



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva Y Salud Pública

“Factores socioeconómicos, conductas en salud y estadio diagnóstico del cáncer de mama en Cádiz: supervivencia a cinco y diez años”

Tesis Doctoral presentada por D^a María Victoria García Palacios

para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores:

Prof. Dr. Manuel Conde Herrera

Prof. Dr. Fernando J López Fernández

Sevilla, 2011



D. **MANUEL CONDE HERRERA**, profesor titular del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla, Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública de los Hospitales Universitarios “Virgen del Rocío” y D. **FERNANDO JOSÉ LÓPEZ FERNÁNDEZ**, profesor titular del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cádiz, Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario “Puerta del Mar”,

CERTIFICAN que el trabajo titulado “Factores socioeconómicos, conductas en salud y estadio diagnóstico del cáncer de mama en Cádiz: supervivencia a cinco y diez años”, ha sido realizado bajo su dirección por D^a María Victoria García Palacios, reuniendo las condiciones para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, extiende la presente en Sevilla a 25 de Octubre de dos mil once.

Prof. Dr Manuel Conde Herrera

Prof. Dr Fernando J López Fernández



A mis padres, por su dedicación completa,
su apoyo y amor incondicional.

A mi familia:

A Ramón, por su alegría
por caminar a mi lado y estar ahí siempre.

A mis hijos, Ramón y Bruno,
por cada día que me regalan
y esperarme con una sonrisa.



Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han contribuido y ayudado a que esta tesis doctoral pudiera realizarse, y muy especialmente:

A mis directores de tesis, Manuel Conde Herrera y Fernando J López Fernández, por el apoyo que siempre me demostraron y por facilitarme el camino en la realización de este trabajo.

A Antonio Escolar Pujolar, por la génesis del proyecto de investigación en el que se enmarca esta tesis y por sus orientaciones en el campo de la epidemiología y la estadística desde que llegué siendo una MIR de primer año.

A Encarni, investigadora del proyecto inicial, por darme la oportunidad de realizar este estudio, por ser mi guía y meta en mi formación y sobre todo por su dulzura, su apoyo continuo y por tener la suerte de tenerla como amiga.

A Charo, por su estímulo constante, por ofrecerse siempre a ayudar y principalmente, por su amistad y ser un pilar imprescindible en el trabajo.

A ambas gracias por hacerme más llevaderos los momentos difíciles.

A todas las personas que colaboraron en la recogida de datos, a Estrella, Lola, Margarita y M^a Ángeles. Gracias a Javier García León y a la ayuda que me prestaron en el Instituto de Estadística de Andalucía.



A Marta Eizaga, por su gran ayuda. Sin la cual esta tesis no sería rosa, ni hubiese perdido su formato folio. Por su esfuerzo y tiempo en realizar el diseño de este trabajo, sus ideas y por escucharme y su ofrecimiento continuo.

A todos mis compañeros y amigos, a los MIR que día a día nos motivan y hacen que no caigamos en la rutina. Gracias a Inma, que aunque desde lejos, me sigue orientando día a día. A Fernando, por enseñarme y transmitirme sus conocimientos, por su paciencia, respaldo y comprensión.

A toda mi familia, padres, suegros, cuñados, que se turnaron en el cuidado de los peques para que pudiese terminar el trabajo. Gracias a Ramón, compañero y marido, porque además me contagió su entusiasmo por su tesis. El camino en común lo hace más fácil.

A todas las pacientes del estudio, sin las cuales no hubiese sido posible realizar este trabajo. A todos los profesionales que día a día trabajan en el cáncer de mama y que crean la esperanza, y que han contribuido para que este trabajo de investigación se llevase a cabo.



INDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1. 1. Características generales del cáncer de mama.....	3
1. 2. Historia natural del cáncer de mama.....	7
1. 3. Situación actual del cáncer de mama.	10
1. 3. 1. Incidencia.....	10
1. 3. 2. Mortalidad.....	15
1. 3. 3. Supervivencia.....	19
1. 4. Factores de riesgo.....	23
1. 4. 1. Edad en el momento del diagnóstico.....	24
1. 4. 2. Niveles hormonales en la vida de la mujer.....	24
1. 4. 2. 1. Edad de la menarquía y menopausia.	
1. 4. 2. 2. Historia reproductiva y edad de la primera maternidad.	
1. 4. 2. 3. Lactancia.	
1. 4. 2. 4. Uso de anticoncepción hormonal oral.	
1. 4. 2. 5. Terapia hormonal sustitutiva (THS).	
1. 4. 3. Historia familiar de cáncer de mama.....	29
1. 4. 4. Enfermedades benignas de la mama.....	31
1. 4. 5. Densidad mamaria.....	31
1. 4. 6. Radiaciones.....	32
1. 4. 7. Estilos de vida.....	32
1. 4. 7. 1. Dieta.	
1. 4. 7. 2. Ejercicio físico y obesidad.	
1. 4. 7. 3. Ingesta alcohólica.	
1. 4. 7. 4. Hábito tabáquico.	
1. 4. 8. Nivel socioeconómico.....	35
1. 4. 9. Ocupación.....	36
1. 5. Factores pronósticos y predictivos de supervivencia.	36
1. 5. 1. Afectación ganglionar.....	38
1. 5. 2. Tamaño tumoral.....	39
1. 5. 3. Diferenciación tumoral (grado histológico).....	39
1. 5. 4. Metástasis, recurrencias y cáncer secundario.....	40
1. 5. 5. Factores pronósticos agrupados.....	41
1. 5. 6. Otros marcadores tumorales.....	41

1. 5. 7. Edad en el momento del diagnóstico.....	42
1. 5. 8. Etnia / raza.....	43
1. 5. 9. Nivel socioeconómico (clase social).....	45
1. 5. 9. 1. Nivel socioeconómico medido por educación.	
1. 5. 9. 2. Nivel socioeconómico medido por ocupación.	
1. 5. 10. Conductas en salud.....	49
1. 5. 10. 1. Factores psicosociales: estado de alerta y actitud.	
1. 5. 10. 2. Prácticas y cuidados en salud.	
1. 5. 11. Retraso diagnóstico-terapéutico.....	66
1. 5. 11. 1. Retraso debido a la paciente.	
1. 5. 11. 2. Retraso debido al sistema.	
1. 5. 11. 3. Retraso y supervivencia.	
2. JUSTIFICACIÓN.....	73
3. HIPÓTESIS.....	79
4. OBJETIVOS.....	83
4. 1. Objetivos principales.....	85
4. 2. Objetivos secundarios.	85
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	87
5. 1. Diseño del estudio.....	89
5. 2. Ámbito de estudio.....	90
5. 3. Centros participantes.....	90
5. 4. Definición de caso. Sujetos de estudio.....	92
5. 5. Número de casos.....	93
5. 6. Variables.....	93
5. 6. 1. Variable dependiente.....	93
5. 6. 1. 1. Datos del fallecimiento.	
5. 6. 1. 2. Datos de supervivencia.	
5. 6. 2. Variables independientes.....	95
5. 6. 2. 1. Factores sociodemográficos.	
5. 6. 2. 2. Factores clínico-patológicos.	
5. 6. 2. 3. Conductas en salud.	
5. 6. 2. 3. 1. Factores psicosociales: actitud y alerta.	
5. 6. 2. 3. 2. Prácticas y cuidados en salud.	
5. 6. 2. 4. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.	
5. 6. 2. 5. Tiempo de retraso diagnóstico-terapéutico (días).	

5. 6. 2. 5. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario (retraso total o conjunto).	
5. 6. 2. 5. 2. Retraso atribuible a la paciente.	
5. 6. 2. 5. 3. Retraso debido al sistema sanitario.	
5. 6. 3. Recogida de datos.....	107
5. 6. 4. Análisis estadístico.....	109
5. 6. 4. 1. Análisis descriptivo.	
5. 6. 4. 2. Análisis bivalente de supervivencia.	
5. 6. 4. 3. Análisis multivalente de supervivencia.	
6. RESULTADOS.....	117
6. 1. Análisis descriptivo.....	120
6. 1. 1. Características de la población de estudio.....	120
6. 1. 1. 1. Características sociodemográficas.	
6. 1. 1. 2. Características clínicas.	
6. 1. 1. 3. Características patológicas.	
6. 1. 2. Conductas en salud.....	130
6. 1. 2. 1. Factores psicosociales: actitud y alerta.	
6. 1. 2. 2. Prácticas y cuidados en salud.	
6. 1. 2. 2. 1. Autoexploración mamaria.	
6. 1. 2. 2. 2. Detección precoz del cáncer de mama y programas de cribado.	
6. 1. 3. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.....	142
6. 1. 4. Retraso diagnóstico en el cáncer de mama.....	147
6. 1. 4. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.	
6. 1. 4. 2. Retraso debido a la paciente.	
6. 1. 4. 3. Retraso debido al sistema sanitario.	
6. 1. 5. Supervivencia en el cáncer de mama.....	155
6. 1. 5. 1. Supervivencia absoluta.	
6. 1. 5. 2. Supervivencia específica por cáncer de mama.	
6. 2. Análisis bivalente de supervivencia.....	161
6. 2. 1. Características de la población de estudio.....	161
6. 2. 1. 1. Características sociodemográficas.	
6. 2. 1. 2. Características clínicas.	
6. 2. 1. 3. Características patológicas.	
6. 2. 2. Conductas en salud.....	180
6. 2. 2. 1. Factores psicosociales: actitud y alerta.	
6. 2. 2. 2. Prácticas y cuidados en salud.	

6. 2. 2. 2. 1. <i>Autoexploración mamaria.</i>	
6. 2. 2. 2. 2. <i>Detección precoz del cáncer de mama y programas de cribado.</i>	
6. 2. 3. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.....	208
6. 2. 4. Retraso diagnóstico en el cáncer de mama.....	214
6. 2. 4. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.	
6. 2. 4. 2. Retraso debido a la paciente.	
6. 2. 4. 3. Retraso debido al sistema sanitario.	
6. 3. Análisis multivariante de supervivencia.....	231
6. 3. 1. Supervivencia a los cinco años.....	232
6. 3. 1. 1. Supervivencia absoluta a los cinco años.	
6. 3. 1. 1. 1. <i>Las posibles ecuaciones.</i>	
6. 3. 1. 1. 2. <i>Confusión e interacción.</i>	
6. 3. 1. 1. 3. <i>Construcción e interpretación del modelo final.</i>	
6. 3. 1. 1. 4. <i>Diagnóstico del modelo.</i>	
6. 3. 1. 2. Supervivencia específica a los cinco años.	
6. 3. 1. 2. 1. <i>Las posibles ecuaciones.</i>	
6. 3. 1. 2. 2. <i>Confusión e interacción.</i>	
6. 3. 1. 2. 3. <i>Construcción e interpretación del modelo final.</i>	
6. 3. 1. 2. 4. <i>Diagnóstico del modelo.</i>	
6. 3. 2. Supervivencia a los diez años.....	252
6. 3. 2. 1. Supervivencia absoluta a los diez años.	
6. 3. 2. 1. 1. <i>Las posibles ecuaciones.</i>	
6. 3. 2. 1. 2. <i>Confusión e interacción.</i>	
6. 3. 2. 1. 3. <i>Construcción e interpretación del modelo final.</i>	
6. 3. 2. 1. 4. <i>Diagnóstico del modelo.</i>	
6. 3. 2. 2. Supervivencia específica a los diez años.	
6. 3. 2. 2. 1. <i>Las posibles ecuaciones.</i>	
6. 3. 2. 2. 2. <i>Confusión e interacción.</i>	
6. 3. 2. 2. 3. <i>Construcción e interpretación del modelo final.</i>	
6. 3. 2. 2. 4. <i>Diagnóstico del modelo.</i>	
7. DISCUSIÓN.....	271
7. 1. Discusión de resultados.....	273
7. 1. 1. Supervivencia del cáncer de mama.....	273
7. 1. 2. Características sociodemográficas.....	275
7. 1. 3. Características clínicas.....	283

7. 1. 4. Características patológicas.....	285
7. 1. 5. Conductas en salud.....	288
7. 1. 5. 1. Factores psicosociales: actitud y alerta.	
7. 1. 5. 2. Prácticas y cuidados en salud.	
7. 1. 5. 2. 1. <i>Autoexploración mamaria.</i>	
7. 1. 5. 2. 2. <i>Detección precoz del cáncer de mama y programas de cribado.</i>	
7. 1. 6. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.....	301
7. 1. 7. Retraso diagnóstico-terapéutico en el cáncer de mama.....	305
7. 1. 7. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.	
7. 1. 7. 2. Retraso debido a la paciente.	
7. 1. 7. 3. Retraso debido al sistema sanitario.	
7. 2. Limitaciones y otros aspectos metodológicos.....	313
7. 2. 1. Sesgo de selección.....	314
7. 2. 2. Sesgo de medición.....	315
7. 2. 3. Paradoja inversa.....	319
7. 3. Recomendaciones de salud pública.....	320
8. CONCLUSIONES.....	325
9. BIBLIOGRAFÍA.....	331
10. ANEXOS.....	367
ANEXO I. Cuestionario utilizado en la entrevista para la obtención de datos.....	369
ANEXO II. Hoja de recogida de datos clínicos.....	380
ANEXO III. Hoja de recogida de datos histopatológicos.....	382
ANEXO IV. Descripción de la supervivencia acumulada mediante procedimiento de Kaplan-Meier.....	383
ANEXO IVa. Supervivencia absoluta por cáncer de mama.....	383
ANEXO IVb. Supervivencia específica por cáncer de mama.....	385
ANEXO V. Gráficos del ajuste de los modelos de supervivencia de Cox.....	387
ANEXO Va. Supervivencia absoluta a los cinco años.....	387
ANEXO Vb. Supervivencia específica a los cinco años.....	392
ANEXO Vc. Supervivencia absoluta a los diez años.....	397
ANEXO Vd. Supervivencia específica a los diez años.....	401



.....

Capítulo 1

Introducción

1. INTRODUCCIÓN.

1. 1. Características generales de cáncer de mama.

El cáncer de mama es una de las causas de muerte más frecuente en los países industrializados y comienza a serlo en los países en desarrollo.

1. 2. Historia natural del cáncer de mama.

Desde los años 50, su frecuencia ha crecido de forma constante y significativa.

1. 3. Situación actual de cáncer de mama.

1. 4. Factores de riesgo.

Los avances médicos relacionados con un diagnóstico precoz de la enfermedad (tumores de menor tamaño) y con la mejora terapéutica se han traducido en un pronóstico del cáncer de mama relativamente bueno. En este tumor, establecer un diagnóstico precoz es clave; pues se ha relacionado con los índices de supervivencia y con la calidad de vida de las mujeres afectadas¹. No obstante, la prevención más esperanzadora en el afrontamiento de este problema ha de proyectarse más allá de acciones específicamente médicas (evaluación precoz de signos y síntomas) mediante una prevención de carácter social, eliminando barreras y potenciando factores que influyen en las creencias, actitudes y conductas propiciatorias de la salud de la mujer.

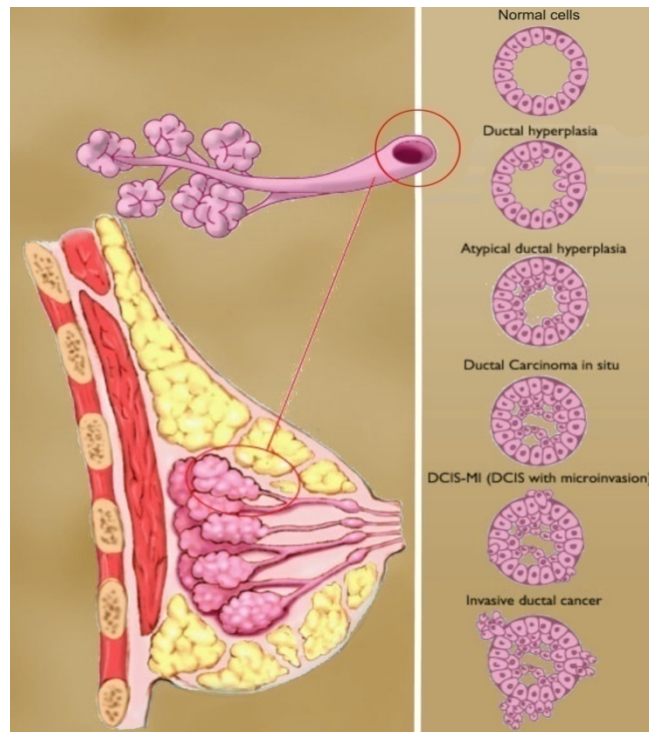
1. 5. Factores pronósticos y predictivos de supervivencia.

1. 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama es el crecimiento desordenado y no controlado de células con genes mutados que actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular de los distintos tejidos de la glándula mamaria. Si la proliferación de estas células epiteliales malignas ocurre sin evidencia de invasión a través de la membrana basal, se denomina carcinoma *in situ* de mama y se considera una lesión preneoplásica.

Cuando esta proliferación ocurre en células que tapizan el interior de los conductos que durante la lactancia llevan la leche desde los acinos glandulares (donde se produce) hasta los conductos galactóforos situados detrás de la areola y el pezón, se denomina carcinoma ductal in situ (Figura 1). Desde la incorporación de las campañas de cribado mamográfico, su incidencia se ha incrementado del 5% al 20% del total de los carcinomas de mama, pues el 90% se diagnostican en mamografías por la presencia de microcalcificaciones en mujeres por lo demás asintomáticas.

Figura 1

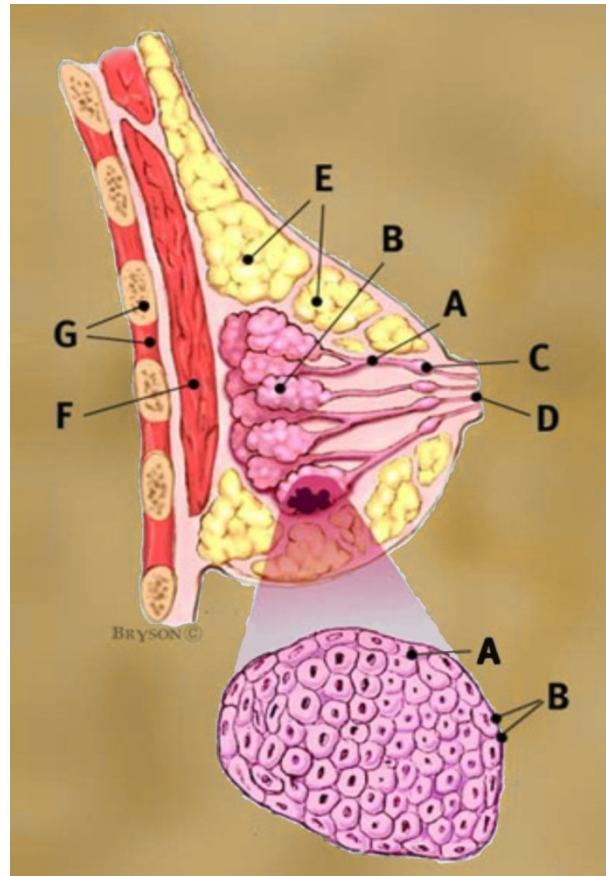


Carcinoma ductal in situ. Fuente: © 2008 BREASTCANCER.ORG

En el carcinoma lobular *in situ*, la proliferación tiene lugar en los propios acinos glandulares; en la unidad ducto-lobulillar terminal con o sin extensión pagetoide hacia el conducto terminal (Figura 2). Es más

frecuente en mujeres de 40-50 años, aunque estudios recientes sugieren un aumento en su incidencia en mujeres mayores. Se ha estimado una incidencia entre el 1-3% de las biopsias de mama benignas. Es una enfermedad multifocal en el 50% de los casos y bilateral².

Figura 2



- A. Conductos
- B. Lóbulos
- C. Zona dilatada ductal para almacenar leche
- D. Pezón
- E. Grasa
- F. Músculo Pectoral Mayor
- G. Pared torácica

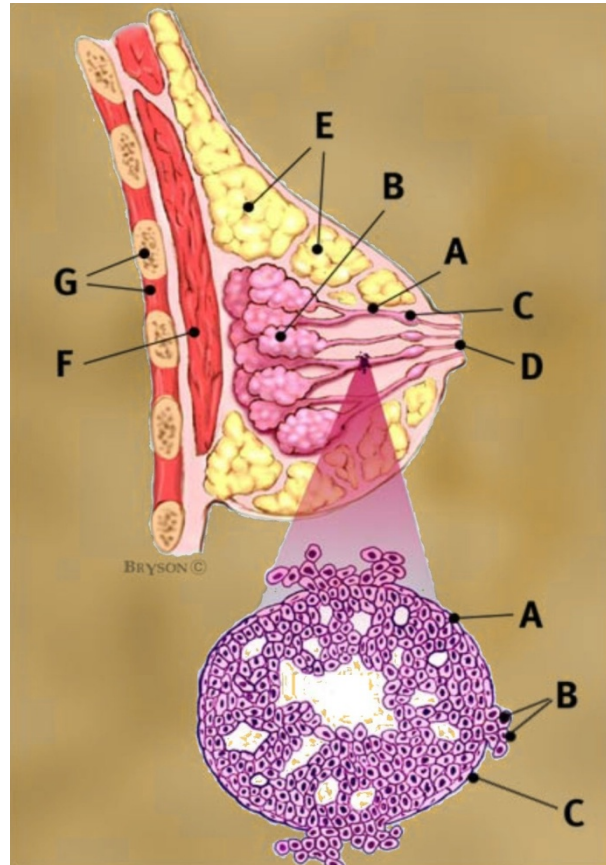
- AMPLIACIÓN**
- A. Células lobulares normales
 - B. Células cancerígenas

Carcinoma lobular in situ. Fuente: © 2008 BREASTCANCER.ORG

Cuando el crecimiento celular rebasa la membrana basal se denominan carcinomas invasivos. Todos los carcinomas invasivos derivan de la transformación neoplásica del epitelio de la unidad terminal ductal-lobular de la mama. El más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (40-70%, Figura 3), de gran variabilidad histológica y que macroscópicamente puede mostrarse tanto como tumores estrellados

mal delimitados y duros (carcinoma escirro) como tumores redondeados, bien delimitados y blandos. Son frecuentes las metástasis ganglionares.

Figura 3



- A. Conductos
- B. Lóbulos
- C. Zona dilatada ductal para almacenar leche
- D. Pezón
- E. Grasa
- F. Músculo Pectoral Mayor
- G. Pared torácica

AMPLIACIÓN

- A. Células lobulares normales
- B. Células lobulares cancerígenas
- C. Membrana basal

Carcinoma ductal infiltrante. Fuente: © 2008 BREASTCANCER.ORG

Otras variedades de carcinomas infiltrantes incluyen el carcinoma lobulillar infiltrante que supone el 5-15% de los carcinomas invasivos, con ligero aumento de incidencia en los últimos años y con los mayores índices de multicentricidad y bilateralidad; subtipos mixtos del carcinoma ductal y lobulillar (siendo el más importante el carcinoma túbulo-lobulillar) y el carcinoma tubular, de patrón de crecimiento en estructuras tubulares bien diferenciadas y buen pronóstico incluso con metástasis ganglionares, que son además poco frecuentes. Estos últimos son

tumores habitualmente menores de 2 cm y comúnmente asociados a carcinoma in situ de bajo grado, hiperplasia epitelial atípica o neoplasia lobulillar^{3,4}.

Menos frecuentes son el carcinoma cribiforme (0,8-3,5%), el carcinoma mucoso o coloide observado en mujeres de edad avanzada con larga evolución sintomática y el carcinoma medular, tradicionalmente considerado de buen pronóstico al afectarse ganglionarmente menos del 10%.

1. 2. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA.

El comportamiento clínico del cáncer de mama invasivo se caracteriza por una historia natural muy prolongada y heterogénea entre pacientes. Como ocurre en otras localizaciones, parece comportarse siguiendo al menos dos patrones diferentes. En ocasiones prolifera lentamente sin invadir ni infiltrar, ocupando y ensanchando la luz de los ductos, como un nódulo prominente que desplaza estructuras vecinas y puede alcanzar gran tamaño sin dejar de ser un cáncer *'in situ'*. Estos cánceres con frecuencia se convierten en infiltrantes después de que gran parte de su historia haya transcurrido como tumores *'in situ'*.

En otras ocasiones el cáncer infiltra los tejidos vecinos rompiendo la membrana basal y se comporta como invasivo muy precozmente, cuando todavía es microscópico y no es posible identificarlo por ningún procedimiento diagnóstico, excepto por biopsia.

La diferencia entre estos dos tipos es importante, porque el diagnóstico precoz garantiza la curabilidad de la casi totalidad del primer tipo de cánceres, pero de un número limitado de los segundos. Así este tumor, podrá comportarse de manera muy agresiva con una mortalidad anual del 25% (similar a la de pacientes no tratadas) y en otros casos ser mucho más benigno con una supervivencia prolongada incluso después de 10 años y una mortalidad anual 10 veces inferior (2,5%)^{4,5}. Probablemente la explicación más adecuada a estas variaciones sea que el carcinoma de mama es una enfermedad heterogénea con un cambio en su agresividad biológica.

Tres aspectos del comportamiento biológico del cáncer invasivo de mama van a influir decisivamente en la historia natural de la enfermedad: la velocidad de crecimiento del tumor, las vías de diseminación local y las vías de diseminación a distancia.

La diferente velocidad de crecimiento definirá el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico (T). No hay ningún modelo teórico que se ajuste exactamente a lo observado clínicamente, ni el más simple de crecimiento exponencial, ni los más complejos que contemplan la fracción de crecimiento celular y el factor de pérdida celular, o el modelo genético de acumulación de alteraciones genéticas que teóricamente incrementan la agresividad biológica de un tumor en concreto.

Cuando un tumor mamario crece lo suficiente da signos o síntomas que permiten sospechar su presencia. Este síntoma-guía clásicamente es la detección de una tumoración que generalmente es indolora, circunscrita

o en forma de una induración mal definida que a veces puede provocar retracción de la piel o del pezón o causar secreción sanguinolenta por éste. Cuando esto ocurre puede confirmarse su presencia e iniciarse el tratamiento, lo que cambia la que sería la historia natural de ese tumor.

Pero si un cáncer mamario es dejado a su libre evolución, una posibilidad es que evolucione pausadamente con progresión predominantemente local, afectando en todos los planos a toda o casi toda la mama con ulceración superficial o fístula hacia planos más profundos; o que como tumor de naturaleza epitelial, se disemine vía linfática o hematógena. Esta segunda opción, responsable de las recidivas locales y metástasis a distancia, podría ocasionar que con un tumor primitivo aún demasiado pequeño para ser identificado, los primeros síntomas se deban a la presencia de las metástasis (axilares, hepáticas, pulmonares con derrame pleural, óseas con fracturas patológicas o neurológicas).

No obstante, lo habitual es que exista una relación del tamaño tumoral con la presencia de metástasis ganglionares y consecuentemente, con el impacto de estos factores en la historia natural⁴. Menos de un 5% de los tumores microinvasivos presentarán metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico mientras que el porcentaje se eleva al 45-50% en tumores con un diámetro \geq a 3 cm.

1. 3. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA.

1. 3. 1. Incidencia.

1. 3. 2. Mortalidad.

1. 3. 3. Supervivencia.

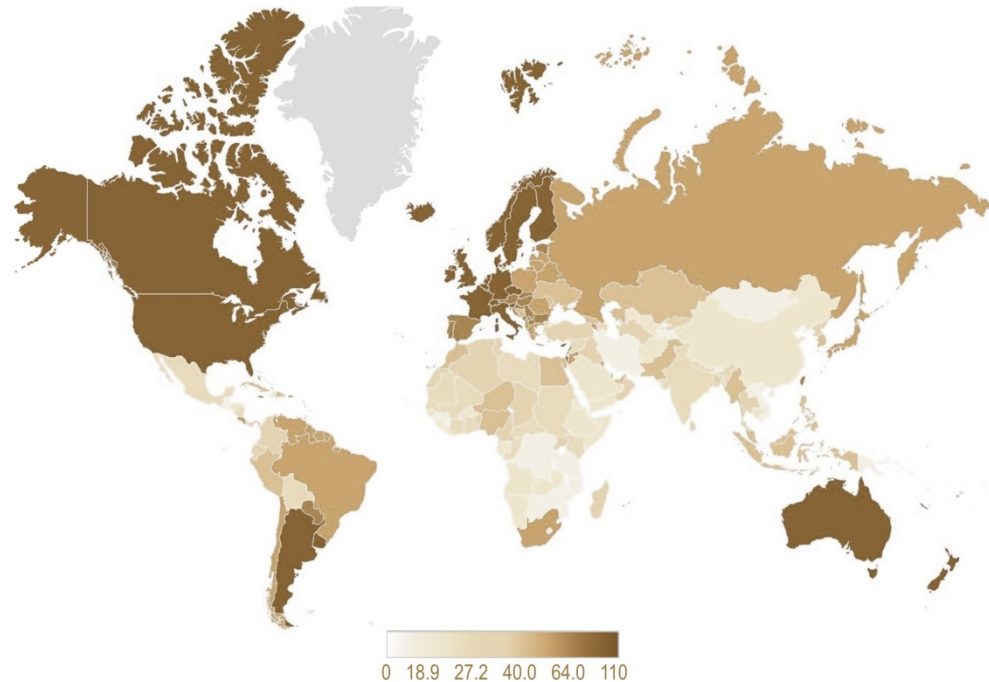
1. 3. 1. INCIDENCIA.

Según datos de la OMS y las predicciones realizadas por la International Agency for Research of Cancer (IARC), el cáncer de mama representó en el año 2008 el 22,9% del total de cánceres diagnosticados en mujeres a nivel mundial, cobrándose 458.367 muertes. Esta predicción disminuía la tasa de incidencia en 39,0 casos por 100.000 habitantes y excedía en 47.367 muertes la realizada para el año 2002⁶.

Históricamente, a nivel mundial el cáncer de mama ha presentado diferencias importantes de incidencia y mortalidad entre los diferentes países. Los de mayor incidencia han sido los países occidentales y entre ellos, especialmente, Inglaterra, Noruega, Suecia, Dinamarca, Holanda, Estados Unidos y Canadá. Las incidencias más bajas se concentran en los países asiáticos (China, Singapur), países del Caribe, América Central y del Sur (Méjico, Costa Rica, Chile) y ciertas regiones africanas y de Arabia Saudí. Estas diferencias geográficas se han atribuido en general, a factores relacionados con los estilos de vida y los hábitos individuales. Sin embargo, puede apreciarse que las cifras de incidencia y mortalidad por esta enfermedad también parecen ir paralelas al grado de desarrollo socioeconómico del país⁷ (figura 4).

En los países occidentales, el cáncer de mama llega a suponer el tumor más frecuente en mujeres, habiéndose estimado la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años en la Unión Europea en el 8% y la probabilidad de morir por este tumor en un 2%^{8,9}.

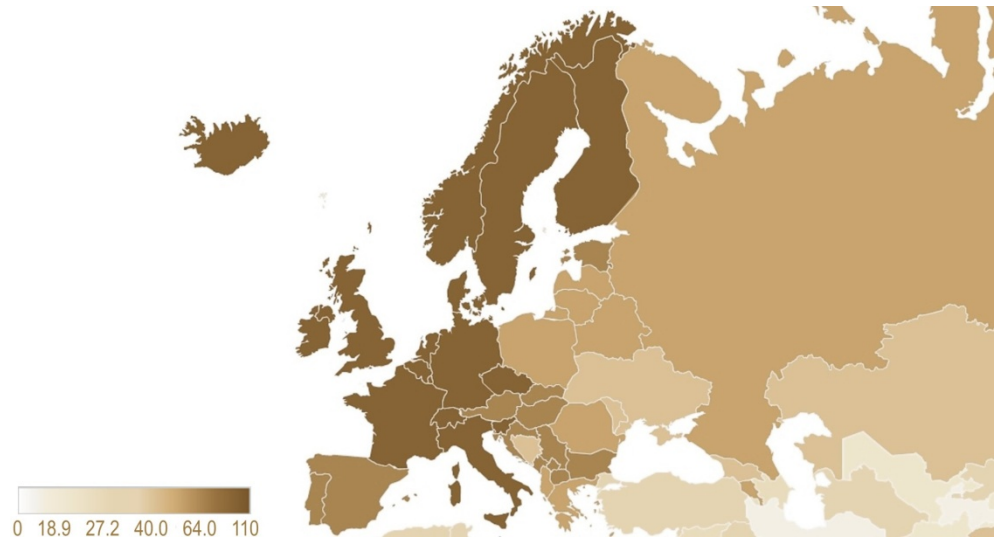
Figura 4



Tasa de incidencia mundial del cáncer de mama estandarizada por edad por cada 100.000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN 2008⁶.

Hasta ahora, su incidencia en Europa se describía con un patrón geográfico norte-sur, más elevada en los países del norte y que disminuía hacia el sur del continente¹⁰. Estas diferencias también fueron observadas en España e Italia donde la incidencia en las regiones del sur era menor¹¹. No obstante, los últimos datos publicados por GLOBOCAN en el año 2008 parecen sustituir ese gradiente norte-sur por una distribución oeste-este, con mayor incidencia en Francia y Reino Unido y menor en los países de Europa del Este, dejando a España en una situación intermedia (menos de 70 casos por 100.000 habitantes) (figura 5).

Figura 5



Tasa de incidencia europea del cáncer de mama estandarizada por edad por cada 100.000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN 2008⁶.

En cuanto a su evolución, la incidencia del cáncer de mama se ha ido incrementando desde los años 90 en los países occidentales. Este aumento ha coincidido con la generalización del uso de la mamografía y por ello se atribuyó, al menos parcialmente, al incremento de diagnósticos por detección precoz. Este “sobrediagnóstico” a corto plazo, podría haber elevado la incidencia aproximadamente en un 16%¹².

No obstante, ya se había detectado un ligero incremento de casos nuevos antes de la introducción de los Programas de Detección Precoz. Por ello, la literatura médica sugiere con mayor fortaleza la influencia de los cambios que se han producido en algunos de los factores de riesgo en las últimas décadas; demográficos y de modernización que conllevan a que la edad de la menarquia, la edad al tener el primer hijo, el número de hijos y la proporción de nulíparas hayan ido en aumento y

con ello, su efecto negativo en un incremento del número de casos^{13,14}. Esta tendencia al alza se mantuvo hasta el año 2002, aunque este último año con menor tasa de crecimiento. Desde ese momento, existe una ligera disminución de dicha incidencia en mujeres menores de 50 años¹⁵.

Del mismo modo que se ha comentado, España también sufrió un aumento considerable en la incidencia del cáncer de mama, más marcado en las décadas de los 70 a los 90. En 1998, la tasa de incidencia española ajustada por edad era de 67 por 100.000 habitantes, la menor de la Unión Europea. En el año 2006, aunque continuaba siendo una de las más bajas del continente, se publicó aumentada a 94 por 100.000^{8,16}. La situación existente en el 2008, aun situando a España en una posición relativa más desaventajada, volvía a situarnos en una tasa de 66 por 100.000 habitantes⁶ y en un riesgo de que una de cada 20 mujeres españolas desarrolle un cáncer de mama antes de los 75 años⁸.

Las tasas de incidencia por comunidades españolas y ajustadas a la población europea, según los datos aportados por los registros de cáncer localizados en algunas provincias y comunidades autónomas (CCAA), oscilaron en el periodo 1994-1997 entre los 47,3 casos por 100.000 mujeres de Cuenca y los 62,5 casos por 100.00 mujeres de Girona¹⁰. En el siguiente periodo 1998-2002 y últimos datos sobre registros publicados por la IARC, las tasas ajustadas inferior y superior coincidieron en las mismas provincias, presentando Cuenca una tasa de 45,2 por 100.000 mujeres y Girona de 66,5 por 100.000 mujeres, seguida de Navarra, Tarragona, País Vasco y Canarias¹⁷.

El estudio realizado por Pollán y cols. con los datos publicados hasta el año 2002, mostró que, aunque seguían existiendo diferencias geográficas en la incidencia entre los registros españoles, éstas parecen haber disminuido con el tiempo¹⁸. El mismo trabajo resaltaba que a pesar de que la incidencia de cáncer de mama había ido en aumento en nuestro país, se detectaba un cambio de tendencia significativo en el año 2000, en el que las tasas parecían estabilizarse. Esta predicción parece confirmarse con los últimos datos españoles emitidos por la IARC y GLOBOCAN en el 2008⁶.

En el periodo 2000-2004, el Registro de la provincia de Granada obtuvo un riesgo relativo ajustado por edad en relación al total de registros españoles de 0,91 (IC 95% de 0,86 a 0,95) con una tasa de incidencia de cáncer invasivo de mama de 75,8 por 100000 habitantes¹⁹. Hoy en día, gracias a la iniciativa más reciente de aumentar el número de registros poblacionales de cáncer, se ha puesto en marcha registros en Castilla y León (2005), Andalucía (2007) y Galicia (2008), funcionando desde el 2007 el registro poblacional de cáncer de Cádiz.

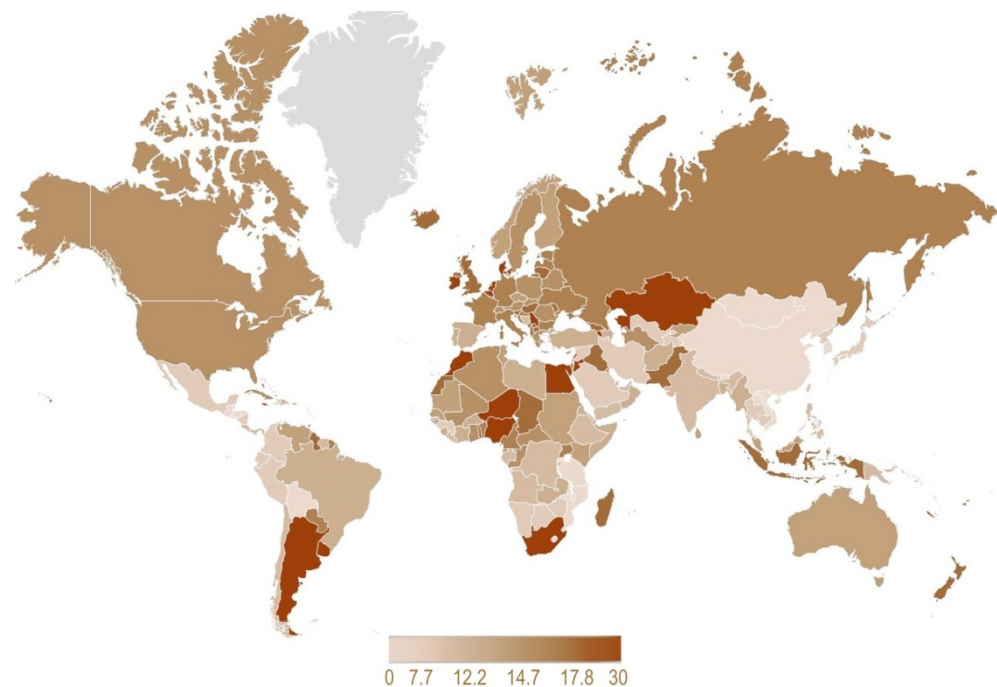
No obstante, gran parte de los estudios realizados sobre el cáncer de mama y que se comentarán en este trabajo, se han llevado a cabo en Estados Unidos; que tras un incremento anual del 0,5% en su incidencia desde 1990 al 2003, invirtió su tendencia en el 2004 con un descenso significativo del 6,7%²⁰.

1. 3. 2. MORTALIDAD.

En el año 2004, en EEUU el 15% de las muertes en mujeres fue por cáncer de mama²⁰. En la Unión Europea mueren cada año unas 132.000 mujeres por este tumor, lo que supone un 16,7% del total de muertes por cáncer en las mujeres¹².

En relación al conjunto total de países europeos, en el año 2006 España ocupaba la 11ª posición, justo por debajo de la mediana de los países de la UE27¹², con la muerte anual de casi 6000 mujeres⁸. Según el Centro Nacional de Epidemiología (CNE), en el año 2007 la tasa de mortalidad por cáncer de mama ajustada a población europea fue de 18,49 por 100.000, representando el 3,25% de las defunciones femeninas²¹ (figura 6).

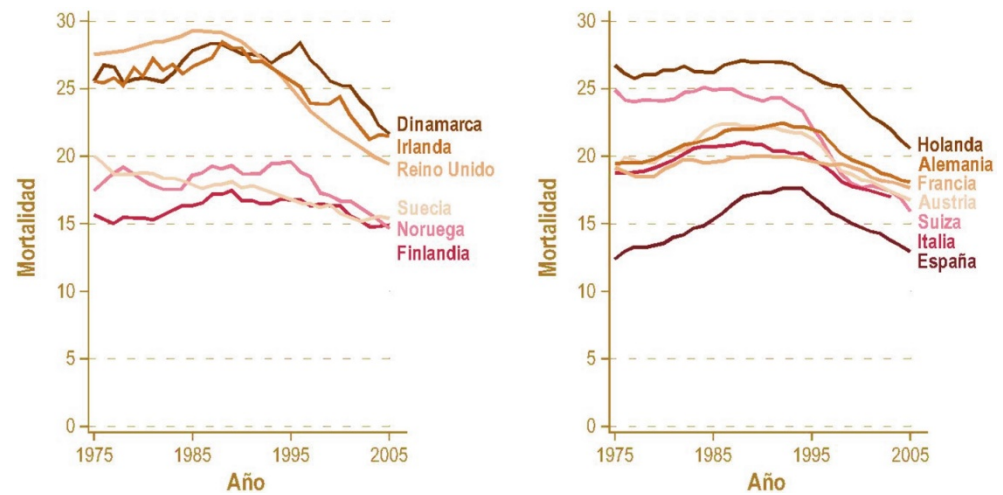
Figura 6



Tasa de mortalidad mundial del cáncer de mama estandarizada por edad por cada 100.000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN 2008⁶.

A pesar de estos valores, en su evolución se traduce un descenso en la mortalidad por cáncer de mama en la mayoría de los países desarrollados^{16,22,23} y a nivel internacional, las grandes diferencias observadas hace medio siglo tienden a desaparecer, proporcionando un patrón de mortalidad mucho más homogéneo⁸ (excepto para países asiáticos). En España, la tasa de mortalidad comenzó a disminuir en el año 1992 a un ritmo anual del 2,3%. Con datos suavizados, la última tendencia observada para los años 2000-2005 muestra a España como el país con la mortalidad más baja de la Unión Europea²⁴ (figura 7).

Figura 7



Tendencia de las tasas de mortalidad del cáncer de mama estandarizada por edad por cada 100.000 habitantes en países europeos. Fuente: GLOBOCAN 2008 (datos WHO)²⁴.

Según el CNE⁸, en su publicación “La situación del cáncer en España. 1975-2006”, este descenso de mortalidad puede observarse en todos los grupos de edad, aunque en el grupo de menores de 45 años se detecta antes y es superior en magnitud. Sin duda, un factor determinante en esta mejora han sido los nuevos tratamientos adyuvantes tras la cirugía en tumores primarios. Un descenso similar

aparece en mujeres entre 45-64 años, que además, se habrían beneficiado de la detección temprana de estos tumores. Las mujeres mayores de 65 años son las que presentan el menor descenso, lo que podría estar reflejando ya no una menor reducción de mortalidad en este grupo, sino una mayor supervivencia de los grupos de edad más jóvenes.

Este patrón de disminución afecta a todas las CCAA, aunque el inicio del descenso se produce en diferente momento. El descenso de la mortalidad más acusado hasta el año 2005 fue en Navarra (siendo de un 8% anual a partir de 1995), primera Comunidad Autónoma que implantó un programa de diagnóstico precoz en 1990⁸. En el año 2006, el descenso mayor lo presentó Baleares, seguido de la Rioja, País Vasco y Canarias (tabla 1).

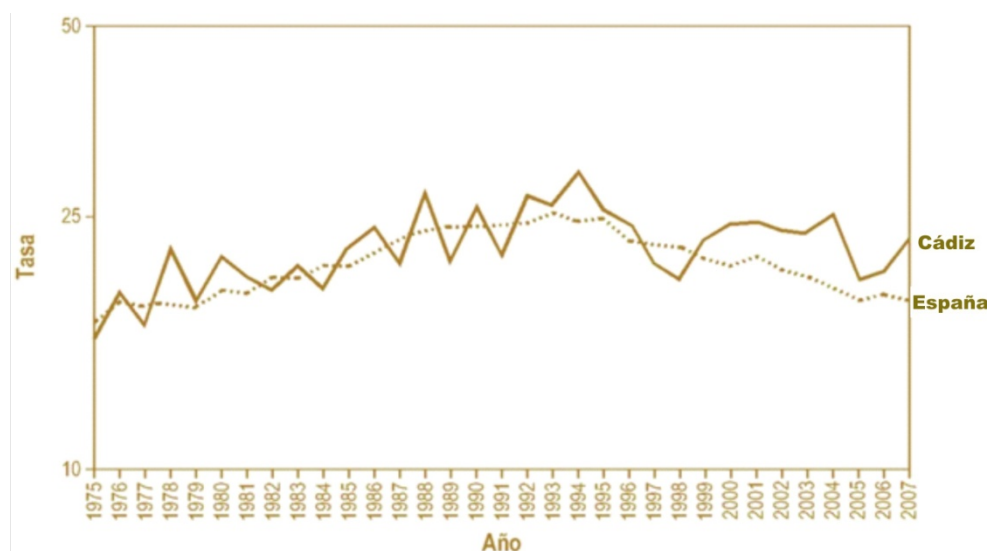
Tabla 1

Comunidad	Incremento %	IC 95%
Andalucía	-0,89	-1,59 a -0,18
Aragón	-0,76	-2,21 a 0,72
Asturias	-0,65	-2,20 a 0,93
Baleares	-3,41	-5,27 a -1,51
Canarias	-3,04	-4,49 a -1,58
Cantabria	-1,85	-4,30 a 0,67
Castilla-La Mancha	-2,01	-3,40 a -0,60
Castilla-León	-1,10	-2,18 a -0,02
Cataluña	-2,40	-3,07 a -1,73
Valencia	-1,46	-2,33 a -0,59
Extremadura	-1,63	-3,36 a 0,14
Galicia	-1,15	-2,22 a -0,07
Madrid	-2,64	-3,42 a -1,86
Murcia	-2,02	-3,74 a -0,26
Navarra	-2,68	-5,05 a -0,24
País Vasco	-3,14	-4,33 a -1,93
La Rioja	-6,71	-6,71 a -1,93

Tasas de mortalidad ajustadas (población europea) de cáncer de mama en las CCAA: porcentaje de cambio anual, periodo 1997-2006. Fuente: Cabanes Domenech y cols. CNE⁸.

Actualmente en España no existe un patrón geográfico claro, destacando solamente la provincia de Gran Canaria que aunque descendiendo, figura aún como área de mayor mortalidad⁸. Andalucía se encuentra a la cola de las CCAA en este descenso, sólo más aventajada que Aragón y Asturias, con una tasa de mortalidad de 20,48 para el quinquenio 2002-2006, cuando en España era de 19,24⁸; y una tasa prevista en ascenso para el año 2010-2014 (21,55/100.000 según el II Plan Integral de Oncología de Andalucía)²⁵. En la figura 8 se muestra la evolución de la tasa de mortalidad en la provincia de Cádiz, desde hace años más elevada que la media española y en el año 2007, ocupando la sexta posición más desaventajada con una tasa de 22,99 frente a la media nacional de 18,49/10000²¹.

Figura 8



Tasa de mortalidad por cáncer de mama ajustada a la población europea en Cádiz y España.

Fuente: Mortalidad por cáncer y otras causas. CNE²¹.

1. 3. 3. SUPERVIVENCIA.

La supervivencia de los pacientes con cáncer, medida como proporción de casos que logran sobrevivir un tiempo preestablecido (uno, tres, cinco años, por ejemplo) es el indicador más importante de la eficacia del sistema asistencial en la lucha contra el cáncer. Este indicador refleja en qué medida, los casos son diagnosticados en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos.

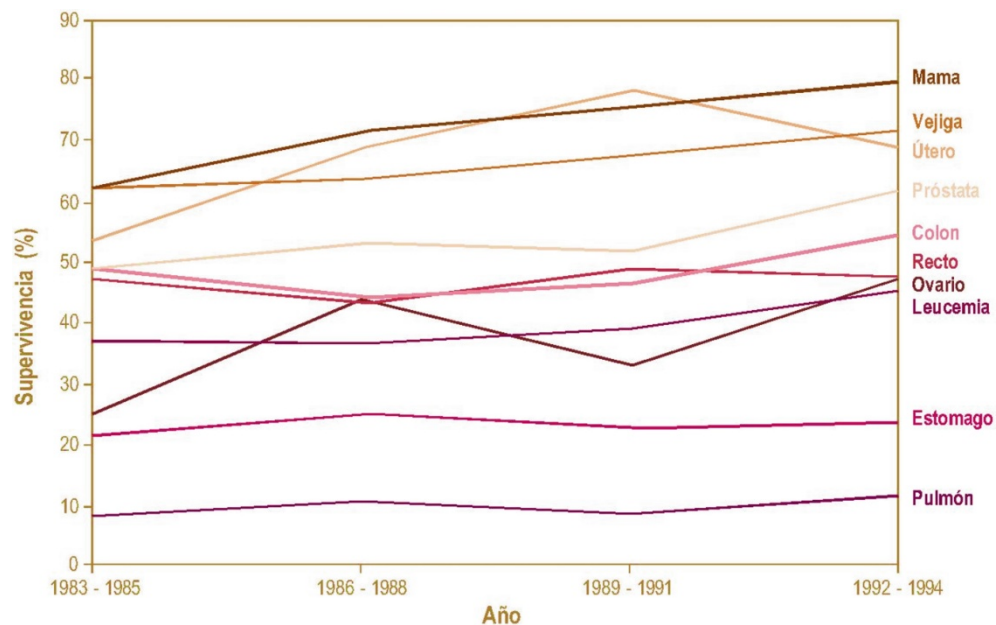
Los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un pronóstico del cáncer de mama relativamente bueno, con un incremento de la supervivencia del cáncer de mama por encima del 80% a los cinco años del diagnóstico⁸.

El proyecto EUROCORE, por usar registros poblacionales, supone la fuente más homogénea y sistematizada de la información existente en datos de supervivencia europea. Su metodología permite la interpretación de resultados y la comparación entre países o periodos de tiempo, utilizando la supervivencia relativa (supervivencia observada/supervivencia esperada según mortalidad general de la población), eliminando el posible efecto de una mortalidad no relacionada directamente con el tumor²⁶. De esta forma, es posible comparar los resultados del estudio EUROCORE-3 (1990-1994) y EUROCORE-4 (1995-1999)^{7,27}.

