Bibliografia

1. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) 2019. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019, primeros resultados [Internet]. Madrid: REDECAN; 2019 [Consultado 15 Ene 2019]. Disponible en: http://redecana.org/es/download_file.cfm?file=707&area=210
2. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6(8):603–12
3. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, et al. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl.3):3–13.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Breast cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention; Volume 15. 2ª ed. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2014.
5. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al., editors. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2017.
6. Jensen O, Parkin D, MacLennan R, Muir C, Skeet R, editors. Cancer registries: principles and methodology. 1ª ed. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 1995.
7. IARC. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon, Francia: IARC; 2018. [Consultado 10 Ene 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWV, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2015; 51(9):1201–2.
9. Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report 2014, World Health Organization. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2014.
10. European Commission. European Cancer Information System [Internet]. Bruselas, Bélgica: Comisión Europea; 2018 [Consultado: 20 Ago 2018]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
11. Leclere B, Molinie F, Tretarre B, Stracci F, Daubisse-Marliac L, Colonna M, et al. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: A GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol*. 2013; 37(5):544–9.
12. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(8):790–801.
13. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75.
14. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1):23–34.
15. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al.

- Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015; 385(9972):977-1010.
16. Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer*. 2013; 132(5):1170-81.
 17. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleczeck B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15):2191-205.
 18. Allemani C, Sant M, Berrino F, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, et al. Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer - a population-based study. *Br J Cancer*. 2004; 91(7):1263-8.
 19. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004; 100(4):715-22.
 20. Munro AJ. Interpretation of EURO CARE-5. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1):2-3.
 21. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(2):201-11.
 22. Kreiter E, Richardson A, Potter J, Yasui Y. Breast cancer: trends in international incidence in men and women. *Br J Cancer*. 2014; 110(7):1-7.
 23. Ly D, Forman D, Ferlay J, Brinton LA, Cook MB. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer*. 2013; 132(8):1918-26.
 24. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol*. 2013; 24(6):1434-43.
 25. Yalaza M, İnan A, Bozer M. Male Breast Cancer. *J breast Heal*. 2016; 12(1):1-8.
 26. Yu E, Stitt L, Vujovic O, Joseph K, Assouline A, Younus J, et al. Male Breast Cancer Prognostic Factors Versus Female Counterparts with Propensity Scores and Matched-Pair Analysis. *Cureus*. 2015; 7(10):e355.
 27. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol*. 2005; 34(2):405-12.
 28. Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol*. 2008; 19(6):1187-94.
 29. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res*. 2004; 6:213-8.
 30. Lacey JV Jr, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen*. 2002; 39(2-3):82-8.
 31. Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. *Br J Cancer*. 1995; 72(2):485-92.
 32. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM.

- Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer*. 2003; 39(12):1718–29.
33. Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinie F, et al. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in Francia for the period 1983-2002. *Breast*. 2008; 17:289–92.
34. Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol*. 2008; 19(5):1009–18.
35. Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, De Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer*. 2008; 123:1929–34.
36. Louwman WJ, Voogd AC, Van Dijck JA, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Pruijt JF, et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: A long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(1):97–106.
37. Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, Colonna M. Breast cancer incidence and time trend in Francia from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol*. 2011; 22(2):329–34.
38. 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):1152–61.
39. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Arguelles M, Martos C, Galceran J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(22):1584–91.
40. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol*. 2010; 21(Supplement 3):97–102.
41. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust*. 2008; 188(11):641–4.
42. Ravdin P, Cronin K. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007; 356(16):1670–4.
43. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, Cortesi L, De Lisi V, Ferretti S, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer incidence trends in Italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. *Breast*. 2010; 16(4):350–5.
44. Puig-Vives M, Pollán M, Rue M, Osca-Gelis G, Saez M, Izquierdo A, et al. Rapid increase in incidence of breast ductal carcinoma in situ in Girona, Spain 1983-2007. *Breast*. 2012; 21(5):646–51.
45. Román M, Blanch J, Rué M, Sala M, Ascunce N, Baré M, et al. Trends in detection of invasive cancer and ductal carcinoma in situ at biennial screening mammography in Spain: A retrospective cohort study. *Matsuo K, editor. PLoS One*. 2013; 8(12):e83121.
46. Cabanes A, Vidal E, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Pollán M, et al. Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol*. 2009;