El estudio EUROCORE-3 reflejaba que el pronóstico a los 5 años del cáncer de mama diagnosticado entre 1990 y 1994, era mejor que para

otras localizaciones tumorales, con variaciones importantes entre las diferentes regiones europeas (figura 9).

Figura 9



Evolución de la supervivencia europea a los 5 años tras el diagnóstico de cáncer en algunas localizaciones. Fuente: Proyecto EUROCORE-3⁷.

Años después, los datos publicados en el EUROCORE-4 mostraron que la supervivencia relativa media europea por este tumor a los 5 años se había incrementado del 77% referido por el EUROCORE-3 al 79% para los cánceres diagnosticados entre 1995-1999 (tabla 2). Este aumento de la supervivencia en el cáncer de mama se ha ido produciendo en todos los países europeos desde 1990, con un incremento máximo del 20% en Polonia. Esta mejoría también se describe significativa para España.

Tabla 2

Tumor	España				Europa			
	1990-94	1995-99	Diferencia		1990-94	1995-99	Diferencia	
Colorrectal	50.5	52.50	2.0	↑	49.3	53.50	4.2	↑
Pulmón	11.4	10.80	-0.6	↓	9.2	10.20	1.0	↑
Melanoma	81.4	83.70	2.3	↑	85.4	85.40	2.8	↑
Mama	76.2	80.80	4.6	↑	75.4	79.50	4.2	↑
Ovario	35.8	36.50	0.6	↑	32	34.20	2.2	↑
Próstata	57.2	74.70	17.5	↑	61.4	73.90	12.5	↑
Testículo	89.3	96.00	6.7	↑	94.6	95.50	0.9	↑
Hodgkin	72.5	81.80	9.3	↑	75.6	80.10	4.5	↑

Cambio de supervivencia relativa a los 5 años para los 8 tipos de cáncer más comunes en España y Europa en adultos diagnosticados entre 1990-1999. Fuente: Sant M, proyecto EUROCORE-3 y EUROCORE-4^{7,27}.

El resultado más alentador del proyecto EUROCORE-4, no obstante, es la disminución de las diferencias que existían en supervivencia entre los países de la Unión Europea. Aunque menos marcada, aún se distingue una supervivencia más elevada por este tumor (por encima del 82%) en los países del norte de Europa, Francia, Italia y Suiza (Europa central); mientras Malta (75,90%), Polonia, Eslovaquia, Eslovenia y Chequia (69,30%) presentan las supervivencias más bajas. En el Reino Unido la supervivencia es ligeramente inferior a la media (77,60%), aunque su aumento también ha sido notorio²⁸.

España se sitúa por encima de la media de los países europeos (79,50%) con una supervivencia del 80,8%, aunque se describe más de un 8% de diferencia entre los registros que reportan la mejor supervivencia (Mallorca) y la peor (Granada)²⁹.

Se postula que los Programas de Detección Precoz han contribuido a mejorar esta supervivencia al detectar tumores más pequeños y menos agresivos, que deriva por tanto en una reducción de la mortalidad a los 5 y 8 años. De igual forma, los avances en la detección de tumores en estadios tempranos y la efectividad de los tratamientos podrían explicar en parte la mejora de la supervivencia previa a los programas de detección precoz³⁰.

1. 4. FACTORES DE RIESGO.

1. 4. 1. Edad en el momento del diagnóstico.

1. 4. 2. Niveles hormonales en la vida de la mujer.

1. 4. 3. Historia familiar de cáncer de mama.

1. 4. 4. Enfermedades benignas de la mama.

1. 4. 5. Densidad mamaria.

1. 4. 6. Radiaciones.

1. 4. 7. Estilos de vida.

1. 4. 8. Nivel socioeconómico.

1. 4. 9. Ocupación.

Los estudios epidemiológicos han aportado gran información sobre los posibles factores de riesgo del cáncer de mama. Entre ellos, figuran como factores principales aquéllos relacionados con los niveles hormonales a lo largo de la vida de la mujer: la edad en el momento del diagnóstico, la edad de la menarquia, edad de la menopausia y su historia reproductiva³¹. También se ha descrito su asociación con la historia familiar y personal de cáncer de mama o con la exposición a carcinógenos específicos.

Tabla 3

Factor	Riesgo relativo
<ul style="list-style-type: none"> • Edad >65 años • BRCA1 y/o BRCA2 • Dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama • Historia personal de cáncer de mama • Densidad mamaria postmenopáusica 	RR > 4,0
<ul style="list-style-type: none"> • Un familiar de primer grado con cáncer de mama • Hiperplasia atípica confirmada por biopsia • Radiación de alta dosis en tórax 	RR 2,1-4,0
<ul style="list-style-type: none"> • Historia reproductiva de la mujer <ul style="list-style-type: none"> ◦ Edad al primer embarazo a término >30 años ◦ Menarquia temprana, <12 años ◦ Menopausia tardía, >55 años ◦ Embarazos no llevados a término ◦ Lactancia artificial 	RR 1,1-2,0
<ul style="list-style-type: none"> • Niveles circulantes hormonales <ul style="list-style-type: none"> ◦ Anticoncepción hormonal oral (ACO) reciente ◦ Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) reciente y prolongada ◦ Obesidad postmenopáusica 	
<ul style="list-style-type: none"> • Otros factores <ul style="list-style-type: none"> ◦ Historia personal de cáncer de endometrio, ovario o colon ◦ Consumo de alcohol ◦ Nivel socioeconómico elevado 	

Riesgo relativo de los factores de riesgo del cáncer de mama.

1. 4. 1. EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

El riesgo de cáncer de mama se incrementa con la edad, duplicándose prácticamente cada 10 años hasta llegar a la edad de la menopausia; periodo a partir del cual este riesgo disminuye de un modo importante. Por ejemplo, para los años 2002-2006, se documentó una edad media en el momento del diagnóstico de 61 años, produciéndose el mayor porcentaje de tumores en la franja de edad de los 55 a 64 años, lo que supone el 23,7% de cánceres diagnosticados³².

No obstante, aunque la incidencia es mayor en las mujeres ≥ 50 años (375/100.000 mujeres), aproximadamente el 23% es diagnosticado en mujeres menores de esta edad, ya que las menores de 50 años representan el 73% de la población femenina¹⁵. Asimismo, se describe un incremento en el diagnóstico de mujeres cada vez más jóvenes en los países occidentales.

1. 4. 2. NIVELES HORMONALES EN LA VIDA DE LA MUJER.

1. 4. 2. 1. Edad de la menarquía y menopausia.

1. 4. 2. 2. Historia reproductiva y edad de la primera maternidad.

1. 4. 2. 3. Lactancia.

1. 4. 2. 4. Uso de anticoncepción hormonal oral.

1. 4. 2. 5. Terapia hormonal sustitutiva (THS).

El cáncer de mama muestra una gran influencia hormonal. Muchos de los factores de riesgo establecidos, como ocurre con la obesidad en mujeres posmenopáusicas, suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes⁸.

La primera evidencia científica que relacionaba el cáncer con los niveles hormonales fue obtenida por el cirujano escocés George Betson en 1898, cuando observó que la ooforectomía realizada a una mujer joven con cáncer de mama avanzado detuvo la progresión tumoral. Aunque a

partir de ello Betson refirió que existía una dependencia ovárica en el cáncer de mama; el término hormona no fue utilizado hasta 1921 por Bayliss y Starling para la Secretina, y el término estrógeno no sería introducido hasta 1935.

Actualmente se conoce la relación del cáncer de mama con determinadas hormonas endógenas; describiéndose un mayor riesgo para una excesiva producción de estrógenos, una disminución en la producción adrenal de andrógenos (que en mujeres premenopáusicas implicarían una sobreestimulación similar a la de los altos niveles de estrógenos), el aumento en la producción de testosterona por disfunción ovárica y para un aumento de la 16-alfa hidroxilación del estradiol. La evidencia encontrada sobre el riesgo que supone también la prolactina en el desarrollo de esta enfermedad, explicaría porqué la gestación temprana ejercería un efecto protector disminuyendo el riesgo de las mujeres que hayan tenido hijos, al mantenerse niveles bajos de esta hormona durante un largo periodo de tiempo⁴.

1. 4. 2. 1. Edad de la menarquía y menopausia.

Uno de los primeros factores de riesgo en aparecer en la vida de la mujer es su edad de la menarquía. Cuanta más edad tenga una mujer en el momento de su primera menstruación, menor riesgo tendrá de desarrollar un cáncer de mama. Por cada año que se retarde la edad de la menarquía, el riesgo disminuirá alrededor del 5%. La menarquía tardía se ha llegado a describir como un factor protector de hasta el 50% en los diagnósticos de mujeres menores de 40 años.

Otras características del ciclo menstrual, como la duración del mismo y la periodicidad no se han asociado con el riesgo de este tumor de forma consistente³³.

La mayor exposición a estrógenos y progesterona en la mujer, con un número elevado de ciclos menstruales a lo largo de su vida, también se ha traducido en un aumento del riesgo. Las mujeres con menopausia natural después de los 55 años tendrán el doble de probabilidad de desarrollar un cáncer de mama que aquellas que la presenten antes de los 45, mientras que se describe una reducción del riesgo del 40% para mujeres ooforectomizadas antes de los 50 años³³.

1. 4. 2. 2. Historia reproductiva y edad de la primera maternidad.

Tener hijos parece provocar un efecto contrapuesto a corto y a largo plazo en el desarrollo de este tumor. Mientras que se describe un incremento del riesgo en el periodo inmediatamente posterior al parto, por la proliferación de células que preparan la mama para la lactancia y por la mayor aparición de cánceres subclínicos, este exceso disminuye con el tiempo para conferir un efecto protector durante el resto de la vida de la mujer que ha gestado. Comparadas con las mujeres nulíparas, las mujeres que han llevado a término al menos un embarazo tienen una reducción del riesgo del cáncer de mama del 25%³⁴.

Tener el primer hijo a una edad tardía también supone un aumento de la incidencia; en las madres primerizas después de los 30 años se ha descrito el doble de probabilidad de padecer esta enfermedad que en las que lo son antes de los 18³⁴. El riesgo es más elevado aún entre las

primíparas de 35 y más años³⁵ y en las mujeres cuyo tiempo transcurrido entre la menarquia y la primera gestación a término es mayor o igual a 16 años; aunque en esto último, parecen existir diferencias según raza. De esta forma, el periodo transcurrido hasta el primer embarazo resultó un factor de riesgo en un estudio casos-contrates sólo en las mujeres blancas premenopáusicas, no sucediendo lo mismo en mujeres de etnia negra³⁶.

La protección que la maternidad puede ejercer sobre el desarrollo de la enfermedad, aumenta con el número de partos en mujeres jóvenes (existiendo hasta un 50% menos de riesgo en mujeres con 5 hijos respecto a las nulíparas³⁴) y con un menor intervalo entre los mismos. Esto se ha atribuido a que la mama tiene menos tiempo para acumular daños en el DNA antes de alcanzar su máxima diferenciación. No obstante, el efecto de la paridad es controvertido cuando se mide en portadoras de BRCA 1 y 2; pues mientras la multiparidad parece ser un factor de protección en mujeres portadoras de BRCA1, se describe como factor de riesgo en las portadoras de BRCA2³⁵.

Aunque el grado de evidencia sobre el papel que desempeñan los embarazos incompletos es menor, no parecen incrementar el riesgo de padecer un cáncer de mama³⁷.

1. 4. 2. 3. Lactancia.

El efecto de la lactancia sobre el cáncer de mama ha provocado grandes controversias. Se ha descrito una asociación con la duración de la misma, de forma que a mayor duración, menor riesgo. Una publicación sobre 50 estudios de unos 30 países describe una reducción global del 4% del riesgo de cáncer de mama si la lactancia materna se lleva a cabo durante un año³⁸. No obstante hay autores que, ajustando por paridad y edad en la primera maternidad, encuentran este beneficio sólo en mujeres premenopáusicas (RR de 0.78)³⁹.

1. 4. 2. 4. Uso de anticoncepción hormonal oral.

La contracepción hormonal oral se ha estudiado como posible factor de riesgo del cáncer de mama y algunos estudios apuntan a un aumento del 25% en su incidencia mientras se es usuaria de este método anticonceptivo, decayendo tras dejar de utilizarlo. Al cabo de los 10 años de su abandono, parece no observarse ya un aumento del riesgo³⁸.

Este riesgo, según estudios de casos y controles, no parece aumentar de forma consistente con el tiempo de uso o con la dosis de estrógenos. Tampoco se incrementa si su utilización ocurre a edades más jóvenes o en mujeres con historia familiar de cáncer de mama⁴⁰.

1. 4. 2. 5. Terapia hormonal sustitutiva (THS).

Son muchos los estudios observacionales⁴¹⁻⁴⁴ y los ensayos clínicos⁴⁵⁻⁴⁷ sobre los efectos de la utilización de la THS durante la menopausia en el

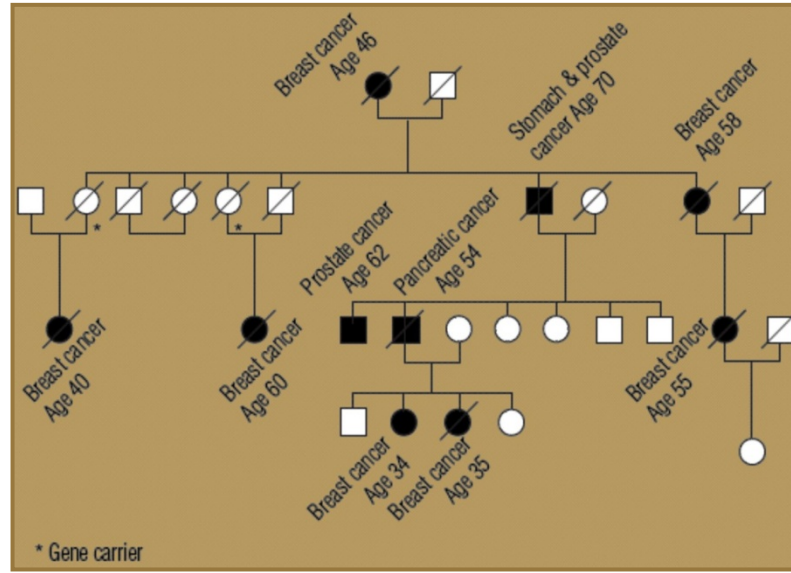
cáncer de mama. Los resultados son controvertidos. Mientras algunos encuentran una asociación entre la THS con estrógenos y un incremento hasta del 35% de este tumor tras 10 años de su uso³⁸, otros sólo observan un aumento del riesgo si se utiliza la THS combinada (estrógenos-progestágenos) pero no con estrógenos solos. Los estudios parecen coincidir en que la utilización de la THS combinada se relaciona con un mayor riesgo de padecer la enfermedad^{43,48}.

1. 4. 3. HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER DE MAMA.

La evidencia de una cierta predisposición genética al cáncer de mama procede de observaciones sobre “clusters” de cáncer que aparecían en familias y personas con síndromes determinados genéticamente⁴⁹. Posteriormente, estudios poblacionales han estimado que sólo una minoría de los casos de mujeres occidentales presenta esta predisposición (entre el 5 y 10%)^{50,51}.

Esta susceptibilidad tiene un carácter hereditario autosómico dominante con penetración limitada, transmitiéndolo ambos sexos aun sin que este miembro familiar haya desarrollado el cáncer (figura 10)³². Aunque no se conoce cuántos genes pueden intervenir, se han identificado 5 mutaciones que predisponen a este tumor en los genes BRCA1, BRCA2, P53, PTEN y ATM. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son de especial relevancia por su elevada penetrancia de susceptibilidad y exponer a un alto riesgo de cáncer familiar de mama y de ovario^{50,51}.

Figura 10



Ejemplo de árbol genealógico con cáncer de mama familiar. Fuente: McPherson y cols³².

El riesgo familiar depende del grado de parentesco con la paciente, llegando a duplicarse en los familiares de primer grado⁵². En base a la cercanía familiar y características del tumor, los siguientes criterios identifican a las mujeres que tendrán riesgo elevado de cáncer familiar (tres o más veces superior)³²:

Tabla 4

Mujer con
◦ Familiar de primer grado* con cáncer de mama bilateral o cáncer de mama Y ovario.
◦ Familiar de primer grado con cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años o pariente masculino de primer grado diagnosticado de este cáncer a cualquier edad.
◦ Dos familiares de primer o segundo grado** con cáncer de mama diagnosticado antes de los 60 años o con cáncer de ovario a cualquier edad en la misma línea familiar.
◦ Tres familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama Y ovario en la misma línea familiar.
◦ Familias con cuatro o más miembros afectados con cáncer de mama U ovario durante tres generaciones existiendo un pariente afectado vivo***.
* Pariente de primer grado: madre, hermana o hija.
** Pariente de segundo grado: abuela, nieta, tía o sobrina.
*** Criterio que podría justificar test genético para identificar mujeres en muy alto riesgo.

Criterios que identifican mujeres con riesgo sustancialmente elevado de cáncer de mama ³².

1. 4. 4. ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA.

El tipo de enfermedad benigna de mama parece tener relación con la probabilidad de desarrollar un cáncer posteriormente⁵³ y su identificación se ha incrementado gracias a la mamografía. Las enfermedades no proliferativas generalmente no se asocian con el cáncer de mama.

En cambio, las lesiones proliferativas sí suponen un aumento del riesgo, desde dos veces superior si no presentan atipia hasta cuatro o cinco veces superior si la presentan. Si además de la atipia, existe un familiar de primer grado afectado de cáncer de mama, el riesgo aumenta hasta nueve veces. Estos riesgos pueden mantenerse durante los 25 años siguientes al diagnóstico benigno de lesión proliferativa, localizándose el exceso de cáncer en los primeros 10 años en la misma mama de la enfermedad benigna, especialmente en casos de atipia⁵⁴.

Otros procesos benignos como los quistes palpables, fibroadenomas complejos, papilomas e hiperplasia epitelial moderada, representan un riesgo ligeramente más elevado (1.5-3 veces) con respecto a mujeres sin estos cambios, pero este aumento parece no ser clínicamente importante⁵⁵.

1. 4. 5. DENSIDAD MAMARIA.

La mayor densidad mamaria ha demostrado ser un factor de riesgo para el cáncer de mama y parece ser determinado genéticamente⁵⁶. Según el estudio del Breast Cancer Detection Demonstration Project, las mujeres con mayor proporción de tejido mamario de alta densidad mamográfica

tienen más probabilidad de tener un cáncer de mama que las mujeres con tejido radiolúcido⁵⁷.

1. 4. 6. RADIACIONES.

La radiación ionizante es un factor medioambiental primario asociado con el cáncer de mama. Los estudios epidemiológicos han mostrado un aumento del riesgo secundario a explosiones nucleares o a técnicas médicas de diagnóstico y tratamiento, especialmente si la exposición se produce antes de los 40 años o mientras la mama se está desarrollando^{4,14,53,54}, contribuyendo al aumento de la incidencia de esta enfermedad.

Cuando se irradia esta zona durante la infancia, como ocurre con las enfermedades del timo, se ha descrito un efecto dosis-respuesta en la presentación del cáncer de mama en años posteriores. La exposición a la radiación después de los 40 años conlleva un riesgo mínimo.

1. 4. 7. ESTILOS DE VIDA.

1. 4. 7. 1. Dieta.

1. 4. 7. 2. Ejercicio físico y obesidad.

1. 4. 7. 3. Ingesta alcohólica.

1. 4. 7. 4. Hábito tabáquico.

1. 4. 7. 1. Dieta.

En el estudio de las variaciones geográficas que presentan las tasas internacionales de incidencia del cáncer de mama, se ha sugerido que la dieta pueda ser un factor que influya en el riesgo de esta enfermedad. Aunque a veces se pone de manifiesto una correlación poblacional entre los alimentos y la incidencia, existe un acuerdo generalizado en que ninguno de los nutrientes estudiados puede aún relacionarse aislada e individualmente con el riesgo de padecer la enfermedad.

Aunque descriptivamente los países con dietas más ricas en grasas presentan tasas más elevadas de incidencia⁵⁹, estudios epidemiológicos agregados no parecen sustentar esta asociación; tampoco en mujeres posmenopáusicas donde suele realizarse la recomendación de limitar su consumo como medida preventiva⁶⁰.

Se ha encontrado mayor evidencia en el efecto protector de la ingesta de verduras⁶¹, también demostrado en mujeres premenopáusicas⁶² (aunque no llega a manifestarse en mujeres con dieta vegetariana⁶³).

El consumo de carne roja se ha asociado fuertemente con el cáncer de mama⁶⁴. Este aumento del riesgo se ha descrito en mujeres premenopáusicas con receptores de estrógenos y progesterona positivos, pero no cuando éstos eran negativos.

Hasta ahora, los resultados relacionados con la ingesta de otros productos alimentarios como la fibra, fruta, vitaminas y ácido fólico han sido inconsistentes.

1. 4. 7. 2. Ejercicio físico y obesidad.

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) ha estimado que el 25% del cáncer mundial es causa del sobrepeso o la obesidad y de un estilo de vida sedentario. En el cáncer de mama, la mortalidad presenta un claro gradiente de riesgo cuando el Índice de Masa Corporal (IMC) se eleva por encima de 25⁶⁵, debido a la producción de estrógenos en las mujeres obesas⁶⁶; aunque con un comportamiento diferente según su estado menopáusico. De esta forma, la mujer obesa

premenopáusica tiene un riesgo reducido de este cáncer que aumenta al doble después de la misma⁶⁷⁻⁶⁹.

Diversos autores han señalado la posibilidad de que los factores de riesgo para este cáncer actúen a edades tempranas, como un peso elevado al nacer y, en la adolescencia un desarrollo rápido de glándulas mamarias, estatura elevada y un IMC bajo. Tener un desarrollo lento y cierto sobrepeso hasta la menopausia, perdiéndolo llegada a ésta, sería el perfil de la mujer con menos riesgo de este tumor^{66,69}, quedando por clarificar qué papel juegan los factores de crecimiento en las células mamarias durante la madurez⁴.

Respecto a la realización de ejercicio físico, estudios de cohortes encuentran una reducción del riesgo del 10 al 70% en mujeres con vida activa y del 30 al 40% si se realiza ejercicio moderado o intenso 3 o 4 horas a la semana⁷⁰.

1. 4. 7. 3. Ingesta alcohólica.

La cantidad de alcohol ingerida se ha asociado linealmente con el riesgo de cáncer de mama^{71,72}; tras haber sido considerada mero confusor en una verdadera asociación a través de los hábitos dietéticos de la mujer⁷³.

En el seguimiento durante 10 años de una cohorte libre de enfermedad, el consumo elevado de alcohol (30 o más gr/día) en el último año se asoció con un incremento del 43% de la incidencia de este tumor. La ingesta moderada de 10 g/día aumentó un 10% este riesgo en mujeres con receptores hormonales positivos, más marcadamente, si eran postmenopáusicas y usuarias de THS⁷⁴.

Un metaanálisis reciente parece dejar claro su efecto como factor de riesgo en mujeres postmenopáusicas con THS y en mujeres con receptores estrogénicos positivos, quedando aún por aclarar el efecto dosis-respuesta según presencia/ausencia de receptores hormonales y subtipo de tumor⁷².

1. 4. 7. 4. Hábito tabáquico.

Los años de fumador y la menor edad de comienzo en este hábito aumentan significativamente el riesgo de cáncer de mama. Esta asociación no se modifica según el status menopáusico, consumo de alcohol, IMC, duración de la THS, edad de la menarquia, uso de contracepción hormonal oral, paridad, historia familiar de cáncer de mama y antecedentes personales de enfermedades benignas de la mama. En cambio, sí se ha descrito una relación dosis-respuesta en su incidencia según el tiempo transcurrido desde que se inicia el hábito hasta la primera gestación a término. Esto no ocurre con el tiempo que se es fumadora tras la gestación⁷⁵.

1. 4. 8. NIVEL SOCIOECONÓMICO.

El status socioeconómico elevado se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama. Esto se ha atribuido generalmente a cambios en el estilo de vida de la mujer y alteración de los factores de riesgo relacionados con los patrones reproductivos como son, la edad del primer embarazo a término y el uso de THS⁷⁶.

1. 4. 9. OCUPACIÓN.

La exposición a diferentes sustancias químicas y agentes físicos, como son las radiaciones durante el horario laboral, se han identificado como factores de riesgo para el cáncer de mama en mujeres con ocupaciones de secretaria, profesora, trabajadora sanitaria, farmacéutica, trabajadora de la industria química, trabajadora de telefonía y radio, peluqueras⁷⁷ y azafatas de vuelo⁷⁸.

No obstante, al estudiar la ocupación como factor de riesgo, es difícil separar la influencia que ejerce el nivel socioeconómico y estilo de vida de la mujer en el resultado de una mayor incidencia.

1. 5. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA.

- 1. 5.1. Afectación ganglionar.
- 1. 5.2. Tamaño tumoral.
- 1. 5.3. Diferenciación tumoral.
- 1. 5.4. Metástasis, recurrencias y cáncer secundario.
- 1. 5.5. Factores pronósticos agrupados.
- 1. 5.6 Otros marcadores tumorales.
- 1. 5.7. Edad en el momento del diagnóstico.
- 1. 5.8. Etnia / raza.
- 1. 5.9. Nivel socioeconómico.
- 1. 5.10. Conductas en salud.
- 1. 5.11. Retraso diagnóstico – terapéutico.

A pesar del aumento de la incidencia del cáncer de mama, en muchos de los países industrializados la mortalidad por este cáncer ha permanecido estable o incluso ha disminuido en los últimos 10-15 años^{7,13}. La introducción de los Programas de Detección Precoz y los avances terapéuticos han logrado un incremento importante de las supervivientes de esta enfermedad en las últimas décadas. Una superviviente a largo plazo, comúnmente se define como una persona que continúa viva a los 5 años del diagnóstico.

La supervivencia media relativa a los 5 y 10 años tras el diagnóstico del cáncer de mama se sitúa en el 88% y 77% respectivamente, ambas marcadamente superiores a la supervivencia a 5 años para el conjunto de todos los cánceres (64%)⁷⁹. En las mujeres españolas diagnosticadas

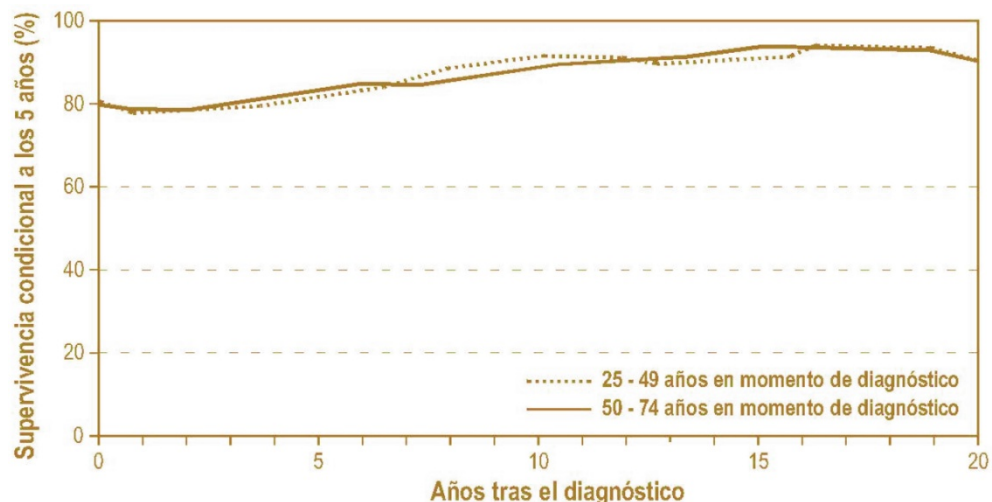
entre 1995-99 esta supervivencia relativa fue del 94% al año, 84% a los tres años y 77% a los cinco años⁷.

A diferencia de otros cánceres, en el cáncer de mama se ha descrito una supervivencia relativa condicional a la supervivencia existente a los 5 años, que permanece estable y próxima al 100% una vez pasada la década del diagnóstico. A los 10 años tras el diagnóstico, aparece un punto de inflexión donde la pendiente de la curva de supervivencia se aplana, hasta los 19 años tras éste, momento a partir del cual la supervivencia parece disminuir de nuevo (figura 11)^{80,82}. Esto podría ser consecuencia de recurrencias tardías y metástasis, cánceres secundarios o efectos secundarios tardíos del tratamiento⁸¹.

Se reconoce como factor pronóstico a cualquier parámetro conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante.

Como factor predictivo se entiende a cualquier valor asociado al grado de respuesta a un tratamiento específico: variables biológicas y factores predictivos de respuesta o resistencia a un determinado tratamiento sistémico, hormonal o por amplificación del gen HER2/neu⁴.

Figura 11



Análisis de supervivencia relativa condicional a los 5 años para mujeres con cáncer de mama diagnosticadas en 1985-2002 según edad. Fuente: Soerjomataram I y cols⁸².

1. 5. 1. AFECTACIÓN GANGLIONAR.

En los estadios precoces del cáncer de mama, el factor pronóstico más significativo es la presencia o ausencia de afectación ganglionar axilar⁴. Las pacientes con nódulos positivos tienen una mortalidad entre 4 y 8 veces mayor que aquéllas sin afectación ganglionar⁸², con una relación directa entre el número de ganglios afectados y el riesgo de recidiva o de diseminación metastásica y por consiguiente, de muerte. Se ha estimado que el pronóstico para las pacientes con 10 o más ganglios axilares afectados conlleva un 70% más muertes a los 10 años que en las que tengan de 1-3 ganglios afectados⁸³.

Gracias a la mejora conseguida en los procedimientos de estadiaje y aplicación de tratamientos sistémicos, la supervivencia de estas pacientes con nódulos positivos se ha incrementado en los últimos años.

1. 5. 2. TAMAÑO TUMORAL.

El tamaño tumoral es, tras la afectación ganglionar axilar, el indicador pronóstico más fuerte en la supervivencia del cáncer de mama incluso tras 20 años del diagnóstico⁸⁴.

Los tumores de mayor tamaño se han relacionado con más probabilidad de nódulos linfáticos positivos, interaccionando en su peor supervivencia⁸³. De forma independiente, la tasa de supervivencia a los 10 años en pacientes con nódulos negativos se ha descrito del 66% para tamaños tumorales de 2-5 cm en comparación al 79% cuando los tumores eran menores de 1 cm⁸⁵.

El tamaño tumoral se utiliza además, de forma rutinaria como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante, pues se asocia a la frecuencia de recidivas en años posteriores. Diferentes estudios han observado que las pacientes con tumores < 1cm y que no reciben ningún tratamiento adyuvante tras la cirugía, tienen un riesgo de recurrencia a los 20 años del 10-12%; aumentando por encima del 20% a los 30 años en los tumores >1-2 cm⁴.

1. 5. 3. DIFERENCIACIÓN TUMORAL (GRADO HISTOLÓGICO).

A pesar de que la validez de las graduaciones está sujeta a la reproducibilidad y subjetividad entre observadores, la baja diferenciación tumoral se ha asociado de forma bastante consistente con una peor supervivencia⁸⁶. Dependiendo de otros factores pronósticos, como el estado de los nódulos o el tamaño tumoral, la supervivencia acumulada

a los 10 años del diagnóstico en mujeres con tumores pobremente diferenciados se ha descrito del 30-78% frente al 90-94% descrito para tumores bien diferenciados⁸².

1. 5. 4. METÁSTASIS, RECURRENCIAS Y CÁNCER SECUNDARIO.

Las pacientes con un cáncer secundario, recurrente o metastático generalmente tienen una supervivencia menor que aquéllas que no lo presentan.

Para una paciente estándar con nódulos negativos, edad \geq 45 años, tumor \leq 1 cm y grado 1, diez años después de la cirugía la probabilidad de sobrevivir otros 10 años más (es decir 20 años tras el diagnóstico) se ha descrito del 89% si no se producían recurrencias o metástasis, mientras que se reduce al 72% si se produce recurrencia y al 18% cuando existe ya una metástasis. El pronóstico disminuye cuando la recurrencia se produce en los primeros 5 años tras la cirugía y cuando la localización de la misma es regional en lugar de ipsilateral⁸⁷.

En las mujeres jóvenes se ha descrito una supervivencia más pobre y un riesgo más elevado de padecer un segundo cáncer. Ajustando por raza y grado, las mujeres con edad en el momento del diagnóstico comprendida entre los 20-29 años que padecen un segundo cáncer tienen una probabilidad de sobrevivir a los 10 años sólo del 23% comparado con el 57% de aquéllas que no tienen cánceres múltiples⁸².

1. 5. 5. FACTORES PRONÓSTICOS AGRUPADOS.

Algunos de los factores pronósticos se han combinado en un índice pronóstico, como ocurre con la clasificación TNM y con el Nottingham Prognostic Index (NPI), ambos altamente predictivos para estimar supervivencia a largo plazo⁸⁸. El estadiaje TNM consiste en información del tamaño del tumor primario, afectación de los nódulos linfáticos regionales y de la existencia de metástasis a distancia. Según esta estadificación, la supervivencia a los 10 años de la mujer con un cáncer de mama avanzado de forma local o regional disminuye al 53%, siendo el pronóstico muy pobre para las pacientes que presentan metástasis (M1) en el momento del diagnóstico (3,4%)⁸².

1. 5. 6. OTROS MARCADORES TUMORALES.

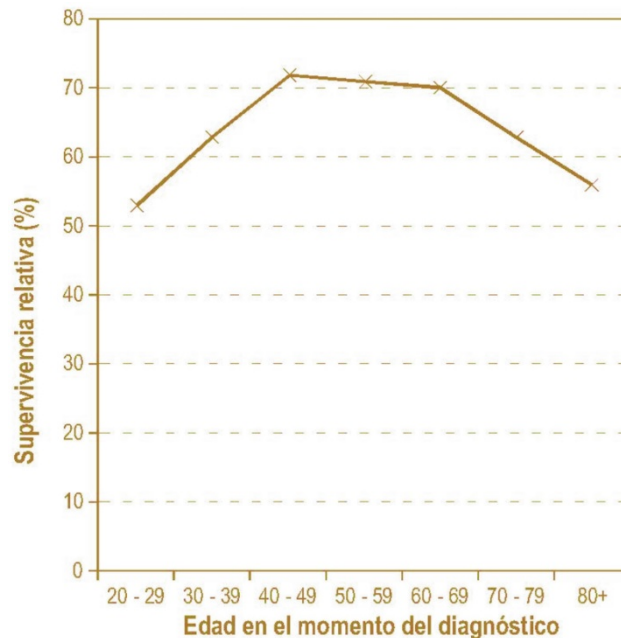
La presencia de receptores hormonales, como los de estrógeno o progesterona, predicen un mejor resultado a largo plazo de la terapia hormonal⁸⁹; por lo que han sido utilizados más frecuentemente como marcadores predictivos que como factores pronósticos. Su valor pronóstico es débil, particularmente en los primeros años tras el diagnóstico⁸².

La expresión de HER-2 se ha relacionado con una supervivencia menor a los 10 años en las pacientes con nódulos positivos, no afectándose significativamente la supervivencia si los nódulos son negativos. Su expresión ha sido evaluada en predecir respuestas al tratamiento con trastuzumab, terapias endocrinas y quimioterapia, por lo que se le añade un papel como marcador predictivo.

1. 5. 7. EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

Las mujeres que tienen una edad en el momento del diagnóstico inferior a 30-35 años han mostrado una supervivencia particularmente pobre en relación a aquéllas de edad media (figura 12).

Figura 12



Supervivencia relativa del cáncer de mama según edad. Fuente: Soerjomataram I y cols⁸².

La mujer joven con cáncer de mama es más propensa a no presentar clínica y debutar con mayor tamaño tumoral, mayor afectación de nódulos linfáticos y receptores hormonales negativos^{90,91}. Hoy en día, los tratamientos adyuvantes actuales parecen disminuir este pobre pronóstico en la mujer joven. Cuando no se ofrecía este tipo de tratamiento, la mujer menor de 40 años superaba 2,2 veces el riesgo de morir de las de 45-49 años⁹⁰.

En un estudio finlandés se ha descrito la mejoría de la supervivencia relativa de la mujer joven a lo largo de 30 años. En este periodo, la supervivencia a los 10 años del diagnóstico se ha incrementado para la mujer menor de 50 años en un 20%, evolucionando del 49% en los diagnósticos realizados entre 1953-1959 al 68% para las diagnosticadas entre 1983-1989⁹².

Aún así, las mujeres de mayor edad (70-84 años) son las que presentan tasas de mortalidad más elevadas, probablemente por la existencia de comorbilidad asociada o aplicación de tratamientos menos extensivos⁸². En un estudio reciente sobre siete tipos de cánceres, el cáncer de mama muestra el cambio más notable en la evolución del gap existente en supervivencia entre las mujeres de edad avanzada y las mujeres de edad media (55-69 años). Mientras la supervivencia de las mujeres diagnosticadas entre 1988-1990 era muy similar en estos dos grupos de edad, el gap se ensancha significativamente a favor de las pacientes de edad media en los diagnósticos realizados entre 1997-1999, lo que se ha atribuido a la menor ganancia de las mujeres de mayor edad en comparación con las más beneficiadas por los Programas de Detección Precoz⁹³.

1. 5. 8. ETNIA / RAZA.

Las estadísticas nacionales americanas demuestran que la mortalidad por cáncer de mama es mayor en mujeres americanas de raza africana que en las mujeres americanas de raza blanca, a pesar de presentar un patrón inverso de incidencia.

Esta asociación entre una mayor mortalidad y raza africana sin embargo, pierde fuerza cuando se ajusta por nivel socioeconómico. Derivado de ello, se ha asumido que los mayores ratios de pobreza y de familias no aseguradas, con un menor acceso sanitario, un mayor retraso en el diagnóstico y tratamiento, o incluso variaciones en éste último, serían los responsables de esta supervivencia desigual ⁹⁴. También se ha atribuido a factores residuales como el estilo de vida (e IMC) o a la diferente comorbilidad que presentan estas mujeres⁹⁴.

Sin embargo, las diferencias en estos factores pronósticos tampoco explican por completo la supervivencia del cáncer de mama en relación a la etnia/raza ⁸². Por ejemplo, diez años tras el tratamiento y ajustando por otros factores, sigue existiendo un exceso de mortalidad por todas las causas del 41% en las mujeres americanas de etnia africana en relación a las caucásicas⁹⁵.

También para la mortalidad específica por el cáncer de mama, al controlar por estadio al diagnóstico, las mujeres afroamericanas tienen una mortalidad por este tumor más alta, con una curación más baja⁹⁶ y mayor riesgo de desarrollar un cáncer de alto grado con receptores negativos, enfrentándose a un peor pronóstico en todas las edades⁹⁴. Esto parece ocurrir también en Israel, con mayor mortalidad en la raza judía respecto a la árabe⁹⁷. La mayoría de estos estudios resumen que se trata de diferencias que no pueden explicarse solamente desde el punto de vista socioeconómico, sino que podrían responder a la existencia de variaciones en la biología de los tumores mamarios primarios.

1. 5. 9. NIVEL SOCIOECONÓMICO (CLASE SOCIAL).

1. 5.9.1. Nivel socioeconómico medido por educación.

1. 5.9. 2. Nivel socioeconómico medido por ocupación.

El nivel socioeconómico aporta una contribución compleja a la incidencia del cáncer de mama y a su resultado en salud. Tradicionalmente, esta enfermedad ha alcanzado mayor magnitud en países desarrollados de occidente y el aumento de su incidencia y mortalidad ha cursado de forma paralela al grado de desarrollo socioeconómico del país⁹⁸. En las últimas tres décadas, no obstante, han ido descendiendo estas desigualdades entre países al disminuir las tasas de mortalidad en las poblaciones más saludables y aumentar en las poblaciones más pobres^{99,100}.

A pesar de ello, dentro de una misma población siguen describiéndose diferencias socioeconómicas en el resultado en supervivencia de estas pacientes, cuantificándose hasta del 20-50% inferior en clases socioeconómicas bajas en relación a las mujeres de clases sociales elevadas^{101,102}, siendo más propensas a diagnosticarse con un estadio más tardío, tener características tumorales más agresivas y recibir tratamientos menos óptimos¹⁰¹.

Pero muchos de esos estudios no se han realizado en países con una cobertura sanitaria pública. Cuando existe un acceso universal al sistema sanitario, el mayor riesgo de los niveles socioeconómicos bajos no siempre se mantiene al ajustar por edad y tamaño tumoral: estas diferencias se vuelven más pronunciadas en mujeres jóvenes (<50 años) que en mujeres de mayor edad, debido a la mayor variedad en su presentación clínica y a no homogeneizarse la oferta diagnóstica-

terapéutica por no ser incluidas en la rutina que conllevan los programas de cribado¹⁰³.

No obstante, los factores pronósticos mencionados no parecen ser la explicación completa del efecto que el nivel socioeconómico ejerce en la diferente supervivencia¹⁰¹.

1. 5. 9. 1. Nivel socioeconómico medido por educación.

Muchos análisis europeos muestran tasas más altas de mortalidad entre las mujeres con nivel educativo bajo, sobre todo a edades medias de la vida, para diferentes enfermedades^{104,105}.

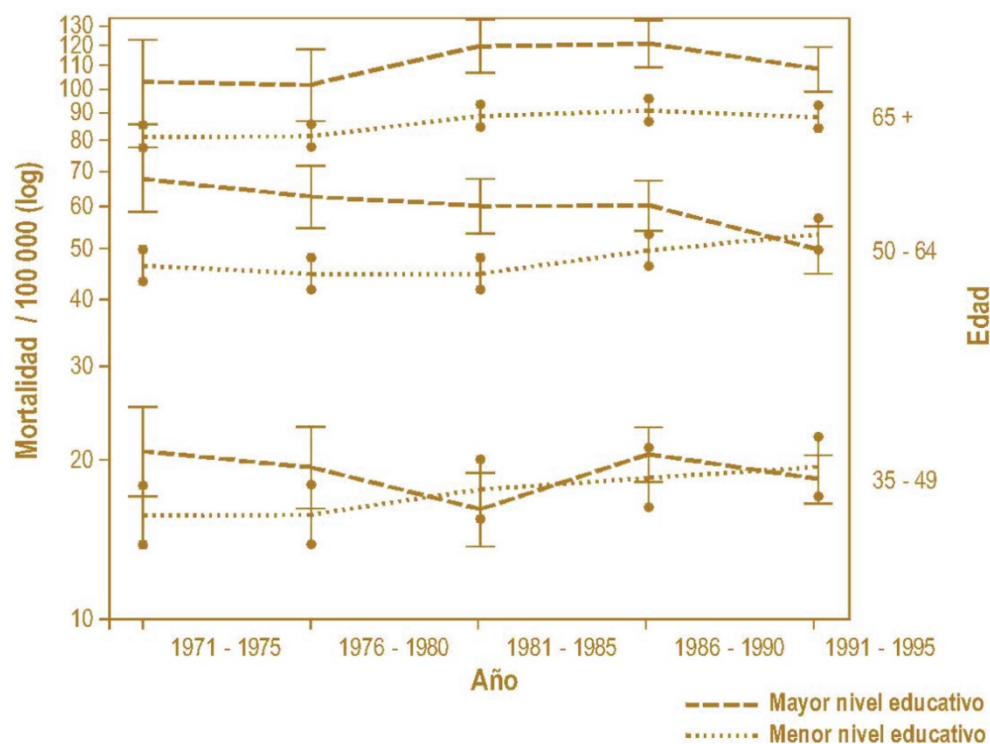
En el cáncer de mama se describen resultados contradictorios. Por un lado, el cáncer de mama es la única causa mayor de mortalidad que ha demostrado un gradiente social educativo invertido consistente que hace que la mujer con mayor nivel de estudios tenga de un 20 a un 69% de exceso de mortalidad por esta causa. Así lo plantean estudios llevados a cabo en diversos países como Brasil, Dinamarca, República Checa, Italia, Noruega, España (Madrid), Suecia y Estados Unidos, y lo atribuyen principalmente a que la mujer con mayor nivel de estudios tiene su primer hijo con una mayor edad. Esto se ha descrito a edades <75 años y ajustando por paridad, en tumores primarios^{106,107}.

Otras veces, en cambio, no se ha encontrado asociación del nivel de estudios con la supervivencia, como ocurre en Finlandia, Francia y España (Barcelona); donde las mujeres de mayor riesgo fueron las de nivel educativo medio¹⁰⁶.

En el lado opuesto, se sitúan los datos de estudios que encuentran un mayor riesgo de mortalidad en clases educativas bajas, lo que parece manifestarse cuando aparece como un cáncer secundario¹⁰⁷ o cuando se detecta en estadios avanzados¹⁰⁸. En estos casos las mujeres con una educación universitaria o superior a 12 años presentan estadios diagnósticos menos avanzados y una supervivencia global a los 10 años significativamente mejor. Las diferencias en supervivencia específica son más extremas a medida que el tumor se detecta a un mayor estadio⁷⁶.

En general en Europa se describe una evolución temporal con un estrechamiento de las diferencias entre mortalidad y nivel educativo, que empieza a manifestarse en las mujeres nacidas después de 1935. Este indicador parece mostrar un cruce entre sus tasas por nivel educativo, comenzando a favorecer desde los años 90, a las mujeres de mayor nivel educativo (figura 13). En estudios americanos el cambio parece afectar sólo al gradiente de riesgo de la mujer blanca, mientras que no desaparece en la mujer negra con estudios, que continúa presentando el gradiente clásico¹⁰⁸.

Figura 13



Ejemplo del fenómeno de cruce de tasas de mortalidad según nivel educativo. Fuente: Soerjomataram I y cols⁸².

Este cruce de tasas se ha explicado por diferentes motivos: un incremento de incidencia desigual, menor en clases educativas más elevadas; un aumento de mortalidad en clases educativas bajas por cambios en las conductas reproductivas¹⁰⁹ o un descenso en la mortalidad de la mujer con mejor nivel educativo por razones relacionadas con sus cuidados en salud y uso de Programas de Detección Precoz públicos o buscados privadamente, que han logrado compensar mediante el diagnóstico y tratamiento el efecto que producía el aumento de incidencia en estratos educativos superiores. De esta forma, parece que la detección precoz ha exacerbado las diferencias socioeconómicas existentes relacionadas con la mortalidad total de las mujeres¹⁰⁸.

1. 5. 9. 2. Nivel socioeconómico medido por ocupación.

En algunos estudios, el nivel socioeconómico hace referencia a la ocupación que desempeñaba la mujer en los años previos a su diagnóstico o a la ocupación del cabeza de familia.

Aunque existen grandes diferencias en el estadio de presentación en mujeres menores de 50 años, el mayor riesgo de muerte por este tumor y pobre pronóstico en los niveles ocupacionales más bajos (manuales y no cualificados) ocurre aun controlando por retraso, estadio al diagnóstico, tipo morfológico del tumor y tipo de tratamiento recibido¹⁰¹. Siguiendo la propuesta de estimación de Freedman, hasta una proporción del 28% de este pobre resultado en supervivencia sería atribuible a la clase social ocupacional¹¹⁰.

De forma más específica y como consecuencia de una exposición a la luz durante turnos de trabajo nocturno, la deficiencia en la secreción de melatonina se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama y de mortalidad por esta causa. Un metaanálisis encuentra un exceso de mortalidad significativo del 48% entre trabajadoras nocturnas y/o tripulantes aéreas⁷⁸.

1. 5. 10. CONDUCTAS EN SALUD.

**1. 5.10.1. Factores psicosociales:
estado de alerta y
actitud.**

**1. 5.10. 2. Prácticas y cuidados
en salud.**

1. 5. 10. 1. Factores psicosociales: estado de alerta y actitud.

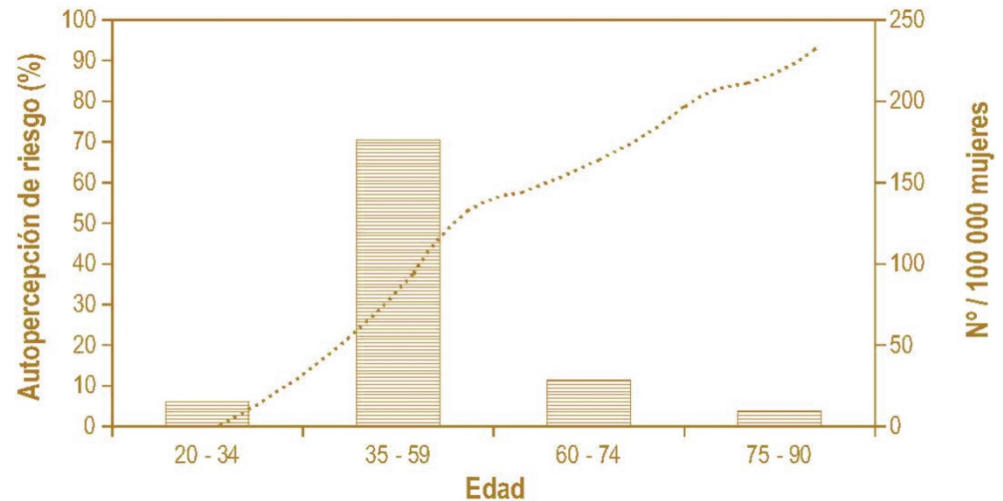
La percepción del riesgo y la actitud de alerta que adopta la mujer sobre el cáncer de mama varían en función del conocimiento y de las creencias

que la mujer adquiere sobre esta enfermedad. La estimación incorrecta del riesgo relativo general e individual de desarrollar un cáncer de mama, de los factores que se asocian a éste o incluso una actitud de negación o renuncia a considerarlo como una posible amenaza, constituyen las principales razones por las que la mujer puede disminuir su estado de alerta.

Los estudios que han explorado el conocimiento y las creencias de la mujer sobre el cáncer de mama, han manifestado una actitud bastante optimista en la estimación del riesgo que la población general tiene de padecerlo, que aumenta con la edad (mujeres mayores de 65-70 años) y el nivel socioeconómico. La creencia de que “se es demasiado mayor” para desarrollar un cáncer de mama; apoyada por la asociación errónea de no ser incluidas en los Programas de Detección Precoz, por creer no necesitarlo, y asumir el buen pronóstico a largo plazo de esta enfermedad, suele ser el perfil de invulnerabilidad que presenta la mujer que sobrepasa los 75 años.

En contraposición, la mujer joven y más cualificada, parece conocer mejor los factores de riesgo y síntomas de esta enfermedad e incluso llega a sobreestimar el riesgo de cáncer de mama que corresponde a su edad. En la figura 14 se muestra cómo se comporta la autopercepción del riesgo individual de padecer este cáncer en las mujeres según grupo de edad, frente al verdadero riesgo creciente de desarrollar esta enfermedad con el paso de los años¹¹¹.

Figura 14



Riesgo (punteado) vs autopercepción del riesgo de desarrollar un cáncer de mama según edad. Fuente: Adaptado de McPherson y cols por Grunfeld EA y cols¹¹¹.

Creerse invulnerable también puede derivarse del conocimiento de los factores de riesgo propios de la enfermedad: las mujeres que consideran tener un riesgo individual inferior al general, suelen enfatizar no tener antecedentes familiares, haber dado lactancia materna, llevar una dieta saludable, no fumar y realizar ejercicio físico. Esta seguridad puede derivar en un estado de complacencia que disminuya el estado de alerta entre estas mujeres¹¹².

Otro aspecto estudiado bajo la perspectiva psicosocial es la respuesta psicológica al descubrimiento de un síntoma mamario, qué factores hacen que la mujer decida consultar con un médico y qué influye en el tiempo que transcurre hasta que decide hacerlo; pues la mayoría de los cánceres de mama son descubiertos por las propias mujeres y más de un tercio sigue la evolución de sus síntomas durante unos tres meses antes de buscar evaluación médica¹¹³⁻¹¹⁵.

La identificación y la atribución de este síntoma a una posible enfermedad maligna es el primer paso del proceso de búsqueda de ayuda¹¹⁶. Pensar que el síntoma no tenga importancia, que no sea algo serio o que desaparecerá tras un tiempo, son los factores de riesgo iniciales más importantes que hacen peligrar la determinación de consultar con un médico¹¹⁷. Estos factores aparecen más frecuentemente cuando la forma de presentación es diferente al bulto mamario.

La falta de respuesta psicológica ante un síntoma diferente al bulto mamario podría ser el mecanismo que medie el subsiguiente riesgo de retraso de la paciente en acudir al médico (hasta 4,5 veces superior a la presentación como bulto). También explicaría el retraso descrito por Adam et al en mujeres que ante el hallazgo responden sin miedo, suspicacia, o con la reacción de negación descrita en la literatura social¹¹⁸. No obstante, aunque reaccionar con miedo¹¹⁹ u optimismo¹²⁰ se relacionan con una pronta evaluación, y la depresión y desesperación¹¹⁹ con la intención de retrasarla por añadirse el pensamiento de muerte¹²¹; el miedo puede actuar también a través de un efecto de anticipación al diagnóstico de cáncer y ser una importante razón por la que se retrasa la consulta médica¹¹⁷.

El vínculo de que buscar ayuda presagie una suerte trágica¹²¹ y otros sentimientos de pérdida de la feminidad, capacidad reproductiva o miedo al abandono y a la reacción de la pareja, el decoro o la expectativa social de priorizar las necesidades de otros, también han sido descritas en la literatura como causas de negación de la enfermedad, silencio y retraso en la toma de decisiones.

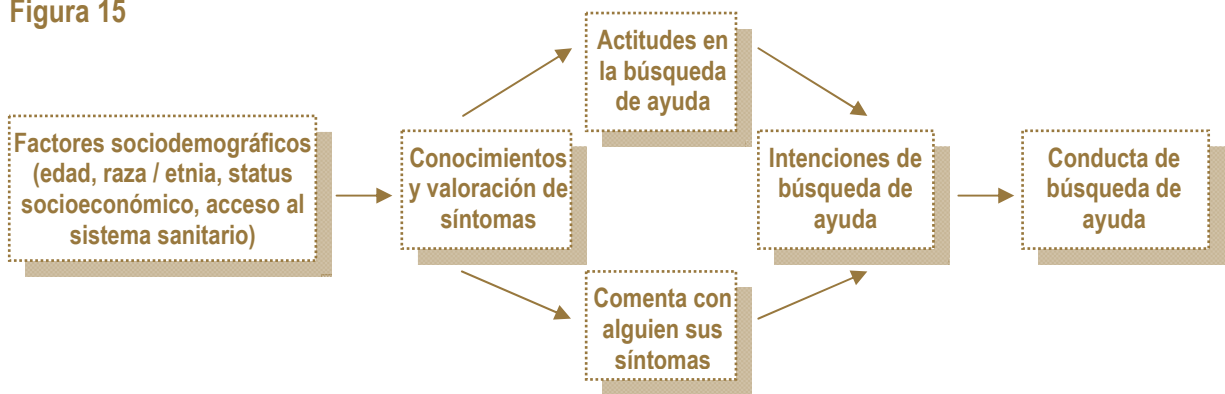
Tras este juicio individual, se ha descrito la importancia del apoyo social del entorno en la toma de decisiones. Compartir la presencia del síntoma mamario con alguien de su entorno de forma inmediata, se relaciona con menores retrasos en la búsqueda de ayuda sanitaria¹¹⁸.

Todas estas respuestas psicológicas que se han descrito en la búsqueda de ayuda, están influenciadas por una compleja interacción de factores demográficos, clínicos, cognitivos, conductuales y sociales (figura 15). El modelo de comportamiento propuesto por Leventhal y Andersen y cols. se basa en la conjunción de tres teorías que explicarán el retraso que se atribuye al paciente, desde la perspectiva del comportamiento:

- Teoría de la Autorregulación: explica qué hace que se busque ayuda desde que el síntoma se detecta y puede inferirse una enfermedad. Centra la respuesta en la valoración que se hace de los síntomas en base a conocimientos previos y creencias. Los síntomas desconocidos o no adjudicados a una enfermedad maligna, conllevarán un autodiagnóstico erróneo que se reevaluará a la luz de nueva información, como un cambio o empeoramiento de los síntomas¹²².
- Teoría del Comportamiento Planificado: explicativa del tiempo que transcurre desde que se infiere la enfermedad hasta que se toma la decisión de buscar ayuda. Las actitudes conllevan la intención de llevar a cabo una conducta y esta intención predice el comportamiento. Si las actitudes en la búsqueda de ayuda son negativas (miedo al tratamiento), es más probable que la mujer demore su consulta¹²³.

- Teoría de la Aplicación de Intenciones: explica porqué algunas mujeres con intenciones fuertes de buscar ayuda finalmente no lo hacen. Ya que las intenciones no siempre son fuertes predictores de la actuación, sobre todo en comportamientos poco habituales como la búsqueda de ayuda para un síntoma mamario, en los que es importante que las mujeres tracen un plan de acción incluyendo cómo, cuándo y dónde podrían buscar ayuda¹²⁴.

Figura 15



Modelo de respuesta para comprender el retraso tras la presentación de un síntoma mamario.

Fuente: Bish A y cols¹¹⁶.

1. 5. 10. 2. Prácticas y cuidados en salud.

Autoexploración mamaria.

La autoexploración mamaria consiste en la realización de una exploración periódica de la mama por la propia mujer, con el objetivo de detectar alguna anomalía que permita sospechar la posible existencia de un tumor mamario. Aunque no costosa y alternativa practicable a toda mujer no incluida en las técnicas aprobadas como cribado, no está exenta de una vivencia angustiante para la mujer ante la alta probabilidad de detectar alguna anomalía, que por otro lado, será la confirmación de que la realiza correctamente¹.

Durante muchos años, a las mujeres se les ha enseñado este método de autoexploración y se les ha recomendado que lo realicen “regularmente”, entendido generalmente como cada mes, aunque la recomendación ha oscilado hasta dos, tres o varias veces al año. Siempre, con la creencia de que entre las mujeres que practicasen la autoexploración, las que desarrollaran un cáncer de mama lo encontrarían en un estadio más temprano, y repercutiría en un tratamiento más precoz y un aumento de la supervivencia.

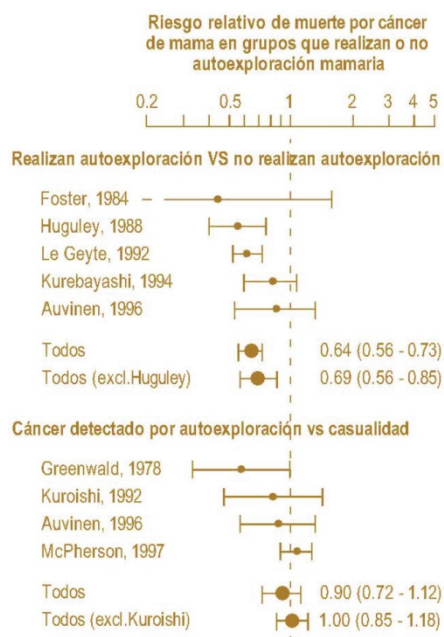
En relación a este esperado efecto, un metaanálisis¹²⁵ del año 2003 revisa la supervivencia en estudios observacionales de casos-contróles, de cohortes de casos incidentes y en otros, de intervención con enseñanza y práctica de esta técnica.

En este metaanálisis, los estudios de cohortes con nuevos diagnósticos de cáncer de mama mostraron una disminución significativa del riesgo de muerte del 36% cuando la mujer había realizado habitualmente esta técnica en los 5 años previos al diagnóstico, sin resultar significativo, en cambio, el hecho de que fuese ella misma quien descubriera el tumor (figura 16). Esta asociación con la supervivencia no se encontró cuando en lugar de muerte, se estudiaba cáncer avanzado (estadio III o IV, regional o a distancia, figura 17).

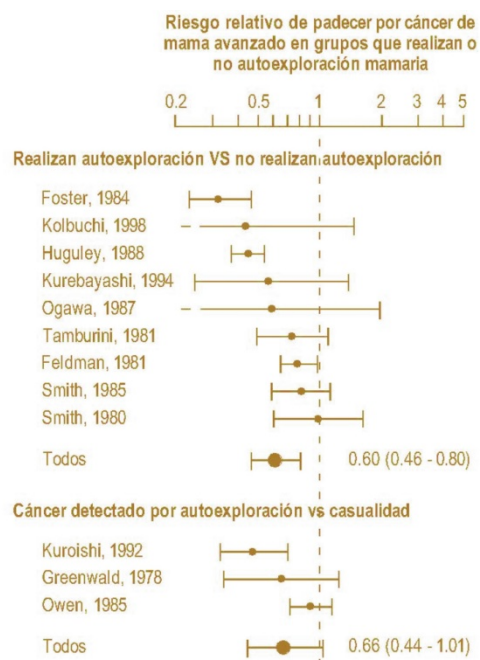
Aún así, los hallazgos mencionados se describen sujetos a la posible existencia de sesgos relacionados con la velocidad de crecimiento del tumor, tipo de tumor, edad, estado menopáusico y nivel socioeconómico; pues las mujeres que realizan autoexploración mamaria de forma habitual suelen ser también más jóvenes,

premenopáusicas y de mayor nivel socioeconómico. Por tanto, gran parte de la reducción del riesgo observada en estos estudios podría explicarse en realidad por el efecto de estos factores en lugar de por el verdadero efecto de realizar o no esta práctica.

Figuras 16 y 17



Estudios observacionales de mujeres con cáncer de mama, comparando las tasas de mortalidad entre grupos que realizaban o no autoexploración mamaria. Fuente: Hackshaw y cols¹²⁵



Estudios observacionales de mujeres con cáncer de mama, comparando las tasas de cáncer avanzado entre grupos que realizaban o no autoexploración mamaria. Fuente: Hackshaw y cols¹²⁵

Los estudios casos-controles de mujeres con y sin cáncer de mama publicados suelen ofrecer resultados inconsistentes del beneficio de haber realizado esta técnica, excepto el efecto descrito de reducción de mortalidad sugerido por Harvey y cols¹²⁶ cuando se realizan tres componentes específicos de la autoexploración: practicarla durante al

menos los dos años previos al diagnóstico (para que como cribaje sea efectiva y se realice mientras el tumor es detectable y curable)¹²⁷, hacerla visualmente y hacerla usando las yemas de los tres dedos centrales. Este autor refiere una media del doble de mortalidad en mujeres que no practicaban la autoexploración, variando este riesgo según fallasen en uno, dos o los tres componentes mencionados.

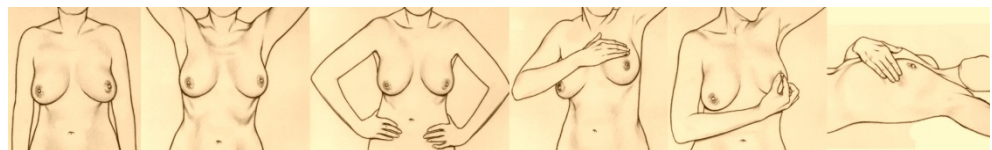
Los ensayos que se centraron en analizar los resultados de intervenciones educativas sobre la técnica de autoexploración en la disminución de la mortalidad no han sido concluyentes. Dos de ellos, realizados en China¹²⁸⁻¹²⁹ y Rusia¹³⁰, demostraron que estas intervenciones formativas mejoraban en la mujer aleccionada, la capacidad de detectar alteraciones en la mama, aumentando la tasa de lesiones benignas biopsiadas, y en el caso ruso, también la proporción de cánceres diagnosticados. Sin embargo, no existieron diferencias en la distribución del tamaño tumoral, estadio al diagnóstico¹²⁹, ni en la tasa de mortalidad entre los grupos con y sin intervención^{129,130}. Parte de estos pobres resultados parecen estar influidos por el bajo nivel educativo de las mujeres en el grupo intervenido, con una baja adherencia a esta práctica (20% al cuarto año) y por el hecho de realizarles a todas un examen clínico anual que habría minimizado el impacto de la autoexploración.

Frente a estos resultados, el estudio realizado en Finlandia mostró que, aunque la realización de esta práctica se asociaba a un aumento en la incidencia del cáncer de mama, la tasa de mortalidad de las mujeres que solían realizarla sí fue significativamente inferior a la media nacional¹³¹.

La última revisión sobre el tema que actualiza los resultados de los estudios existentes, realizada en el año 2009, concluye que no hay evidencia de que la realización de esta técnica produzca una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad de las mujeres que la practican¹³². No obstante, sí se ha confirmado que los tumores detectados por esta técnica son más pequeños y limitados a la mama, que aquéllos que se detectan sin ningún tipo de cribado¹³¹⁻¹⁴⁸; siempre que la mujer la practique de forma muy habitual^{134,135,137,138,142-144,148}.

En resumen, a pesar de no poder concluir sobre su beneficio en términos de supervivencia, para que la autoexploración sea una técnica eficaz que permita adelantar el diagnóstico del cáncer a una fase más temprana, debe realizarse de forma periódica y competente. La mujer debe conocer y practicar una técnica correcta (figura 18), en posición tumbada, sentada erguida, con una mano tras la cabeza, delante de un espejo, mediante movimientos circulares en ambos sentidos, con dos o tres yemas de los dedos y comprobando los pezones, axilas y alteraciones de la piel. Olvidar o no realizar de forma adecuada la exploración axilar se ha asociado con un estadio más avanzado de enfermedad¹⁴⁹.

Figura 18



Técnica de la autoexploración mamaria.

Conseguir una adhesión a esta práctica uniforme en todos los grupos de edad y niveles socioeconómicos despejaría algunas de las dudas sobre su efectividad en supervivencia, que aún así seguiría condicionada a las

características del tumor y a la respuesta inmediata o no que el sistema sanitario pueda ofrecer a la mujer sobre las lesiones detectadas¹.

Participación en Programas de Detección Precoz del Cáncer de Mama (PDPCM).

El cribado poblacional es la identificación de individuos de una población asintomática propensos a desarrollar una enfermedad específica, a tiempo de que la intervención consiguiente a un diagnóstico precoz pueda mejorar el pronóstico de la enfermedad. En el cáncer de mama, el cribado mamográfico se considera el procedimiento más efectivo disponible para su detección precoz, la disminución de la mortalidad y para mejorar la calidad de vida de las mujeres afectadas por esta enfermedad.

Los valores de sensibilidad y especificidad medios de esta técnica se sitúan entre el 80-90% y >95% respectivamente, cuando se realiza en mujeres de 50 a 64 años. No obstante, estos valores pueden variar en función de factores como la densidad mamaria de la mujer, uso de THS, número de observadores que lean las imágenes y número de rondas realizadas¹⁵⁰. Aplicado a este grupo de edad, los ensayos clínicos randomizados y metaanálisis han demostrado que el cribado mamográfico es capaz de reducir la mortalidad específica de este tumor en un 20%^{132,151-160}.

La evidencia de su beneficio, sin embargo, no es tan fuerte para otros grupos de edad y pocos ensayos clínicos controlados han incluido mujeres de edad avanzada. En la última revisión y metaanálisis realizado

por los Task Force¹³², los resultados sobre mujeres de 70-74 años, se limitan a datos del ensayo clínico sueco donde no se encontró una reducción de la mortalidad en este grupo¹⁶¹.

En mujeres jóvenes (menores de 50 años), los resultados que se han publicado son contradictorios: desde una reducción significativa del 18% de la mortalidad¹⁶² cuando la periodicidad de la prueba es cada 18 meses¹⁶³, a un beneficio inexistente¹⁶⁴. Los últimos datos revisados¹³² sobre ensayos clínicos de cribado mamográfico realizados en mujeres de 39-49 años indican una reducción del 15% estadísticamente significativa en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres que fueron asignadas al grupo de cribaje versus el grupo control. Estos resultados son similares a los descritos para el grupo de edad de 50-59 años y menores a los beneficios descritos para mujeres de 60-69 años.

Además de este efecto descrito sobre la mortalidad, el cribado mamográfico aporta otros beneficios por su capacidad de detectar tumores de tamaño reducido, con la consiguiente disminución del número de mastectomías radicales necesarias y reconstrucciones mamarias, y un aumento de la cirugía conservadora; lo que logra mejorar la repercusión psicológica del proceso que vive la mujer y la calidad de vida en estas pacientes¹⁶⁵.

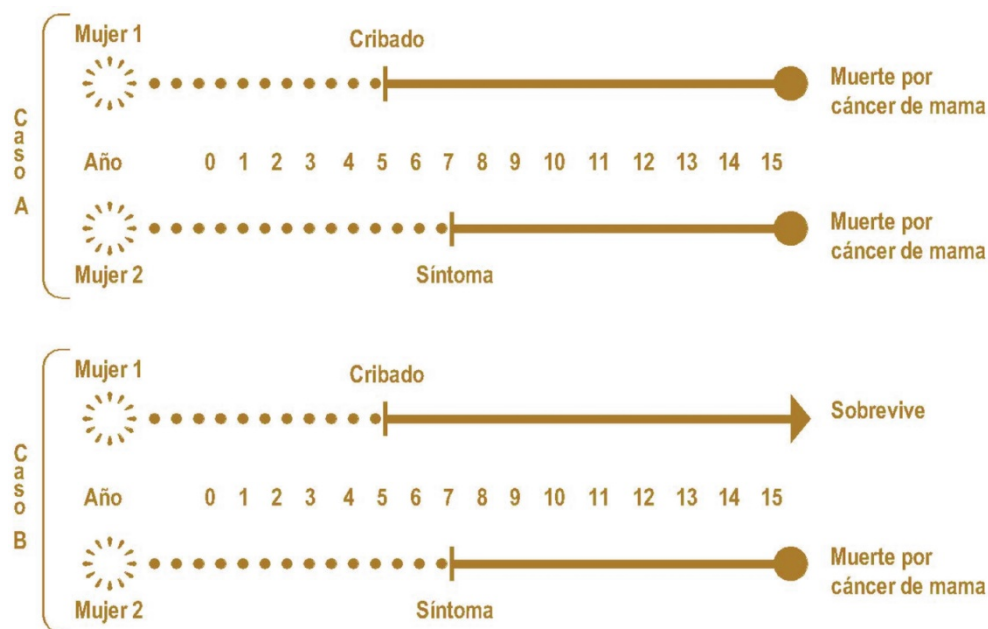
No obstante, a pesar de los beneficios mencionados, la prueba no está exenta de provocar molestias variables, un riesgo mínimo de irradiación y principalmente, altos niveles de ansiedad a las mujeres que se la realizan. Fundamentalmente a aquéllas que son llamadas para ser reevaluadas, de las que el 70-90% serán finalmente lesiones benignas

(falsos positivos). Otro riesgo que debe explicarse a la mujer y debe asumirse, es el porcentaje de falsos negativos de la prueba (2,4/1000 exploraciones realizadas); con lo que una mujer sintomática sometida a un cribado mamográfico quedará con la recomendación de vigilar la presencia de sus síntomas aunque éste resulte negativo¹⁵⁰.

Otros argumentos presentados desde el criticismo de esta técnica, incluyen el debate de los posibles sesgos que podrían enmascarar/invalidar los resultados y beneficios que de ella se han publicado¹⁵⁰. Entre ellos, los *Sesgos de selección* que enmascararían la influencia de que las mujeres que participan en los PDPCM están generalmente más concienciadas y alertas a su estado de salud; lo que podría influir en su manejo posterior al diagnóstico, pronóstico y resultado final.

También se han descrito los *Sesgos de adelanto diagnóstico o tiempo ganado*, que hacen referencia a la diferencia entre el momento en que el cáncer es detectable por cribado y el tiempo teórico que habría tardado el tumor en manifestarse clínicamente. De esta forma, su detección puede no alterar el momento real de la muerte de la paciente, pero sí alargar el tiempo que se vive con el diagnóstico, alargando aparentemente la supervivencia (Figura 19). Los estudios que ajustan por mujeres sintomáticas y asintomáticas (cribadas) cuestionan la influencia de este sesgo, encontrando una significativa mejor supervivencia (78,6% versus 91,7%¹⁶⁵).

Figura 19



Sesgo de adelanto diagnóstico o tiempo ganado: Si dos mujeres desarrollan un cáncer al mismo tiempo y en una de ellas se detecta por cribado y en otra cuando aparece el síntoma, aunque ambas mueran a los 15 años de su inicio, puede parecer que la supervivencia de la mujer 1 es de dos años más (Caso A). Existirá menor mortalidad absoluta si la mujer 1 sobrevive a la 2 (Caso B).

Por último, los *Sesgos relacionados con la historia natural del tumor*: dado que algunos tumores de bajo grado y crecimiento lento (invasivos y no invasivos) no llegan a manifestarse nunca clínicamente, y que el cribado detecta una proporción mayor de estos tumores^{166,167}, podrían acabar tratándose enfermedades que hubiesen permanecido ocultas. Su máxima expresión sería el *sesgo de sobrediagnóstico*.

Aún así, la literatura refiere que este sesgo logra eliminarse si se ajusta por variables biológicas (agresividad del tumor, grado, fracción fase-S, HER-2, NEU e historia familiar¹⁶⁸⁻¹⁷⁰); existiendo aún un valor pronóstico residual sustancial explicado exclusivamente por el hecho de ser

detectadas por cribado, que se traduce en un 31-63% menor riesgo de muerte¹⁷¹⁻¹⁷².

No obstante, la mayor crítica recibida en los últimos años, surgió en el año 2000, cuando Gotzsche y Olsen en *The Lancet* ofrecieron un polémico metaanálisis que cuestionaba seriamente la calidad de los ensayos clínicos realizados hasta el momento, concluyendo que el cribado estaba realmente injustificado^{164,173}. Sus argumentos siguen rebatiéndose aún en la comunidad científica internacional, quien hoy por hoy reconoce los beneficios de la mamografía de cribado, sobre todo en las mujeres mayores de 50 años; con un mayor beneficio en la franja de edad de los 60 a los 69 años¹³².

De esta forma, numerosos países han implantado Programas de Prevención del cáncer de mama, comenzando en los 80 los programas regionales o nacionales europeos. Estos programas se han basado en unos pilares fundamentales:

- Mamografía bianual.
- Carácter poblacional, con un principio de equidad para todas las mujeres.
- Incluir siempre el grupo de edad de 50-64 años.

Añadido a ello, algunas Guías recomiendan la ampliación de su cobertura a otros rangos de edad y cuando no, la realización de cribados oportunistas a partir de los 40 años. Por ejemplo, el Canadian Task Force on Preventive Health Care en el 2009, apoyado en la evidencia científica sobre los beneficios/efectos negativos/Número

Necesario de Mujeres a cribar para salvar una vida; hacían la recomendación de no incluir sistemáticamente a las mujeres de 40-49 años en los PDPCM¹⁷⁴. Tampoco hasta ahora, la relación efectos positivos/negativos hace que compense incluir a mujeres de edades más avanzadas (≥ 75 años) en los cribados poblacionales¹⁷⁴; y la mayoría de las guías contemplan, aunque sea de forma individualizada, realizarla por encima de los 70 años según las características de la paciente (expectativa de vida mayor a 5 años y no rechazo del tratamiento¹⁷⁵, tabla 5).

Tabla 5

Tipo de cáncer	Test	Guía USPSTF	Guía ACS	Guía AGS
Mama	Mamografía (cada 1-2 años) con o sin examen clínico de mama (anual).	Cribar todas las mujeres ≥ 50 años. Las mujeres con comorbilidad asociada que limite su expectativa de vida es poco probable que se beneficien del cribado.	Cribar todas las mujeres ≥ 40 años, continuando mientras la mujer esté sana y sea candidata al tratamiento.	Cribado debería continuar para mujeres mayores con expectativa de vida ≥ 4 años.

Ejemplo de recomendaciones de diferentes Guías para el cribado del cáncer de mama.
Fuente: Walter LC y cols¹⁷⁵.

En nuestro país, los PDPCM se implementaron de forma gradual en los 90 y su recomendación generalmente abarca a la población diana de mujeres de 50-69 años, aunque algunas comunidades lo han hecho extensivo a la edad de 45-50 años como Castilla León y La Mancha, Ceuta, Comunidad Valenciana, la Rioja y Navarra.

La cobertura de la población diana es un elemento esencial en estos programas: las Guías Europeas de Calidad Asistencial recomiendan que la participación en ellos sea superior al 70% para poder lograr una

disminución significativa de la mortalidad por cáncer de mama. Desafortunadamente, muchas mujeres no se realizan esta prueba y a veces no se consiguen estos niveles de participación.

Entre los factores que determinan la participación de las mujeres en la realización de mamografías se han identificado factores sociodemográficos como la raza, edad, nivel de estudios y lugar de residencia; y factores psicosociales como las propias creencias de la mujer, riesgo autopercebido de desarrollar esta enfermedad, toma de decisiones y adopción de conductas protectoras¹⁷⁶. En general, las mujeres más reacias tienen típicamente menor percepción de riesgo de cáncer y una actitud no positiva hacia el cribado¹⁷⁷, y las más participativas son de clase social y educativa alta¹⁷⁸, que practican otras conductas preventivas, realizan más seguimiento de su estado de salud y por ello, tienen más oportunidades de contactar con el sistema sanitario¹⁷⁹. Esta actitud también la presentan las mujeres que tienen antecedentes familiares de cáncer de mama y antecedentes personales de patología benigna de mama¹⁷⁸.

Los factores sociosanitarios como el tipo de cobertura sanitaria, las visitas frecuentes a especialistas y sobre todo un mayor número de contactos médicos también se han asociado a una mayor participación. Por ello, hoy en día se promueve el contacto directo con el sistema sanitario como estrategia que podría aumentar la participación en estos programas, principalmente en poblaciones donde se infrutilizan los recursos, como ocurre en mujeres de bajo nivel socioeconómico y grupos minoritarios¹⁸⁰.

1. 5. 11. RETRASO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO.

1. 5.11.1. Retraso debido al paciente.

1. 5.11. 2. Retraso debido al sistema.

1. 5.11. 2. Retraso y supervivencia.

Para las mujeres que presentan un cáncer de mama sintomático hay, por definición, un intervalo de tiempo entre la primera vez que la mujer es consciente de la existencia de un síntoma en su mama (descubierto por la propia mujer o por otra persona) y el momento en que se realiza el diagnóstico y tratamiento¹¹⁸. Una parte de este intervalo de tiempo o retraso “total” (figura 20) dependerá de la respuesta que da la paciente y otra parte será atribuible de una u otra forma, al sistema sanitario.

El *Retraso debido a la paciente* es el periodo que transcurre desde que la mujer percibe por primera vez un síntoma de enfermedad mamaria hasta que contacta con el sistema sanitario. En él subyacen los procesos psicológicos, el miedo, el desconocimiento, la falta de información o no valorar correctamente la presencia del síntoma que padece. Este tiempo incluye el *retraso en la valoración del síntoma* (desde que éste aparece hasta que la mujer infiere la presencia de una enfermedad), el *retraso con enfermedad* (desde ese momento hasta que decide buscar ayuda) y el *retraso conductual* (que comprenderá el tiempo hasta que la paciente lleva a cabo la acción de buscar ayuda médica)¹¹⁶.

El *Retraso debido al sistema* se refiere al periodo de tiempo transcurrido entre la primera consulta médica y la instauración del tratamiento definitivo. Este intervalo incluye el *retraso de diagnóstico médico* (desde la mujer realiza su primera consulta a un médico hasta que éste realiza el diagnóstico de sospecha de cáncer) y el *retraso terapéutico* (desde el diagnóstico de sospecha de cáncer hasta el inicio del tratamiento, retraso institucional).

Figura 20



Retraso diagnóstico – terapéutico. Fuente: elaboración propia.

Este retraso total se ha reducido a lo largo de la segunda mitad del siglo XX. Entre 1952 y 1996, la proporción de mujeres que presentaban un retraso total inferior a 6 meses aumentó del 45% al 79%¹⁸¹, probablemente reflejo de un aumento de la alerta pública sobre el cáncer de mama y el cáncer en general¹¹⁶.

1. 5. 11. 1. Retraso debido a la paciente.

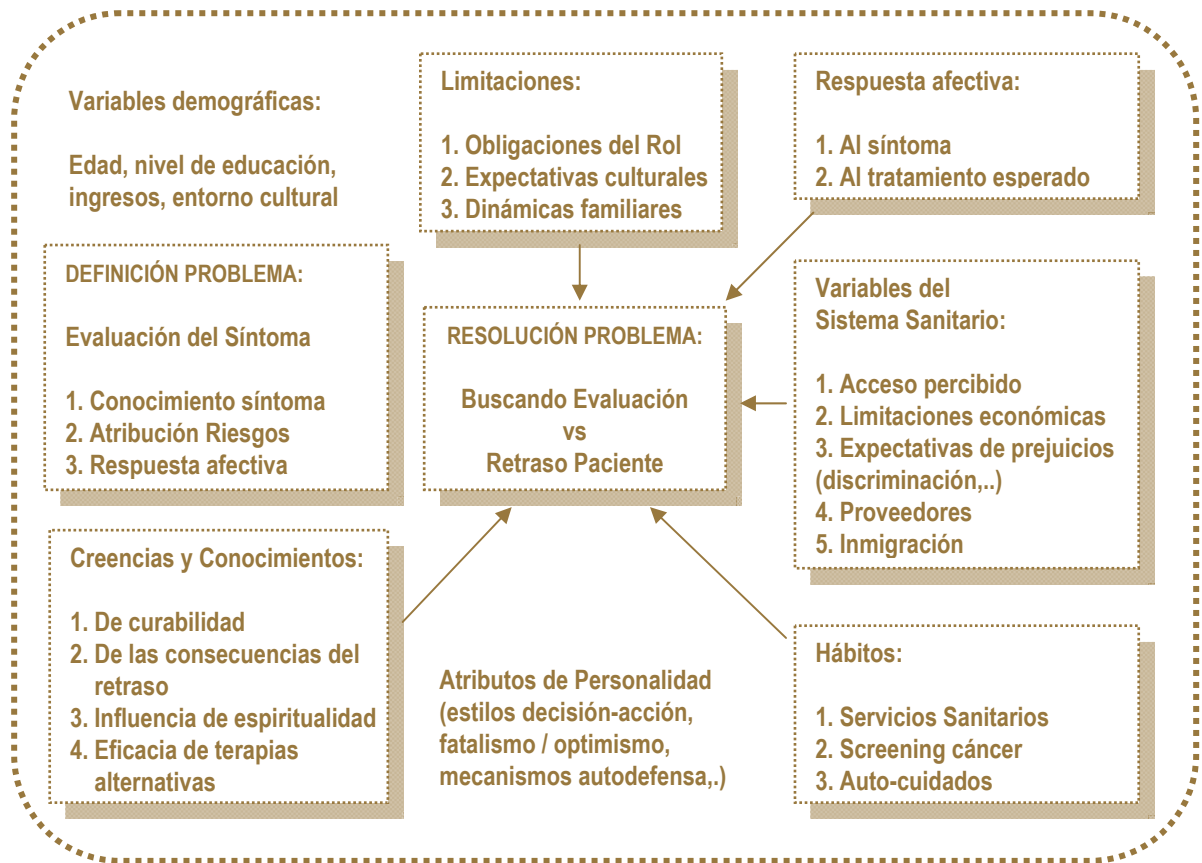
Pack y Gallo en 1938¹⁸² definieron el retraso debido a la paciente como aquel periodo de tiempo superior a tres meses entre el descubrimiento de los síntomas y una visita a un médico. Desde entonces, la mayoría de los estudios usan este corte en el tiempo para definir la demora¹⁸³⁻¹⁸⁹, aunque también se ha establecido de forma arbitraria en dos

semanas¹⁹⁰, uno^{117,191,192} o dos meses^{193,194}; o simplemente se analiza de forma continua (de días a años).

En la literatura médica, revisiones sistemáticas y metaanálisis han descrito que aunque la mayoría de las mujeres buscan ayuda de forma precoz cuando descubren algún síntoma sugestivo de cáncer de mama, la prevalencia de retrasar esta consulta 3 o más meses llega a ser bastante significativa (20-34% de las mujeres)^{113,181,195}. El modelo integrado (J-Delay) propuesto por Facione y colaboradores ayuda a comprender qué factores influyen en que se produzca esta demora y a predecir el tiempo que transcurre hasta el diagnóstico, recogiendo variables socioculturales, psicológicas, económicas y percibidas por la mujer sobre el sistema sanitario, que se asocian a su comportamiento e interactúan entre sí¹⁹⁶.

E Benitez recoge este mismo modelo en su tesis doctoral sobre los determinantes del retraso diagnóstico-terapéutico del cáncer de mama (figura 21), resumiendo que en el contexto de su vida diaria, las personas interpretan los posibles síntomas de alarma del inicio de una enfermedad bajo la interconexión compleja de variables sociodemográficas, clínicas y psicosociales que determinarán que la mujer finalmente busque ayuda y el sistema sanitario inicie su tratamiento¹⁹⁷:

Figura 21



Modelo integrado J-Delay de los factores que influyen en el retraso del paciente. Fuente: E. Benitez¹⁹⁷.

La mayor edad, el bajo nivel socioeconómico y educativo (no en términos de su influencia en una baja accesibilidad al sistema sanitario sino en la valoración incorrecta y atribución personal de los síntomas del cáncer¹⁹⁸), el estado civil diferente a casada (soltera, separada, viuda) y la raza asiática¹⁹⁹ se han relacionado con retrasos más prolongados. Como se comentó anteriormente y está descrito desde el año 1959 por Aitken-Swann y Patterson²⁰⁰, también aumenta este retraso una clínica de presentación diferente al bulto mamario.

En lo referente a las variables psicosociales y de creencias de la mujer, el miedo ante el descubrimiento del síntoma se ha relacionado de forma curvilínea con el retraso: altos y bajos niveles de miedo se asocian con grandes retrasos¹¹⁵. De entre las posibles respuestas y causas de este miedo, las que se han asociado a esta demora han sido el miedo a la muerte, a la pérdida de la mama y a la posibilidad de un diagnóstico de cáncer^{121, 201,202}.

La influencia social que la mujer percibe de su relación con otras personas y los roles sociales que posee (rol de madre, esposa o trabajadora) también condicionarán que se produzcan largos periodos antes de buscar ayuda médica, por priorizar la dedicación de su tiempo a la atención y cuidado de otras personas o a las demandas laborales en la mujer trabajadora^{201, 203}

Que la mujer tenga hábitos y prácticas saludables, como la autoexploración mamaria²⁰⁴, utilice de forma frecuente los servicios médicos^{204,205} y mantenga una relación habitual con su médico y con el sistema, son factores que por contra, se encuentran a favor de que se establezca un diagnóstico más precozmente.

1. 5. 11. 2. Retraso debido al sistema.

Este retraso diagnóstico-terapéutico, que comprende el tiempo entre la primera consulta médica sobre la sintomatología mamaria y el inicio del tratamiento, ha sido menos estudiado en la literatura. No existe por tanto, acuerdo en qué tiempo se establece como límite para considerar

una actuación del sistema retrasada o no, lo cual dificulta en gran medida las comparaciones entre los trabajos publicados¹⁹⁷.

Con mayor evidencia, ser una mujer joven y que el médico atribuya la sintomatología a una enfermedad benigna^{118,190,191,206,207}, ser de una raza no europea, no estar casada¹⁹⁹, pertenecer a un nivel socioeconómico bajo²⁰⁶ y presentar un síntoma mamario diferente al bulto, son factores que se han asociado a un mayor retraso del sistema sanitario^{118,185,204,206,208}.

1. 5. 11. 3. Retraso y supervivencia.

Numerosas publicaciones han descrito el efecto lógico y esperable que un retraso prolongado en la búsqueda de ayuda médica, diagnóstico y tratamiento producirían sobre un aumento del tamaño tumoral^(188, 201,209, 210, 211), un estadio más avanzado de la enfermedad^(136,188, 210, 212, 213, 214) y una menor supervivencia^(190, 201).

La revisión sistemática más conocida sobre el tema, realizada por Richards y cols y su metaanálisis sobre 38 estudios publicados entre 1907-1996¹¹⁵ resumió que un retraso de la paciente en acudir al sistema sanitario mayor a 3 meses disminuía, de media, un 12% la supervivencia a los 5 años en relación a retrasos más cortos. Esta supervivencia seguía siendo un 7% inferior a los 5 años cuando se excluyeron del análisis a las mujeres con los retrasos más prolongados (mayor de 6 meses) para evitar el sesgo de adelanto diagnóstico^{114,181,195}.

No obstante, cuando estos autores analizaron estudios que habían tenido en cuenta el efecto del estadio sobre la supervivencia, la existencia de un retraso más prolongado no se asoció a una menor supervivencia. Este protagonismo del estadio tumoral explicando o protagonizando la aparente relación entre retraso y supervivencia también ha sido descrita por otros autores²¹⁴.

Mientras el efecto que el retraso pueda tener en la supervivencia se cuestiona^{183,215}, sí hay acuerdo sin embargo, en la relación existente entre la presencia de síntomas clínicos y supervivencia. La existencia de síntomas se considera un predictor importante, independiente de otros factores patológicos e indicador de un crecimiento tumoral rápido¹⁹⁷. Así lo describió N Facione en su metaanálisis, con una asociación significativa inversa entre la duración de los síntomas y la supervivencia a los 5-10 años¹¹³. Esta relación no obstante, no es lineal, jugando aún un papel muy importante como determinantes de la supervivencia, variables como el tamaño tumoral, receptores hormonales, histología y la presencia de metástasis ganglionares o a distancia²¹¹.

Capítulo 2

Justificación

2. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres, sin incluir el cáncer de piel, y el segundo tras el cáncer de pulmón que más muertes causa. El riesgo de padecerlo a lo largo de la vida de la mujer asciende al 12% y el 5% de ellas morirá a consecuencia del mismo⁸².

A pesar de que, bajo estas cifras, el cáncer de mama supone un problema sanitario de primer orden, no es posible contar en la actualidad con métodos eficaces de prevención primaria, ya que los factores de riesgo más importantes (sexo, edad, antecedentes familiares y personales) no son modificables, mientras que otros factores implicados (alcohol, obesidad, dieta, etc..) son de menor magnitud o su papel no está suficientemente aclarado. Por ello, desde salud pública, los principales esfuerzos se dirigen a establecer un diagnóstico lo más temprano posible (prevención secundaria), en un estadio con tumores pequeños y localizados, sin siembras microscópicas y en los que el tratamiento ofrezca mayores perspectivas de curación y supervivencia a largo plazo, respecto a una enfermedad avanzada o metastásica. Este diagnóstico precoz, junto con la mejora terapéutica, han conseguido aumentar considerablemente el número de supervivientes de cáncer de mama en las últimas décadas.

Gracias a esta ganancia en la supervivencia en relación con otros cánceres, es lógico preguntarse si los factores que se han asociado de forma importante a la supervivencia a los cinco años, más estudiada hasta ahora, continúan siendo relevantes en la supervivencia de estas mujeres tras diez años del diagnóstico. Asimismo, alargar el seguimiento

de esta enfermedad de relativo buen pronóstico, permite estimaciones más precisas del riesgo de muerte y su asociación a ciertos factores, al disponer de un mayor número de eventos¹⁰³. A pesar de ello, las dificultades inherentes al seguimiento individualizado, hacen que hasta la fecha no existan apenas publicaciones en España basadas en registros poblacionales sobre supervivencia a largo plazo por este tumor; y fuera de nuestras fronteras, todavía la mayoría de los estudios realizados que han explorado el entorno socioeconómico de estas mujeres y su supervivencia se han basado en su evaluación a los cinco años del diagnóstico.

Diversos estudios han analizado cómo puede afectar este trasfondo socioeconómico a la supervivencia de la mujer, y algunos de ellos se han centrado en su posible influencia sobre el tiempo que tarda una mujer en ser diagnosticada y tratada, o en el tipo de tratamiento recibido. Más recientemente, ha existido una atención creciente en el estudio de estos retrasos y su relación con aspectos referentes al estilo de vida de la mujer, factores psicosociales y estado de alerta sobre la enfermedad, como son el conocimiento que la mujer tiene sobre el cáncer de mama y las conductas preventivas o de cuidado en salud que realiza. Sin embargo, sólo un bajo número lo ha relacionado con el resultado final en salud que significa la supervivencia de la mujer, y cuando lo ha hecho, no se han abarcado todos estos aspectos.

En relación a la demora diagnóstico-terapéutica, aunque numerosos estudios han evaluado retrasos en el diagnóstico y tratamiento y sus efectos sobre la mortalidad¹¹⁴, muy pocos han estudiado la combinación e interrelación existente entre ellos, y de hacerlo, ha sido casi siempre

desde una perspectiva de desigualdad racial^{218, 219, 220}. Hasta ahora, la evidencia ha sido más consistente en cuanto a relacionar el retraso de la paciente en acudir al sistema sanitario con una supervivencia más pobre¹¹⁴, pero aún no está claro y es controvertido el efecto pronóstico que el retraso del sistema pueda ejercer en la mortalidad de estas mujeres^{210, 221}. En ambos casos ¿está únicamente mediado por el estadio de presentación de la enfermedad? Estudiar en nuestro entorno, el efecto de estos tiempos sobre la supervivencia, ajustando por estadio de la enfermedad al diagnóstico, podrá orientar las necesidades en el abordaje de esta patología que ayuden a mejorar el pronóstico de estas mujeres.

Asimismo, dado que la mayoría de los trabajos realizados se han llevado a cabo en países con cobertura sanitaria no universal, sus hallazgos podrían no ser extrapolables a países como el nuestro, por encontrarse muy vinculados a un acceso diferencial de la mujer al diagnóstico y tratamiento. Realizar un estudio en un entorno de sanidad pública puede aportar un valor añadido a la comprensión del papel que la clase social tiene en la supervivencia por esta patología, controlando por variables que recogen el conocimiento de la enfermedad, conductas preventivas de la mujer y utilización de recursos sanitarios sin que su efecto esté mediado por una oferta sanitaria desigual.

De la misma forma, parece aún inconcluso el papel sobre la supervivencia de ciertas conductas preventivas que la mujer adquiere en el cuidado de su salud y en la vigilancia y actitud ante posibles síntomas de alarma, como ocurre con la autoexploración mamaria. A pesar de haberse dejado de recomendar oficialmente, la comunidad científica

sigue estudiando su efecto, pues entre otras razones, parece la única opción rutinaria posible para ciertos grupos de edad no incluidos en programas preventivos.

Capítulo 3

Hipótesis

3. HIPÓTESIS.

1. La supervivencia de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama está relacionada con las características biológicas y clínicas del tumor, con factores sociodemográficos (edad, nivel de educación, clase social...), factores psicosociales de la mujer como la actitud y alerta (respuesta afectiva ante la aparición de un síntoma mamario, percepción del riesgo, relación con el entorno familiar y de amigos, resolución en la toma de sus decisiones...) y con las prácticas y cuidados en salud que adopte la mujer (historia de exámenes mamográficos y de autoexploración mamaria):

La mujer que presenta mejor supervivencia tras un diagnóstico de cáncer de mama es la mujer de edad media, de nivel educativo o clase social elevada, que realiza habitualmente prácticas saludables como exámenes periódicos mamográficos o autoexploración mamaria y que en el momento del diagnóstico es asintomática o presenta un síntoma fácilmente reconocible como es el bulto mamario, en un estadio precoz de la enfermedad. La mujer con más probabilidades de seguir viva es aquella que da importancia a la aparición del primer síntoma mamario, lo comenta con su entorno cercano y decide por ella misma acudir al médico.

2. La supervivencia de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama se relaciona con factores que resumen el uso de servicios sanitarios, como centro o tipo de médico que asiste a la paciente, y con el tiempo que transcurre desde la aparición del primer síntoma de enfermedad hasta que se instaura el primer tratamiento:

La mujer que presenta mejor supervivencia es la mujer que en el uso de servicios sanitarios acorta los periodos de derivación primaria-especializada, siendo evaluada directamente por un médico especialista o accediendo a él por una vía no ordinaria de derivación. La mayor supervivencia en el cáncer de mama la presenta la mujer con menor retraso entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Capítulo 4

Objetivos

4. OBJETIVOS.

4. 1. Objetivos principales. 4. 1. OBJETIVOS PRINCIPALES.

4. 2. Objetivos secundarios.

1. Describir la supervivencia a los cinco y a los diez años desde la fecha del diagnóstico de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.
2. Describir los factores sociodemográficos, características personales, características clínicas, patológicas, conductas en salud (psicosociales, de actitud y alerta y de prácticas y cuidados en salud), utilización de servicios sanitarios y de retraso diagnóstico en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el ámbito geográfico de estudio.
3. Identificar los factores socioeconómicos, clínicos, patológicos, de conductas en salud, relacionados con la supervivencia del cáncer de mama a los cinco y a los diez años del diagnóstico.
4. Identificar los factores asociados con el uso de servicios sanitarios y con el retraso diagnóstico, relacionados con la supervivencia del cáncer de mama a los cinco y a los diez años del diagnóstico.

4. 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1. Describir la supervivencia absoluta y específica por cáncer de mama a los cinco y a los diez años tras el diagnóstico.
2. Identificar los factores socioeconómicos, clínicos, patológicos, de conductas en salud, del sistema sanitario y del retraso diagnóstico,

relacionados con cada tipo de análisis realizado (supervivencia absoluta o específica).

3. Conocer el impacto en supervivencia de la detección precoz del cáncer de mama entre las mujeres con cáncer de mama seleccionadas en el estudio.
4. Identificar si la autoexploración mamaria se relaciona con la supervivencia en el cáncer de mama ajustado por grupo de edad.
5. Identificar el efecto del retraso diagnóstico atribuible a la paciente en la supervivencia del cáncer de mama, ajustado por estadio de presentación de la enfermedad.
6. Identificar el efecto del retraso diagnóstico-terapéutico debido al sistema sanitario en la supervivencia del cáncer de mama, ajustado por estadio de presentación de la enfermedad.
7. Identificar factores psicológicos, de actitud o alerta ante la enfermedad y de apoyo en el entorno de la paciente, relacionados con la supervivencia del cáncer de mama.

Capítulo 5

Material y métodos

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5. 1. Diseño del estudio.

5. 2. Ámbito del estudio.

5. 3. Centros participantes.

5. 4. Definición de caso.

Sujetos de estudio.

5. 5. Número de casos.

5. 6. Variables.

5. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

El presente trabajo pretende estudiar el resultado final en salud, en términos de supervivencia, de las mujeres que son diagnosticadas de cáncer de mama. Se trata de un estudio de observación, sobre una cohorte fija prospectiva de mujeres con un diagnóstico primario de este tumor.

La recogida de la información referente a la historia de la sintomatología que presentaba la mujer, la fecha de aparición de la clínica, historia de los contactos con el sistema sanitario en el transcurso de la enfermedad hasta su diagnóstico y tratamiento, las conductas en salud y estadio tumoral determinado tras el acto quirúrgico, fue realizada de forma retrospectiva tras el reclutamiento de la cohorte.

La determinación de la cohorte y reclutamiento de las pacientes para su seguimiento se realizó de forma prospectiva y retrospectiva (figura 22):

- *Reclutamiento prospectivo:* Comprendió a todas las pacientes diagnosticadas por primera vez de cáncer de mama y residentes en alguno de los municipios de las Áreas Hospitalarias de Cádiz o Puerto Real durante un periodo de 16 meses desde el comienzo del estudio.
- *Reclutamiento retrospectivo:* Comprendió a todas las pacientes diagnosticadas por primera vez de cáncer de mama durante 1997-

1998, 18 meses antes del comienzo del estudio (año 1999) en el Hospital “Puerta del Mar” de Cádiz y de 12 meses en el Clínico de Puerto Real, y residentes en las Áreas Hospitalarias citadas.

Figura 22 Reclutamiento y seguimiento de las pacientes. Fuente: Elaboración propia.



5. 2. ÁMBITO DE ESTUDIO.

El estudio abarca tres Distritos de Atención Primaria, que posteriormente se unificaron en uno solo (Cádiz, Bahía de Cádiz y Triángulo Interior-Vejer), que están incluidos en dos Áreas Hospitalarias (Cádiz y Puerto Real). Comprende un total de 12 municipios, entre los que se encuentra la capital de la provincia. Su población era de 472.290 habitantes (Padrón Municipal de Habitantes de 1996), representando el 42% del total provincial.

5. 3. CENTROS PARTICIPANTES.

Participaron todos los hospitales públicos, privados y concertados del ámbito de estudio:

1. Hospital Universitario “Puerta del Mar”.

Hospital de Especialidades, con el servicio de radioterapia y oncología más importante de la provincia. Atiende fundamentalmente a pacientes del Área Hospitalaria de Cádiz (municipios de Cádiz y San Fernando).

Se realizó reclutamiento prospectivo y retrospectivo de los casos.

2. Hospital Clínico de Puerto Real.

Hospital de tipo básico. Derivaba pacientes a una unidad de radioterapia situada en el antiguo Policlínico de la Facultad de Medicina en Cádiz. Su área de influencia son los municipios de la Bahía de Cádiz (carácter urbano), excepto Cádiz y San Fernando, y los de la comarca de la Janda (componente pesquero y rural predominante).