- 33(3–4):169–75.
47. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2010; 341:c3620.
48. Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev*. 2005; 14(6):497–502.
49. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. The decline in breast cancer mortality in Europe: an update (to 2009). *Breast*. 2012; 21(1):77–82.
50. Molinić F, Vanier A, Woronoff AS, Guizard AV, Delafosse P, Velten M, et al. Trends in breast cancer incidence and mortality in Francia 1990-2008. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 147(1):167–75.
51. Álvaro-Meca A, Debón A, Gil Prieto R, Gil de Miguel A. Breast cancer mortality in Spain: has it really declined for all age groups? *Public Health*. 2012; 126(10):891–5.
52. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortés JM, Navarro-Moreno E. Age-period-cohort effect on female breast cancer mortality in Southern Spain. *Med Oncol*. 2013; 30(3):671.
53. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2011; 343:d4411.
54. Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol*. 2003; 4(4):251–4.
55. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol*. 2003; 14 Suppl 5:v61-118.
56. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2006; 119(10):2417–22.
57. Gatta G, Trama A, Capocaccia R. Variations in cancer survival and patterns of care across Europe: roles of wealth and health-care organization. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2013; 2013(46):79–87.
58. Holleczeck B, Brenner H. Trends of population-based breast cancer survival in Germany and the US: decreasing discrepancies, but persistent survival gap of elderly patients in Germany. *BMC Cancer*. 2012; 12(1):317.
59. Dialla PO, Quipourt V, Gentil J, Marilier S, Poillot ML, Roignot P, et al. In breast cancer, are treatments and survival the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; 15(5):617-26.
60. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 2003; 106(3):416-22.
61. Bodmer A, Feller A, Bordoni A, Bouchardy C, Dehler S, Ess S, et al. Breast cancer in younger women in Switzerland 1996-2009: A longitudinal population-based study. *Breast*. 2015; 24(2):112–7.
62. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*. 2009; 45(6):1006–16.
63. Foukakis T, Fornander T, Lekberg T,

- Hellborg H, Adolfsson J, Bergh J. Age-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 years longitudinal data from a population-based cancer registry in Stockholm, Sweden. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130(2):553–60.
64. De Glas NA, Bastiaannet E, de Craen AJM, van de Velde CJH, Siesling S, Liefers GJ, et al. Survival of older patients with metastasised breast cancer lags behind despite evolving treatment strategies—a population-based study. *Eur J Cancer.* 2015; 51(3):310–6.
 65. Sant M, Minicozzi P, Primic-Žakelj M, Otter R, Francisci S, Gatta G, et al. Cancer survival in Europe, 1999-2007: Doing better, feeling worse? *Eur J Cancer.* 2015; 51(15):2101–3.
 66. Stewart BW, Wild CP, editores. *World Cancer Report 2014* [Internet]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2014 [Consultado 20 Nov 2017]. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
 67. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO - Strategy paper for Europe [Internet]. Stockholm, Sweden: Institute for future studies; 1991 [Consultado 15 Abr 2017]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/6472456.pdf>.
 68. Ahern TP, Sprague BL, Bissell MCS, Miglioretti DL, Buist DSM, Braithwaite D, et al. Family history of breast cancer, breast density, and breast cancer risk in a U.S. breast cancer screening population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26(6):938-44.
 69. 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. *Lancet.* 2001; 358(9291):1389–99.
 70. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev.* 2016; 49:65–76.
 71. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 144(1):1–10.
 72. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, nutrition, physical activity and breast cancer [Internet]. Imperial College of London; 2017 [Consultado 6 Jun 2018]. Disponible en: wcrf.org/breast-cancer-2017.
 73. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(3):321–33.
 74. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003; 362(9382):419–27.
 75. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast Cancer after Use of Estrogen plus Progestin in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2009; 360(6):573–87.
 76. Marsden J, A'Hern R. Progestogens and