Se realizó reclutamiento prospectivo y retrospectivo de los casos.

3. Resto de hospitales concertados o privados.

Sólo se realizó reclutamiento prospectivo de los casos:

- **Hospital Naval de San Carlos.**

Hospital dependiente de la marina, que atiende fundamentalmente a personal militar. Se encuentra situado en San Fernando.

- **Clínica de San Rafael.**

Hospital privado/concertado situado en Cádiz.

- **Clínica de Santa María del Puerto.**

Hospital privado/concertado situado en El Puerto de Santa María.

- **Clínica de la Salud.**
Hospital privado situado en Cádiz.

La identificación de los casos se realizó de forma activa (visitas periódicas a los hospitales y servicios citados) tomando como fuentes primarias los contactos personales con los facultativos de los servicios clave más implicados con el diagnóstico y tratamiento de estas pacientes: registros de patología, servicios de cirugía, ginecología, oncología y radioterapia. En el Hospital Universitario “Puerta del Mar” se contó con la colaboración del Registro Hospitalario de Tumores (puesto en marcha en 1991).

5. 4. DEFINICIÓN DE CASO. SUJETOS DE ESTUDIO.

Pacientes diagnosticadas por primera vez de tumor maligno de mama con confirmación histopatológica o diagnóstico clínico (en el supuesto de la no existencia de resultado histopatológico), independientemente del estadio clínico en el momento del diagnóstico, en alguno de los hospitales participantes y que fuesen residentes en alguno de los municipios comprendidos en el ámbito geográfico del estudio.

Los casos de pacientes sin diagnóstico histológico fueron evaluados como casos a incluir en el estudio tras consulta con los respectivos facultativos responsables del diagnóstico clínico. Estos casos tienen la consideración de casos diagnosticados clínicamente.

Para las pacientes que rechazaron participar en el estudio se intentó recoger sus principales datos sociodemográficos.

5. 5. NÚMERO DE CASOS.

El número de pacientes estimado para participar en el estudio fue calculado en base al objetivo primario del proyecto, de encontrar diferencias estadísticamente significativas en las medias de los retrasos diagnósticos debidos al paciente y al sistema entre 20 y 50 días entre las distintas variables predictoras del retraso, con desviaciones estándar entre 85 y 150 días, para un riesgo del 5% y un poder del 80%.

El número de pacientes estimado fue de 270-310.

5. 6. VARIABLES.

5. 6. 1. Variable dependiente.

5. 6. 1. 1. Datos del fallecimiento.

5. 6. 1. 2. Datos de supervivencia.

5. 6. 2. Variables independientes.

5. 6. 3. Recogida de datos.

5. 6. 1. VARIABLE DEPENDIENTE.

5. 6. 1. 1. Datos del fallecimiento.

1. Fecha de la muerte.

2. Causa de muerte respecto al tumor.

Recoge la causa que ha llevado a la paciente a la muerte, diferenciando cuándo se debe al propio tumor y cuándo a otras causas. Se trata de una información valiosa en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues cuando se encuentra bien registrada, permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Los ítems de la variable son:

- Vivo, no aplicable.
- Cáncer de mama, Progresión tumoral o Metástasis.
- Causa detallada pero no relacionada con el tumor.
- Sin información o simplemente Parada cardiorrespiratoria.

La causa de muerte se encontraba codificada según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena (CIE - 9).

5. 6. 1. 2. Datos de supervivencia.

1. Estado.

Informa sobre el estado del paciente en el último contacto establecido con el Instituto Estadístico de Andalucía:

- Vivo.
- Fallecido.

2. Supervivencia.

Es el tiempo, transformado en meses, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha en que se produce el evento (muerte) o del último corte de supervivencia en los casos censurados.

En el estudio de la supervivencia absoluta o por todas las causas se consideró evento al estado de fallecida en la totalidad de los casos y de censurado a las pacientes vivas.

En el estudio de la supervivencia específica por cáncer de mama se consideró evento a un estado de fallecida cuando la causa de la muerte era cáncer de mama, progresión tumoral o metástasis. Los datos censurados correspondieron a las pacientes vivas o con una causa de muerte no detallada o no relacionada con el tumor.

En el análisis se realizó un primer corte de supervivencia a los cinco años y otro tras un seguimiento medio de 10 años. El término supervivencia a largo plazo será empleado en el texto para referirnos a esta supervivencia a diez años si no existe ninguna otra aclaración.

5. 6. 2. VARIABLES INDEPENDIENTES.

5. 6. 2. 1. Factores sociodemográficos.

5. 6. 2. 2. Factores clínico-patológicos.

5. 6. 2. 3. Conductas en salud.

5. 6. 2. 4. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.

5. 6. 2. 5. Tiempo de retraso diagnóstico-terapéutico.

5. 6. 2. 1. Factores sociodemográficos.

1. Edad al diagnóstico.

Continua y categorizada en: <45 años; 45-65 años y >65 años.

2. Estado civil.

Soltera; casada; separada/divorciada; viuda.

3. Municipio de residencia.

Urbano o rural.

- Municipios considerados urbanos: Cádiz, Chiclana, Puerto Real, Puerto de Santa María y San Fernando.
- Municipios rurales: Alcalá de los Gazules, Barbate, Benalup, Conil, Medina, Paterna y Vejer.

4. Nivel de educación.

No sabe leer ni escribir; sin estudios pero sabe leer; estudios primarios incompletos; estudios primarios completos; estudios secundarios (bachillerato); formación profesional o similar; estudios preuniversitarios; universitarios grado medio; universitarios grado superior.

A efectos del análisis posteriormente se agrupó en dos categorías: Sin estudios primarios (analfabetas/sin estudios pero sabe leer); con estudios primarios (resto de categorías).

5. Clase social (nivel socioeconómico).

Se utilizó el modelo propuesto por Domingo A.²¹⁶ de indicador de clase social a partir de la ocupación y de la situación laboral del paciente o del cabeza de familia según correspondiese. La clase social se clasificó en seis categorías, desde el nivel más alto al más bajo: I, II, III, IVa, IVb, V, VI.

- Categoría I: directivos de la Administración y de las empresas (excepto los incluidos en la categoría II). Altos funcionarios. Profesionales liberales. Técnicos superiores.
- Categoría II: directivos y propietarios gerentes del comercio y de los servicios personales. Otros técnicos (no superiores). Artistas y deportistas.
- Categoría III: cuadros y mandos intermedios. Administrativos y funcionarios en general. Personal de los servicios de protección y seguridad.
- Categoría IVa: trabajadores manuales cualificados de la industria, comerciales y servicios. Ídem del sector primario.

- Categoría IVb: trabajadores manuales semicualificados de la industria, comerciales y servicios. Ídem del sector primario.
- Categoría V: trabajadores no cualificados.
- Categoría VI: otros casos. Mal especificados. No consta.

Se reagrupó posteriormente para el análisis en tres grupos: I/ II/III y VI; IVa/IVb ; V.

6. Tipo de cobertura sanitaria.

Sistema público (Seguridad Social); mutua de afiliación voluntaria; mutua de afiliación obligatoria; sistema público+mutua.

Posteriormente se analizó como atención pública frente al resto.

7. Hospital de asistencia.

Público o privado.

5. 6. 2. 2. Factores clínico-patológicos.

1. Manifestaciones clínicas del tumor.

- Asintomática o sintomática.
- Número de síntomas.
- Naturaleza del primer síntoma, según el paciente y el médico: retracción del pezón; asimetría mamaria; bulto en la mama; ulceración en la mama; bulto en la axila; secreción por el pezón; cambios en la piel de la mama (enrojecimiento, piel de naranja; mastodinia.

Para el análisis se agruparon las categorías con número pequeño de casos y similar supervivencia en: retracción o cambios en la piel; asimetría mamaria; bulto en la mama; ulceración/tensión/otra; bulto en la axila; mastodinia; secreción por el pezón; no síntoma.

2. Concordancia del primer síntoma según el paciente y según el médico.
Sí; No; No procede (no síntoma).

3. Tamaño tumoral.
En mm.

4. Histología del tumor.
Carcinoma in situ; ductal infiltrante; lobulillar infiltrante; mixto ductal-lobulillar infiltrante; carcinoma inflamatorio; enfermedad de Paget del pezón; otro.

5. Grado de diferenciación del tumor.
I; II; III; IV; no consta.

6. Estadio tumoral de la enfermedad en el momento del diagnóstico.
Diagnóstico histopatológico que determinó el estadio medido por la clasificación TNM (T = tamaño tumoral, N = presencia de ganglios afectados, M = existencia o no de metástasis a distancia), con las siguientes categorías:

- Estadio 0, se corresponde con: Tis N0 M0.
- Estadio I, se corresponde con: T1 N0 M0.
- Estadio II, se corresponde con: T0-1 N1 M0 y T2 N0 M0.

- Estadio III, se corresponde con: T2 N1 M0 , T3 N0 M0 , T4 N0-2 M0 y T0-4 N3 M0.
- Estadio IV, se corresponde con: T0-4 N0-3 M1.

A partir de la clasificación inicial se agruparon los tumores según **Grado de extensión tumoral** en ²¹⁷:

- Tumor local: el que afecta sólo al órgano en el que se originó (T0, is-T3, N0, M0).
- Tumor regional: el que afecta al órgano de origen y las adenopatías adyacentes y/o estructuras vecinas (T4 y M0, o a partir de N1 y M0).
- Diseminado: las situaciones restantes (M1).

Posteriormente, por la importancia del concepto de detección precoz, se consideró de forma separa al tumor in situ (T0, is), quedando como local (T1-T3, N0, M0).

7. Tumor multicéntrico.

Si; No; No consta.

8. Receptores de estrógeno.

Si; No; No consta.

9. Receptores de progesterona.

Si; No; No consta.

5. 6. 2. 3. Conductas en salud.

5. 6. 2. 3. 1. Factores

psicosociales:
actitud y alerta.

5. 6. 2. 3. 2. Prácticas y

cuidados en salud.

5. 6. 2. 3. 1. Factores Psicosociales: actitud y alerta.

1. Antecedentes oncológicos en la familia.

Ninguno; Sí, en familiares de primer grado; Sí, en familiares de segundo grado; Sí, en familiares de primer y segundo grado.

2. Valoración de la importancia respecto al primer síntoma (primera reacción).

No le da ninguna importancia; le deja un poco preocupada; estuvo bastante preocupada; pensó que podía ser algo grave; otra reacción; no procede (asintomática).

Para el análisis se reagrupó también en tres categorías: No da importancia al síntoma; Sí le da importancia; No procede.

3. Atribución de los síntomas.

A una enfermedad que ya tenía entonces; una enfermedad nueva; otra; cáncer; no procede.

Para el análisis se reagrupó en tres categorías: Cáncer, otra causa, no procede.

4. Comentar los síntomas con alguna persona no médico.

No se lo dice a nadie; se lo dice a un familiar; se lo dice a un amigo; se lo dice a otra persona; no procede. Para el análisis se agruparon las categorías familiar y amigo.

5. Decisión de consultar con un médico.

Suya; de otras personas (familiares, amigos....); ambas opciones (decisión conjunta).

Con el objeto de analizar la resolución de la mujer en la toma de decisiones, en el análisis se sumó a la categoría “suya” de mujeres sintomáticas, las mujeres asintomáticas que acudieron al cribaje por decisión propia. Posteriormente, esta variable se agrupó en dos categorías: La paciente participa en la decisión de consultar con un médico (suya+ambas opciones) frente a que la decisión la tomaran únicamente otras personas.

5. 6. 2. 3. 2. Prácticas y cuidados en salud.

1. Autoexploración mamaria.

- Si ha oído hablar de esta técnica (Si; No)
- Si sabe en qué consiste* (Si; No; No procede porque no ha oído hablar)
- Si la ha practicado alguna vez* (Si; No; No procede porque no ha oído hablar ni sabe en qué consiste)
- Si había explorado sus mamas con regularidad en los dos años previos al diagnóstico (Si; No)
- Con qué frecuencia lo había realizado: al menos una vez al día; una vez a la semana; una vez al mes; una vez cada 6 meses; una vez al año; no procede (no la practicaba).

* Para el análisis de estas variables se agruparon posteriormente las categorías de No y No procede, por no conocer esta técnica.

La frecuencia con la que la mujer realizara la autoexploración se categorizó para el análisis en: realizarla o no al menos una vez al mes y en realizarla o no una vez cada seis meses.

2. Detección Precoz del Cáncer de Mama y Programas de Cribado.

Si participa o ha participado en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama del Servicio Andaluz de Salud, o si se realiza exámenes mamográficos de manera periódica a través de su ginecólogo:

- Si se había realizado alguna mamografía antes de este diagnóstico: Si;No.
- Número de mamografías previas realizadas.
- Lugar donde se había realizado la última: hospital público; centro público de especialidades; centro privado; unidad móvil; otros; no procede. Para el análisis se agrupó hospital y centro público de especialidades.
- Quién le recomendó la última mamografía: iniciativa propia; médico general; médico especialista; PDPCM; otro; no procede.

Para evaluar la participación y actitud ante el PDPCM de las mujeres con cáncer de mama del estudio, se definieron las siguientes variables:

- **2a. Invitación a participar en el PDPCM.**

Si; No; No procede. Para la definición de esta variable se tuvo en cuenta las mujeres que cumplían los criterios para ser invitadas a participar en el PDPCM. Los criterios eran:

- Edad de la paciente: la cobertura para el Distrito Cádiz abarcaba a las mujeres con edades comprendidas entre 45 y 65 años, siendo de 50 a 65 años para las mujeres del Distrito Bahía-Vejer.
 - Implantación (fecha de inicio) del PDPCM en los distintos municipios durante el periodo de estudio.
- **2b. Participación en el PDPCM de las mujeres que fueron invitadas.**
Si; No; No procede (no procedía invitarlas por no cumplir los criterios anteriores).
 - **2c. Diagnóstico actual del caso a través del PDPCM.**
Si; No.
 - **2d. Diagnóstico precoz.**
Si, por el programa de cribado; Sí, por su ginecólogo; No.

5. 6. 2. 4. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.

1. **Centro de atención donde realiza la primera visita médica.**
CCSS (Centro de Salud); Consultorio/Ambulatorio; consulta privada; consulta externa de un hospital; urgencias de un hospital; otro.
2. **Tipo de Médico consultado en la Primera Consulta.**
Médico general de la seguridad social; médico general privado; especialista de la seguridad social; especialista privado; otro médico.

Con las actuaciones de:

- Exploración mamaria en la primera visita médica: Si; No.
- El primer médico consultado solicita mamografía o ecografía: Si; No.
- El primer médico le deriva a otro: Sí; No.

3. Número total de visitas médicas realizadas hasta el diagnóstico.

4. Si en alguna ocasión ha ido a un médico privado en el proceso de su enfermedad.

Si; No.

5. Tipo de primera visita al especialista.

Vía urgencias; vía ordinaria (derivación desde atención primaria al especialista); otras vías (acude directamente al especialista- bien porque acude a un especialista privado o porque conoce a alguien dentro del sistema sanitario).

6. Conoce a alguien dentro del sistema.

Si conoce a alguna persona que trabaja dentro del sistema sanitario, y ésta agiliza su visita al médico especialista (Si; No).

7. Tipo de Ingreso hospitalario.

Programado o por urgencias.

5. 6. 2. 5. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.

5. 6. 2. 5. 2. Retraso atribuible a la paciente.

5. 6. 2. 5. 3. Retraso atribuible al sistema sanitario.

5. 6. 2. 5. Tiempo de retraso diagnóstico-terapéutico (días).

Se definió como el periodo comprendido entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico (diagnóstico histopatológico- se consideró además el diagnóstico clínico) y hasta la fecha del primer tratamiento específico contra el tumor maligno. Contemplaba:

5. 6. 2. 5. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario (Retraso total o conjunto).

R2 o Retraso total, periodo desde la aparición del primer síntoma al diagnóstico (días).

Posteriormente categorizado para el análisis en:

- Menor de un mes; entre uno y tres meses; mayor de tres meses.

Con los subperiodos:

- **R3 y R12** o periodo de tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma al ingreso para realizar el primer tratamiento (días).

Posteriormente categorizado en:

- Menor de mes y medio; entre mes y medio y tres meses; de tres a cuatro meses; mayor de cuatro meses.
- **R4** o periodo desde la aparición del primer síntoma a la visita a un médico especialista (días).

Posteriormente categorizado en:

- Menor de 15 días; entre 15 días y un mes; mayor de un mes.
- **R9** o periodo desde el ingreso hospitalario para el primer tratamiento hasta ese tratamiento.
- **R10** o desde la primera visita a un médico no especialista hasta la visita a un médico especialista.

5. 6. 2. 5. 2. Retraso atribuible a la paciente.

R1 o periodo de tiempo que transcurre entre la aparición del primer síntoma y la primera visita a un médico (días).

Posteriormente categorizada para el análisis en:

- Menor o igual a dos meses; a partir de 2 meses hasta 4 meses; mayor de 4 meses.

Y en la definición de “existencia de retraso atribuible a la paciente” como:

- No (menor o igual a 90 días) o Sí (más de 90 días).

5. 6. 2. 5. 3. Retraso debido al sistema sanitario.

R5 o periodo de tiempo que transcurre entre la primera visita a un médico (sea especialista o no) y el ingreso hospitalario para realizar el primer tratamiento (días). **R8** consideraba sólo como punto de partida si la visita era a un médico especialista.

Posteriormente en el análisis R5 se categorizó en:

- Menor o igual a 30 días (un mes); mayor de un mes.

Y en la definición de “existencia de retraso atribuible al sistema sanitario”:

- No (menor o igual a 90 días) o Sí (más de 90 días).

Para el cálculo de estos tiempos se definió como primer síntoma relacionado con el cáncer el primero que manifestó la paciente (PSP) como directamente relacionado con su enfermedad ("desde que se encuentra mal"). En el supuesto de manifestar varios se consideró al primero que refería. En principio solo se consideraron como síntomas PSP a los incluidos como máximo en un periodo de 3 años, comprendidos entre la fecha de PSP y la fecha de diagnóstico. Si el médico entrevistador consideró que era otro el primer síntoma lo anotó junto con la fecha (PSM). Las discrepancias fueron resueltas por el equipo investigador. Los tiempos de retraso citados fueron contabilizados a partir del PSP y cuando fue necesario a partir del PSM.

5. 6. 3. RECOGIDA DE DATOS.

Todas las pacientes (o sus familiares) reclutadas prospectivamente fueron contactadas durante su primera estancia en el hospital, y en ese momento se realizó la recogida de datos mediante un cuestionario principal (Anexo I: características demográficas, socioeconómicas, historia de síntomas y de contacto con el sistema sanitario), y la de datos clínico-patológicos del tumor (estadio, histología y grado de diferenciación) y de los tratamientos realizados.

Las pacientes reclutadas retrospectivamente fueron contactadas durante alguno de sus controles periódicos en el hospital. En las fallecidas los datos se recuperaron a través de la consulta de la historia clínica y de los registros de los servicios implicados en el diagnóstico y tratamiento. El papel del Registro de Tumores del Hospital “Puerta del Mar” facilitó la recogida de datos.

Los cuestionarios fueron cumplimentados mediante entrevista personal, durante el ingreso hospitalario o durante un contacto con el hospital lo más cerca posible a la fecha de diagnóstico, por un médico entrevistador entrenado. En caso de fallecimiento de la paciente o situación clínica que impidiera la entrevista con la afectada, se entrevistó a un familiar. En este cuestionario se recogía información sobre las variables sociodemográficas, socioeconómicas, de síntomas relacionados con el cáncer (tipo y fechas) y la historia de contacto con el sistema sanitario.

El médico entrevistador fue entrenado convenientemente preparándose un manual con las normas para la cumplimentación del cuestionario del estudio.

Los datos clínico-patológicos se cumplimentaron en unas Hojas de Datos (Anexos II y III) por el médico entrevistador, a partir de los datos contenidos en los respectivos informes de anatomía patológica y de la información de la historia clínica. Para los casos identificados en el Hospital Universitario “Puerta del Mar” se contó con la colaboración del Registro de Tumores.

A las pacientes se les informó sobre la realización de un estudio sobre la historia natural de las enfermedades crónicas y el deseo del grupo investigador de conocer aspectos relacionados con la sintomatología de la enfermedad por la que estaba ingresada, solicitándole consentimiento para realizar la entrevista. En ningún momento se comentó con la paciente su diagnóstico, remitiendo sobre este tema al médico responsable.

Los datos de supervivencia fueron proporcionados por el Instituto Andaluz de Estadística mediante cruce con fichero encriptado de la población a estudio. El investigador del presente estudio comprobó en un segundo tiempo, la concordancia de identidades de las mujeres fallecidas mediante los campos filiación, DNI, Número de la seguridad social, fecha de nacimiento, domicilio, provincia de residencia.

5. 6. 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

5. 6. 4. 1. Análisis descriptivo.

5. 6. 4. 2. Análisis bivalente de supervivencia.

5. 6. 4. 3. Análisis multivariante de supervivencia.

5. 6. 4. 1. Análisis descriptivo.

El análisis descriptivo de la supervivencia se realizó mediante el procedimiento no paramétrico de Kaplan-Meier o de estimación del producto límite.

En cada análisis sólo se consideró un estado terminal del sujeto, siendo el evento objeto de estudio la muerte de la paciente en la supervivencia absoluta y el estado “muerto con causa de muerte: cáncer de mama” en la supervivencia específica.

Este método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “t”, sobreviva también al “t+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos. A esta probabilidad de seguir viva para un intervalo de tiempo superior a t, se le llama probabilidad de supervivencia o probabilidad acumulada de supervivencia.

Se consideran “casos censurados”, aquéllos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo (ej un perdido). Son tiempos incompletos.

El tiempo completo, no censurado o tiempo de supervivencia es el tiempo de seguimiento de un sujeto cuando el estado terminal es “fallecido”, o en el caso de la supervivencia específica cuando el estado terminal es “fallecido por cáncer de mama, progresión tumoral o metástasis”.

En la descripción de la supervivencia se presenta la probabilidad acumulada de supervivencia para los diferentes tiempos completos. Estas probabilidades se acompañan de su correspondiente error estándar, calculado con la fórmula aproximada de Greenwood, de los eventos acumulados (muertos) y del número de casos que permanecen vivos o en riesgo al final del intervalo.

Para describir de una forma más detallada la dinámica de la enfermedad se calculó también la supervivencia mediante el método actuarial o tabla de vida, (posible en muestras grandes y que agrupa los tiempos de participación en intervalos) que nos ofrece además de la supervivencia acumulada, la tasa de riesgo y las probabilidades de morir y de sobrevivir en cada intervalo, condicionadas a haber sobrevivido hasta el intervalo previo.

Se realizó análisis descriptivo de los factores sociodemográficos, características personales, características clínicas, características patológicas (tamaño tumoral al diagnóstico, histología, grado de diferenciación, estadio, grado de extensión, multicentricidad, receptores hormonales), conductas en salud (1- psicosociales, de actitud y alerta ante la presencia de un síntoma relacionado con la mama y antecedentes oncológicos familiares; 2- de prácticas y cuidados en salud relacionadas con la autoexploración mamaria y con la detección precoz) y de utilización de servicios sanitarios, en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el ámbito geográfico de estudio. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, rango) para las variables cuantitativas.

El análisis descriptivo para medir los retrasos de los distintos subperiodos definidos se realizó mediante medias, medianas (IC 95%) y percentiles 25 y 75 (IC 95%) de las distribuciones.

Posteriormente se realizó análisis descriptivo estratificando variables relacionadas con el retraso del sistema y del paciente, de estadio, de

reacción ante el primer síntoma y de uso de servicios sanitarios por algunos de los factores de interés (principalmente sociodemográficos).

Se exploró la existencia de correlación entre el nivel de estudios y la clase social, así como la relación entre retraso del paciente y del sistema sanitario.

5. 6. 4. 2. Análisis bivariante de supervivencia.

En la comparación de las características cualitativas según el tipo de reclutamiento prospectivo o retrospectivo de las mujeres a estudio, se utilizó el test de Chi-cuadrado de Pearson o Test exacto de Fisher si precisaba. Se realizó comparación de medias mediante T de Student en las variables cuantitativas.

Para la comparación de las curvas de supervivencia en función de las variables citadas anteriormente se utilizó el análisis de Kaplan-Meier mediante el método de log rank. Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001.

Se exploró la relación entre causa de muerte y clase social, estratificando por el grado de extensión de la enfermedad. Se realizó estratificación de la comparación de curvas de supervivencia según factores de interés en la reacción ante el primer síntoma, retrasos y autoexploración mamaria y clínica.

En el análisis bivariante se ofrece una descripción de la media del tiempo de supervivencia. Dado que en los estudios de supervivencia este índice

difícilmente puede obtenerse por no disponer del tiempo completo de todos los sujetos, su utilización indica el cálculo aproximado de la media y su error estándar, con el matiz “la media, limitada a un seguimiento de x meses” ²²². Aunque es conocido que el índice descriptivo adecuado en estos estudios es el de la mediana, pues su cálculo no requiere conocer el tiempo de supervivencia de todos los sujetos, y se define como el tiempo con probabilidad de supervivencia $S(t_{md})=0,50$, no fue posible utilizarlo por tratar el presente estudio de una enfermedad donde la supervivencia a los diez años es superior al 50% (no produciéndose la mediana o segundo cuartil de la distribución en casi ningún estrato de factor analizado).

Los resultados se ofrecen en tiempo medio de supervivencia en meses, así como porcentajes de supervivencia acumulada y comparación de curvas de supervivencia a los cinco y diez años desde la fecha del diagnóstico, para mortalidad total o absoluta (por todas las causas) y específica por cáncer de mama.

5. 6. 4. 3. Análisis multivariante de supervivencia.

El modelo de regresión para el análisis de la supervivencia, próximo al modelo de regresión logística, permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de incidencia del evento de interés. Uno de los más utilizados en Ciencias de la Salud es el modelo de riesgos proporcionales, conocido como Modelo de regresión de Cox.

Realizando una primera criba, se incluyeron en el modelo de regresión aquellas variables que se habían relacionado con la supervivencia con unos valores de p menores a 0,30 en el análisis bivalente. Diferentes trabajos, entre ellos el de Mickey y Greenland (1989)²²³ aconsejan seleccionar las variables a incluir según este criterio de significación menos restrictivo, ya que si sólo se introducen las variables que resultaron significativas en el análisis bivalente a un nivel de 0,05 se olvida que el efecto pueda estar enmascarado por el desajuste producido por las otras variables²²⁴. No obstante, el principal criterio de inclusión de las variables y que se añadió al criterio estadístico, debe ser el de la significación clínica y fundamentación teórica.

Una vez limitadas las variables a incluir, el modelo debería seleccionarse a partir de todas las posibles ecuaciones, pero cuando existen muchas variables pronósticas este procedimiento tiene un coste computacional elevado. No obstante, antes de recurrir a procedimientos automáticos se realizó la regresión manualmente paso a paso, observando si se producía un cambio brusco en la magnitud y/o signos de los coeficientes de regresión de los principales factores a estudio, con la entrada y salida de variables en el modelo.

Esta actitud permitió entender el comportamiento de ciertas variables, descartar efectos confusores al producirse cambios prácticamente importantes y detectar la existencia de colinealidad, fenómeno que se presenta cuando hay una alta correlación múltiple entre un conjunto de variables independientes incluidas en el modelo y que producirán una información redundante con coeficientes del modelo inestables. De entre las diferentes alternativas para solucionar el problema de la colinealidad,

se optó por la más inmediata de eliminar una de las variables con mayor correlación, y en base al sentido clínico, justificación teórica y calidad de su medición²²⁵.

Finalmente, con el número definitivo de variables seleccionadas se utilizaron los procedimientos Coxreg del sistema SPSS, con inclusión secuencial hacia delante y exclusión secuencial hacia atrás, fijando los criterios de inclusión PIN en 0,10 y de exclusión POUT en 0,15; controlado por pruebas de Razón de verosimilitud (LR).

El valor inicial de la verosimilitud del modelo corresponde a la estimación de la función de riesgo de referencia $-2LL(0)$. La verosimilitud del modelo obtenido, la prueba de chi-cuadrado, grados de libertad y significación viene dada por el “cambio desde el bloque anterior”.

La elección del modelo final se basó en los criterios clínicos de variables importantes a incluir y de bondad de ajuste de máxima verosimilitud. Sobre el modelo final elegido, obtenido mediante criterio PIN=0,10 y POUT=0,15, se intentó buscar la ecuación más simple, con la eliminación forzada de los términos no significativos a 0,05; pero dejando en el modelo aquellas variables no significativas cuya eliminación producía cambios prácticamente importantes en el coeficiente del resto de las variables del modelo, prefijada clínicamente en el 20% del exponente B (variables de confusión).

Posteriormente, se valoraron las posibles interacciones con pruebas de significación.

El diagnóstico de cada uno de los modelos precisaría para variables predictoras cuantitativas, del análisis de residuales y representación gráfica de los mismos. La comprobación más sencilla de este supuesto de relación loglineal es mediante los residuales martingale, basados en los residuos de Cox-Snell.

No obstante, los modelos finales no incluyeron variables cuantitativas. El supuesto de proporcionalidad se comprobó mediante la representación gráfica del logaritmo de la función acumulada de riesgo para el modelo de Cox estratificado para cada variable categórica, ajustando como covariables por el resto de las variables incluidas en el modelo.

El almacenamiento y análisis de los datos se ha realizado mediante el programa estadístico Statistical Package for the Social Science (SPSS), versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Capítulo 6

Resultados

6. RESULTADOS.

6. 1. Análisis descriptivo.

6. 2. Análisis bivariante de supervivencia.

6. 3. Análisis multivariante de supervivencia.

Se identificaron finalmente a lo largo del estudio 322 mujeres con cáncer de mama incidente. Mediante reclutamiento retrospectivo se incluyeron 143 mujeres (44,4%) y una proporción ligeramente superior (179 mujeres, un 55,6%) se obtuvo mediante reclutamiento prospectivo.

Para asegurar que no existiesen diferencias importantes en los factores pronósticos de supervivencia entre ambos grupos, se realizó un estudio de homogeneidad según reclutamiento, contrastando variables sociodemográficas, clínicas, patológicas, de conductas en salud (psicosociales relacionadas con el estado de alerta o actitud y relacionadas con prácticas saludables y autocuidado) así como del uso de servicios sanitarios.

Es importante mencionar que las características relacionadas con el tumor fueron similares en ambos tipos de reclutamiento, excepto para la presencia de receptores hormonales, variable en la que no se cumplimentó la información en una proporción elevada de casos. En relación con el resto de variables, sólo existieron diferencias entre ambos grupos, en el nivel educativo (que desaparecían si sólo se consideraban las mujeres sintomáticas) y en el nivel de participación en los programas de detección precoz.

6. 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

6. 1. 1. Características de la población de estudio.

6. 1. 1. 1. Características sociodemográficas.

6. 1. 1. 2. Características clínicas.

6. 1. 1. 3. Características patológicas.

6. 1. 2. Conductas en salud.

6. 1. 3. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.

6. 1. 4. Retraso diagnóstico en el cáncer de mama.

6. 1. 5. Supervivencia en el cáncer de mama.

6. 1. 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

6. 1. 1. 1. Características sociodemográficas.

En nuestra población de estudio las mujeres tenían, de media, una edad de 57,9 años (DT 13,29) cuando fueron diagnosticadas por primera vez de un cáncer de mama, siendo el grupo más numeroso el de mujeres de 45 a 65 años. Las mujeres jóvenes menores de 40 años sólo suponían un 8,4% de los casos (resultados no mostrados), pero al aumentar la edad 5 años más, las mujeres menores de 45 años componían ya el 17,7% del total (gráfico 1). La gran mayoría vivía en municipios urbanos y casi dos tercios estaban casadas (tabla 6, gráfico 2).

El nivel educativo de las pacientes era generalmente bajo; únicamente el 22,8% tenía algún tipo de estudio que superara los primarios y la categoría más numerosa era la de mujeres que aunque sabían leer, no tenían ningún tipo de estudios (29,7%). El nivel educativo se correlacionó con la clase ocupacional de la paciente, perteneciendo un 36,3% de ellas a la clase ocupacional intermedia o técnica (gráfico 4).

Casi todas disponían de cobertura sanitaria pública (94,1%) y en un 93,2% fueron tratadas en hospitales públicos.

Tabla 6 Características sociodemográficas de la población de estudio.

Variable	Total N=322		Retrospectivas N=143		Prospectivas N=179	
	n	%	n	%	n	%
Edad media al diagnóstico (DT)	57,99	(13,29)	59,24	(13,76)	56,99	(12,85)
Edad al diagnóstico						
<45 años	57	17,7%	25	17,5%	32	17,9%
45-65 años	168	52,2%	67	46,9%	101	56,4%
>65 años	97	30,1%	51	35,7%	46	25,7%
Estado civil						
Soltera	30	9,3%	14	9,8%	16	8,9%
Casada	214	66,5%	91	63,6%	123	68,7%
Separada/Divorciada	9	2,8%	2	1,4%	7	3,9%
Viuda	69	21,4%	36	25,2%	33	18,4%
Municipio de residencia						
Urbano	275	86,2%	126	88,7%	149	84,2%
Rural	44	13,8%	16	11,3%	28	15,8%
Nivel de estudios						
No sabe leer ni escribir	35	10,9%	20	14,2%	15	8,4%*
Sin estudios, pero sabe leer	95	29,7%	27	19,1%	68	38,0%
Primaria incompleta	57	17,8%	34	24,1%	23	12,8%
Primaria completa o EGB	60	18,8%	31	22,0%	29	16,2%
Bachiller o BUP	25	7,8%	8	5,7%	17	9,5%
Formación profesional o similar	15	4,7%	5	3,5%	10	5,6%
COU / Preuniversitario	10	3,1%	5	3,5%	5	2,8%
Universitario grado medio	17	5,3%	10	7,1%	7	3,9%
Universitario grado superior	6	1,9%	1	0,7%	5	2,8%
Nivel de estudios						
Sin estudios primarios	130	40,6%	47	33,3%	83	46,4%*
Con estudios primarios	190	59,4%	94	66,7%	96	53,6%
Clase social						
I	10	3,1%	3	2,1%	7	3,9%
II	69	21,4%	29	20,3%	40	22,3%
III	48	14,9%	21	14,7%	27	15,1%
IVa	83	25,8%	36	25,2%	47	26,3%
IVb	42	13,0%	19	13,3%	23	12,8%
V	58	18,0%	31	21,7%	27	15,1%
VI	12	3,7%	4	2,8%	8	4,5%
Cobertura sanitaria						
Seguridad social	302	93,8%	142	99,3%	160	89,4%*
Mutua de afiliación voluntaria	9	2,8%	0	0%	9	5,0%
Mutua de afiliación obligatoria	5	1,6%	1	0,7%	4	2,2%
Seguridad social+mutua voluntaria	1	0,3%	0	0%	1	0,6%
Otra	5	1,6%	0	0%	5	2,8%
Hospital de asistencia						
Público	300	93,2%	138	96,5%	162	90,5%*
Privado	22	6,8%	5	3,5%	17	9,5%

*p < 0,05. Test de chi-cuadrado para comparación de proporciones y Test de t-student para comparar medias entre mujeres captadas retrospectivamente y prospectivamente.

Grafico 1 Edad de las mujeres en el momento del diagnóstico de cáncer de mama.

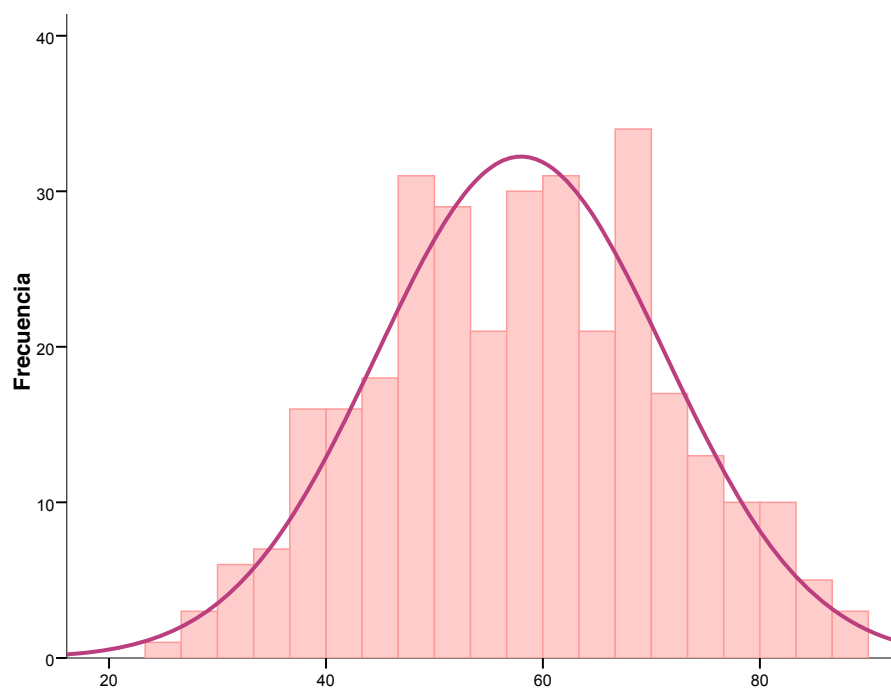


Grafico 2 Estado civil de las mujeres del estudio.

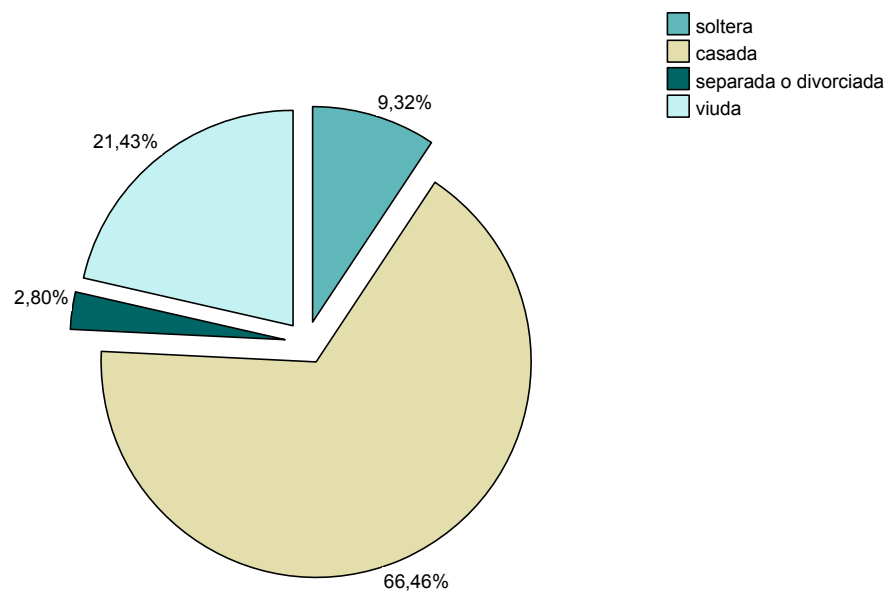


Grafico 3 Nivel de estudios según grupo de edad.

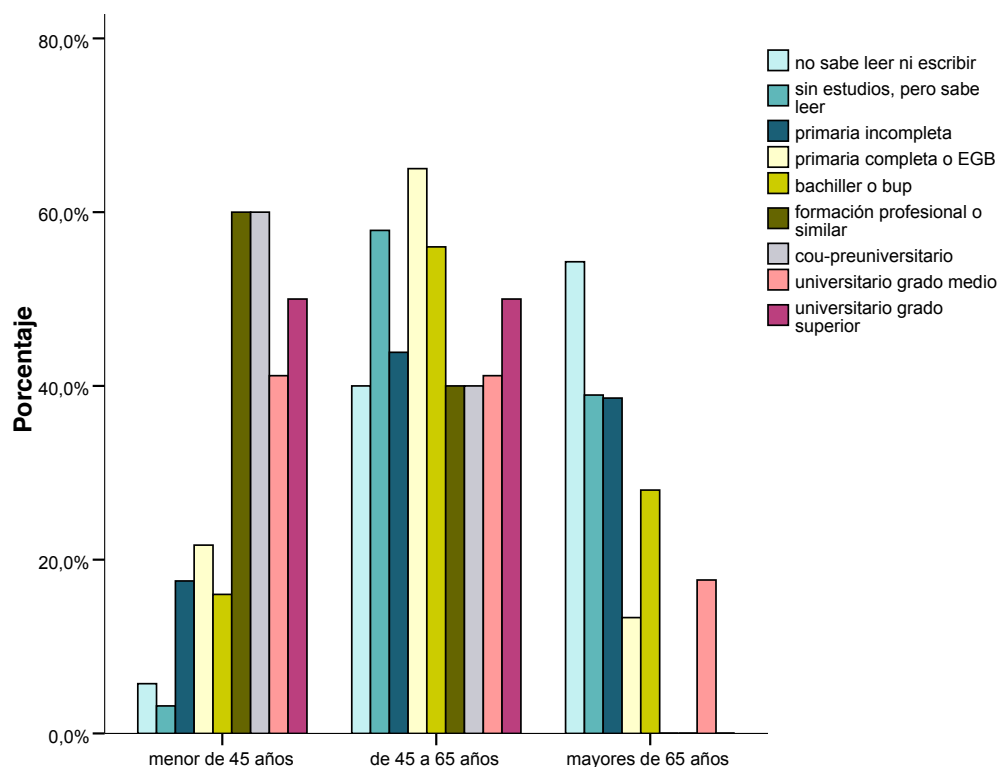
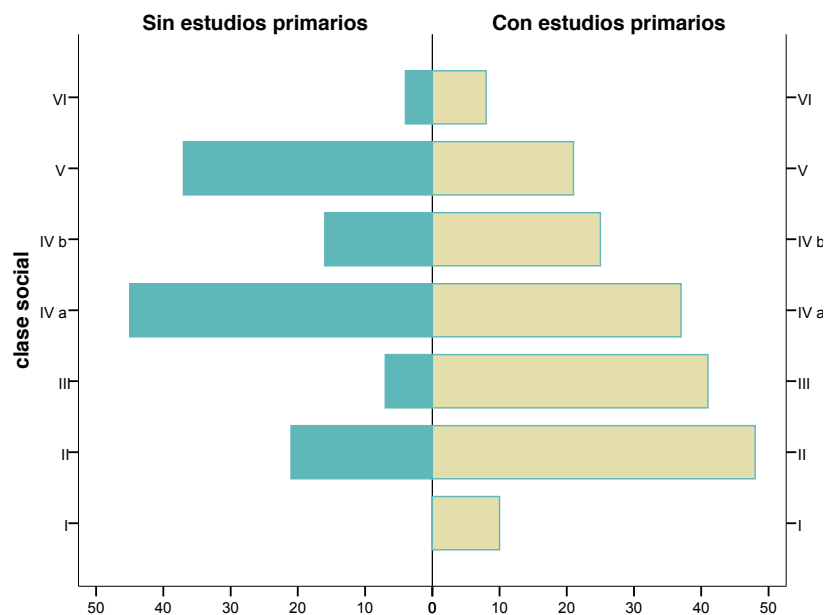


Grafico 4 Nivel de estudios en relación a la clase social en la muestra.



6. 1. 1. 2. Características clínicas.

Cuando se realizó el diagnóstico de cáncer en estas mujeres, 61 de ellas (el 18,9%) no presentaban sintomatología alguna según el criterio del médico. Este porcentaje variaba ligeramente si se preguntaba a la paciente (19,6%, tabla 7).

La mayoría de las mujeres manifestaba en el momento del diagnóstico un solo síntoma (58,4%) aunque el 6,6% tenía hasta tres y cuatro de ellos. El bulto mamario fue el síntoma más comúnmente presentado según el criterio subjetivo de la paciente y objetivo del médico (55 y 59,9% respectivamente) seguido a distancia, del bulto en la axila (5% y 5,6%, gráfico 5). La mastodinia referida por la paciente en el 5,6% de las ocasiones, fue más difícilmente recogida por el médico.

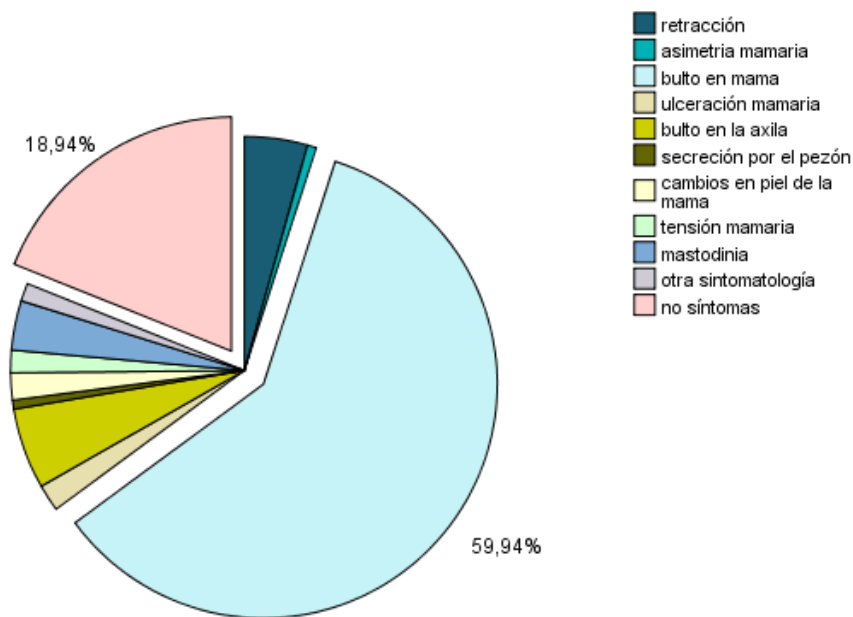
En el 72,7% de los casos concordó el primer síntoma referido por el médico y por la paciente. Cuando se analizó sólo en mujeres sintomáticas, la concordancia del primer síntoma referido fue cercana al 90%.

Tabla 7 Características clínicas de la población de estudio.

Variable	Total N=322		Retrospectivas N=143		Prospectivas N=179	
	n	%	n	%	n	%
Estado sintomático al diagnóstico						
Asintomática	61	18,9%	21	14,7%	40	22,3%
Sintomática	261	81,1%	122	85,3%	139	77,7%
Número total de síntomas						
Ninguno	61	18,9%	21	14,7%	40	22,3%
Uno	190	59,1%	82	57,3%	108	38,3%
Dos	47	14,6%	26	18,2%	21	11,7%
Tres	15	4,7%	7	4,9%	8	4,5%
Cuatro	6	1,9%	5	3,5%	1	0,6%
Primer síntoma (según paciente)						
Retracción del pezón	13	4%	5	3,5%	8	4,5%
Asimetría mamaria	2	0,6%	2	1,4%		
Bulto en la mama	177	55%	88	61,5%	89	49,7%
Ulceración en la mama	5	1,6%	3	2,1%	2	1,1%
Bulto en la axila	16	5%	7	4,9%	9	5%
Cambios en la piel de la mama	7	2,2%	2	1,4%	5	2,8%
Tensión mamaria	5	1,6%	1	0,7%	4	2,2%
Mastodinia	18	5,6%	7	4,9%	11	6,1%
Astenia	2	0,6%	2	1,4%		
Otro	14	4,3%	3	2,1%	11	6,1%
No síntoma	63	19,6%	23	16,1%	40	22,3%
Primer síntoma (según médico)						
Retracción del pezón	14	4,3%	4	2,8%	10	5,6%
Asimetría mamaria	2	0,6%	2	1,4%		
Bulto en la mama	193	59,9%	95	66,4%	98	54,7%
Ulceración en la mama	6	1,9%	3	2,1%	3	1,7%
Bulto en la axila	18	5,6%	6	4,2%	12	6,7%
Cambios en la piel de la mama	2	0,6%	1	0,7%	1	0,6%
Tensión mamaria	6	1,9%	1	0,7%	5	2,8%
Mastodinia	5	1,6%	3	2,1%	2	1,1%
Astenia	11	3,4%	6	4,2%	5	2,8%
Otro	4	1,2%	1	0,7%	3	1,7%
No síntoma	61	18,9%	21	14,7%	40	22,3%
Concordancia entre primer síntoma referido por el médico y por la paciente						
Si	234	72,7%	112	78,3%	122	68,2%
No	25	7,8%	8	5,6%	17	9,5%
No procede (no síntomas)	63	19,6%	23	16,1%	40	22,3%

*p < 0,05. Test de chi-cuadrado para comparación de proporciones entre mujeres captadas retrospectivamente y prospectivamente.

Grafico 5 Primer síntoma de presentación de la enfermedad según criterio médico.



6. 1. 1. 3. Características patológicas.

Cuando las mujeres fueron diagnosticadas, el tumor mamario tenía de media, un tamaño de 26,95 mm (DT 15,51); aunque éste varió desde los 3 mm hasta un máximo de 11 cm (tabla 8). Histológicamente, sólo en 4 mujeres (el 1,3%) se localizó el tumor *in situ*. La presentación más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, en un 78,9% de los casos, y el grado de diferenciación II en el 43,9%. El estadio tumoral más común al diagnóstico fue el IIa, seguido del IIb, encontrado en el 34,1% y 20,5% de las mujeres respectivamente. Se detectaron metástasis a distancia en 15 mujeres (4,9%).

Tabla 8 Características patológicas de la población de estudio.

Variable	Total N=322		Retrospectivas N=143		Prospectivas N=179	
	n	%	n	%	n	%
Tamaño tumoral	(n=222)		(n=103)		(n=119)	
media mm (DT)	26,95 (15,51)		26,99 (16,68)		26,92 (14,48)	
Histología del tumor	(n=313)		(n=137)		(n=176)	
Ca <i>in situ</i>	4	1,3%	2	1,5%	2	1,1%
Ca ductal infiltrante	247	78,9%	113	82,5%	134	76,1%
Ca lobulillar infiltrante	43	13,7%	16	11,7%	27	15,3%
Ca mixto ductal-lobulillar	2	0,6%	1	0,7%	1	0,6%
Ca inflamatorio	2	0,6%			2	1,1%
Enf Paget del pezón	1	0,3%			1	0,6%
Otro	14	4,5%	5	3,6%	9	5,1%
Grado de diferenciación	(n=264)		(n=118)		(n=146)	
I	44	16,7%	17	14,4%	27	18,5%
II	116	43,9%	56	47,5%	60	41,1%
III	69	26,1%	34	28,8%	35	24%
IV	1	0,4%	1	0,8%		
No consta	34	12,9%	10	8,5%	24	16,4%
Estadio TNM	(n=308)		(n=139)		(n=169)	
Estadio 0	8	2,6%	1	0,7%	7	4,1%
Estadio I	57	18,5%	30	2,6%	27	16%
Estadio IIa	105	34,1%	49	35,3%	56	33,1%
Estadio IIb	63	20,5%	26	18,7%	37	21,9%
Estadio IIIa	30	9,7%	15	10,8%	15	8,9%
Estadio IIIb	30	9,7%	11	7,9%	19	11,2%
Estadio IV	15	4,9%	7	5%	8	4,7%
Grado de extensión tumoral	(n=309)		(n=140)		(n=169)	
Localizado (T0, is-T3, N0 y M0) [†]	145	46,9%	72	51,4%	73	43,2%
Regional (T4 y M0, N1 y M0)	149	48,2%	61	43,6%	88	52,1%
A distancia (M1)	15	4,9%	7	5%	8	4,7%
Tumor multicéntrico	(n=214)		(n=102)		(n=112)	
Si	46	14,3%	24	16,8%	22	12,3%
No	168	52,5%	78	54,5%	90	50,3%
No consta	108	33,5%	41	28,7%	67	37,4%
Receptores de estrógeno	(n=205)		(n=83)		(n=122)	
Si	158	52,8%	58	43,6%	100	60,2%*
No	47	15,7%	25	18,8%	22	13,3%
No consta	94	31,4%	50	37,6%	44	26,5%
Receptores de progesterona	(n=171)		(n=76)		(n=95)	
Si	94	31,6%	32	24,2%	62	37,6%*
No	77	25,9%	44	33,3%	33	20,0%
No consta	126	42,4%	56	42,4%	70	42,4%

*p < 0,05. Test de chi-cuadrado para comparación de proporciones entre mujeres captadas retrospectivamente y prospectivamente.

[†] se representa en el gráfico las categorías consideradas para el análisis: *in situ* (T0, is) y localizado (T1-T3), N0, M0.

En el gráfico 7 se ofrece el estadio tumoral al diagnóstico en las mujeres del estudio, según su residencia en un ámbito rural o urbano. El gráfico 8 muestra la descripción del grado de extensión tumoral estratificando por el nivel de estudios de la mujer.

Las características de multicentricidad y de receptores hormonales no constaban en un número elevado de casos (mayor al 30%), pero parecía existir un predominio de receptores estrogénicos positivos y una única localización tumoral (gráfico 9).

Gráfico 6 Histología del tumor.

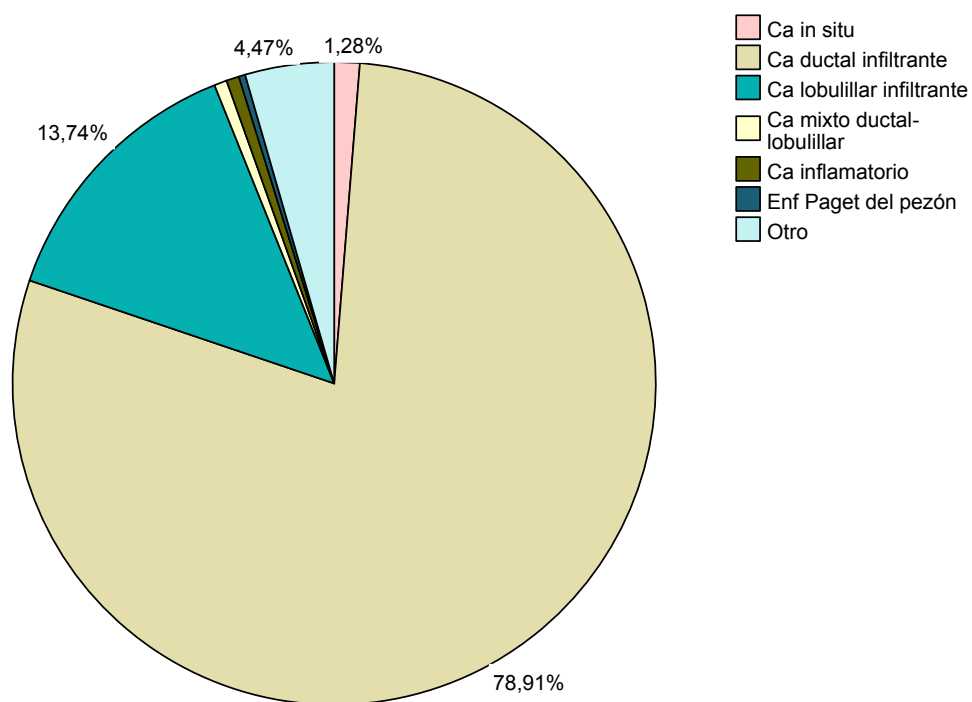


Grafico 7 Estadio tumoral TNM según municipio de residencia.

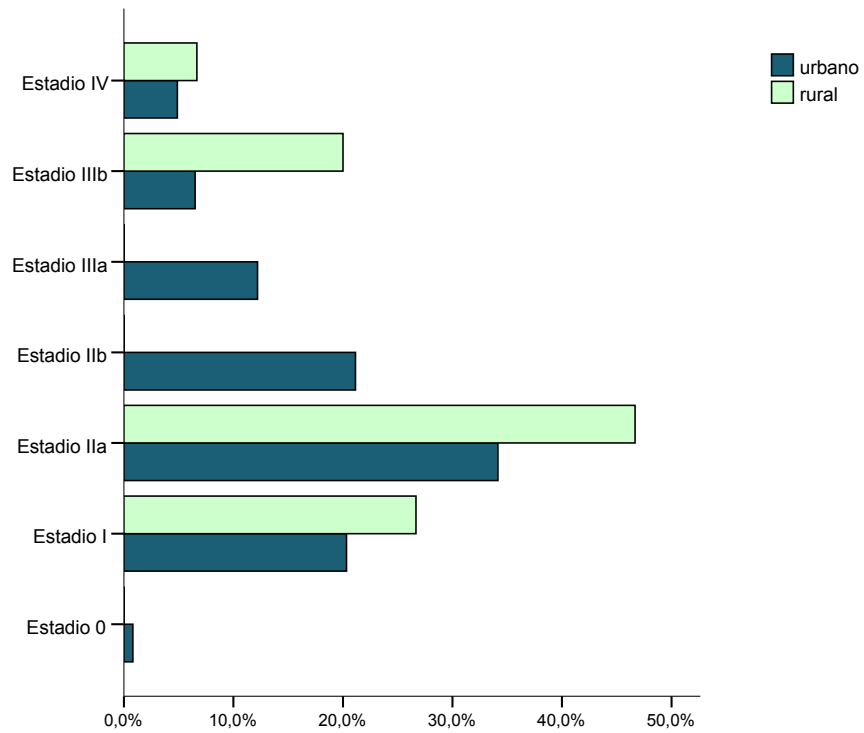


Grafico 8 Grado de extensión tumoral en las pacientes según nivel de estudios.

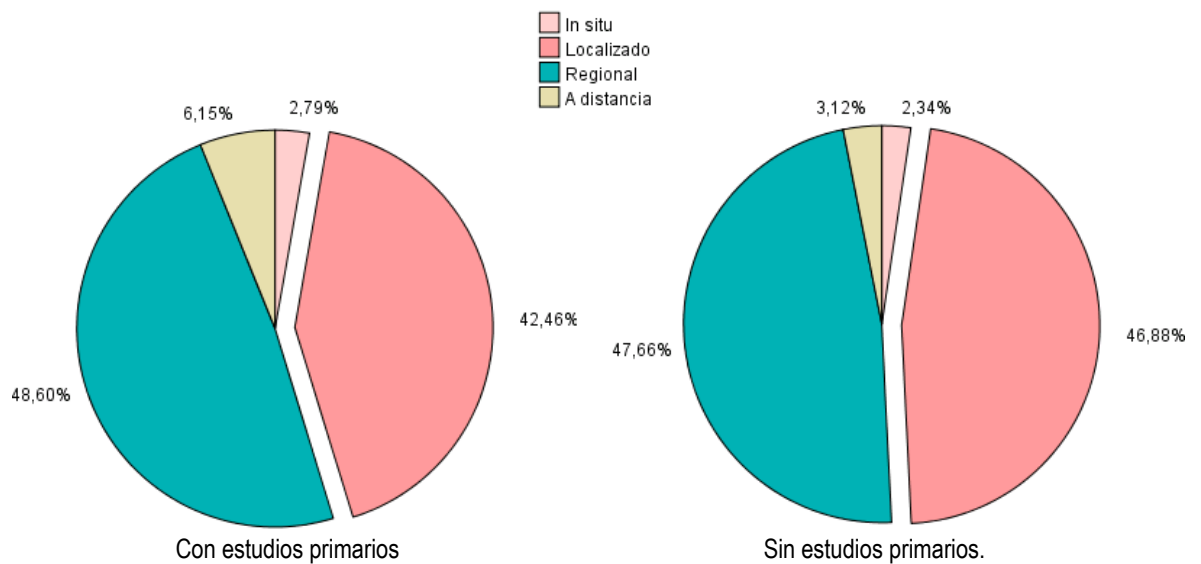
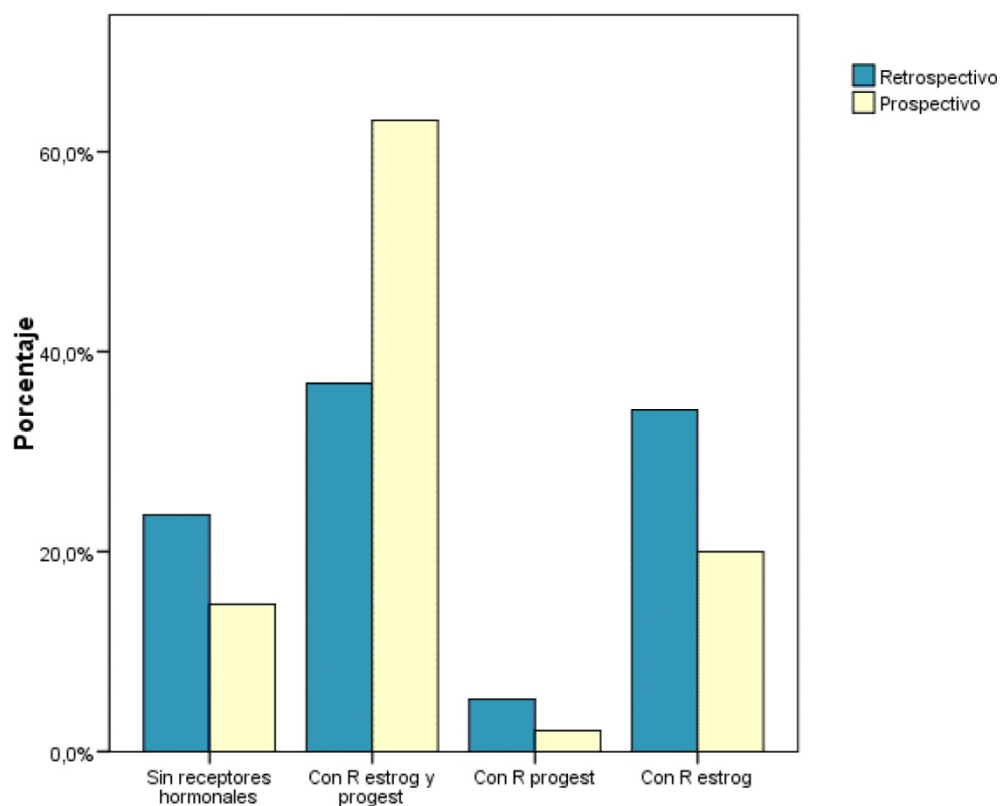


Grafico 9 Presencia de receptores hormonales en la muestra y reclutamiento.



6. 1. 2. CONDUCTAS EN SALUD.

6. 1. 2. 1. Factores psicosociales:
actitud y alerta.

6. 1. 2. 1. Factores psicosociales: actitud y alerta.

6. 1. 2. 2. Prácticas y cuidados en
salud.

El 86,5% de las mujeres diagnosticadas tenía antecedentes familiares oncológicos en parientes cercanos, siendo en un 41,3% de los casos, familiares de primer grado (tabla 9).

Cuando se preguntó por la reacción que habían experimentado al descubrir la primera sintomatología relacionada con esta enfermedad, el 22,4% de las mujeres sintomáticas respondió no haberle dado ninguna importancia a la aparición de ésta, mientras un 20% pensó que podía

tratarse de algo grave (gráfico 10). La sospecha de un posible cáncer existió en un 45,4% de estas mujeres, frente al pequeño porcentaje que lo atribuyó a una enfermedad previa (5%).

Cuando se produjo este hallazgo, un 16,7% decidió no comentarlo a nadie, especialmente si pensó que se tratase de algo benigno. El resto sí compartió su síntoma con otra persona, siendo lo más frecuente en estos casos acudir a un familiar (78,8%, gráfico 11). En la toma de la decisión de consultar con un médico por este motivo, intervino una segunda persona en el 45,6% de los casos; a veces convirtiéndose este contacto en el decisor de buscar ayuda médica (14,7%). Más de la mitad de las mujeres, no obstante, decidieron acudir al sistema sanitario por ellas mismas exclusivamente.

Tabla 9 Factores psicosociales que condicionan conductas en salud: estado de alerta y actitud ante la aparición del primer síntoma (mujeres sintomáticas†).

Variable	Total N=322		Retrospectivas N=143		Prospectivas N=179	
	n	%	n	%	n	%
Antecedentes oncológicos familiares	(n=312)		(n=137)		(n=175)	
Ninguno	42	13,5%	23	16,8%	19	10,9%
Sí, en familiares de 1 ^{er} grado	129	41,3%	53	38,7%	76	43,4%
Sí, en familiares de 2 ^o grado	122	39,1%	54	39,4%	68	38,9%
Sí, en familiares de 1 ^{er} y 2 ^o grado	19	6,1%	7	5,1%	12	6,9%
Primera reacción al primer síntoma†	(n=245)		(n=114)		(n=131)	
No le da ninguna importancia	55	22,4%	32	28,1%	23	17,6%
Le deja un poco preocupada	69	28,2%	31	27,2%	38	29,0%
Estuvo bastante preocupada	70	28,6%	28	24,6%	42	32,1%
Pensó que podía ser algo grave	49	20,0%	22	19,3%	27	20,6%
Otra reacción	2	0,8%	1	0,9%	1	0,8%
Atribución de los síntomas†	(n=240)		(n=111)		(n=129)	
Una enfermedad que ya tenía	12	5,0%	6	5,4%	6	4,7%
Una enfermedad nueva	23	9,6%	10	9,0%	13	10,1%
Otra	96	40,0%	43	38,7%	53	41,1%
Cáncer	109	45,4%	52	46,8%	57	44,2%
Comenta los síntomas con alguien†	(n=240)		(n=112)		(n=128)	
No se lo dice a nadie	40	16,7%	21	18,8%	19	14,8%
Se lo dice a un familiar	189	78,8%	83	74,1%	106	82,8%
Se lo dice a un amigo	7	2,9%	5	4,5%	2	1,6%
Se lo dice a otra persona	4	1,7%	3	2,7%	1	0,8%
Decisión de consultar con un médico†	(n=259)		(n=121)		(n=138)	
Decide exclusivamente ella	141	54,4%	66	54,6%	75	54,4%**
Decide un familiar/amigo	38	14,7%	28	23,1%	10	7,2%
Decide ella + familiar/amigo	80	30,9%	27	22,3%	53	38,4%

*p < 0,05; **p < 0,001, test de chi-cuadrado para comparación de proporciones entre mujeres captadas retrospectivamente y prospectivamente.

† resultados para mujeres sintomáticas.

Gráfico 10 Primera reacción de la mujer ante la aparición del primer síntoma (mujeres sintomáticas).

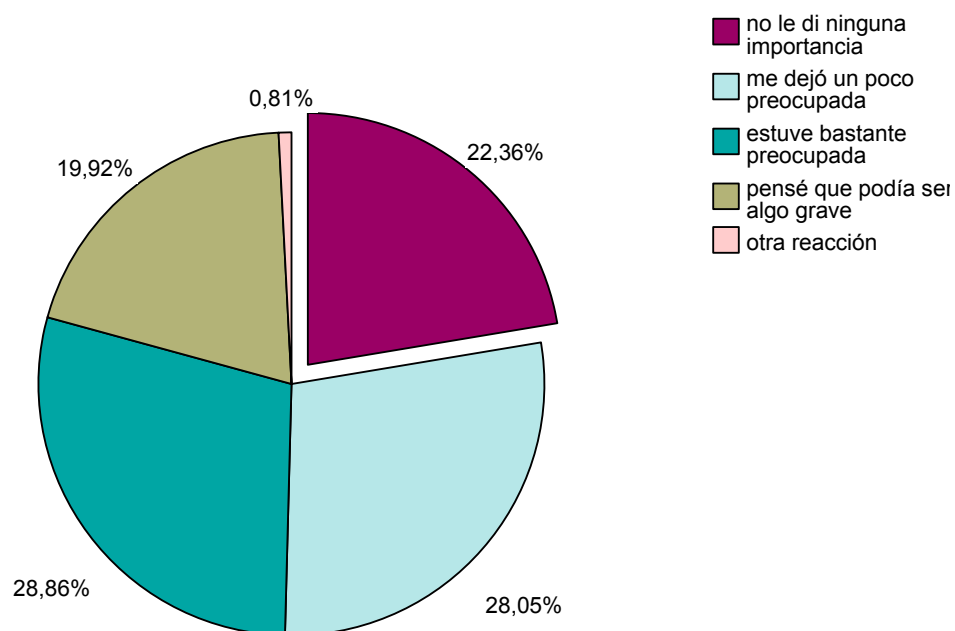
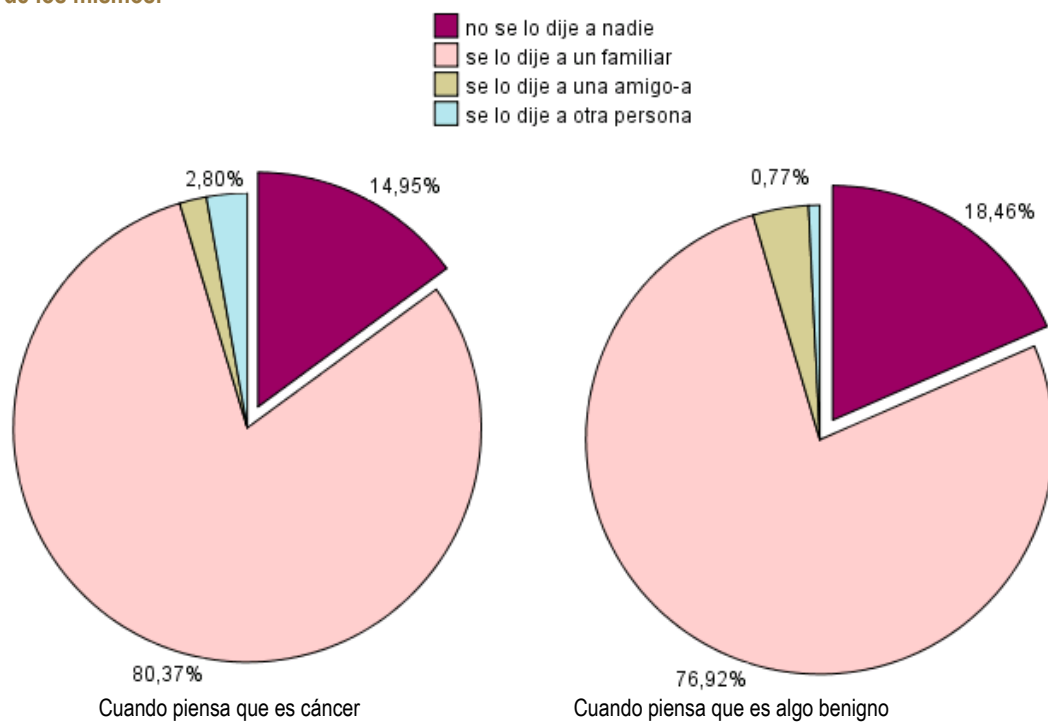


Gráfico 11 Actitud de comentar la aparición de los síntomas con alguien, según atribución de la naturaleza de los mismos.



6. 1. 2. 2. Prácticas y cuidados en salud.

6. 1. 2. 2. 1. Autoexploración mamaria.

6. 1. 2. 2. 2. Detección precoz del cáncer de mama y programas de cribado.

6. 1. 2. 2. 1. Autoexploración mamaria.

En los dos años previos al diagnóstico de cáncer de mama, menos de la mitad de las mujeres solía explorar sus mamas con alguna frecuencia. Entre las que lo hacían, el porcentaje de las que lo realizaban al menos una vez al mes alcanzaba el 86,5% (109/126).

No obstante, cuando se les preguntó por el término “autoexploración mamaria”, el 61,2% contestó no haber oído hablar nunca de ella; y aun conociendo el término, el 4,8% de las mujeres no sabía en qué consistía (gráfico 12). En base a ello, como muestra la tabla 10, sólo el 24% de las mujeres respondieron realizar alguna vez esta técnica.

En los gráficos 14 y 15 se ofrece una descripción de la práctica de la autoexploración mamaria según grupo de edad. El único grupo en el que predominaba la realización de esta técnica fue en el de mujeres mayores de 65 años, único grupo además, que presentó tumores de menor tamaño unido al hecho de realizar esta práctica.

Tabla 10 Prácticas y cuidados en salud: Autoexploración mamaria.

Variable	Total N=322		Retrospectivas N=143		Prospectivas N=179	
	n	%	n	%	n	%
Ha oído hablar de la autoexploración mamaria	(n=312)		(n=142)		(n=170)	
Sí	121	38,8%	70	49,3%	51	30,0%**
No	191	61,2%	72	50,7%	119	70,0%
Sabe en qué consiste esta técnica						
Sí	106	34,0%	62	43,7%	44	25,9%**
No	15	4,8%	8	5,6%	7	4,1%
No procede (no ha oído hablar)	191	61,2%	72	50,7%	119	70,0%
La ha practicado alguna vez						
Sí	75	24,0%	41	28,9%	34	20,0%**
No	31	9,9%	21	14,8%	10	5,9%
No procede (no sabe+no ha oído)	206	66,0%	80	56,3%	126	74,1%
En los 2 años previos al diagnóstico, exploraba sus mamas	(n=288)		(n=137)		(n=151)	
Sí	132	45,8%	65	47,4%	67	44,4%
No	156	54,2%	72	52,6%	84	55,6%
Con qué frecuencia exploraba sus mamas antes del diagnóstico	(n=282)		(n=137)		(n=145)	
Al menos 1 vez/día	29	10,3%	13	9,5%	16	11,0%
Al menos 1 vez/semana	36	12,8%	18	13,1%	18	12,4%
Al menos 1 vez/mes	44	15,6%	21	15,3%	23	15,9%
Al menos 1 vez/6 meses	10	3,5%	9	6,6%	1	0,7%
Al menos 1 vez/año	7	2,5%	4	2,9%	3	2,1%
No procede (no la practicaba)	156	55,3%	72	52,6%	84	57,9%

*p < 0,05; **p < 0,001, test de chi-cuadrado para comparación de proporciones entre mujeres captadas retrospectivamente y prospectivamente.

Gráfico 12 Conocimiento de en qué consiste la técnica de la autoexploración.

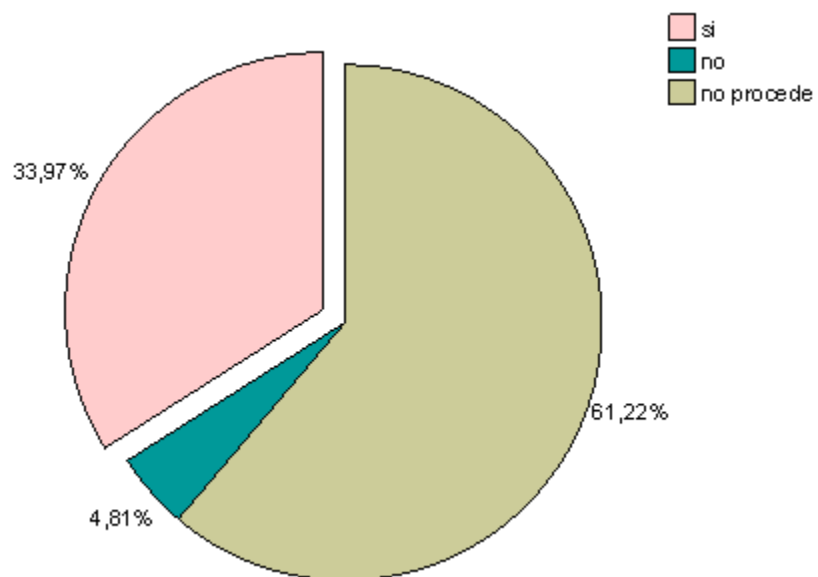


Gráfico 13 Frecuencia con la que la mujer exploraba sus mamas antes del diagnóstico.

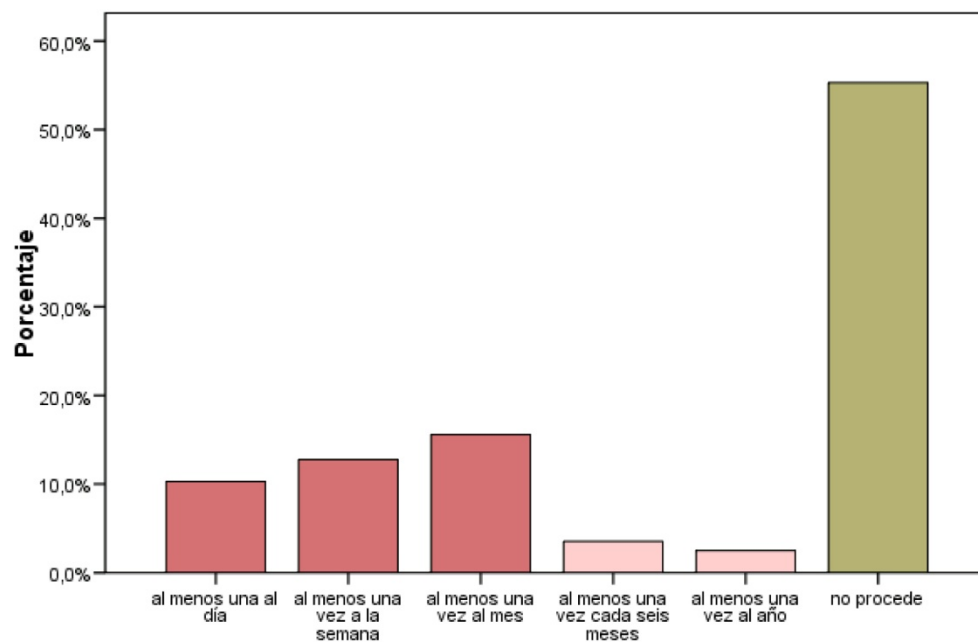


Gráfico 14 Práctica de la autoexploración según grupo de edad.

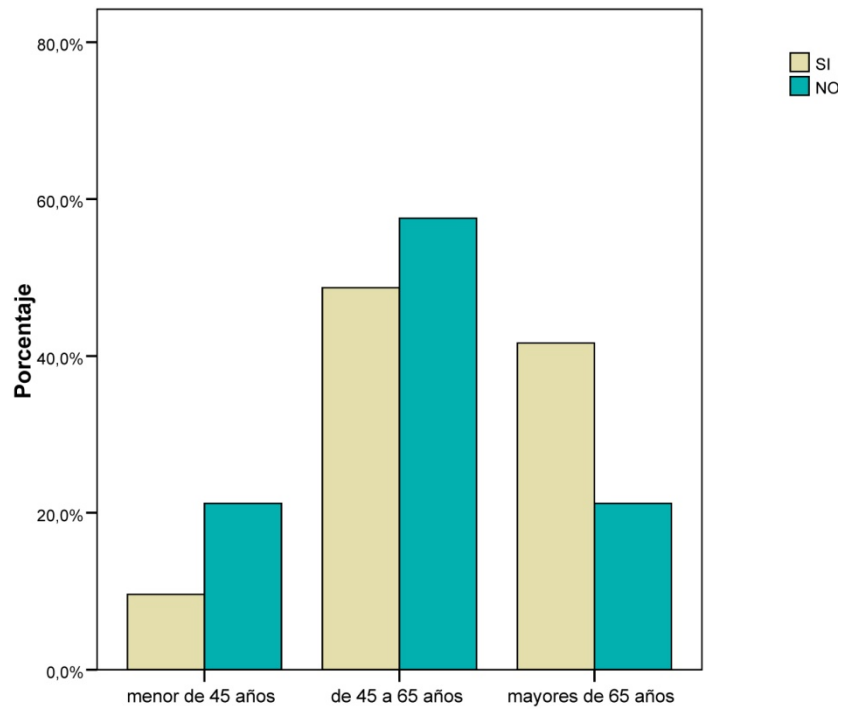
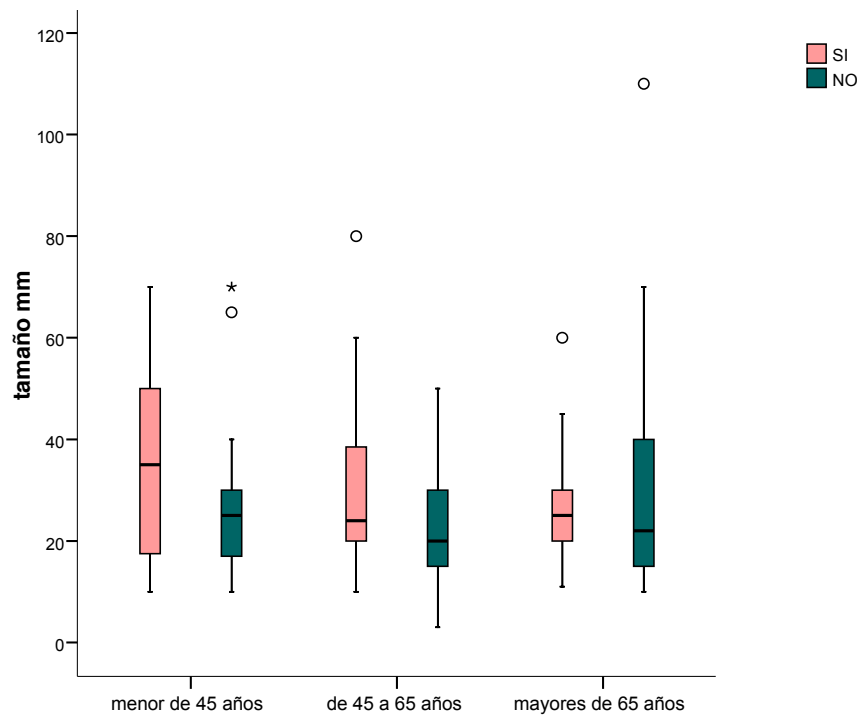


Gráfico 15 Autoexploración, edad y tamaño del tumor al diagnóstico.



6. 1. 2. 2. 2. Detección Precoz del Cáncer de Mama y Programas de cribado.

Antes de este diagnóstico, más de la mitad de las mujeres no se habían realizado nunca una mamografía (52,3%), predominando entre las mujeres que no realizaban autoexploración mamaria (gráficos 16 y 17, tabla 11). De habérsela realizado, el 32,4% de ellas lo hizo en un hospital público o centro de especialidades. En el gráfico 18 se ofrece el lugar de realización de la última mamografía según clase social de la paciente. La indicación de realizarse esta prueba de imagen en ocasiones anteriores, provino con más frecuencia del funcionamiento del programa de detección precoz del cáncer de mama (22,7%) o por parte de un médico especialista (20,6%).

Un 48% de las mujeres no entraban en los criterios de invitación al programa de cribado del cáncer de mama, bien por no cumplir los criterios de cobertura según edad (edad por debajo de los 45 años o mayores de 65 para el distrito Cádiz, menores de 50 años o mayores de 65 para el distrito Bahía-Vejer) o por encontrarse en ese momento el programa en fases iniciales y no haberse extendido a su municipio. A pesar de que el resto sí se encontraba entre dichos criterios, un 16,8% no había recibido nunca invitación para participar en este programa. Habiendo recibido la invitación el 35,2% restante, sólo el 24,6% refirió haber llegado a participar en el programa (gráfico 19). El diagnóstico de cáncer se realizó de forma precoz en el 19,9% de las mujeres, principalmente por el funcionamiento del programa de cribado (11,2%) y en el resto de ocasiones, por una revisión realizada por su ginecólogo. No obstante, la gran mayoría de mujeres no tuvieron un diagnóstico precoz, llegando éste cuando ya eran sintomáticas (gráfico 20).

Tabla 11 Prácticas y cuidados en salud: Detección precoz y programas de cribado.

Variable	Total N=322		Retrospectivas N=143		Prospectivas N=179	
	n	%	n	%	n	%
Se ha realizado alguna mamografía antes de este diagnóstico	(n=321)		(n=143)		(n=178)	
Sí	153	47,7%	58	40,6%	95	53,4%*
No	168	52,3%	85	59,4%	83	46,6%
Cuántas mamografías se realizó	(n=319)		(n=143)	1(0-10)	(n=176)	2 (0-10)
Mediana (Rango)	153	1 (0-10)	58		93	
No procede (no se ha realizado)	168		85		83	
Lugar donde se realizó la última	(n=321)		(n=143)		(n=178)	
Hospital público	54	16,8%	26	18,2%	28	15,7%*
Centro público de especialidades	50	15,6%	20	14,0%	30	16,9%
Centro privado	19	5,9%	4	2,8%	15	8,4%
Unidad móvil	27	8,4%	7	4,9%	20	11,2%
Otros	3	0,9%	1	0,7%	2	1,1%
No procede	168	52,3%	85	59,4%	83	46,6%
Quien le recomendó la última						
Iniciativa propia	10	3,1%	4	2,8%	6	3,4%
Médico general	3	0,9%	1	0,7%	2	1,1%
Médico especialista	66	20,6%	26	18,2%	40	22,5%
PDPCM	73	22,7%	27	18,9%	46	25,8%
Otro	1	0,3%	0	0%	1	0,6%
No procede	168	52,3%	85	59,4%	83	46,6%
Ha sido invitada para participar en el programa de cribado	(n=322)		(n=143)		(n=179)	
Sí	113	35,2%	37	25,9%	76	42,7%*
No	54	16,8%	31	21,7%	23	12,9%
No procede (edad/inicio del programa)	154	48,0%	75	52,4%	79	44,4%
Participa en programa de cribado						
Sí	79	24,6%	26	18,2%	53	29,8%*
No, a pesar de ser invitada	34	10,6%	11	7,7%	23	12,9%
No procede (por edad/inicio del programa o por no recibir invitación)	208	64,8%	106	74,1%	102	57,3%
Diagnóstico actual por programa						
Sí	36	11,2%	15	10,5%	21	11,7%
No	286	88,8%	128	89,5%	158	88,3%
Diagnóstico Precoz, Cribaje						
Por programa de cribado	36	11,2%	15	10,5%	21	11,7%
Revisión por su ginecólogo	28	8,7%	8	5,6%	20	11,2%
No diagnosticada precozmente	258	80,1%	120	83,9%	138	77,1%

*p < 0,05, test de chi-cuadrado para comparación de proporciones entre mujeres captadas retrospectivamente y prospectivamente, test de U de Mann-Whitney para comparación no paramétrica de medias.

Grafico 18 Lugar donde se realizó la última mamografía, según clase social.

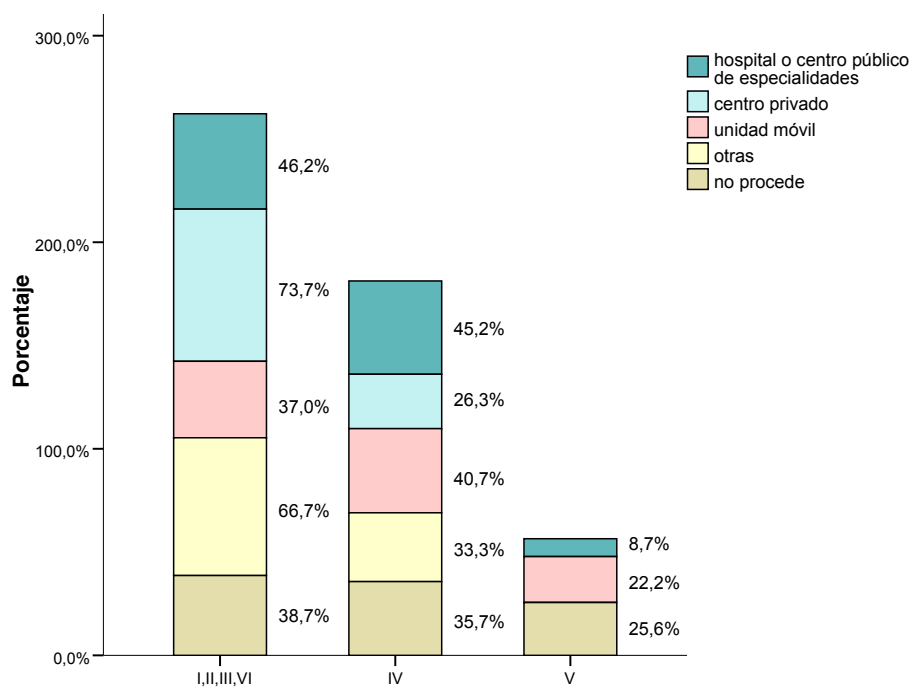


Grafico 19 Participación en el programa de cribado e invitación al mismo.

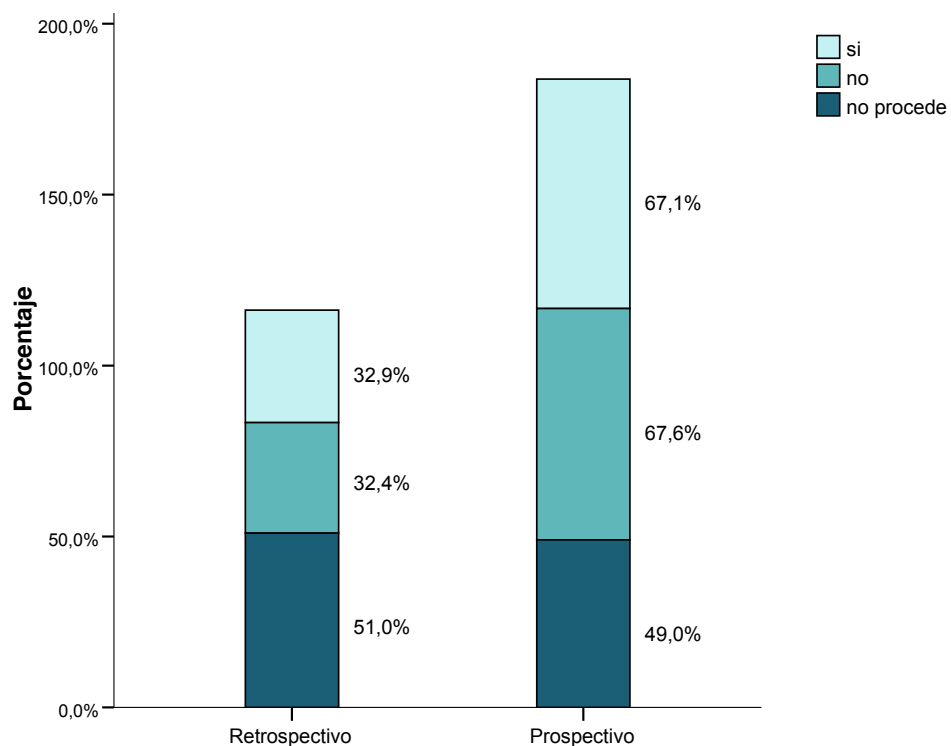
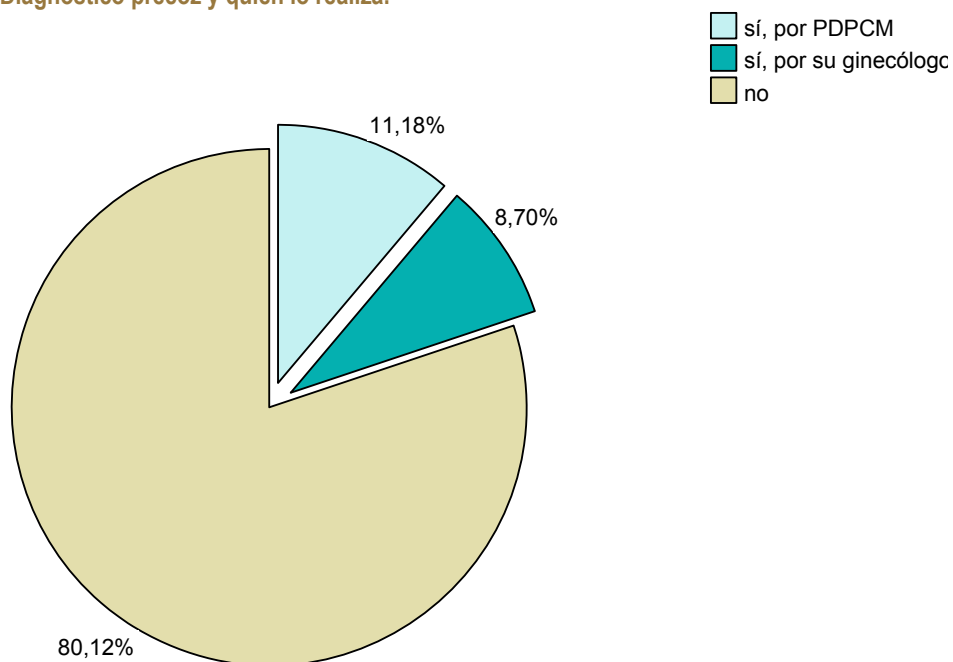


Grafico 20 Diagnóstico precoz y quién lo realiza.



6. 1. 3. FACTORES RELACIONADOS CON EL USO DEL SISTEMA SANITARIO.

El proceso de diagnóstico se inició, tras la aparición del primer síntoma o sin él, la mayoría de las veces por consulta ordinaria en el sistema público (72,7%). Un 6,8% de las mujeres acudieron por primera vez al sistema sanitario vía urgencias; mientras un 16,8% de los casos pertenecían a consultas de centros privados (tabla 12, gráfico 21).

En el sistema público, aunque con porcentajes similares, predominó que el primer médico al que la mujer acudiera fuese el médico general frente al especialista (41,9% vs 39,8%). Las mujeres diagnosticadas a través de programas de detección precoz fueron incluidas dentro del grupo de médico especialista, ya que la primera valoración e identificación de la lesión fue realizada por un radiólogo. En la sanidad privada existió un

predominio más marcado en que fuese el especialista el primer médico consultado (gráfico 22).

Cuando la mujer acudió al sistema sanitario, no se realizó una exploración mamaria durante la primera consulta médica en el 31,7% de las pacientes. En esta visita, se solicitó directamente una prueba de imagen diagnóstica (mamografía o ecografía) en sólo el 22,7% de las ocasiones. La actitud más común fue la derivación a otro médico para que éste completara o iniciara el proceso diagnóstico, llevada a cabo en el 72,3% de las ocasiones.

En este proceso, hasta un 25,5% de las pacientes recurrieron a la medicina privada. El contacto con el especialista, al que llegaron todas ellas, se realizó más comúnmente a través de la derivación primaria-especializada que ocurre de forma ordinaria (46,3%) y en un 17,4% a través de la entrada por el servicio de urgencias hospitalario. La mayoría de las mujeres no tenían ningún conocido o contacto en el sistema sanitario.

Los gráficos 23, 24 y 25 muestran que la exploración clínica mamaria se realizó menos frecuentemente en el grupo de edad incluido en el cribado poblacional, y que el grupo menor de 45 años fue el que más visitas médicas realizó hasta que se estableció el diagnóstico definitivo.

Tabla 12 Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.

Variable	Total N=322		Retrospectivas N=143		Prospectivas N=179	
	n	%	n	%	n	%
Centro donde realiza la 1ª consulta						
Centro de Salud	44	13,7%	24	16,8%	20	11,2%
Consultorio, ambulatorio público	102	31,7%	44	30,8%	58	32,4%
Consulta privada	54	16,8%	20	14,0%	34	19,0%
Consulta externa del hospital	88	27,3%	36	25,2%	52	29,1%
Urgencia del hospital	22	6,8%	11	7,7%	11	6,1%
Otro	12	3,7%	8	5,6%	4	2,2%
Médico consultado en la 1ª consulta						
Médico general público	135	41,9%	63	4,1%	72	40,2%
Médico general privado	7	2,2%	4	2,8%	3	1,7%
Médico especialista público	128	39,8%	56	39,2%	72	40,2%
Médico especialista privado	48	14,9%	17	11,9%	31	17,3%
Otro médico	4	1,2%	3	2,1%	1	0,6%
En la 1ª visita, le exploran las mamas						
Sí	220	68,3%	112	78,3%	108	60,3%**
No	102	31,7%	31	21,7%	71	39,7%
El 1er médico solicita mamografía o ecografía						
Sí	73	22,7%	25	17,5%	48	26,8%
No	249	77,3%	118	82,5%	131	73,2%
El primer médico le deriva a otro (n=321) (n=143) (n=178)						
No	89	27,7%	32	22,4%	57	32%
Sí, a otros médicos	232	72,3%	111	77,6%	121	68%
Nº total de visitas médicas						
Mediana (rango)	3 (1-9)		3 (2-9)		3 (1-9)	
Visita algún médico privado en este proceso						
Sí	82	25,5%	33	23,1%	49	27,4%
No	240	74,5%	110	76,9%	130	72,6%
Tipo de 1ª visita al especialista						
Vía urgencias	56	17,4%	25	17,5%	31	17,3%
Vía ordinaria	149	46,3%	66	46,2%	83	46,4%
Otras vías	117	36,3%	52	36,4%	65	36,3%
Conoce a alguien dentro del sistema sanitario						
Sí	72	22,4%	38	26,8%	34	19,0%
No	249	77,6%	104	73,2%	145	81,0%
Tipo de ingreso hospitalario						
Programado	302	95,6%	135	95,7%	167	95,4%
Por urgencias	14	4,4%	6	4,3%	8	4,6%

**p < 0,001, test de chi-cuadrado para comparación de proporciones entre mujeres captadas retrospectivamente y prospectivamente.

Grafico 21 Centro donde la mujer realiza la primera consulta médica.

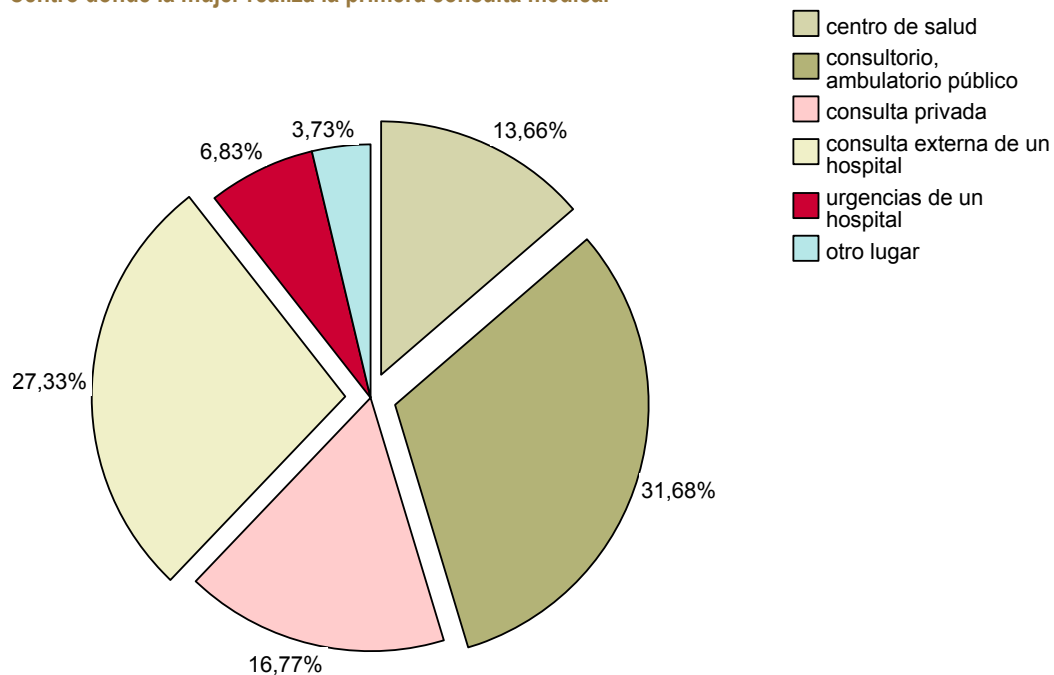


Grafico 22 Primer médico consultado tras el primer síntoma.

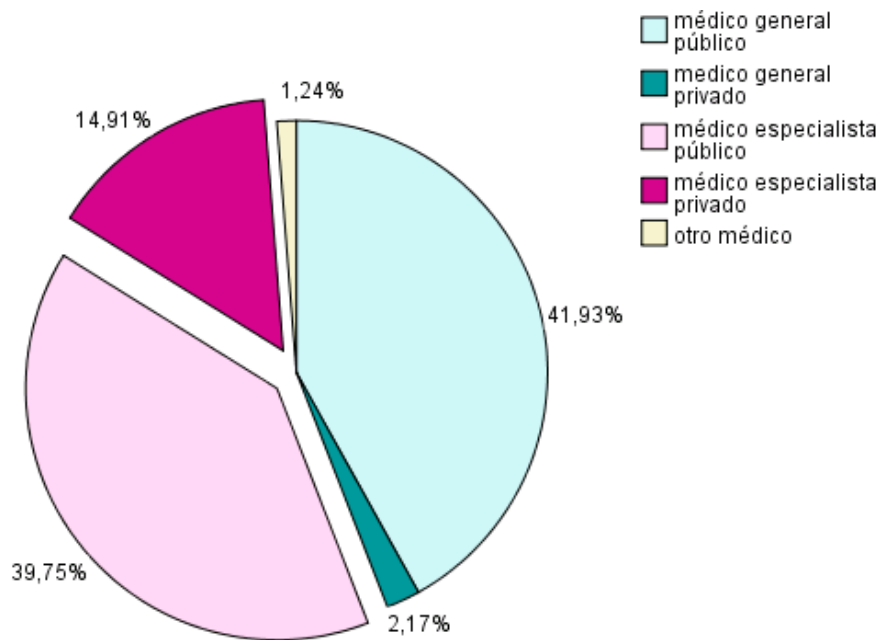


Gráfico 23 Exploración clínica mamaria en la primera visita médica según edad.