- breast cancer risk: the role of hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *J Fam Plan Reprod Heal.* 2003; 29(4):185–8.
77. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2012; 17(6):402–14.
78. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(23):2228–39.
79. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1):36–46.
80. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(12):e51446.
81. Vona-Davis L, Rose DP. The Influence of Socioeconomic Disparities on Breast Cancer Tumor Biology and Prognosis: A Review. *J Women's Heal.* 2009;18(6):883–93.
82. Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, Nilbert M, Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health.* 2016; 26(5):804–13.
83. Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: A causal review. *Soc Sci Med.* 2015; 128:316–26.
84. Naik H, Qiu X, Brown MC, Eng L, Pringle D, Mahler M, et al. Socioeconomic status and lifestyle behaviours in cancer survivors: smoking and physical activity. *Curr Oncol.* 2016; 23(6):546.
85. Popescu I, Schrag D, Ang A, Wong M. Racial/Ethnic and Socioeconomic Differences in Colorectal and Breast Cancer Treatment Quality. *Med Care.* 2016; 54(8):780–8.
86. Goldberg M, Calderon-Margalit R, Paltiel O, Abu Ahmad W, Friedlander Y, Harlap S, et al. Socioeconomic disparities in breast cancer incidence and survival among parous women: findings from a population-based cohort, 1964–2008. *BMC Cancer.* 2015; 15(1):921.
87. Maruthappu M, Watkins JA, Waqar M, Williams C, Ali R, Atun R, et al. Unemployment, public-sector health-care spending and breast cancer mortality in the European Union: 1990–2009. *Eur J Public Health.* 2015; 25(2):330–5.
88. Maruthappu M, Watkins JA, Noor AM, Williams C, Ali R, Sullivan R, et al. Economic downturns, universal health coverage, and cancer mortality in high-income and middle-income countries, 1990–2010: a longitudinal analysis. *Lancet.* 2016; 388(10045):684–95.
89. Davidson NE. Breast Cancer and Benign Breast Disorders. En: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine.* 25^a ed. Philadelphia, EE.UU: Elsevier; 2016. p. 1351–60.
90. Holbrook AI, Moy L, Akin EA, Baron P, Didwania AD, Heller SL, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Pain. *J Am Coll Radiol.* 2018; 15(11):S276–82.
91. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS Lexicon for US and Mammography: Interobserver Variability and Positive Predictive Value. *Radiology.* 2006;

- 239(2):385–91.
92. Lee AY, Wisner DJ, Aminololama-Shakeri S, Arasu VA, Feig SA, Hargreaves J, et al. Inter-reader Variability in the Use of BI-RADS Descriptors for Suspicious Findings on Diagnostic Mammography. *Acad Radiol.* 2017; 24(1):60–6.
 93. SB E, Byrd DR, Compton CC, AG F, Greene FL, A T, editors. *AJCC Cancer staging manual*. 7ª ed. Francia: Springer; 2010.
 94. Uehiro N, Horii R, Iwase T, Tanabe M, Sakai T, Morizono H, et al. Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, seventh edition, in breast cancer. *Breast Cancer.* 2014 Nov 23;21(6):748–53.
 95. Segnan N, Minozzi S, Armaroli P, Cinquini M, Bellisario C, González-Lorenzo M, et al. Epidemiologic evidence of slow growing, nonprogressive or regressive breast cancer: A systematic review. *Int J Cancer.* 2016; 139(3):554–73.
 96. Park YH, Lee SJ, Cho EY, Choi YL, Lee JE, Nam SJ, et al. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. *Ann Oncol.* 2011; 22(7):1554–60.
 97. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *Cancer J Clin.* 2017; 67(2):93-99.
 98. Taghian A, El-Ghamry MN, Merajver SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer [Internet]. Holanda: Wolters Kluwer; 2017 [Consultado 20 Nov 2018]. Disponible en: www.uptodate.com.
 99. Harlow SP, Weaver DL. Management of the regional lymph nodes in breast cancer [Internet]. Holanda: Wolters Kluwer; 2017 [Consultado 20 Nov 2018]. Disponible en: www.uptodate.com
 100. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011; 378(9804):1707–16.
 101. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(11):987–98.
 102. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 365(9472):1687–717.
 103. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013; 381(9869):805–16.
 104. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001):1341–52.
 105. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK, Nowak Anna K. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD004421.