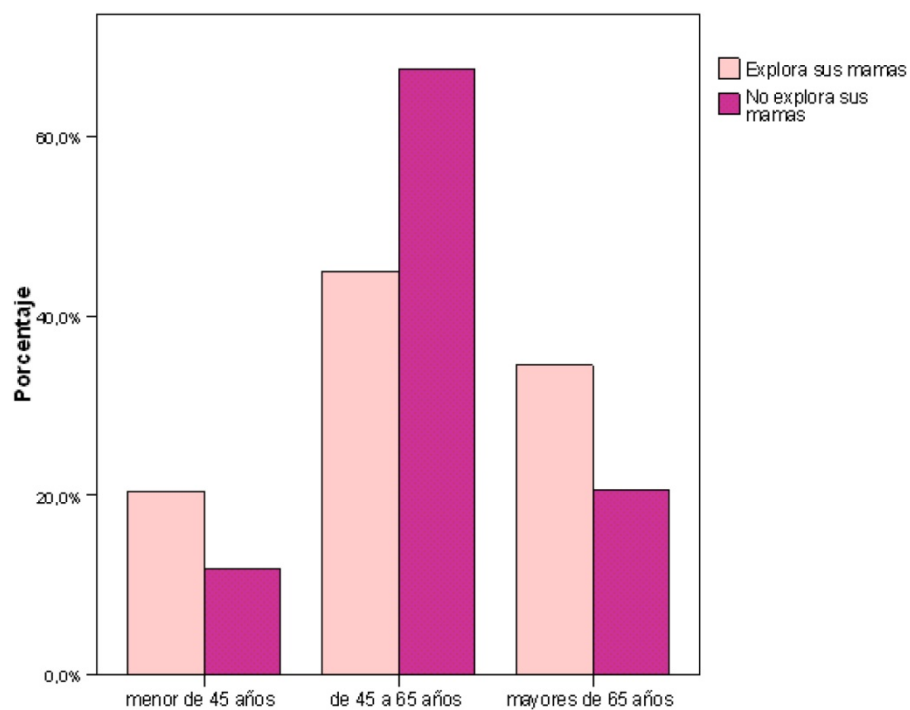


Gráfico 24 Petición de pruebas de imagen en la primera visita médica, según edad.

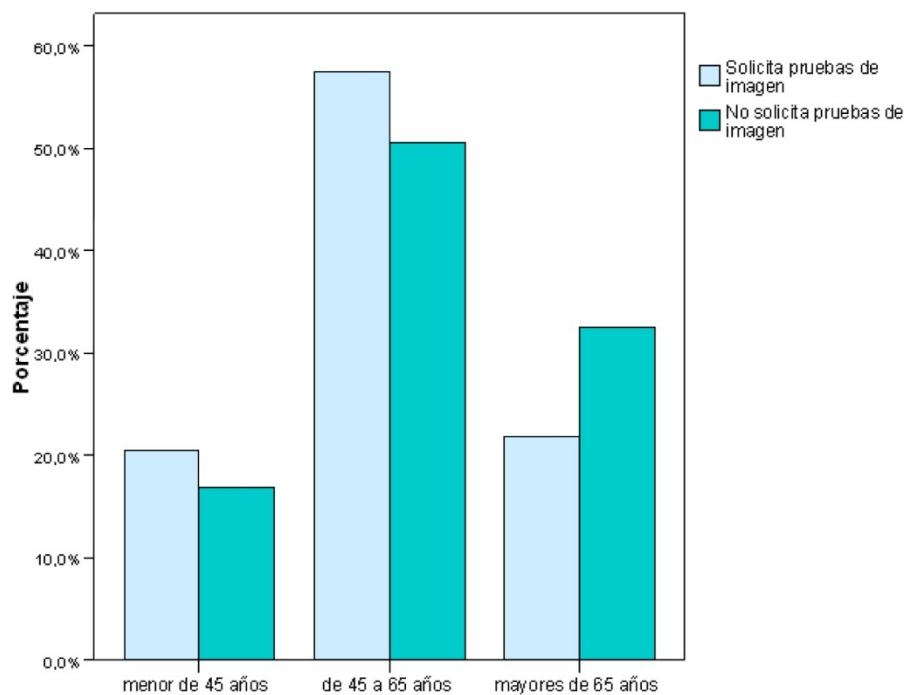
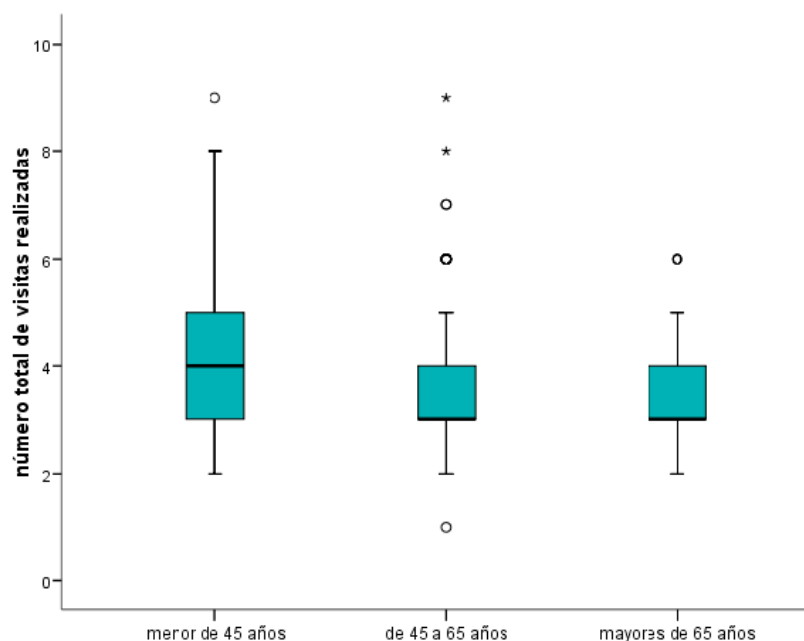


Grafico 25 Número total de visitas médicas hasta el diagnóstico, según edad.



6. 1. 4. RETRASO DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE MAMA.

6. 1. 4. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.

6. 1. 4. 2. Retraso debido a la paciente.

6. 1. 4. 3. Retraso debido al sistema sanitario.

6. 1. 4. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.

Al objeto de resumir conjuntamente el retraso total debido al paciente y al sistema sanitario, el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma hasta que se realiza el diagnóstico se exploró con la variable R2 y hasta la visita a un médico especialista con la variable R4. R3 y R12 contemplan el periodo desde el primer síntoma hasta el ingreso para el primer tratamiento. Las tablas 13 y 14 y los gráficos 26 y 27, ponen de manifiesto que todos estos tiempos fueron inferiores en el caso de hospitales privados/concertados, sobre todo para el total de mujeres.

Tabla 13 Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario (Días). Total de mujeres*.

	R2			R3			R4			R12		
	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC
N	316	295	21	317	295	22	317	295	22	317	295	22
Missing	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mínimo	2	2	7	3	3	7	0	0	0	3	3	6
Máximo	1485	1485	390	1485	1485	392	1450	1450	181	1483	1483	379
Media	170,12	176,12	85,95	173,38	179,77	87,82	103,28	108,24	36,68	170,24	176,60	84,91
Desviación típica	241,84	248,18	87,97	1485	247,74	86,60	228,82	236,18	43,63	240,96	247,61	84,39
Percentil 25	40	40	28,50	46	46	28,75	6,50	7	3	44,50	45	27,75
Percentil 50	88	90	64	89	91	69,50	24	24	19,50	86	87	68,50
IC 95%, LI P50	73	73,66	32,80	77,53	80,33	32,79	18,53	18,16	6,72	73	73,49	31,79
IC 95%, LS P50	95,91	98,83	94,21	97,46	99	100,11	31	31	51,46	94	97,66	99,04
Percentil 75	179,25	194	106,50	186	194	117	77	79	71	180,50	193	115,25

*Se excluyen las pacientes que rechazan o retrasan la visita al especialista/tratamiento.
TH: Todos los hospitales; HP: Hospitales públicos; HPC: Hospitales privados/concertados.

Tabla 14 Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario (Días). Mujeres sintomáticas*.

	R2			R3			R4			R12		
	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC
N	256	240	16	257	240	17	257	240	17	257	240	17
Missing	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mínimo	2	2	11	3	3	18	0	0	0	3	3	10
Máximo	1485	1485	390	1485	1485	392	1450	1450	181	1483	1483	379
Media	189,14	195,06	100,44	192,68	199,08	102,47	120,17	125,76	41,24	189,65	196,08	99
Desviación típica	261,53	268,05	94,74	260,50	267,40	92,02	250,24	257,80	45,67	260,31	267,24	89,71
Percentil 25	41	41	38,50	47,50	48	39,50	7	7	8	45,50	46	38,50
Percentil 50	93	95	76,50	95	95,50	81	30	30,50	29	92	94	76
IC 95%, LI P50	81,81	84	42,24	86,55	88	46,03	21	21	9,01	81,27	82,30	45,03
IC 95%, LS P50	107,18	111,08	126,96	111,44	114,77	122,91	36,72	37,69	70,78	109,72	111	121,90
Percentil 75	208,75	210	135,25	208,50	214,50	135	86	92	71	207,50	208,75	126

*Se excluyen las pacientes que rechazan o retrasan la visita al especialista/tratamiento y aquellas que eran asintomáticas en el momento del diagnóstico.
TH: Todos los hospitales; HP: Hospitales públicos; HPC: Hospitales privados/concertados.

Grafico 26 Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario. Comparativa según hospitales en total de mujeres.

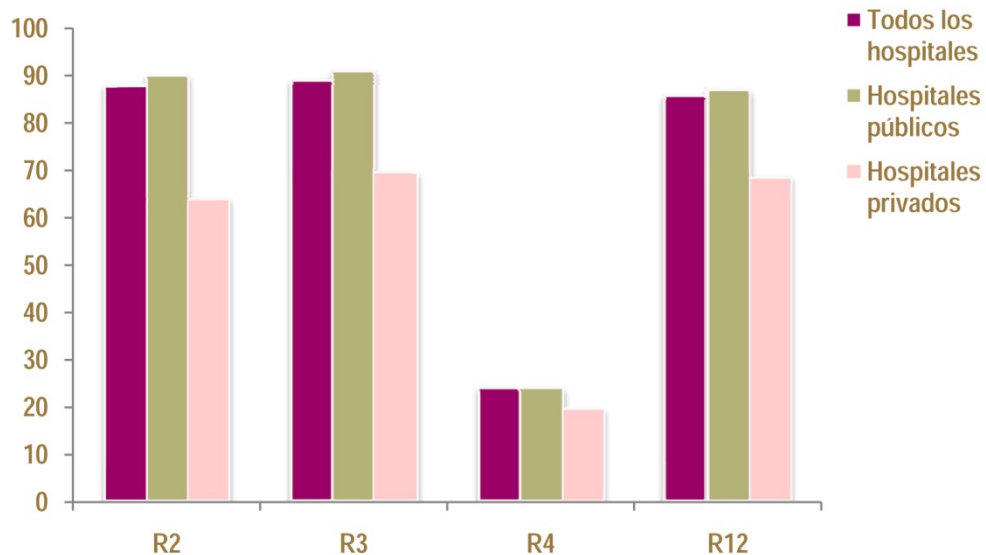
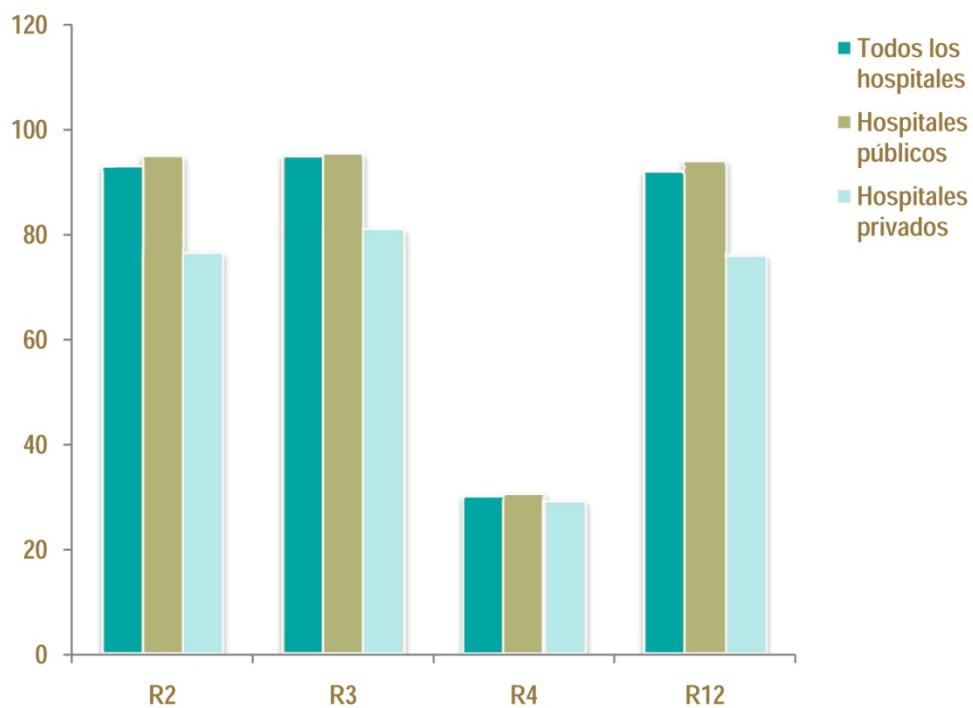


Grafico 27 Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario. Comparativa según hospitales en mujeres sintomáticas.



6. 1. 4. 2. Retraso debido a la paciente.

En el total de mujeres estudiadas, la mediana del tiempo transcurrido desde que la paciente nota su primer síntoma hasta que consulta un médico por primera vez fue de 7 días (IC 95% 4-10 días, tabla 15). Este valor se mantuvo cuando se analizaron sólo los hospitales públicos, aumentando a 9,5 días (IC 95% 0-29,13) en los hospitales privados o concertados. En las mujeres que ya presentaban alguna sintomatología objetivable por parte del médico, estos tiempos fueron mayores, con una mediana de 11 días tanto para el total de hospitales como para los públicos y de 17 días para hospitales privados/concertados. Los gráficos 29 y 30 muestran este retraso según nivel de estudios y clase social.

Tabla 15 Retraso debido a la paciente (Días).

	Todos Hospitales		Hospitales públicos		Hospitales privados/concertados	
	Total mujeres	Mujeres sintomáticas*	Total mujeres	Mujeres sintomáticas*	Total mujeres	Mujeres sintomáticas*
	R1	R1	R1	R1	R1	R1
N	322	261	300	244	22	17
Missing	0	0	0	0	0	0
Mínimo	0	0	0	0	0	0
Máximo	1439	1439	1439	1439	181	181
Media	79,25	96,95	83,25	101,46	24,82	32,12
Desviación típica	212,38	232,10	219,24	239,14	42,08	45,56
Percentil 25	0	2	0	2	0	2
Percentil 50	7	11	7	11	9,50	17
IC 95%, LI P50	4	9,16	4	9	0	3,06
IC 95%, LS P50	10	18	10	18	29,13	39,90
Percentil 75	42	59,50	44,50	60	33,25	40

*Se excluyen las pacientes asintomáticas en el momento del diagnóstico. Diagnóstico a través del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama, revisión por su ginecólogo o en hallazgo casual por otro médico no especialista.

Grafico 28 Mediana del retraso debido a la paciente (días). Comparativa según hospitales.

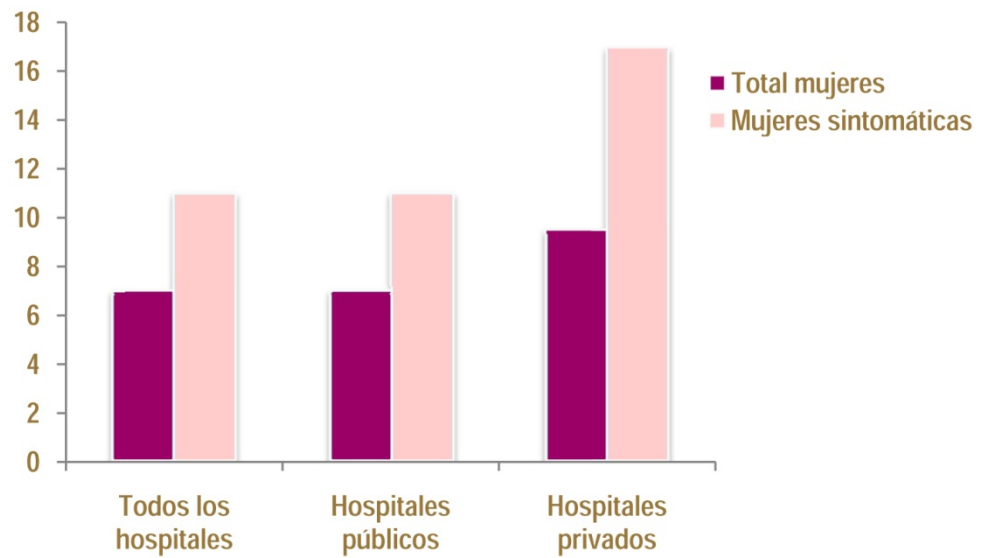


Grafico 29 Retraso de la paciente según nivel de estudios.

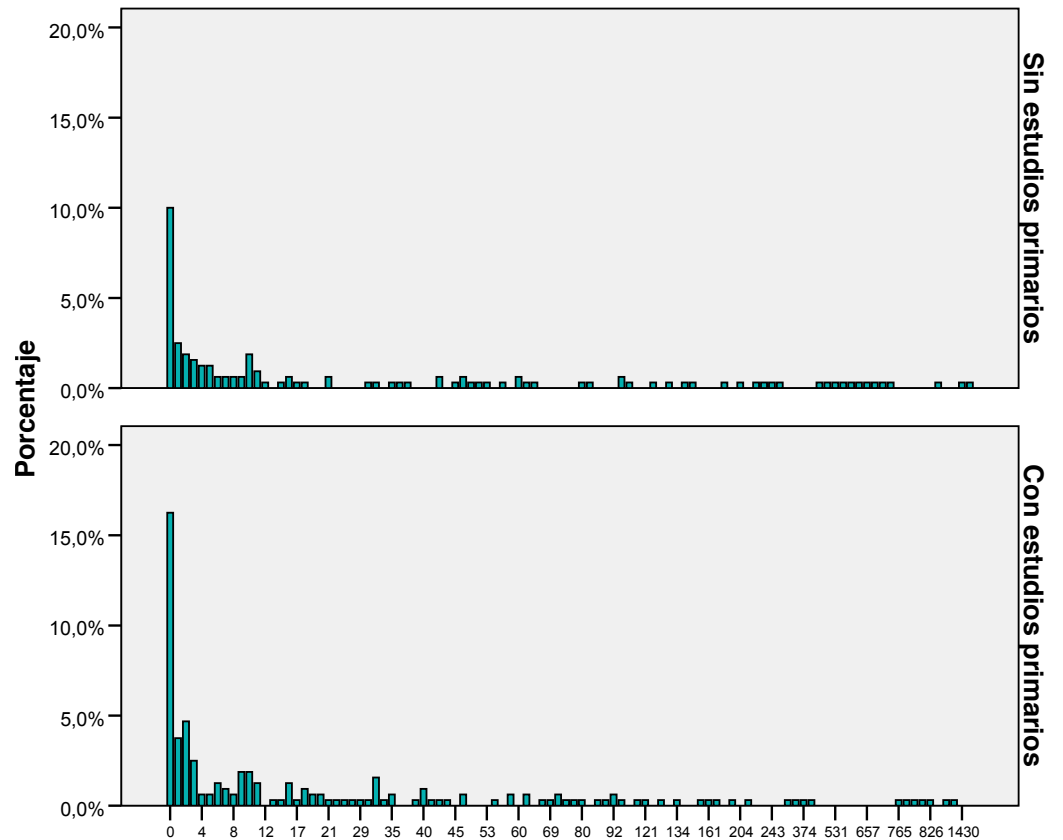
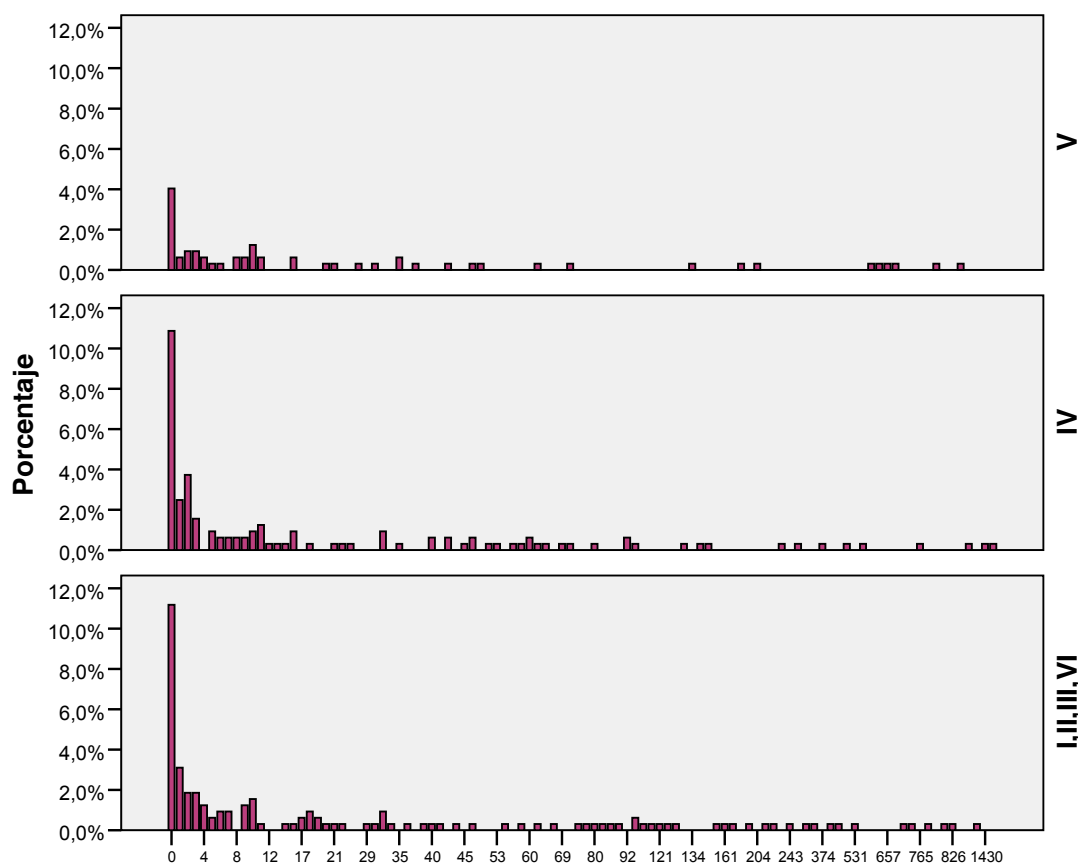


Grafico 30 Retraso de la paciente según clase social medida por ocupación.



6. 1. 4. 3. Retraso debido al sistema sanitario.

El retraso causado por el sistema sanitario desde que se produjo la primera visita a un médico general o especialista, hasta que se efectuó el ingreso para el primer tratamiento (R5; R8 si sólo se contemplaban los especialistas) resultó de 12 y 8 días menor respectivamente, en los hospitales privados/concertados que en los públicos. Sin embargo, la mediana del tiempo R10 que recogía los periodos de derivación entre atención primaria y especializada fue menor en el caso de los hospitales públicos (tabla 16, gráfico 31).

Este retraso fue menor en la mujer de edad avanzada y no mostró una diferencia acusada entre la mujer que presentaba un bulto mamario u otro síntoma (gráficos 32 y 33).

Tabla 16 Retraso debido al sistema sanitario (Días)*.

	R5^			R8			R9			R10		
	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC	TH	HP	HPC
N	317	295	22	317	295	22	317	295	22	190	181	9
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mínimo	0	0	2	0	0	2	0	0	0	1	1	3
Máximo	1045	1045	378	951	951	378	32	32	20	1025	1025	83
Media	90,05	92,29	60,09	66,96	68,36	48,23	3,15	3,16	2,91	38,53	39	29
Desviación típica	121,85	124,22	79,84	100,68	102,06	79,42	5,26	5,30	4,84	87,82	89,77	28,06
Percentil 25	26	26	15	18	19	14	1	1	1	6	5,50	6,50
Percentil 50	51	52	40	35	35	26,50	1	1	1	16	16	20
IC 95%, LI P50	47	47,16	16,86	29,53	30	15	1	1	1	11	11	6,07
IC 95%, LS P50	55	56	53,04	40	40	41,06	1	1	1	20,99	21	60,28
Percentil 75	103	104	74,75	73	74	43,25	2	2	1,25	38	38	51

*Se excluyen las pacientes que rechazan o retrasan la visita al especialista/tratamiento.

^Tiempo desde la primera visita a un médico (general o especialista) hasta el ingreso hospitalario para el primer tratamiento.

TH: Todos los hospitales; HP: Hospitales públicos; HPC: Hospitales privados/concertados.

Gráfico 31 Retraso debido al sistema sanitario (días). Comparativa según hospitales.

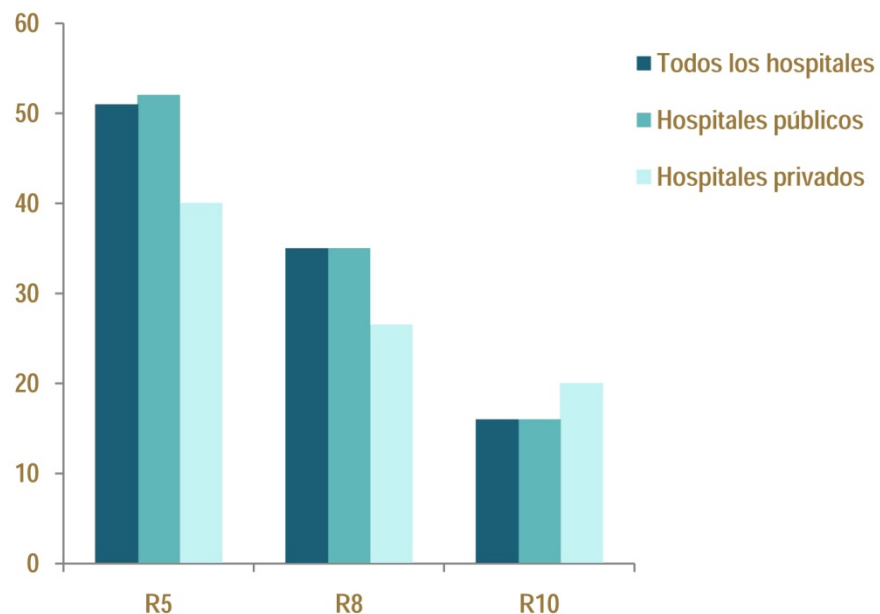


Grafico 32 Existencia de retraso del sistema sanitario según grupo de edad.

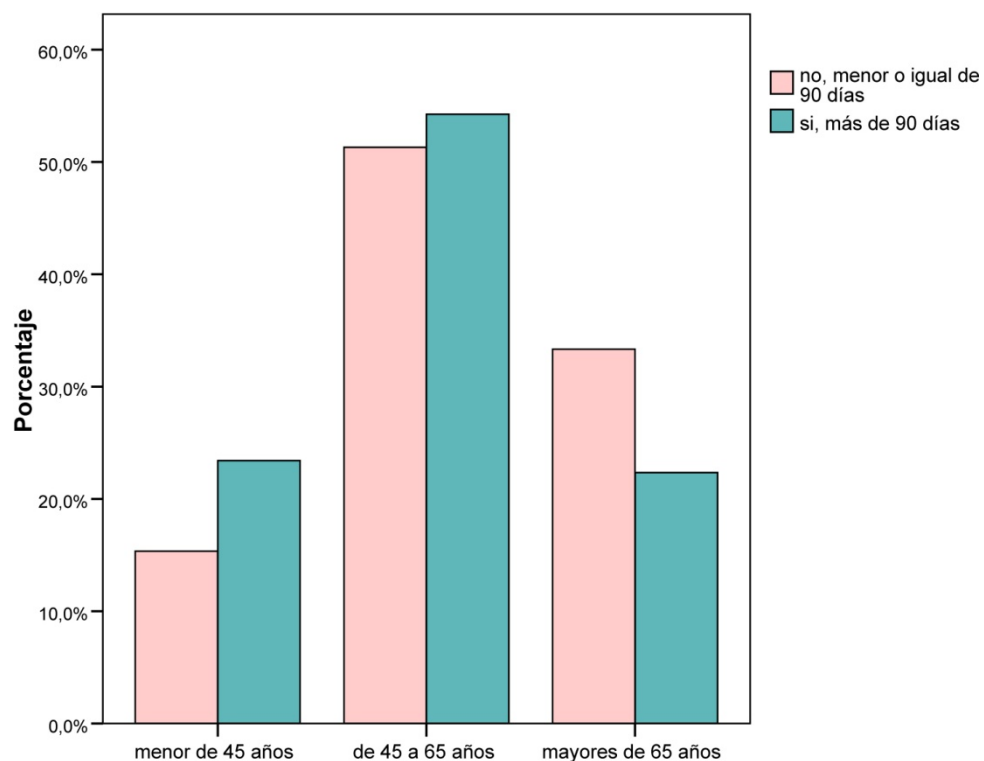
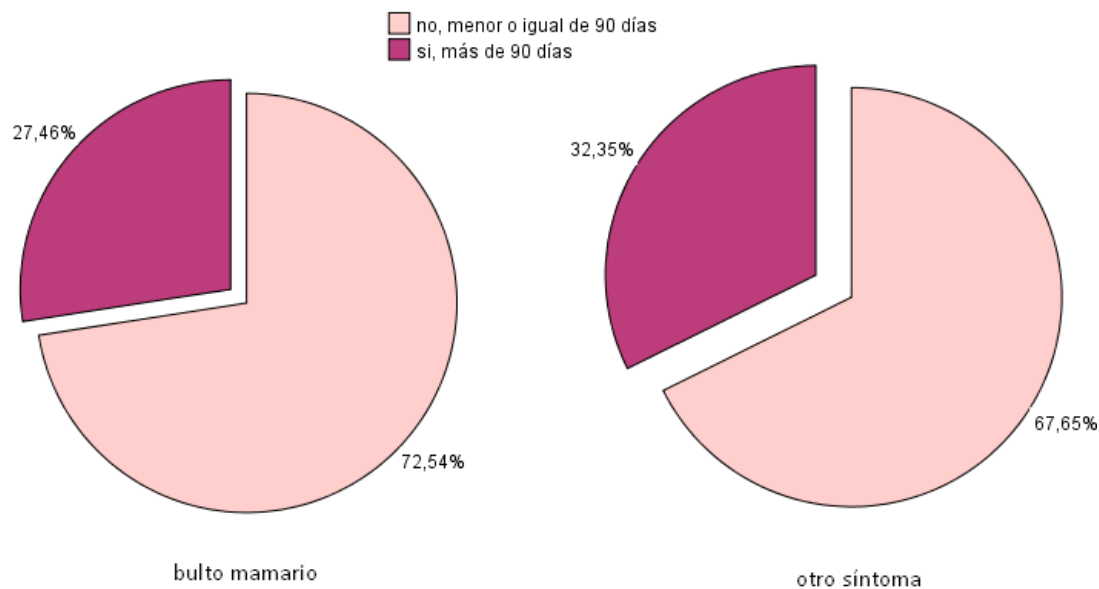


Grafico 33 Existencia de retraso del sistema sanitario según primer síntoma de la enfermedad.



6. 1. 5. SUPERVIVENCIA EN EL CÁNCER DE MAMA.

6. 1. 5. 1. Supervivencia absoluta. 6. 1. 5. 1. Supervivencia absoluta.

6. 1. 5. 2. Supervivencia específica por cáncer de mama.

A lo largo del seguimiento se produjeron un total de 108 eventos (tiempos censurados en la última observación). No obstante, el cálculo de la media del tiempo de seguimiento se realizó sobre 106 mujeres, siendo de 98,59 meses (8 años y 2 meses) para el conjunto de mujeres y de 122,91 meses (10 años y 2 meses) para las pacientes que no habían fallecido.

En el total de mujeres, la supervivencia a los 5 años del diagnóstico alcanzaba el 77,8%; posteriormente esta supervivencia absoluta a los 7 y 9 años se redujo al 72,8 y 68,4% respectivamente.

Las mujeres que sobrevivieron el primer año a su diagnóstico tuvieron una probabilidad de fallecer durante el segundo año del 6%. Esta situación se volvió a repetir hasta la llegada del quinto año tras el diagnóstico, momento a partir del cual parece disminuir esta probabilidad condicionada anual de morir. La tasa relativa media de incidencia de muertes muestra esta dinámica (función de riesgo, tabla 17), junto con la probabilidad condicionada de haber sobrevivido 5 años a este diagnóstico. En el Anexo IVa se resume la descripción de la supervivencia acumulada calculada mediante el procedimiento de Kaplan Meier.

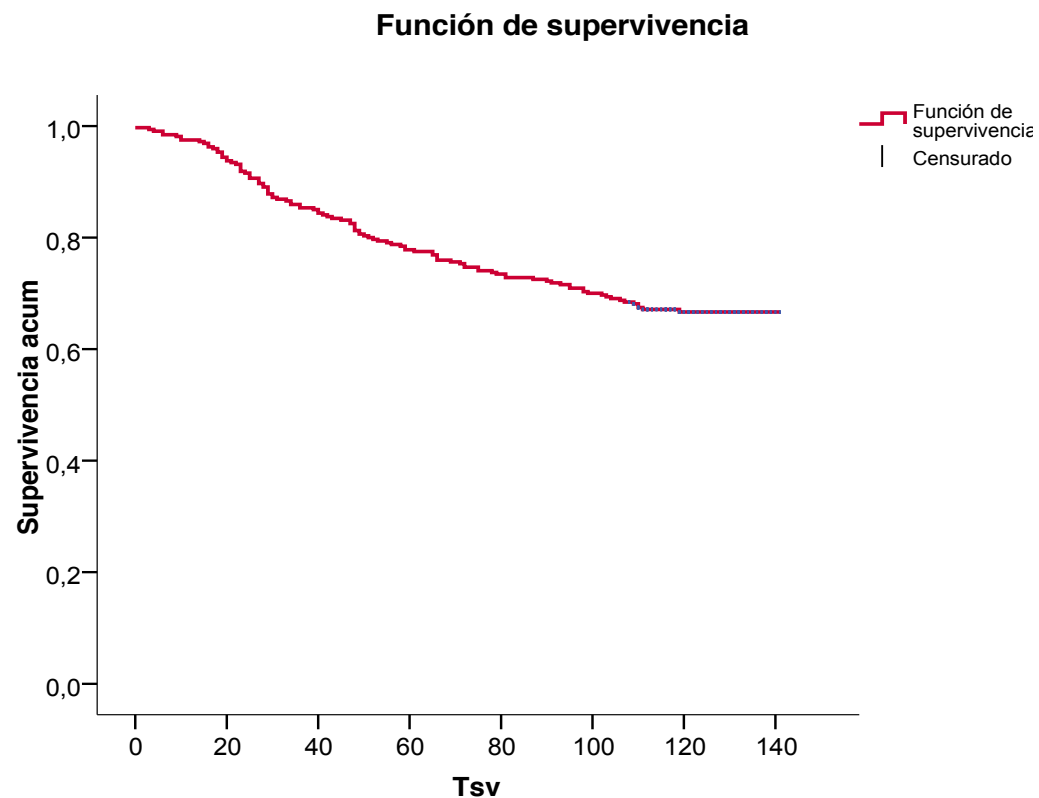
La posibilidad de seguir viva a los 10 años del diagnóstico, se calculó del 66,6%.

Tabla 17 Tabla de vida en la supervivencia absoluta (Método actuarial).

Momento de inicio del intervalo (meses)	Nº de expuestas a riesgo	Nº de eventos terminales	Probabilidad condicionada de morir en el intervalo	Probabilidad condicionada de sobrevivir hasta final del intervalo	Probabilidad acumulada de supervivencia	Tasa de impacto
0	320	8	0,03	0,98	0,98	0,0021
12	312	18	0,06	0,94	0,92	0,0050
24	294	19	0,06	0,94	0,86	0,0056
36	275	11	0,04	0,96	0,83	0,0034
48	264	15	0,06	0,94	0,78	0,0049
60	249	8	0,03	0,97	0,75	0,0027
72	241	8	0,03	0,97	0,73	0,0028
84	233	6	0,03	0,97	0,71	0,0022
96	227	8	0,04	0,96	0,68	0,0030
108	175	5	0,03	0,97	0,66	0,0024
0	320	71	0,22	0,78	0,78	0,0037
60	249	35	0,17	0,83	0,65	0,0022
120	127	0	0	1,00	0,65	0,000

Supervivencia condicionada por año y a los cinco años.

Grafico 34 Función de supervivencia absoluta, mortalidad por todas las causas.



6. 1. 5. 2. Supervivencia específica por cáncer de mama.

Según la causa codificada de la muerte, de los 108 eventos que se produjeron, 87 se identificaron como debidos al cáncer de mama o metástasis de éste (80,6% del total de fallecimientos). En 4 mujeres quedó recogida como causa principal o inmediata de la muerte otro tipo de cáncer; mientras que en 17 de ellas (15,7%) la causa registrada fue completamente diferente. En éstas, salvo 3 eventos que implicaron fallo de otros órganos y un caso de complicación postoperatoria, el resto se refirió a eventos cardiacos o cerebrales inespecíficos.

El tiempo medio durante el que se siguieron estas 87 mujeres fue de 47,56 meses (3 años y 11 meses) y de 117,05 meses (9 años y 9 meses) para las mujeres que no habían fallecido por cáncer de mama.

En el total de mujeres la supervivencia a los 5 años del diagnóstico ascendió al 81,9%. Esta supervivencia específica por causa a los 7 y 9 años cambió al 77% y 74,3% respectivamente. A los 10 años del diagnóstico, la posibilidad de seguir viva debido exclusivamente a su cáncer de mama fue del 72,4% (Anexo IVb).

Bajo esta perspectiva, tras sobrevivir el primer año a su diagnóstico, la probabilidad de fallecer durante el segundo año coincidió en el 6% con los cálculos absolutos. En este tipo de análisis sin embargo, considerando la mortalidad específica por cáncer de mama, la probabilidad condicional anual de morir se redujo a la mitad a partir del cuarto año del diagnóstico (tabla 18).

Tabla 18 Tabla de vida en la supervivencia específica por cáncer de mama (Método actuarial).

Momento de inicio del intervalo (meses)	Nº de expuestas a riesgo	Nº de eventos terminales	Probabilidad condicionada de morir en el intervalo	Probabilidad condicionada de sobrevivir hasta final del intervalo	Probabilidad acumulada de supervivencia	Tasa de impacto
0	318	5	0,02	0,98	0,98	0,0013
12	312	18	0,06	0,94	0,93	0,0050
24	292	16	0,05	0,95	0,88	0,0050
36	274	10	0,04	0,96	0,84	0,0031
48	261	9	0,03	0,97	0,82	0,0029
60	249	8	0,03	0,97	0,79	0,0027
72	240	6	0,03	0,98	0,77	0,0021
84	231	2	0,01	0,99	0,76	0,0007
96	226	6	0,03	0,97	0,74	0,0022
108	175	5	0,03	0,97	0,72	0,0024
0	320	58	0,19	0,81	0,81	0,0031
60	249	27	0,13	0,87	0,71	0,0018
120	127	0	0	1,00	0,71	0,0000

Supervivencia condicionada por año y a los cinco años.

En este apartado, merece la pena representar el comportamiento de la clase social y la causa de la muerte, según el grado de extensión de la enfermedad. Cuando la enfermedad se diagnosticó in situ o localmente, la mortalidad de las clases sociales bajas se debió predominantemente a una causa ajena a este cáncer (gráficos 37 y 38).

Grafico 35 Causa codificada de muerte.

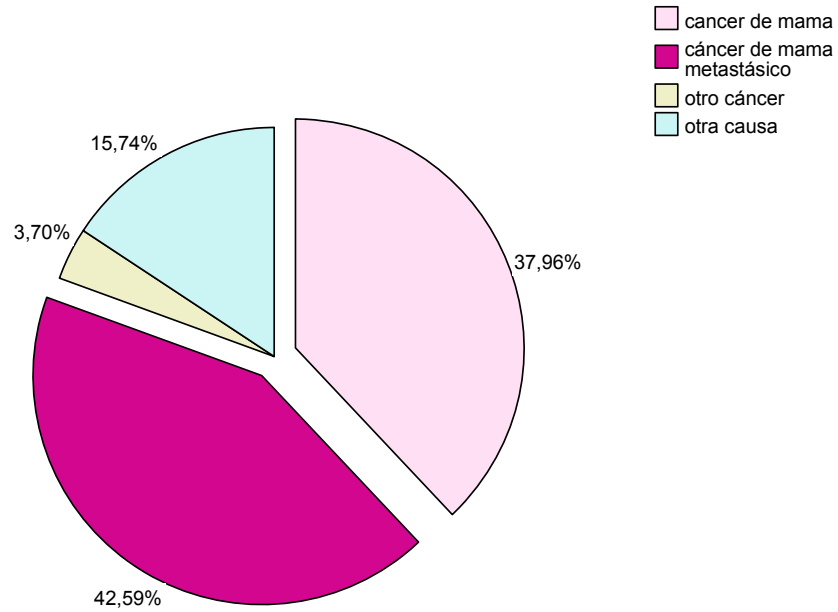


Grafico 36 Función de supervivencia específica, mortalidad por cáncer de mama.

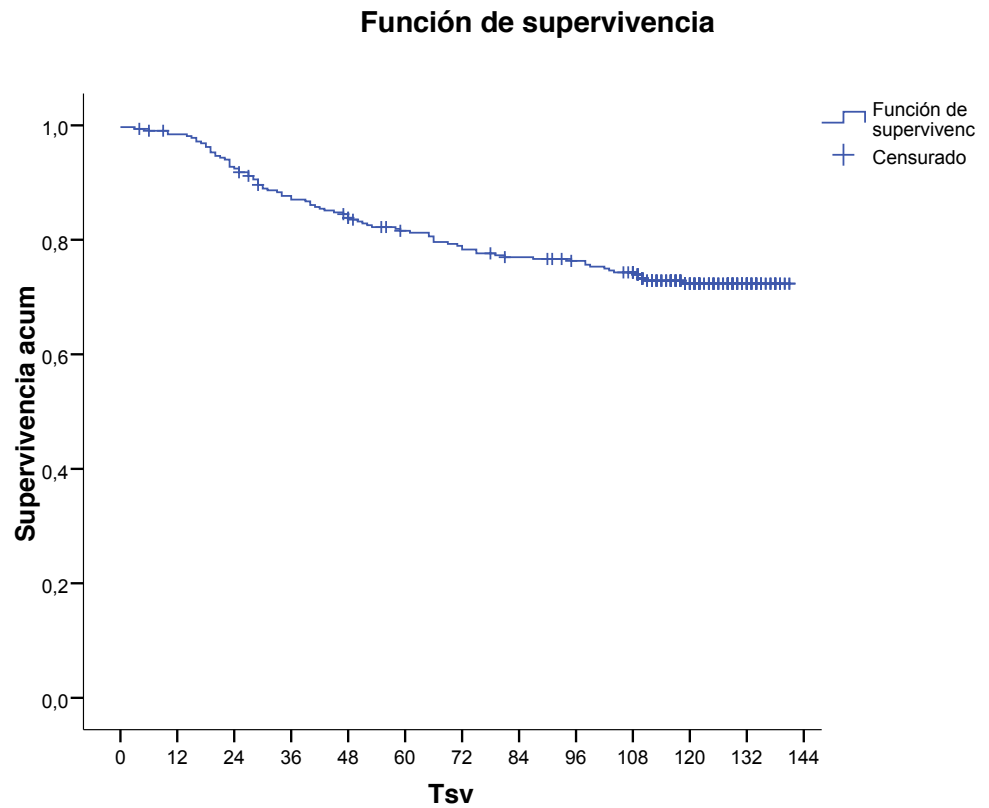


Grafico 37 Causa de la muerte y clase social en enfermedad in situ o localizada.

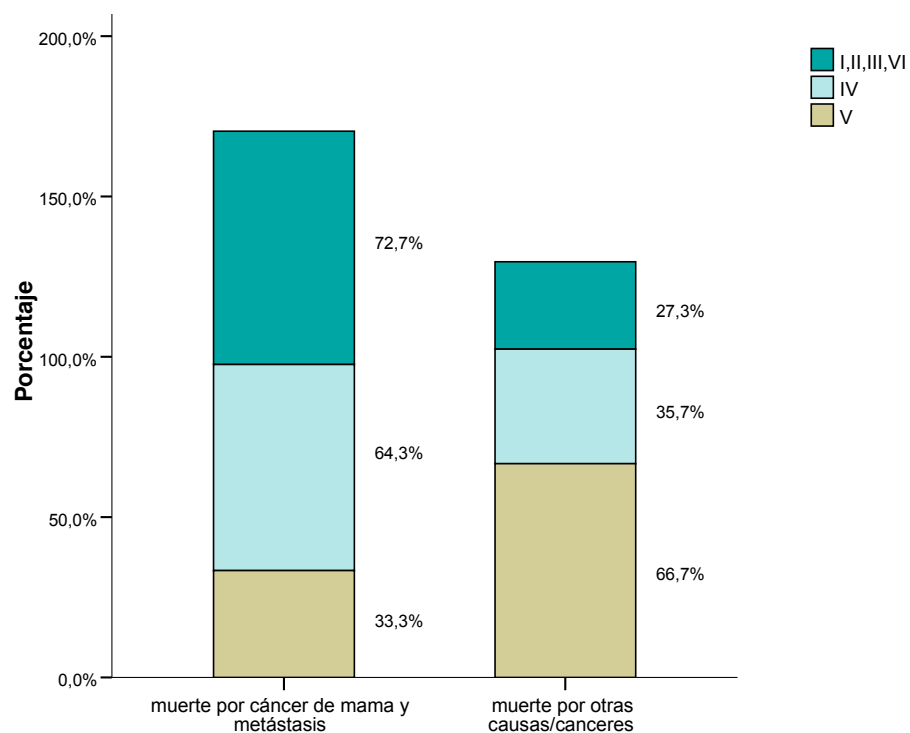
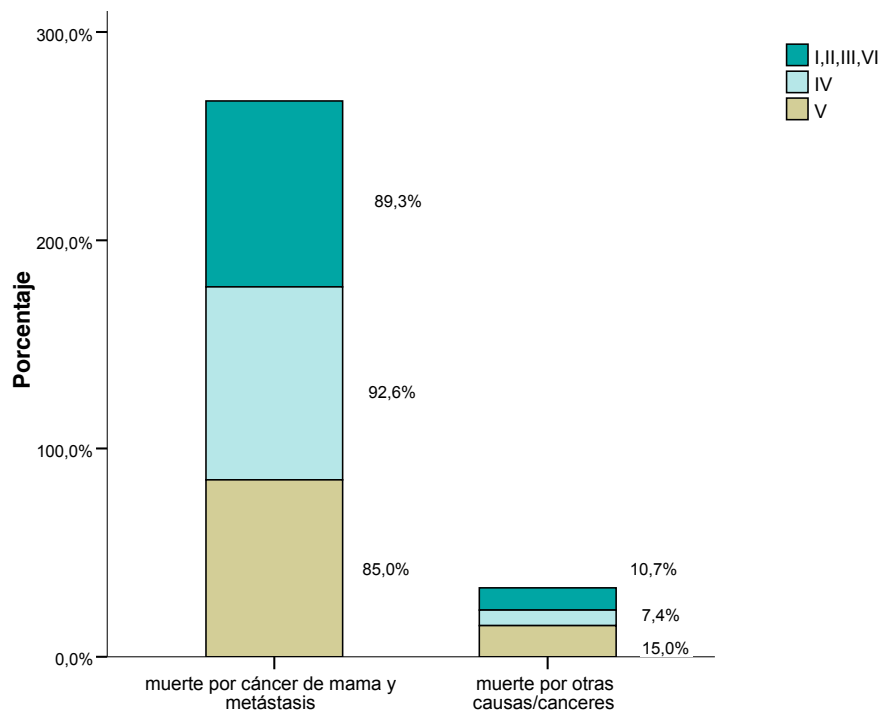


Grafico 38 Causa de la muerte y clase social en enfermedad regional o a distancia.



6. 2. ANÁLISIS BIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA.

6. 2. 1. Características de la población de estudio.

6. 2. 1. 1. Características sociodemográficas.

6. 2. 1. 2. Características clínicas.

6. 2. 1. 3. Características patológicas.

6. 2. 2. Conductas en salud.

6. 2. 3. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.

6. 2. 4. Retraso diagnóstico en el cáncer de mama.

6. 2. 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

6. 2. 1. 1. Características sociodemográficas.

La peor supervivencia absoluta se produjo en las mujeres diagnosticadas por encima de los 65 años, seguida de las mujeres menores de 45. Esta diferencia significativa en la mortalidad ocurrió no sólo para seguimientos prolongados de 7 ó 9 años; sino también durante los primeros años tras el diagnóstico (de 2 a 5 años tras éste). Las mujeres del grupo de edad de 45 a 65 años tuvieron una supervivencia superior al 80% a los 5 años del diagnóstico, que distaba bastante del 63% de las mujeres de edad avanzada (tabla 19, gráfico 39).

La causa de la muerte en todas las mujeres diagnosticadas antes de los 45 años fue el cáncer de mama. El análisis de supervivencia específica por causa tuvo el mismo comportamiento que la absoluta entre los subgrupos de edad, aunque incrementó la supervivencia a los 10 años de las mayores de 65 años, acortando las distancias del análisis previo (gráfico 40).

Las mujeres casadas fueron las que presentaron una mejor supervivencia absoluta a los 5 años, superando en más de un año a las solteras, que fueron las de peor pronóstico (con tiempos medios de supervivencia respectivamente de 80,88 y 67,20 meses). Esta tendencia no se presentó en la supervivencia específica, desapareciendo posteriormente durante el

seguimiento a 10 años. El municipio de residencia no se relacionó en ninguno de los dos cortes con la supervivencia.

Las mujeres con un nivel de estudios inferior a la formación primaria tuvieron una supervivencia absoluta significativamente menor que aquéllas con estudios primarios; diferencia que se incrementó con el paso de los años (gráfico 41). La supervivencia específica según nivel de estudios sólo estuvo cercana a la significación (gráfico 42).

Pertenecer a una clase social V (trabajadores no cualificados) únicamente se relacionó con una peor supervivencia absoluta, cercana al 60% ya a los 7 años del diagnóstico. Este pobre pronóstico se puso de manifiesto al agrupar las clases sociales I, II, III, VI y IVa y IVb; sobreviviendo éstas una año y medio más de media al cabo de los diez años. No ocurriría lo mismo al analizar la supervivencia específica por causa, al incrementarse notablemente la supervivencia media del grupo (gráficos 43 y 44).

El tipo de cobertura sanitaria no se relacionó con la supervivencia, mientras que de forma cercana a la significación, las mujeres que fueron atendidas en hospitales públicos tuvieron menores supervivencias que las de hospitales privados/concertados; hecho que sólo empezó a mostrarse en el seguimiento a largo plazo (gráficos 45 y 46).

Tabla 19 Supervivencia absoluta y específica según características sociodemográficas.

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv.	p	Eventos	Superv.	p
Edad al diagnóstico							
<45 años	55	15	114,098	0,000	15	114,098	0,039
45-65 años	168	42	118,286	0,000	36	120,883	0,019
>65 años	97	49	94,138		34	105,307	
Estado civil							
Soltera	30	10	98,833	0,052	8	105,288	0,567
Casada	212	64	114,539	0,153	53	117,983	0,550
Separada/Divorciada	9	2	112,222		2	112,222	
Viuda	69	30	99,841		22	108,737	
Municipio de residencia							
Urbano	273	94	110,201	0,959	73	115,931	0,987
Rural	44	11	111,068	0,312	11	111,068	0,841
Nivel de estudios							
No sabe leer ni escribir	35	16	101,696	0,320	11	111,344	0,286
Sin estudios, pero sabe leer	95	37	102,645	0,140	30	108,215	0,394
Primaria incompleta	56	20	106,964		15	113,466	
Primaria completa o EGB	60	14	116,103		12	119,415	
Bachiller o BUP	25	10	104,333		9	106,494	
F.profesional o similar	14	1	128,143		1	128,143	
COU / Preuniversitario	10	3	98,500		3	98,500	
Universitario grado medio	17	4	124,882		3	127,361	
Universitario grado superior	6	1	116,500		1	116,500	
Nivel de estudios							
Sin estudios primarios	130	53	103,277	0,029	41	110,044	0,055
Con estudios primarios	188	53	114,654	0,017	44	118,232	0,073
Clase social							
I	10	4	105,600	0,257	4	105,600	0,315
II	68	20	111,574	0,160	18	113,295	0,287
III	47	11	117,882		6	127,454	
IVa	83	31	108,798		24	113,667	
IVb	42	10	118,548		10	118,548	
V	58	26	95,552		19	105,572	
VI	12	4	104,781		4	104,781	
Clase social							
I,II,III,VI	137	39	114,248	0,037	32	118,257	0,304
IVa,IVb	125	41	112,618	0,046	34	115,876	0,236
V	58	26	95,552		19	105,572	
Cobertura sanitaria							
Seguridad social	300	100	110,160	0,977	81	114,912	0,983
Mutua de afiliación voluntaria	9	2	109,333	0,666	2	109,333	0,956
Mutua de afiliación obligatoria	5	3	94,600		1	117,667	
Seguridad social+mutua volunt.	1	0			0		
Otra	5	1	99,800		1	99,800	
Hospital de asistencia							
Público	299	103	109,336	0,110	83	114,403	0,104
Privado	21	3	124,000	0,073	2	126,000	0,078

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 39 Supervivencia absoluta y edad al diagnóstico.

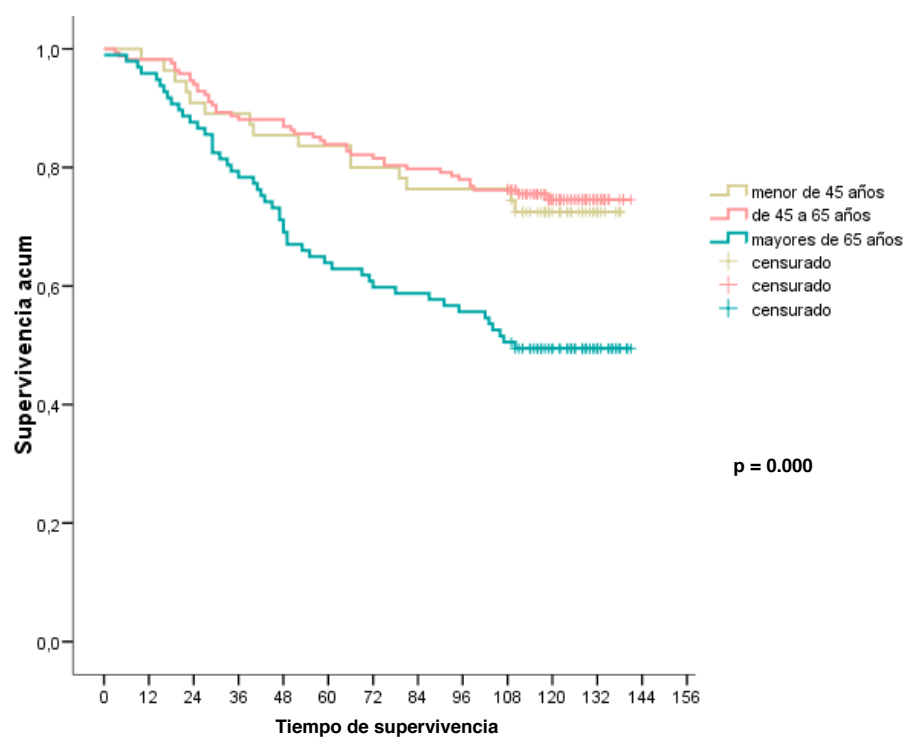


Grafico 40 Supervivencia específica y edad al diagnóstico.

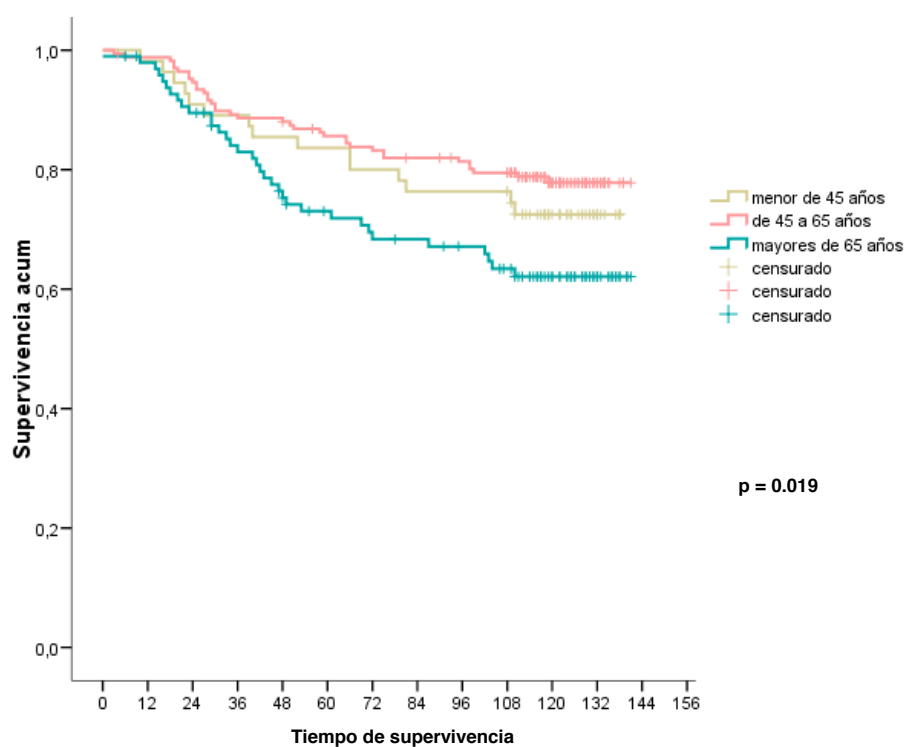


Grafico 41 Supervivencia absoluta y nivel de estudios.

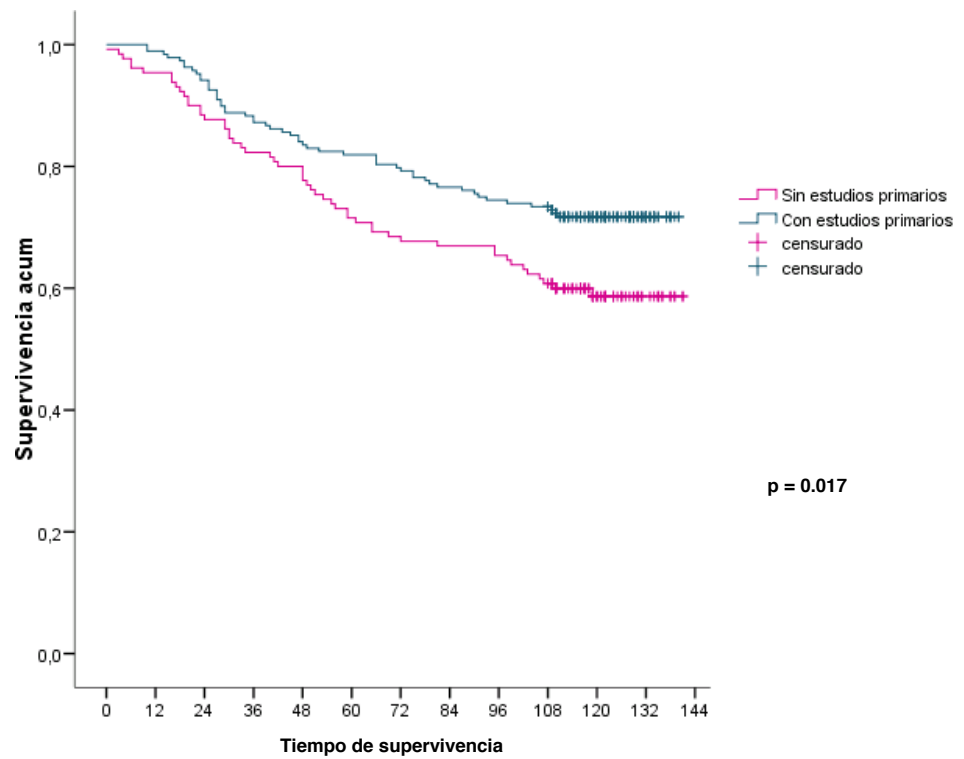


Grafico 42 Supervivencia específica y nivel de estudios.

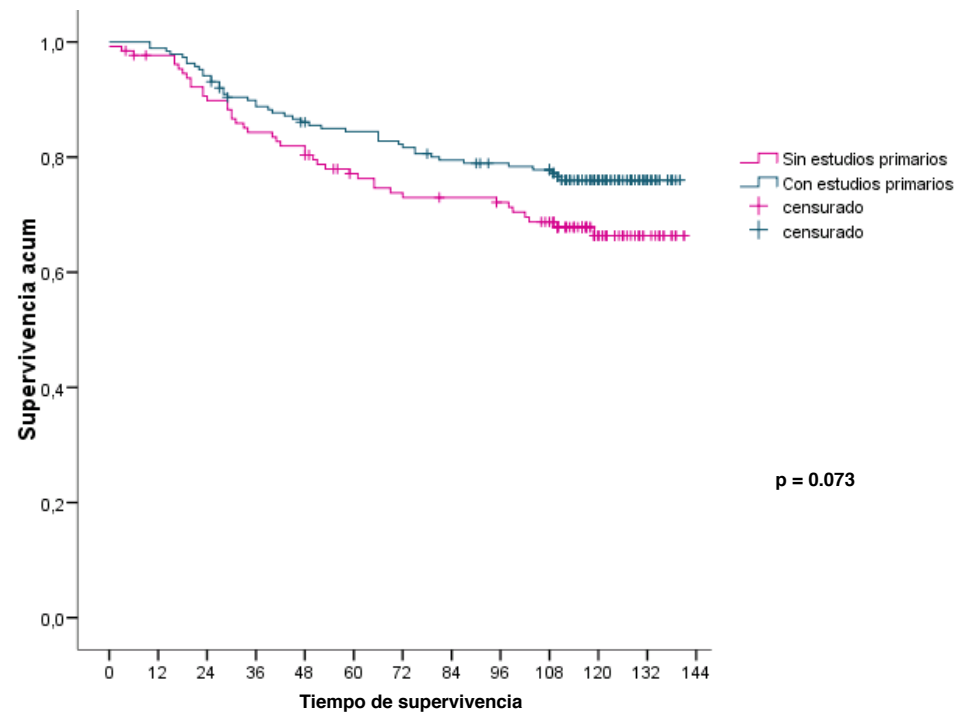


Grafico 43 Supervivencia absoluta según clase social.

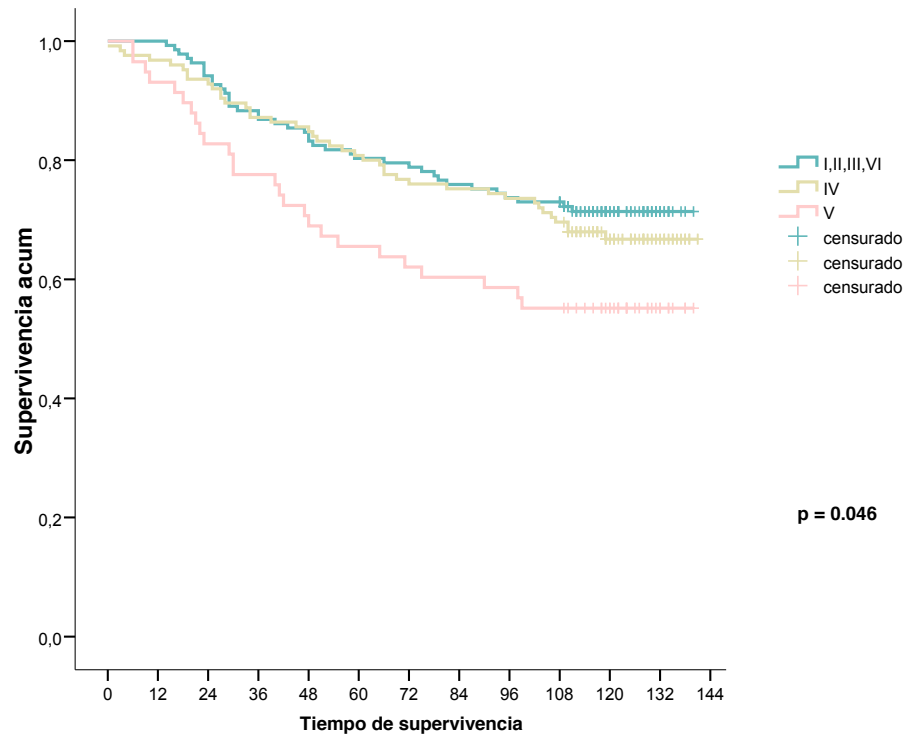


Grafico 44 Supervivencia específica según clase social.

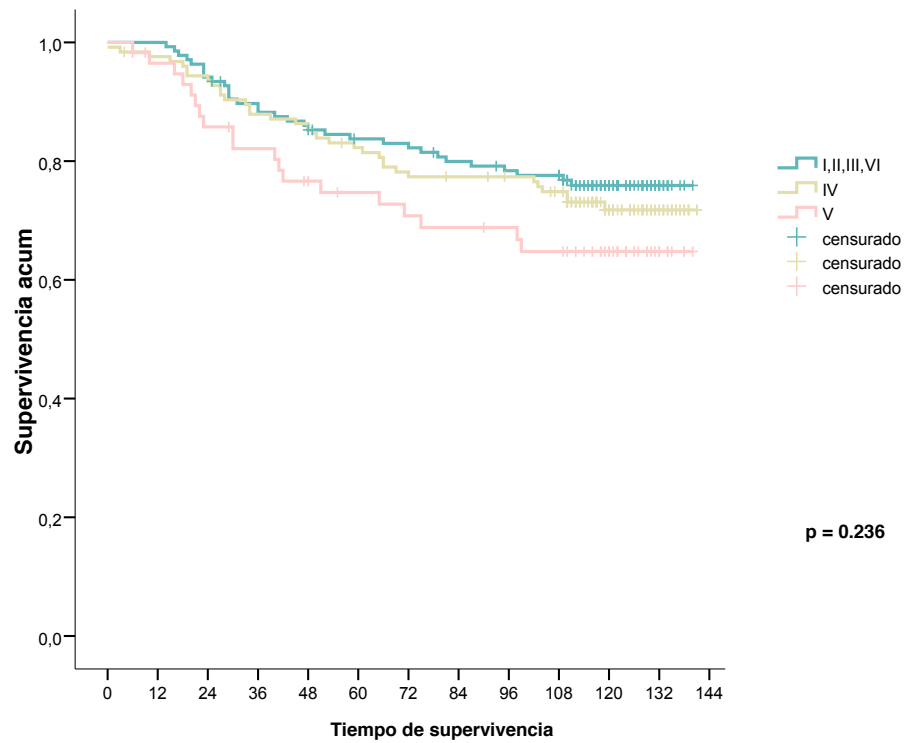


Grafico 45 Supervivencia absoluta y hospital de asistencia.

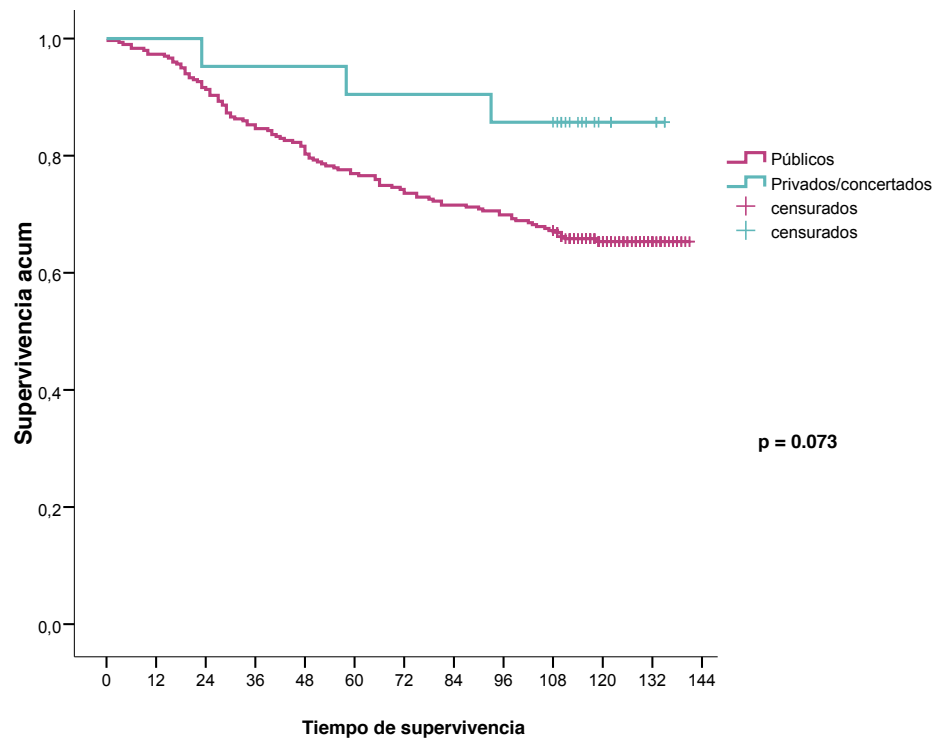
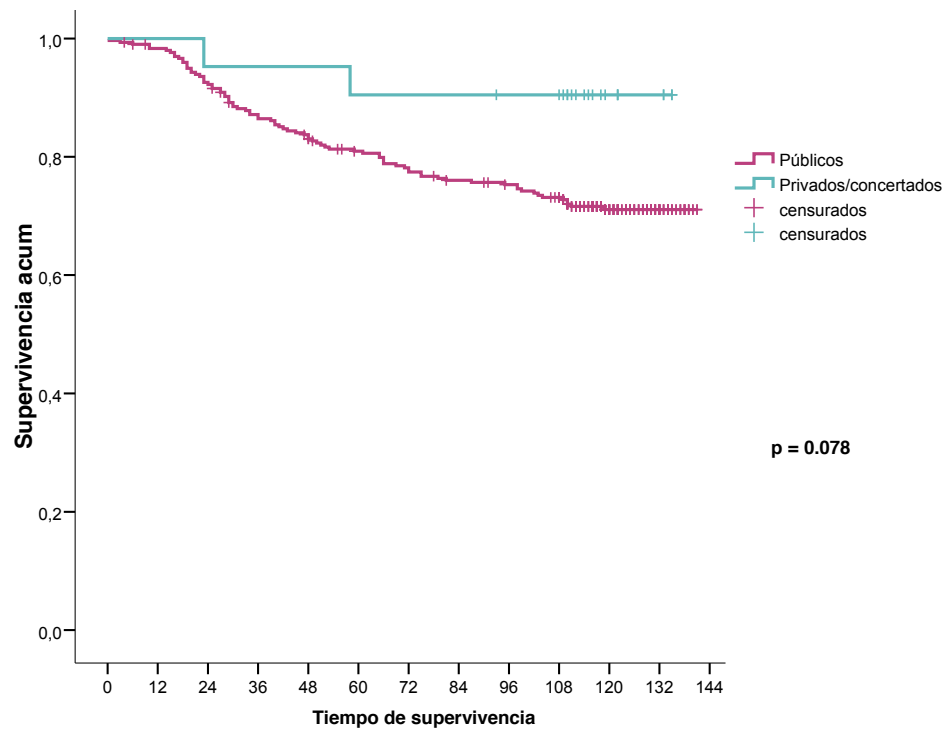


Grafico 46 Supervivencia específica y hospital de asistencia.



6. 2. 1. 2. Características clínicas.

El número total de síntomas que la mujer presentaba en el momento del diagnóstico no se relacionó con su posterior supervivencia. Únicamente para el análisis de la mortalidad absoluta, las mujeres asintomáticas presentaron de media, una supervivencia 11 meses superior a aquéllas con alguna sintomatología (aunque esta asociación sólo quedó cercana a la significación estadística, tabla 20).

El primer síntoma con el que aparece la enfermedad, referido bien por criterio subjetivo de la paciente u objetivo del médico, tampoco se relacionó originalmente con la supervivencia a largo plazo. No obstante, sí se relacionó de forma significativa ($p=0,046$) con la supervivencia absoluta a los cinco años. Posteriormente, debido al pequeño número de eventos en cada categoría, se reagruparon aquéllas con supervivencias muy similares; resultando una diferencia significativa en ambas supervivencias (absoluta y específica) a los 5 años y cercana a ella, en la específica por causa a los 10 años (gráficos 47 y 48).

De esta forma, las peores supervivencias se produjeron repetidamente para el síntoma de tensión mamaria, otra sintomatología y ulceración mamaria. Las mejores supervivencias se relacionaron con la retracción o cambios en la piel de la mama, el estado asintomático o el bulto en la mama.

Las mujeres cuya valoración de su sintomatología coincidió con la realizada por el médico no tuvieron una supervivencia diferente a aquéllas en las que no existió esa concordancia (gráficos 51 y 52).

Tabla 20

Supervivencia absoluta y específica según características clínicas.

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv.	p	Eventos	Superv.	p
Estado sintomático al diagnóstico							
Asintomática	61	15	119,230	0,132	14	120,004	0,428
Sintomática	259	91	108,252	0,098	71	114,130	0,345
Número total de síntomas							
Ninguno	61	15	119,230	0,109	14	120,004	0,593
Uno	187	62	110,563	0,230	46	117,544	0,488
Dos	46	17	105,152		14	108,565	
Tres	15	5	107,200		5	107,200	
Cuatro	6	4	64,167		3	78,167	
Primer síntoma (según paciente)							
Retracción del pezón	13	3	128,615	0,228	2	131,811	0,243
Asimetría mamaria	2	1	102,000	0,506	0		0,224
Bulto en la mama	176	60	109,156		43	116,987	
Ulceración en la mama	5	3	71,400		3	71,400	
Bulto en la axila	16	6	107,938		5	111,688	
Cambios en la piel de la mama	7	1	129,429		1	129,429	
Tensión mamaria	5	3	78,400		3	78,400	
Mastodinia	17	6	102,471		6	102,471	
Astenia	2	1	77,500		1	77,500	
Otro	14	5	94,929		5	94,929	
No síntoma	63	17	117,434		16	118,175	
Primer síntoma (según médico)							
Retracción del pezón	14	3	130,286	0,046	2	133,274	0,170
Asimetría mamaria	2	1	102,000	0,322	0		0,182
Bulto en la mama	191	67	108,229		50	115,375	
Ulceración en la mama	6	3	82,500		3	82,500	
Bulto en la axila	18	7	104,722		6	108,056	
Cambios en la piel de la mama	6	1	124,500		1	124,500	
Tensión mamaria	5	3	67,600		3	67,600	
Mastodinia	11	4	104,819		4	104,819	
Secreción por el pezón	2	0			0		
Otro	4	2	75,000		2	75,000	
No síntoma	61	15	119,230		14	120,004	
Primer síntoma según médico:							
Retracción o cambios en la piel	20	4	129,800	0,013	3	131,938	0,050
Asimetría mamaria	2	1	102,000	0,132	0		0,061
Bulto en la mama	191	67	108,229		50	115,375	
Ulceración, tensión u otra	15	8	78,200		8	78,200	
Bulto en la axila	18	7	104,722		6	108,056	
Mastodinia	11	4	104,818		4	104,818	
Secreción por el pezón	2	0			0		
No síntoma	61	15	119,230		14	120,004	
Concordancia entre primer síntoma referido por el médico y por la paciente							
Si	233	81	108,683	0,401	61	115,254	0,655
No	24	8	106,583	0,446	8	106,583	0,701
No procede (no síntomas)	63	17	117,434		16	118,175	

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 47 Supervivencia absoluta y síntoma de presentación según el médico.

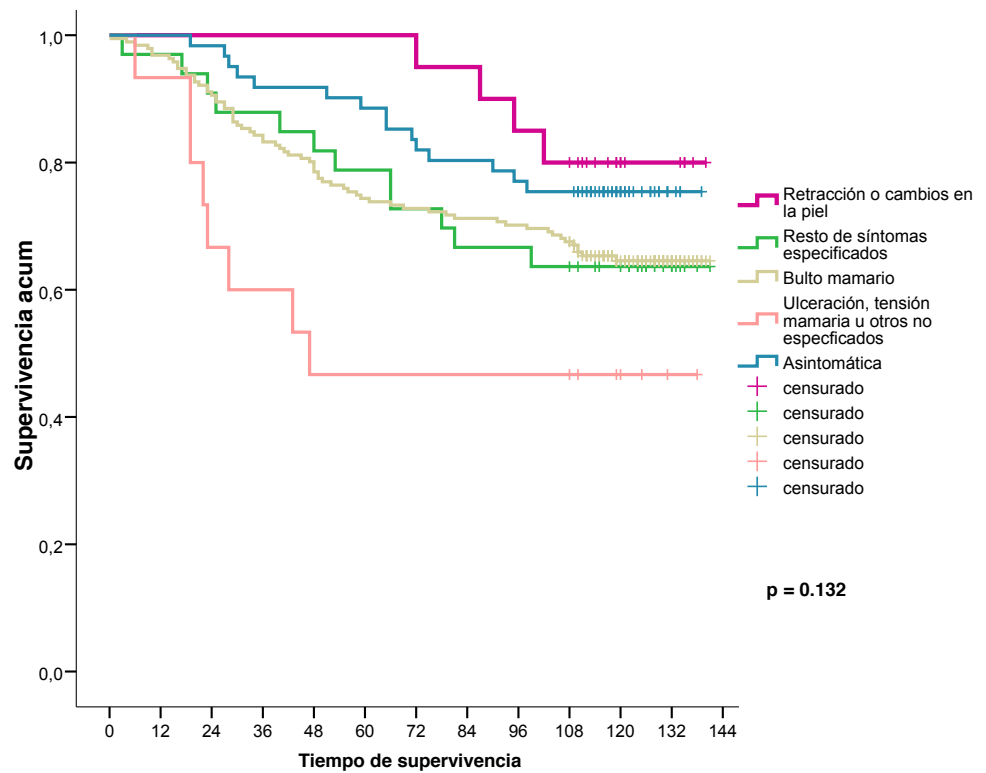


Grafico 48 Supervivencia específica y síntoma de presentación según el médico.

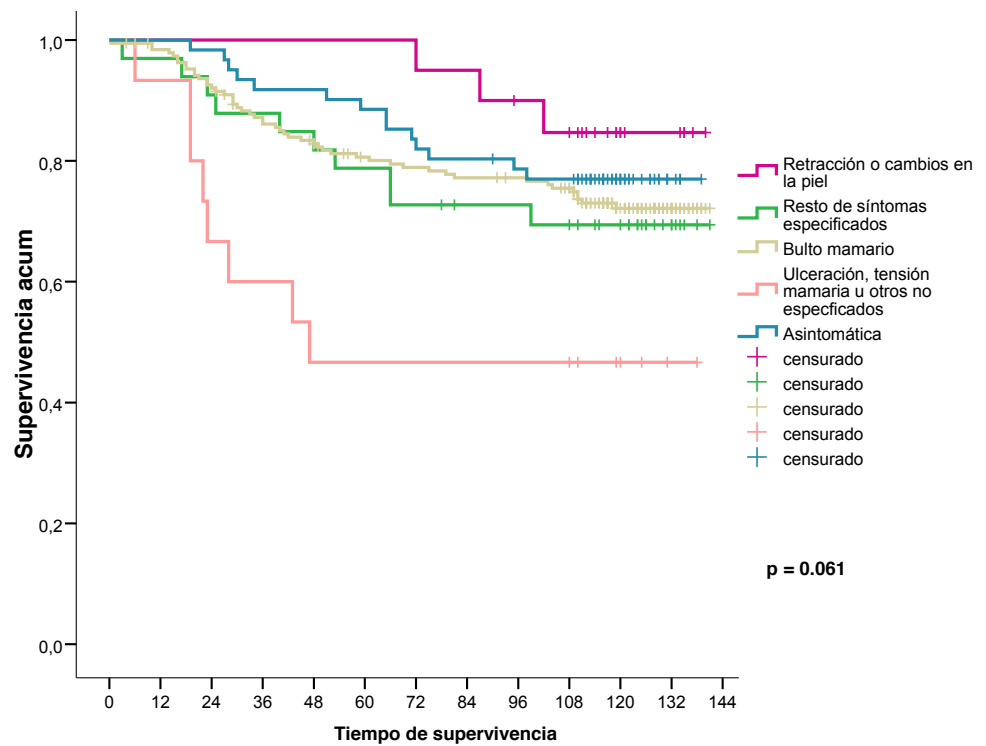


Grafico 49 Supervivencia absoluta y presencia o no de síntomas al diagnóstico.

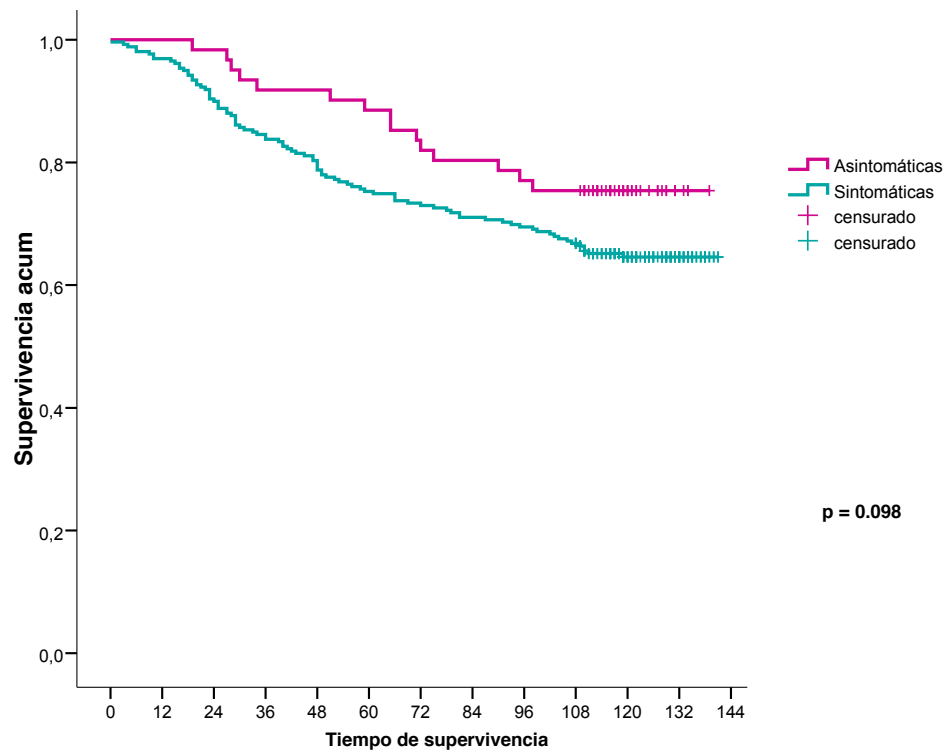


Grafico 50 Supervivencia específica y presencia o no de síntomas al diagnóstico.

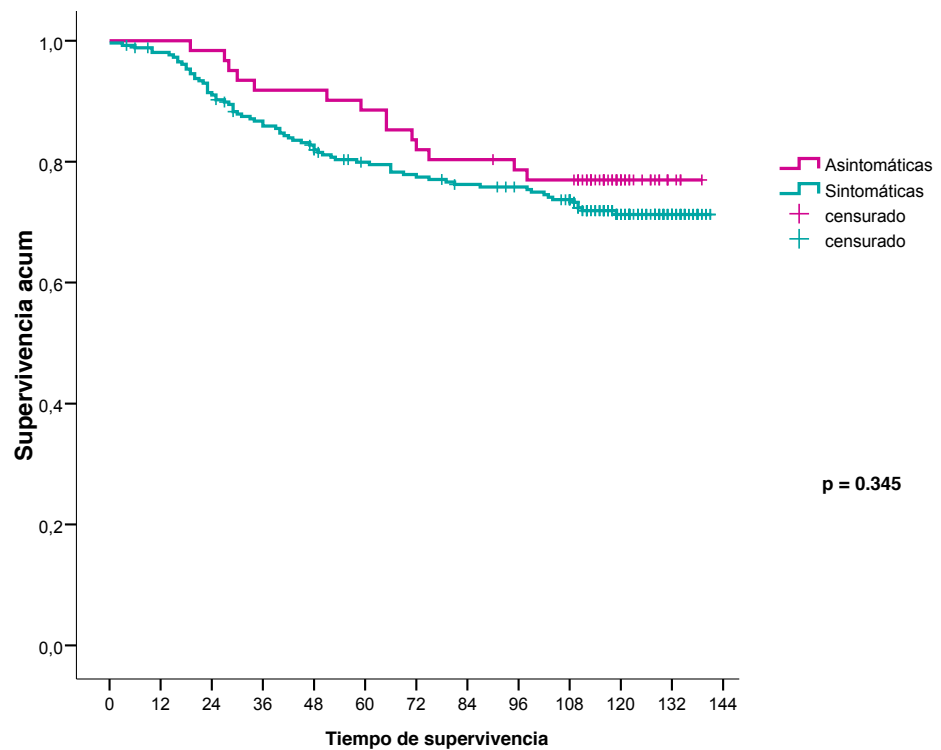


Grafico 51 Supervivencia absoluta y concordancia de síntomas referidos por médico y paciente.

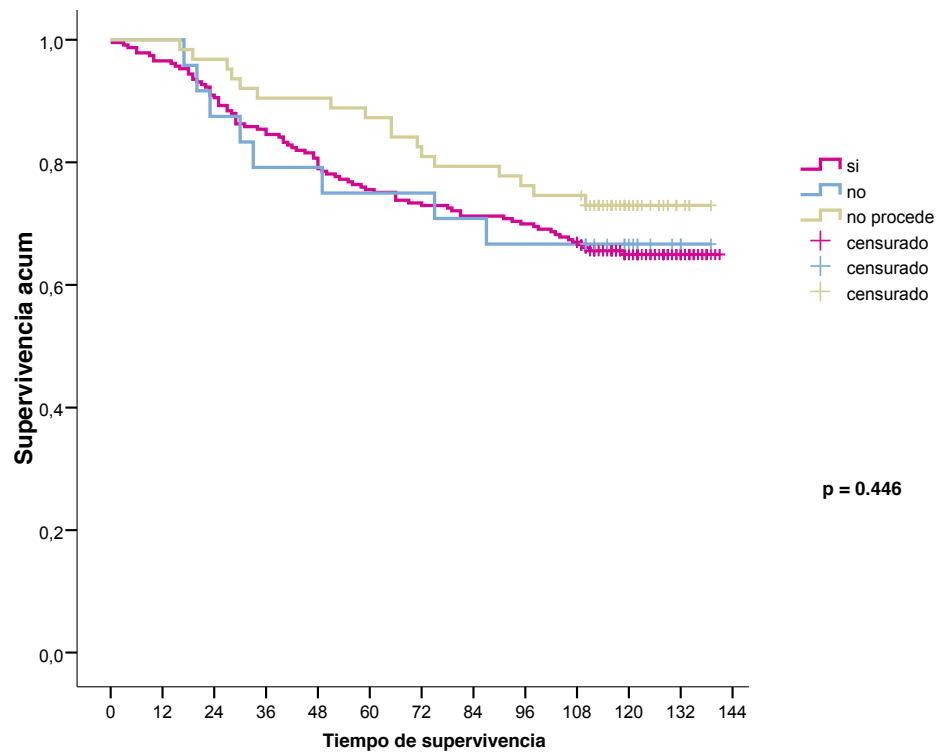
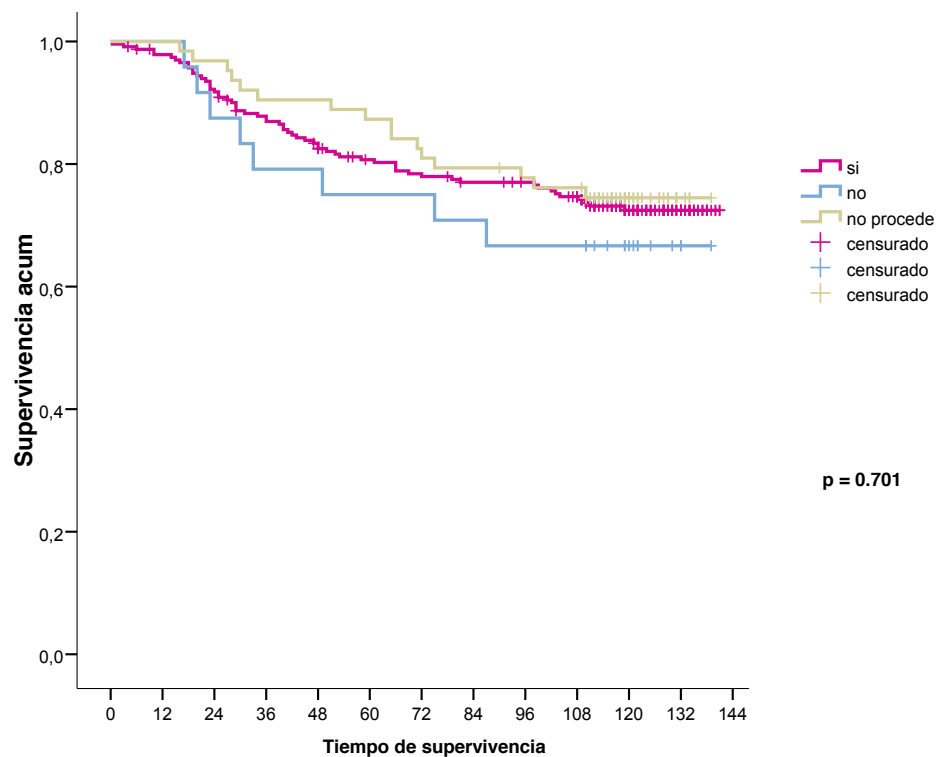


Grafico 52 Supervivencia específica y concordancia de síntomas referidos por médico y paciente.



6. 2. 1. 3. Características patológicas.

La probabilidad de seguir viva descendió de forma significativa a medida que aumentó el tamaño tumoral. Los tumores de 2-5 cm mostraron la supervivencia específica más baja, con un valor del 72% frente al 93% de los tumores menores de un centímetro (tabla 21).

Las características histológicas del tumor (tipo histológico y grado de diferenciación) no se relacionaron con la supervivencia ni a medio ni a largo plazo. No obstante, el gráfico 53 muestra cómo algunos tumores presentaron claramente pronósticos extremos, aunque en ellos el número de sujetos fue muy reducido. De esta forma, la supervivencia de un diagnóstico realizado *in situ* fue del 100% a los 10 años, seguida de unas supervivencias similares para los tumores lobulillares infiltrantes y mixtos (78-81%). El peor pronóstico a largo plazo correspondió a los tumores inflamatorios, que apenas superaron el 65% de supervivencia aun sin cumplirse la década del diagnóstico.

Los únicos factores relacionados con la propia enfermedad que se asociaron de forma muy significativa con la supervivencia a los 5 y 10 años, tanto absoluta como específica, fueron los relativos a la extensión de la enfermedad: estadio TNM y grado de extensión tumoral (gráficos 55-58). La supervivencia específica por cáncer de mama disminuyó a medida que aumentaban ambas graduaciones, con unas probabilidades medias de sobrevivir de sólo cuatro años cuando la enfermedad se diagnosticaba en estadio IV o se trataba ya de una enfermedad con metástasis.

Las diferencias en las probabilidades de seguir viva tras el seguimiento en relación a la localización multicéntrica del tumor, desaparecieron cuando se excluyeron del análisis los casos en los que no se disponía de esa información, que eran los que presentaban peores supervivencias (gráficos 59 y 60).

La presencia o no de receptores hormonales no se relacionó con la supervivencia, existiendo gran número de casos en los que no constaba el dato. Tampoco se relacionó al excluirlos del análisis.

Tabla 21 Supervivencia absoluta y específica según características patológicas.

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	p	Eventos	Superv	p
Tamaño tumoral (cm)							
0 - 1 cm	15	1	132,333	0,169	1	132,333	0,043
>1-2 cm	83	21	120,265	0,036	14	125,743	0,033
>2-5 cm	108	41	107,791		33	113,941	
>5 cm	15	3	120,800		2	126,000	
Histología del tumor							
Ca <i>in situ</i>	4	0		0,672	0		0,638
Ca ductal infiltrante	245	84	110,696	0,657	67	115,771	0,723
Ca lobulillar infiltrante	43	12	109,698		9	114,857	
Ca mixto ductal-lobulillar	2	0			0		
Ca inflamatorio	2	1	65,500		1	65,500	
Enf Paget del pezón	1	0			0		
Otro	14	3	111,000		3	111,000	
Grado de diferenciación							
I	44	13	118,791	0,361	9	125,138	0,615
II	116	41	110,714	0,873	33	115,849	0,680
III	69	24	103,636		22	105,914	
IV	1	0			0		
No procede	34	11	106,794		7	114,269	
Estadio TNM							
Estadio 0	8	1	124,250	0,000	0		0,000
Estadio I	57	8	129,149	0,000	6	131,223	0,000
Estadio IIa	105	29	113,762		19	122,159	
Estadio IIb	61	23	113,153		21	115,281	
Estadio IIIa	30	12	100,167		11	102,267	
Estadio IIIb	30	18	78,567		15	85,032	
Estadio IV	15	13	45,800		12	48,467	
Grado de extensión tumoral							
<i>In situ</i> (T0, is)	8	1	124,250	0,000	0		0,000
Localizado (T1-T3, N0 y M0)	137	30	120,493	0,000	19	127,010	0,000
Regional (T4 y M0, N1 y M0)	147	60	104,368		53	107,872	
A distancia (M1)	15	13	45,800		12	48,467	
Tumor multicéntrico							
Si	46	16	112,715	0,003	12	118,278	0,005
No	168	49	116,695	0,116	36	122,651	0,020
No consta	108	41	96,160		37	98,998	
Receptores de estrógeno							
Si	158	49	115,111	0,307	37	120,936	0,681
No	47	17	105,809	0,650	12	111,922	0,476
No consta	91	28	111,032		28	111,032	
Receptores de progesterona							
Si	94	28	116,738	0,445	22	121,047	0,845
No	77	30	107,707	0,354	22	115,128	0,683
No consta	126	36	111,992		33	113,706	

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 53 Supervivencia absoluta e histología del tumor.

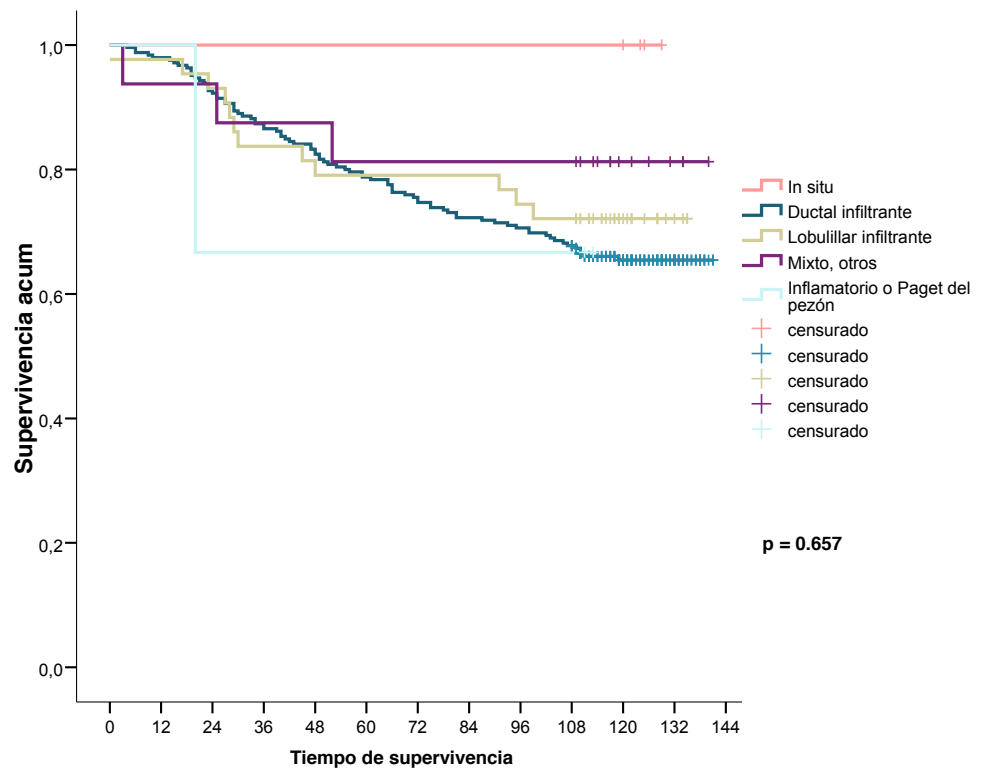


Grafico 54 Supervivencia específica e histología del tumor.

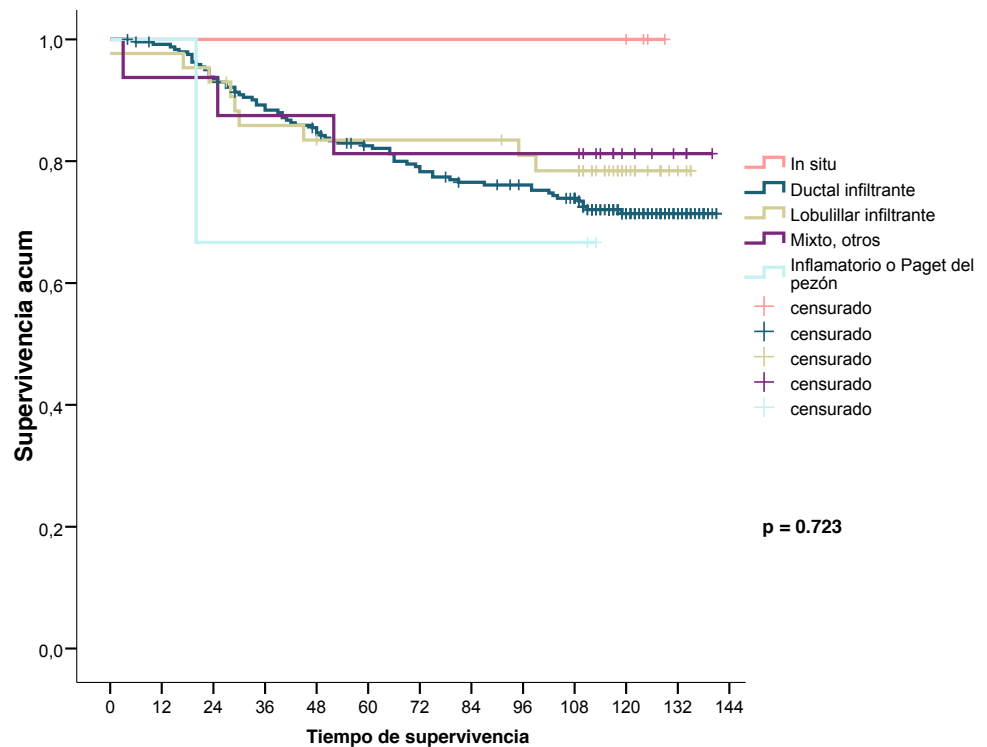


Grafico 55 Supervivencia absoluta y estadio TNM.

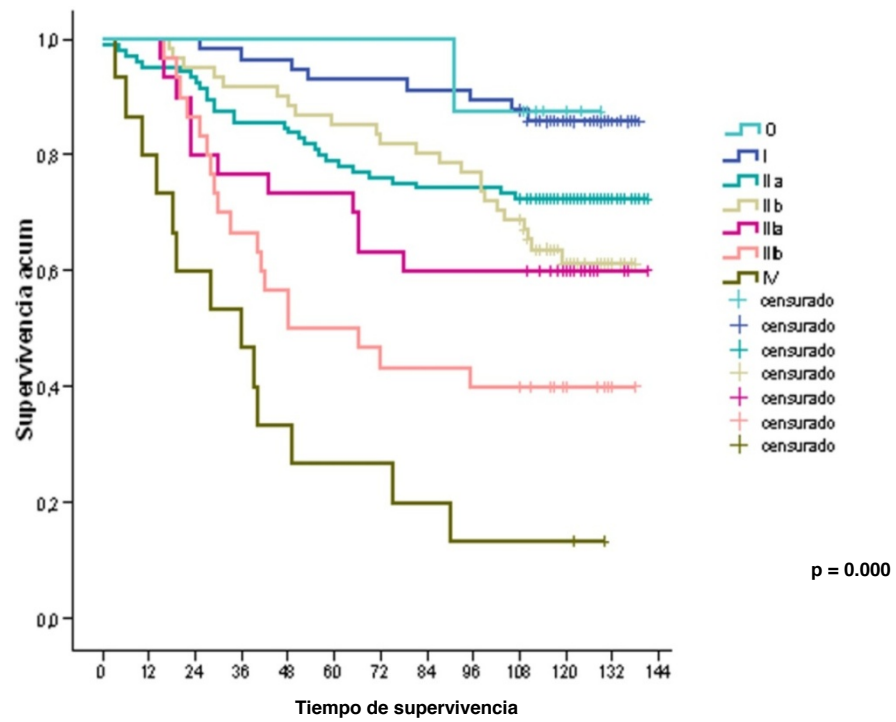


Grafico 56 Supervivencia específica y estadio TNM.