106. Hayes DF, Burstein HJ, Vora SR. Systemic treatment for metastatic breast cancer: General principles [Internet]. Holanda: Wolters Kluwer; 2017 [Consultado 20 Nov 2018]. Disponible en: www.uptodate.com.
107. Nattinger AB, Wozniak EM, McGinley EL, Li J, Laud P, Pezzin LE. Socioeconomic Disparities in Mortality Among Women With Incident Breast Cancer Before and After Implementation of Medicare Part D. *Med Care*. 2017; 55(5):463-69.
108. Kösters J, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3):CD003373.
109. World Health Organization. WHO Position Paper on Mammography Screening [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014[Consultado 20 Ago 2018]. Disponible en: https://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/
110. Ascunce N, Delfrade J, Salas D, Zubizarreta R, Ederra M. Programas de detección precoz de cáncer de mama en España: características y principales resultados. *Med Clin*. 2013; 141(1):13–23.
111. Ministerio de Sanidad y Consumo. Proyecto DESCRIC: Descripción del cribado del cáncer en España [Internet]. Barcelona: Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2006 [Consultado 15 Mar 2017]. Disponible en: https://www.seepidemiologia.es/descargas/grupos_de_trabajo/InformeDESCRIC.pdf
112. Shapiro S, Coleman EA, Broeders M, Codd M, de Koning H, Fracheboud J, et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int J Epidemiol*. 1998; 27(5):735–42.
113. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (6):CD001877.
114. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of breast cancer screening: Systematic review to update the 2009 U.S. Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*. 2016; 164(4):256-267.
115. Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ*. 2011; 183(17):1991–2001.
116. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013; 108(11):2205–40.
117. Secretan BL, Scoccianti C, Loomis D. Special Report Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015; 372:2353-2358
118. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014; 348:g366.
119. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*. 2012; 19(1_suppl):33–41.
120. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012; 19(1_suppl):14–25.

121. Weedon-Fekjær H, Romundstad PR, Vatten LJ. Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ*. 2014; 348(9310):g3701.
122. Paap E, Verbeek a LM, Puliti D, Paci E, Broeders MJM. Breast cancer screening case-control study design: impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol*. 2011; 22(4):863–9.
123. Moss S, Nyström L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen*. 2012; 19(1_suppl):26–32.
124. Autier P, Boniol M, Middleton R, Doré JF, Héry C, Zheng T, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol*. 2011; 22(8):1726–35.
125. Bleyer A, Welch HG. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *N Engl J Med*. 2012; 367(21):1998–2005.
126. 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):1438–47.
127. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Kalager M, Zahl P-H. Breast Cancer Screening in Denmark. *Ann Intern Med*. 2017; 166(5):313–323
128. Lousdal ML, Kristiansen IS, Møller B, Støvring H. Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health*. 2014; 24(6):1017–22.
129. Bleyer A. US breast cancer mortality is consistent with European data. *BMJ*. 2011; 343:d5630.
130. Jørgensen KJ, Zahl P-H, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ*. 2010; 340:c1241.
131. Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *BMJ*. 2017; 359;j5224.
132. Carter S, Barratt A. What is overdiagnosis and why should we take it seriously in cancer screening? *Public Heal Res Pract*. 2017; 27(3):3–7.
133. Puliti D, Duffy S, Miccinesi G, Koning H, Lynge E, De Koning H, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012; 19(Suppl 1):42–56.
134. Instituto de Estadística de Andalucía. Datos básicos Granada 2010. Sevilla; 2010.
135. Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía. Estadísticas de Andalucía: población [Internet]. [Consultado 26 Ago 2017]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/temas/est/tema_poblacion.htm
136. Junta de Andalucía. BOJA nº 36 de 2013 [Internet]. 2013 [Consultado 5 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/boja/2013/36/>
137. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos [Internet]. 2018 [Consultado 20 May 2018]. Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html
138. Hinkley D. Inference in two-phase

- regression. *J Amer Stat Assoc.* 1971; 66:736–43.
139. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000; 19(3):335–51.
140. Seppä K, Hakulinen T, Läärä E, Pitkaniemi J. Comparing net survival estimators of cancer patients. *Stat Med.* 2016; 35(11):1866–79.
141. Perme MP, Stare J, Estève J. On Estimation in Relative Survival. *Biometrics.* 2012; 68(1):113–20.
142. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós J, Rojas M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799–825.
143. European Commission. Eurostat [Internet]. Luxemburgo: Comisión Europea. [Consultado 15 Sep 2018]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/Eurostat>
144. Instituto Nacional de Estadística. INEbase: Encuesta Nacional de Salud 2011-12 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística [Consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.ine.es.
145. Instituto Nacional de Estadística. INEbase: Encuesta Europea de Salud 2014 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística [Consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.ine.es.
146. Instituto Nacional de Estadística. INEbase [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>
147. Ameye L, Antoine C, Paesmans M, De Azambuja E, Rozenberg S. Menopausal hormone therapy use in 17 European countries during the last decade. *Maturitas.* 2014; 79(3):287–91.
148. Aguado Maldonado J, Pasadas del Amo S, Ramírez Troyano Á, Rello Yubero C, Martínez Rodríguez MT, Bonal Pitz P. La Lactancia Materna en Andalucía. Resultados del estudio de prevalencia de la lactancia materna en Andalucía y los factores asociados a su duración en el primer año de vida [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2005 [Consultado 15 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.iesa.csic.es/publicaciones/010920110.pdf>
149. Secretaría General de Estadística y Estudios, Ministerio de Educación y Formación Profesional. Las cifras de la educación en España. Curso 2011-2012 [Internet]. Madrid: Ministerio de Educación y Formación profesional; 2014 [Consultado 20 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.educacionyfp.gob.es/servicios-al-ciudadano-mecd/estadisticas/educacion/indicadores-publicaciones-sintesis/cifras-educacion-espana/2011-12.html>.
150. Costas L, Sequera V-G, Quesada P, Altzibar JM, Lope V, Perez-Gomez B, et al. Hormonal contraception and postmenopausal hormone therapy in Spain: time trends and patterns of use. *Menopause.* 2015; 22(10):1138–46.
151. Benet Rodríguez M, Carvajal García-Pando A, García Del Pozo J, Alvarez Requejo A, Vega Alonso T. Terapia Hormonal Sustitutiva en España. *Med Clin.* 2002; 119(1):4–8.
152. Teh Y-C, Tan G-H, Taib NA, Rahmat K, Westerhout CJ, Fadzi F, et al. Opportunistic mammography screening provides effective detection rates in a limited resource healthcare system. *BMC Cancer.* 2015; 15(1):405.
153. Smith P, Hum S, Kakzanov V, Del Giudice ME, Heisey R. Physicians' attitudes and

- behaviour toward screening mammography in women 40 to 49 years of age. *Can Fam Physician*. 2012; 58(9):e508-13.
154. Kadaoui N, Guay M, Baron G, St-Cerny J, Lemaire J. Breast cancer screening practices for women aged 35 to 49 and 70 and older. *Can Fam Physician*. 2012; 58(1):e47-53.
 155. Perry N, Broeders M, Wolf C, Törnberg S, Holland R, Von Karsa L, editors. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*, 4th ed [Internet]. Luxemburgo: Office for the Official Publications of the European Communities; 2006 [Consultado 19 Sep 2017]. Disponible en: ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf
 156. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Health at a Glance: Europe 2016 - State of Health in the EU Cycle* [Internet]. París, Francia: European Commission; 2016 [Consultado en 02 Feb 2018]. Disponible en: ec.europa.eu/health/state/glance_en
 157. Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123(SUPPL. 1):3-6.
 158. Tarone RE. Breast cancer trends among young women in the United States. *Epidemiology*. 2006; 17(5):588-90.
 159. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Continuing declines in cancer mortality in the European Union. *Ann Oncol*. 2007; 18(3):593-5.
 160. Rohlfs I, Borrell C, Plasència A, Pasarín I. Social inequalities and realisation of opportunistic screening mammographies in Barcelona (Spain). *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52(3):205-6.
 161. IARC. *WHO Cancer Mortality Database* [Internet]. Lyon, Francia: IARC. 2010 [Consultado 15 Mar 2017]. Disponible en: www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm
 162. Círculo de la Sanidad, editor. *La sanidad española en cifras 2016* [Internet]. Madrid: Círculo de la Sanidad. 2017 [Consultado en 10 Mar 2018]. Disponible en: http://www.cesm.org/wp-content/uploads/2017/03/LIBRO_SANIDAD_ESPANOLA_EN_CIFRAS_2016.pdf
 163. Götzsche PC. Time to stop mammography screening? *CMAJ*. 2011; 183(17):1957-8.
 164. Smith IE, Fribbens C. Management of breast cancer in older and frail patients. *The Breast*. 2015; 24:S159-62.
 165. Monte RS. *Historia del Diagnóstico por la imagen de la mama*. 1949; 155-9.
 166. Clèries R, Esteban L, Borràs J, Marcos-Gragera R, Freitas A, Carulla M, et al. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007. *Clin Transl Oncol*. 2014; 16(1):18-28.
 167. Weedon-Fekjær H, Bakken K, Vatten LJ, Tretli S. Understanding recent trends in incidence of invasive breast cancer in Norway: age-period-cohort analysis based on registry data on mammography screening and hormone treatment use. *BMJ*. 2012; 344:e299.
 168. Heikkinen S, Miettinen J, Koskenvuo M, Huovinen R, Pitkaniemi J, Sarkeala T, et al. Proportion of women with self-reported opportunistic mammography before organized screening. *Acta Oncol*. 2016; 55(7):865-9.
 169. Lancis CV, Martínez-sánchez JM, Mateos M. Mortalidad por cáncer de mama: evolución en España y sus comunidades autónomas durante el periodo 1980-2005. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2010; 84(1):53-59.

Bibliografia

170. Pisani P. Breast cancer: geographic variation and risk factors. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1992; 11(5–6):313–6.
171. Amaro J, Severo M, Vilela S, Fonseca S, Fontes F, La Vecchia C, et al. Patterns of breast cancer mortality trends in Europe. *Breast.* 2013; 22(3):244–53.
172. Autier P, Boniol M. Pitfalls in using case–control studies for the evaluation of the effectiveness of breast screening programmes. *Eur J Cancer Prev.* 2013; 22(5):391–7.
173. Läära E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet.* 1987; 1(8544):1247–9.
174. IARC. Handbook of Cancer Prevention Volume 10. Cervix Cancer Screening [Internet]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2004 [Consultado en 09 Sep 2017]. Disponible en: handbooks.iarc.fr/
175. de Glas NA, de Craen AJM, Bastiaannet E, Op 't Land EG, Kiderlen M, van de Water W, et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ.* 2014; 349:g5410.
176. Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology.* 2011; 260(3):621–7.
177. Birnbaum J, Gadi VK, Markowitz E, Etzioni R. The Effect of Treatment Advances on the Mortality Results of Breast Cancer Screening Trials: A Microsimulation Model. *Ann Intern Med.* 2016; 164(4):236–43.
178. Autier P. Efficient treatments reduce the cost-efficiency of breast cancer screening. *Annals of Internal Medicine.* 2016; 164(4):297–8.
179. Gatta G, Van der Zwan JM, Slesling S, Otter R, Tavilla A, Mallone S. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eu J Cancer.* 2011; 47(17):2493-2511.