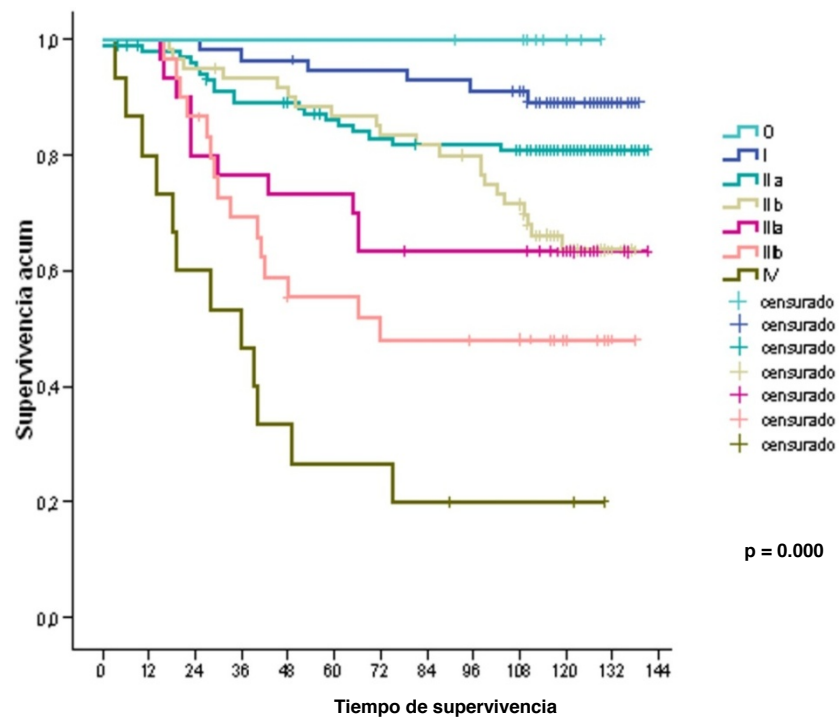


Grafico 57 Supervivencia absoluta y grado de extensión tumoral.

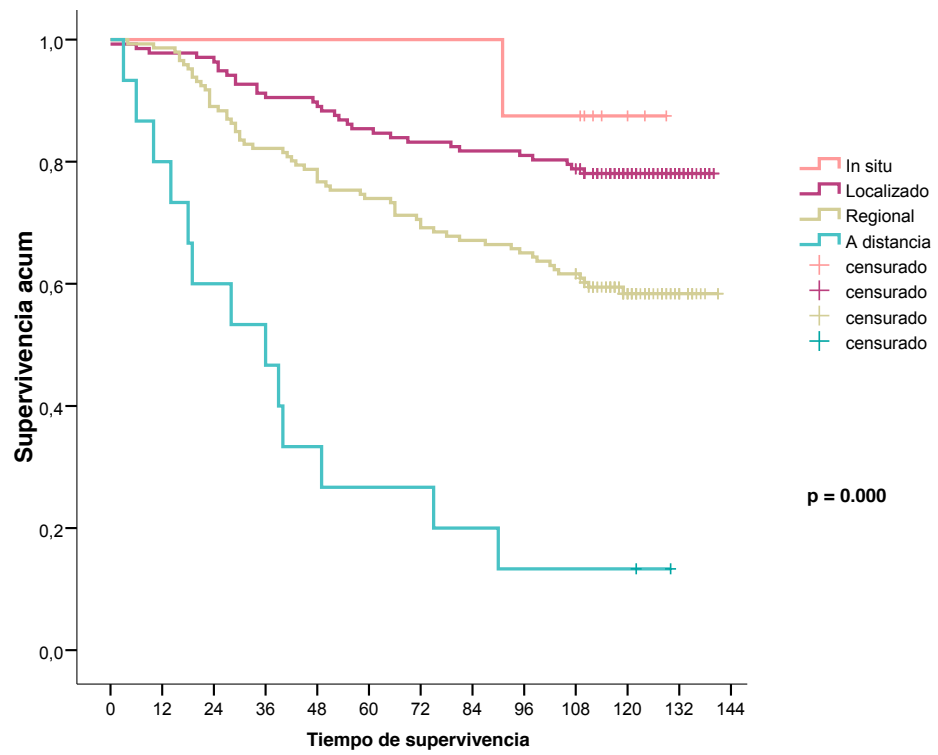


Grafico 58 Supervivencia específica y grado de extensión tumoral.

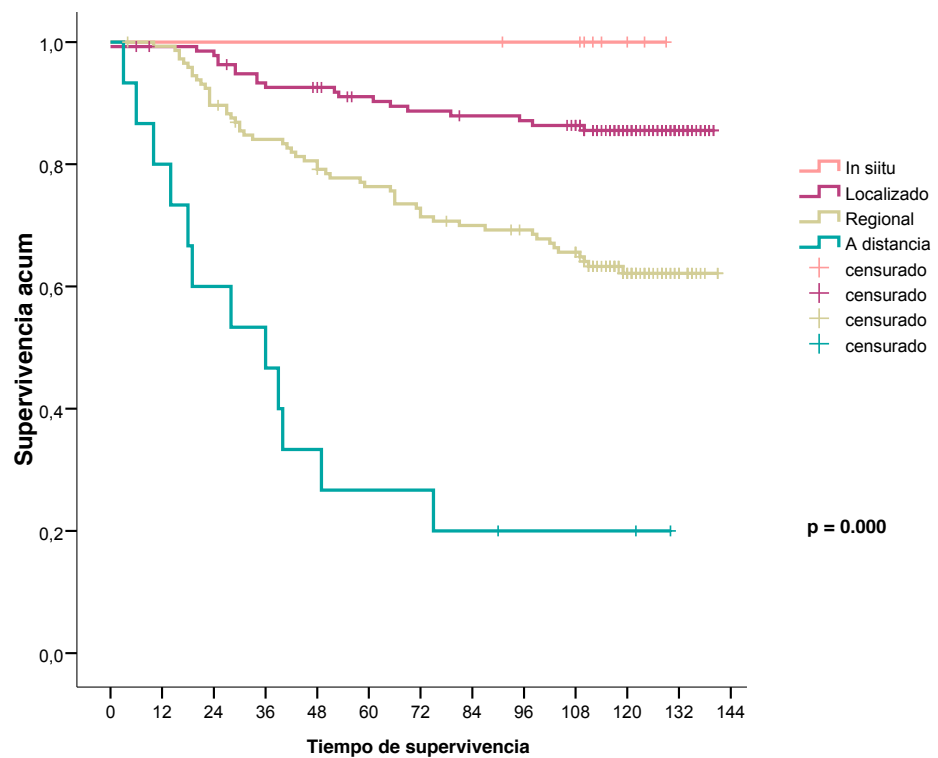


Grafico 59 Supervivencia absoluta y existencia de tumor multicéntrico.

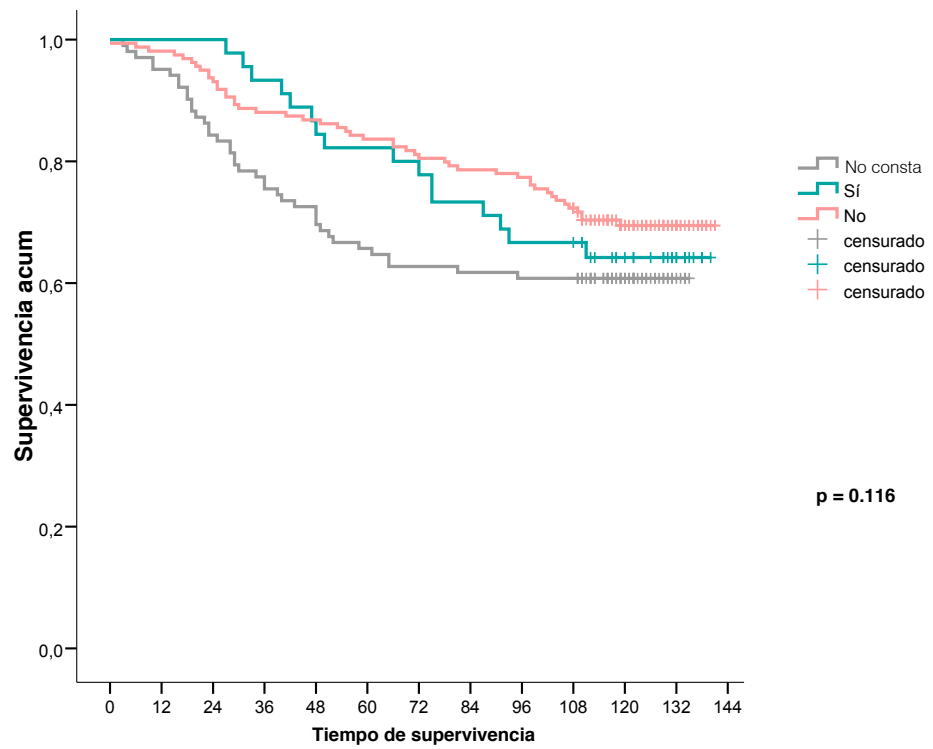
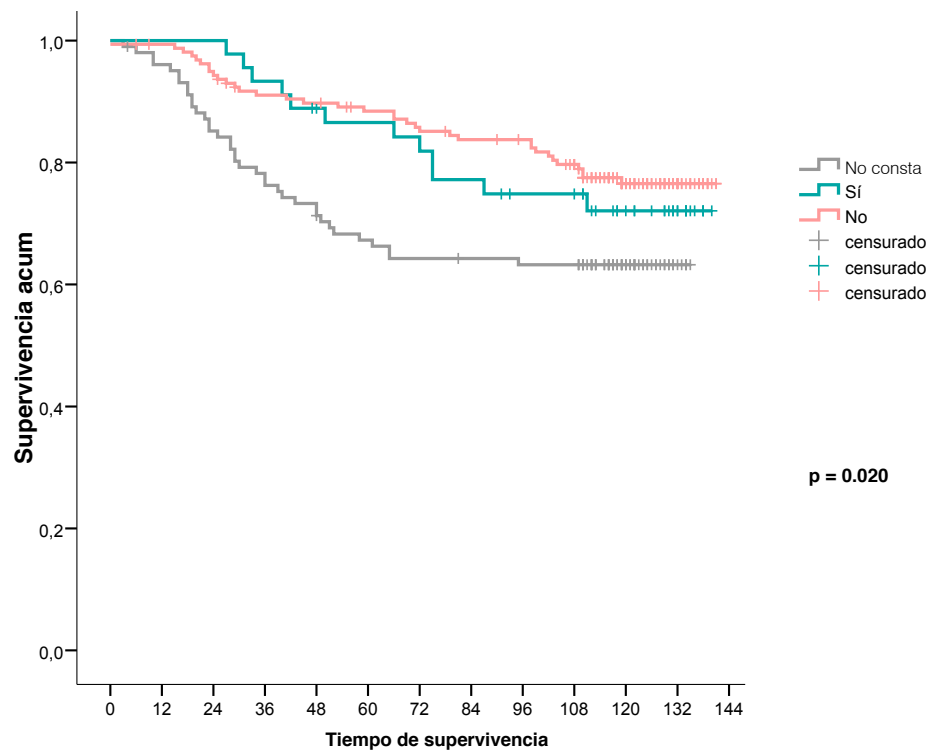


Grafico 60 Supervivencia específica y existencia de tumor multicéntrico.



6. 2. 2. CONDUCTAS EN SALUD.

6. 2. 2. 1. Factores psicosociales: actitud y alerta.

6. 2. 2. 1. Factores psicosociales: actitud y alerta.

6. 2. 2. 2. Prácticas y cuidados en salud.

Tener o no antecedentes de cáncer en la familia no se relacionó significativamente con la supervivencia de estas mujeres. Esto fue así, tanto para el análisis que detallaba el grado de parentesco, como para el análisis que agrupando categorías consideraba a las mujeres que tenían antecedentes oncológicos familiares frente a las que no (datos no mostrados).

Aunque con diferencias no significativas, la peor supervivencia media a los diez años ocurrió en las mujeres que no tenían antecedentes familiares de cáncer seguida de las que tenían algún familiar de primer grado que lo hubiera padecido; con una supervivencia media un año menor que la de aquéllas con un parentesco de segundo grado (tabla 22, gráficos 61 y 62).

La asociación entre el tipo de reacción ante el primer síntoma y la supervivencia quedó muy lejos de la significación en el seguimiento a largo plazo de estas mujeres. No obstante, con los mejores pronósticos, destacó la similitud entre la curva de supervivencia de las mujeres diagnosticadas precozmente y que no presentaron síntomas (cribado) y la de las pacientes cuya primera reacción ante el descubrimiento fue pensar que podía tratarse de algo grave (gráficos 63 y 64).

Lo mismo sucedió cuando se exploró la supervivencia en relación a la atribución que hizo la mujer del síntoma de presentación de la

enfermedad. A pesar de no ser un factor estadísticamente significativo en la mortalidad, volvió a manifestarse una semejanza entre las curvas de las mujeres diagnosticadas precozmente (cribado) y en esta ocasión, la de las mujeres que pensaron que el síntoma podía deberse a un cáncer (gráficos 65 y 66). Las medias de estas supervivencias específicas fueron casi dos años mayores que la de las mujeres que confiaron en que se trataba de una enfermedad conocida y que ya tenían.

Comentar con alguien el descubrimiento de su sintomatología tampoco se asoció a una mejor supervivencia de forma significativa, aunque la peor supervivencia ocurrió en las mujeres que lo comentaron en un círculo no cercano y la mejor (similar al pronóstico de las diagnosticadas por cribado) se produjo en las que lo comentaron con un familiar o amigo. Cuando las categorías de mejor pronóstico se unieron frente al resto de opciones, esta mejora en la supervivencia continuó siendo no significativa.

En los gráficos 67 y 68 se muestra la supervivencia de estas mujeres según comentaran o no con alguien su sintomatología, estratificando por el grado de extensión de la enfermedad. No comentar los síntomas con nadie no se asoció a una peor supervivencia.

No participar activamente en la decisión final de consultar a un médico (es decir, no tomar esta decisión por ellas mismas o de forma compartida), fue el único factor que se asoció significativamente con una peor supervivencia absoluta a los cinco años, y absoluta y específica a los diez (gráficos 69 y 70).

Tabla 22 Supervivencia absoluta y específica según factores que condicionan la actitud y alerta.

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	p	Eventos	Superv	p
Antecedentes oncológicos familiares							
Ninguno	42	15	104,590	0,616	14	106,561	0,767
Sí, en familiares de 1er grado	129	45	107,986	0,885	35	113,978	0,731
Sí, en familiares de 2º grado	121	38	113,775		31	118,067	
Sí, en familiares de 1er y 2º grado	19	6	111,632		4	120,111	
Primera reacción al primer síntoma							
No le da ninguna importancia	55	17	111,164	0,355	13	116,535	0,687
Le deja un poco preocupada	68	25	101,709	0,584	22	104,877	0,801
Estuvo bastante preocupada	70	27	101,505		19	110,575	
Pensó que podía ser algo grave	49	17	113,957		14	117,670	
Otra reacción	2	0			0		
No procede (dco por cribaje)	66	18	115,976		17	116,696	
Primera reacción al primer síntoma							
No le da importancia	55	17	111,164	0,475	13	116,535	0,538
Sí le da importancia	189	69	106,099	0,339	55	111,664	0,640
No procede (asintomática)	66	18	115,976		17	116,696	
Atribución de los síntomas							
Una enfermedad que ya tenía	12	6	89,417	0,473	5	95,725	0,586
Una enfermedad nueva	24	11	98,167	0,293	9	102,327	0,448
Otra	95	32	108,542		27	113,159	
Cáncer	108	37	109,308		27	116,044	
No procede (dco por cribaje)	66	18	115,976		17	116,696	
Atribución de los síntomas							
Cáncer	108	37	109,308	0,406	27	116,044	0,465
Otra causa	131	49	105,020	0,300	41	109,808	0,403
No procede (dco por cribaje)	66	18	115,976		17	116,696	
Comenta los síntomas con alguien							
No se lo dice a nadie	39	16	100,795	0,305	13	106,716	0,639
Se lo dice a un familiar/amigo	196	67	109,657	0,337	52	113,446	0,432
Se lo dice a otra persona	4	2	81,500		2	81,500	
No procede (dco por cribaje)	66	18	115,976		17	116,696	
Comenta los síntomas con alguien							
No se lo dice a nadie	262	85	111,608	0,214	69	116,115	0,432
Se lo dice a un familiar o amigo +asintomáticas	39	16	100,797	0,323	13	106,716	0,265
Se lo dice a otra persona	4	2	81,500		2	81,500	

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Tabla 22 Supervivencia absoluta y específica según factores que condicionan la actitud y alerta (cont).

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	p	Eventos	Superv	p
Decisión de consultar con un médico							
Decide exclusivamente ella	135	43	113,938	<i>0,198</i>	31	121,009	<i>0,316</i>
Decide un familiar/amigo	38	19	95,079	<i>0,111</i>	15	101,286	<i>0,165</i>
Decide ella + familiar/amigo	85	24	107,659		21	110,473	
Otra	60	20	110,888		18	113,200	
Decisión de consultar con un médico							
Decide ella /otra respuesta	195	63	113,406	<i>0,104</i>	49	118,983	<i>0,268</i>
Decide un familiar/amigo	38	19	95,079	<i>0,050</i>	15	101,286	<i>0,117</i>
Decisión compartida (ella + alguien)	85	24	107,659		21	110,473	
Decisión de consultar con un médico							
La paciente participa en la decisión	280	87	112,517	<i>0,041</i>	70	117,316	<i>0,118</i>
No participa	38	19	95,079	<i>0,015</i>	15	101,286	<i>0,039</i>

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 61 Supervivencia absoluta y antecedentes oncológicos familiares.

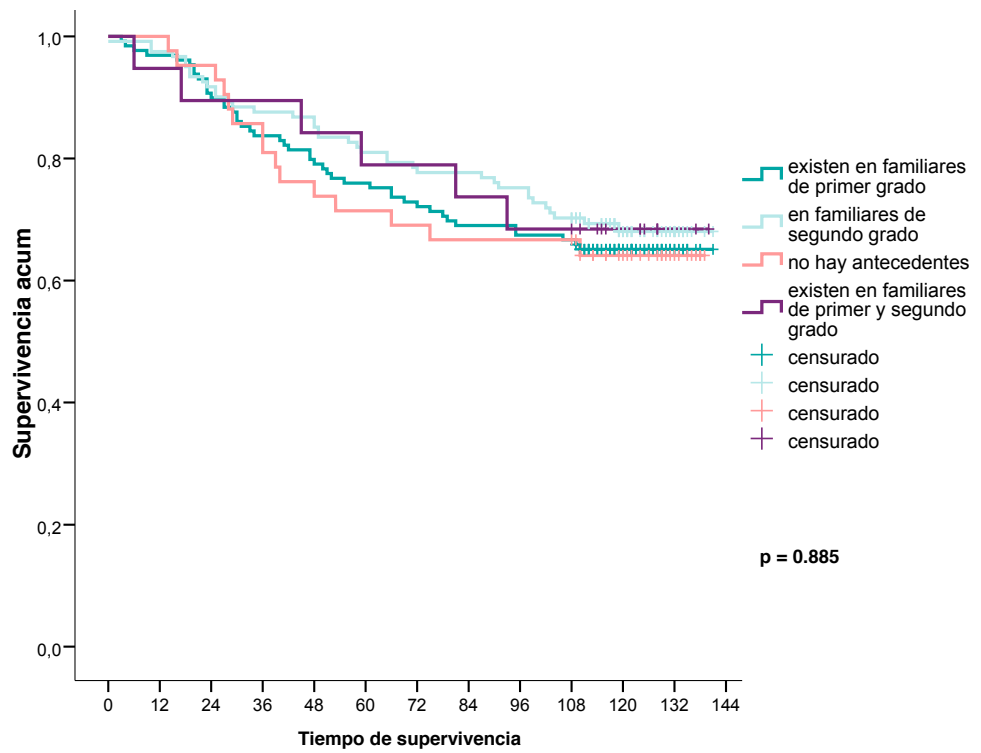


Grafico 62 Supervivencia específica y antecedentes oncológicos familiares.

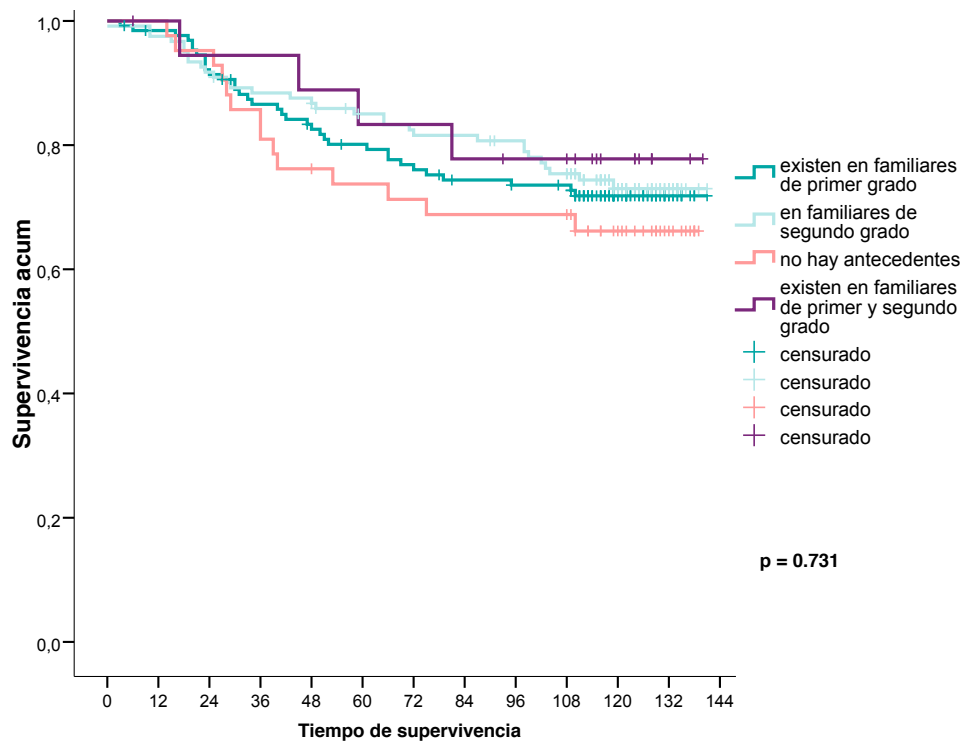


Grafico 63 Supervivencia absoluta y reacción ante el primer síntoma.

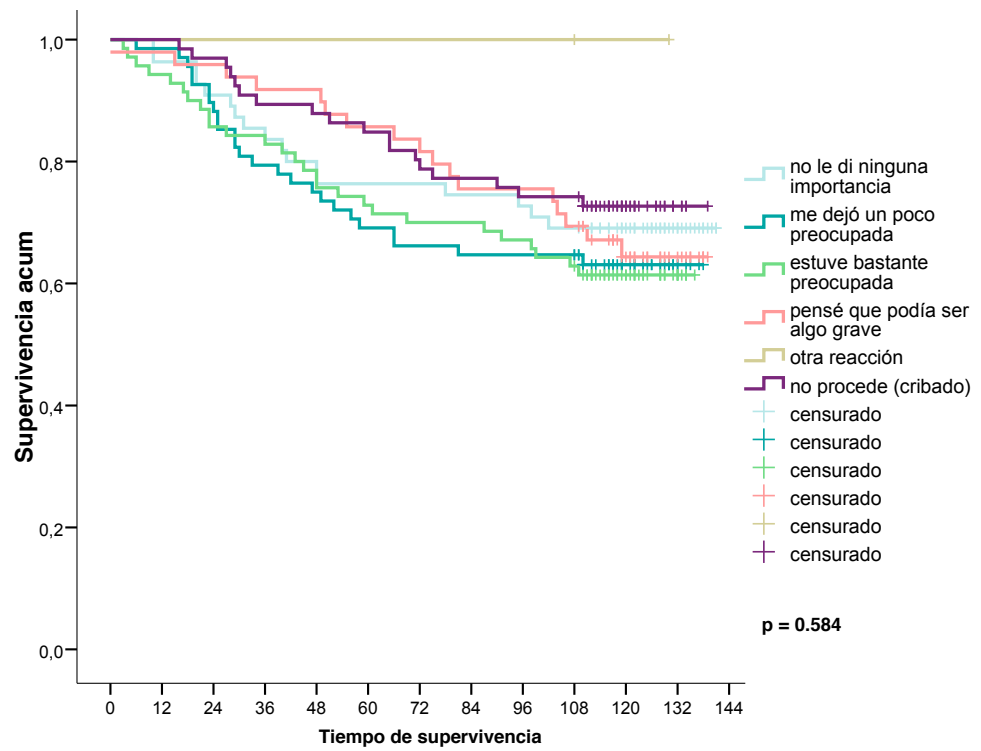


Grafico 64 Supervivencia específica y reacción ante el primer síntoma.

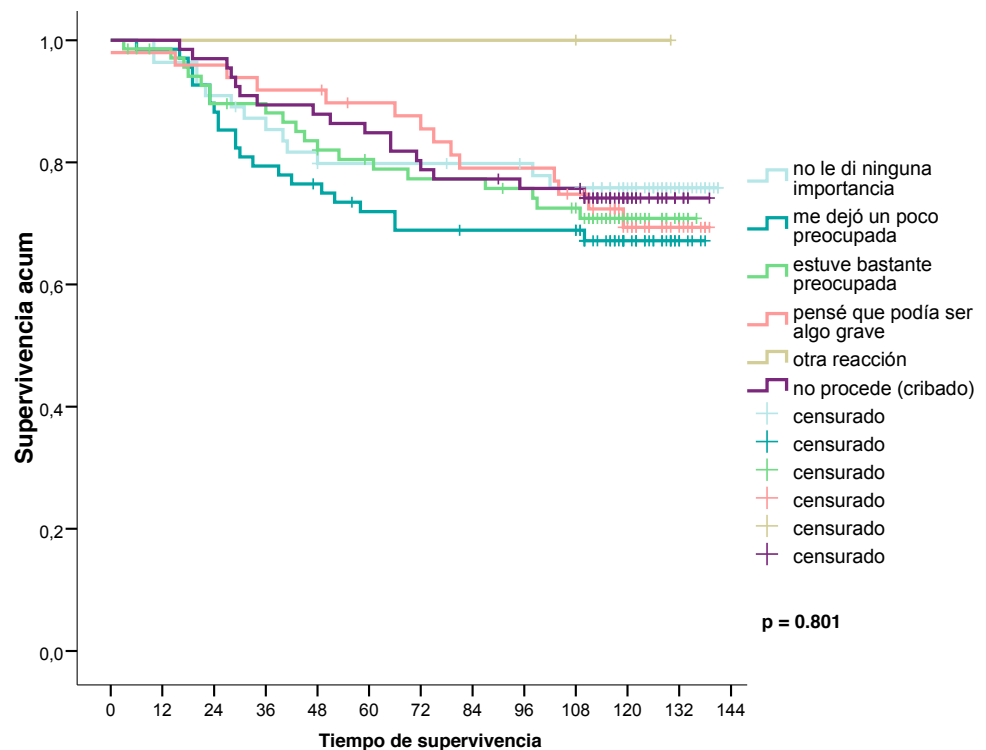


Grafico 65 Supervivencia absoluta y atribución de los síntomas.

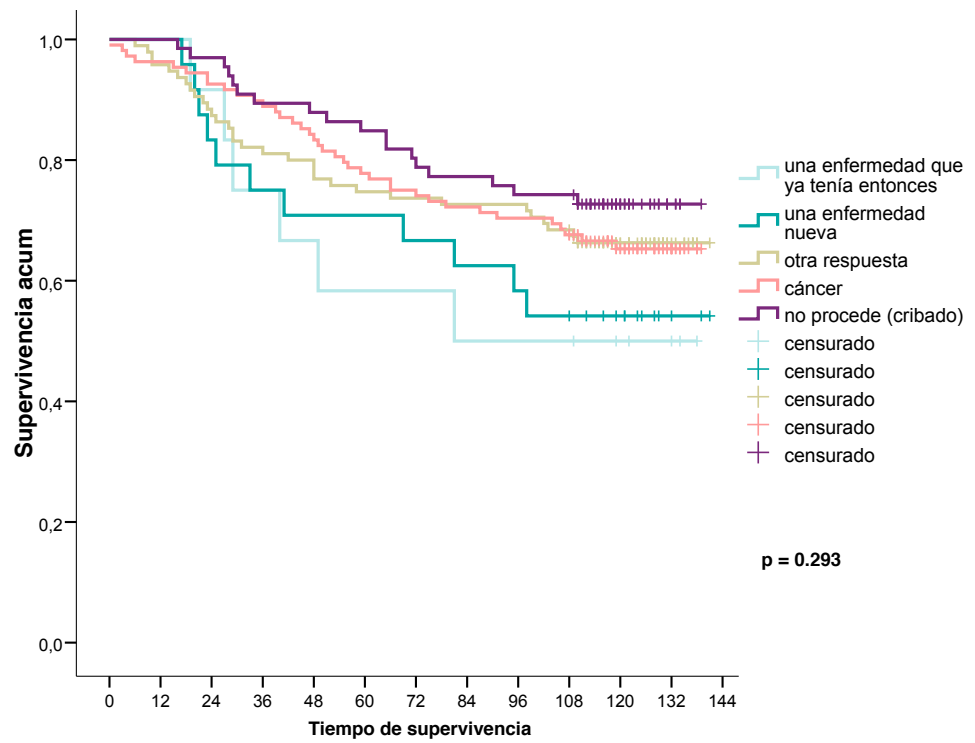


Grafico 66 Supervivencia específica y atribución de los síntomas.

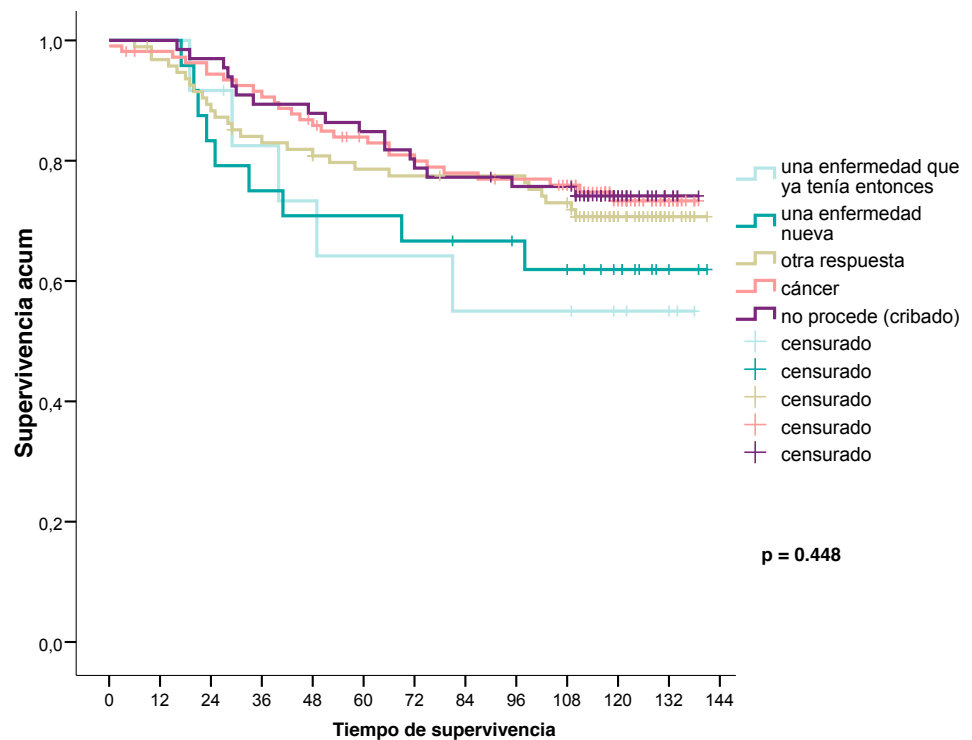


Grafico 67 Supervivencia absoluta y comentar el primer síntoma con alguien según grado de extensión de la enfermedad.

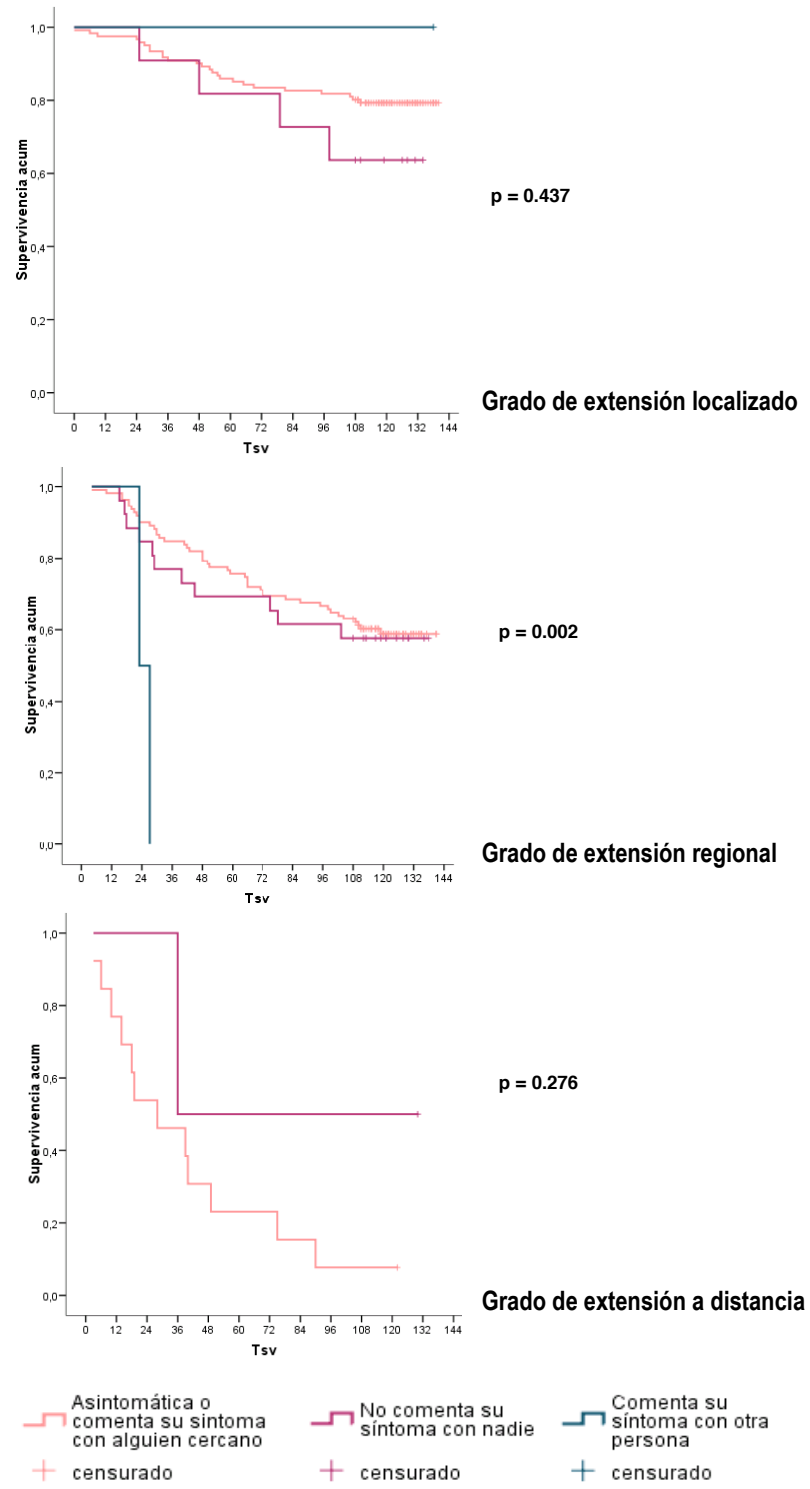


Grafico 68 Supervivencia específica y comentar el primer síntoma con alguien según grado de extensión de la enfermedad.

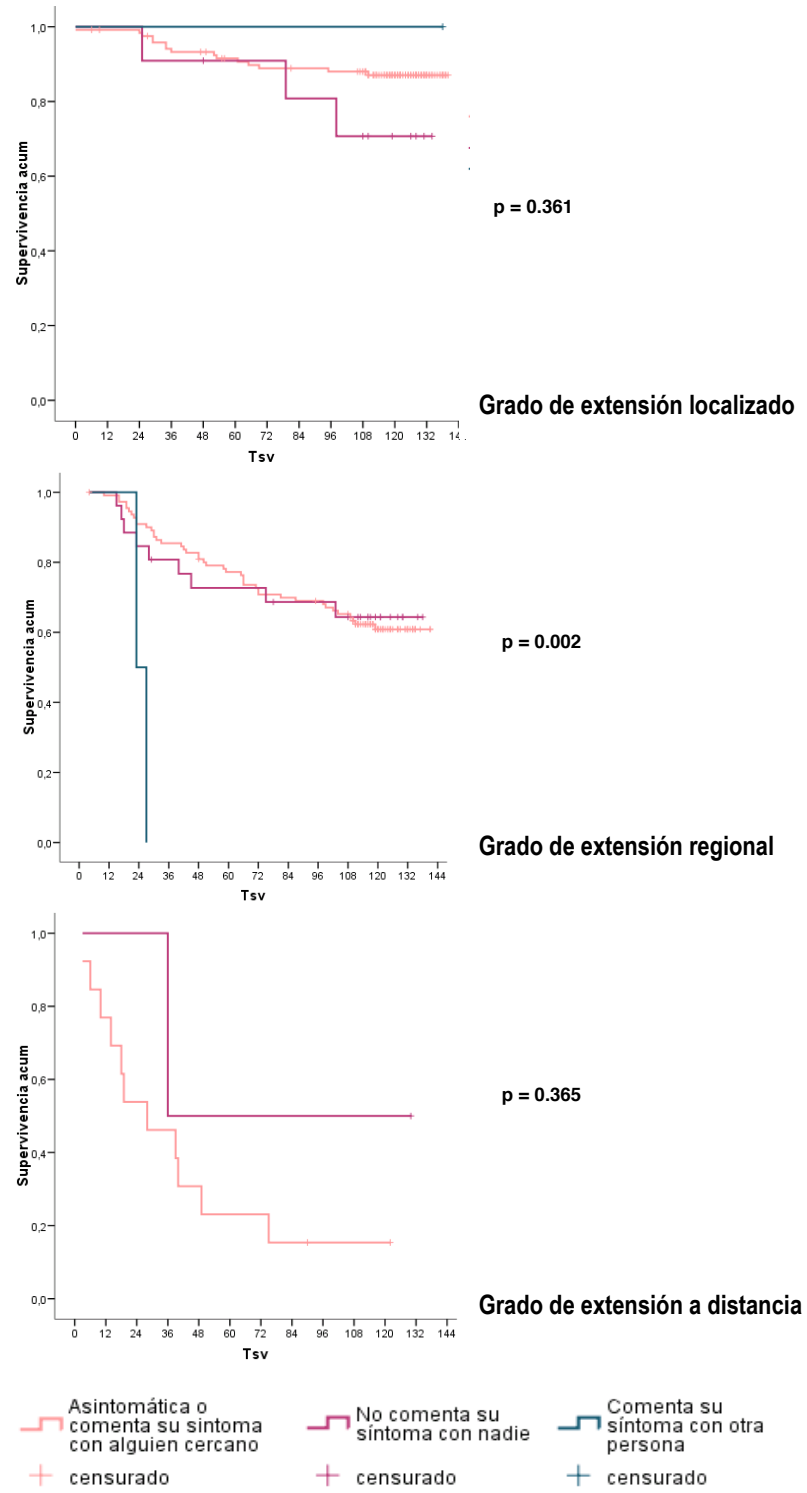


Grafico 69 Supervivencia absoluta y participación de la paciente en la decisión de consultar con un médico.

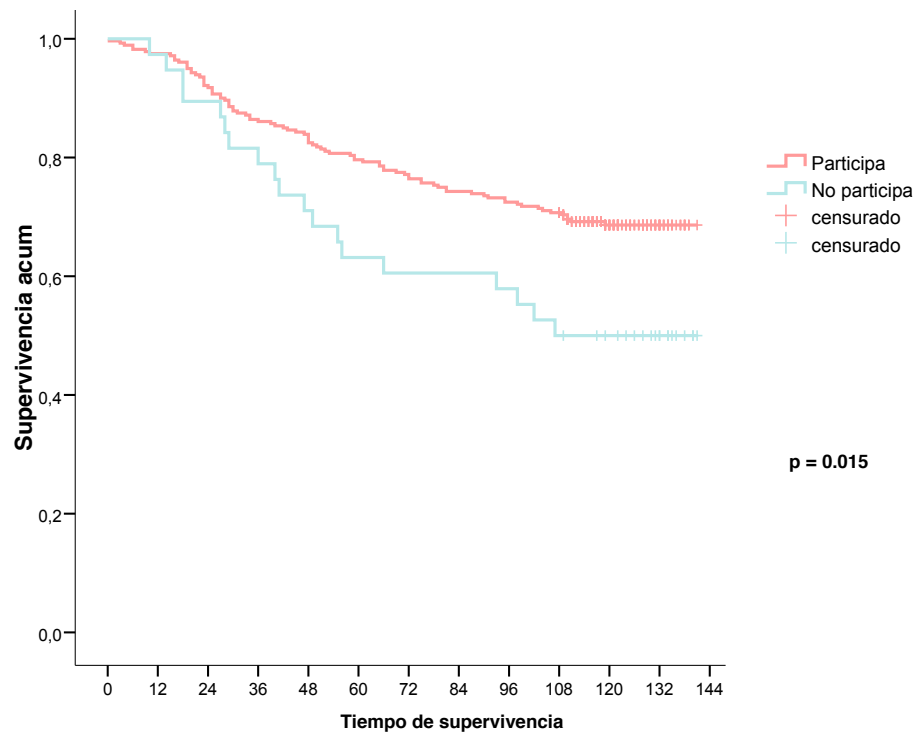
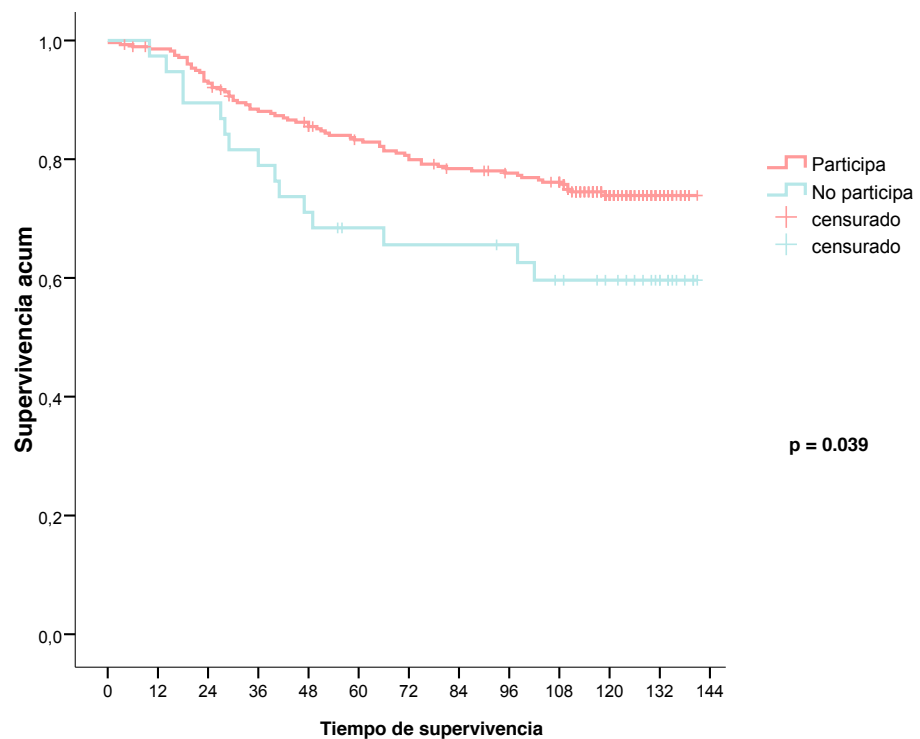


Grafico 70 Supervivencia específica y participación de la paciente en la decisión de consultar con un médico.



6. 2. 2. 2. Prácticas y cuidados en salud.

6. 2. 2. 2. 1. Autoexploración mamaria.

6. 2. 2. 2. 2. Detección precoz del cáncer de mama y programas de cribado.

6. 2. 2. 2. 1. Autoexploración mamaria.

La supervivencia media a largo plazo de las mujeres que contestaron explorar sus mamas durante los dos años previos al diagnóstico no fue significativamente diferente de la de las mujeres que contestaron no hacerlo. No obstante, en los gráficos 71 y 72 se aprecia cómo estas diferencias van ensanchándose a medida que se prolongó el seguimiento: inexistente hasta pasados los dos años del diagnóstico, llegó a ser casi del 10% a los diez años a favor de las mujeres que realizaban la autoexploración.

El explorarlas con mayor o menor frecuencia tampoco tuvo un impacto significativo en la supervivencia, aunque destacó una menor mortalidad en las mujeres que lo hacían todos los días o al menos una vez cada seis meses. El criterio de corte de realizarlo o no mensualmente distó bastante de la significación.

La supervivencia absoluta mejoró de forma significativa, sin embargo, cuando la mujer conocía el término de la autoexploración mamaria (gráficos 73 y 74). Estas mujeres sobrevivieron una media de diez meses más que las que no lo conocían, con unos valores globales de supervivencia a los 5 años del 85% y del 74% a los diez años, frente al 74% y 63% respectivamente del resto de mujeres (tabla 23).

La diferencia de mortalidad más notable se produjo en las mujeres que sabían en qué consistía la técnica de la autoexploración. Al cabo de

cinco años, el 88% de ellas seguía viva según causa específica, frente al 66% de las mujeres que no sabía en qué consistía. A los diez años, la diferencia se mantuvo en el 20%, bajando al 60% la probabilidad de sobrevivir del grupo más desfavorecido (gráficos 75 y 76). La diferencia en la supervivencia absoluta y específica siguió siendo importante al unir las mujeres que no la conocían y las que no habían oído hablar de ella.

Haber realizado la técnica de la autoexploración mamaria, reconocida bajo esta terminología, estuvo en el límite de la significación en su relación con una mejor supervivencia absoluta y específica. Las mujeres que conocían y practicaban la autoexploración sobrevivieron una media de 14 y 11 meses más que las mujeres que ni siquiera conocían el término (supervivencia absoluta y específica).

Posteriormente, se consideró el hecho de realizar la autoexploración frente a la condición de no realizarla, conociendo o no el término. Ambas supervivencias a los cinco años fueron significativamente mayores en las mujeres que sí la practicaban, quedando al límite de la significación estadística en el seguimiento a largo plazo. Esta probabilidad de seguir viva a los 5 años fue del 89% frente al 76% en las mujeres que no la habían realizado, y tras un seguimiento medio de diez años, del 76% y 66% respectivamente (gráficos 77 y 78).

Merece la pena considerar el comportamiento de alguna de estas variables de forma estratificada según la edad de la mujer por criterio de cribado poblacional. En primer lugar, el análisis puso de manifiesto el pequeño número de mujeres de edad avanzada que conocía o realizaba esta práctica. Aunque de forma no significativa, la mujer que exploró sus

mamas en los dos años previos al diagnóstico tuvo una mejor supervivencia absoluta a largo plazo (en todos los grupos de edad) y una menor mortalidad específica por este tumor, principalmente en el grupo de edad avanzada (56% frente al 69%, gráfico 80).

Al preguntar por el término “autoexploración”, haber oído hablar de él describió supervivencias opuestas según el grupo de edad al que perteneciese la mujer. Mientras que en la mujer de edad avanzada se produjo una mayor mortalidad absoluta, en el resto de los grupos esta respuesta se acompañó de una mayor probabilidad de seguir con vida (gráficos 81 y 82).

Por el contrario, saber en qué consistía la técnica sí describió comportamientos de la mortalidad similares en todos los grupos, mejorando significativamente incluso, la supervivencia de las mujeres de edad avanzada (gráficos 83 y 84).

Tabla 23 Supervivencia absoluta y específica y autoexploración mamaria.

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	p	Eventos	Superv	p
Ha oído hablar de la autoexploración mamaria							
Sí	120	31	117,679	0,072	27	119,615	0,085
No	191	70	107,351	0,049	55	113,292	0,179
Sabe en qué consiste esta técnica							
Sí	105	25	120,269	0,064	21	122,489	0,033
No	15	6	91,733	0,056	6	91,733	0,086
No procede (no ha oído hablar)	191	70	107,351		55	113,292	
Sabe en qué consiste esta técnica							
Sí	105	25	120,269	0,024	21	122,489	0,018
No + No ha oído hablar	206	76	106,786	0,018	61	112,289	0,052
La ha practicado alguna vez							
Sí	74	18	120,576	0,074	14	123,742	0,060
No	31	7	118,742	0,062	7	118,742	0,141
No procede (no sabe + no ha oído)	206	76	106,786		61	112,289	
La ha practicado alguna vez							
Sí	74	18	120,576	0,050	14	123,742	0,050
No + (no sabe + no ha oído)	237	83	108,458	0,075	68	113,274	0,141
En los 2 años previos al diagnóstico, exploraba sus mamas							
Sí	131	38	114,436	0,282	30	118,481	0,189
No	156	58	107,075	0,151	47	112,517	0,168
Con qué frecuencia exploraba sus mamas antes del diagnóstico							
Al menos 1 vez/día	29	8	119,301	0,711	5	124,975	0,397
Al menos 1 vez/semana	36	10	109,667	0,664	7	116,609	0,474
Al menos 1 vez/mes	43	13	111,583		13	111,583	
Al menos 1 vez/6 meses	10	2	123,900		1	128,700	
Al menos 1 vez/año	7	3	91,857		2	99,000	
No procede (no la practicaba)	156	58	107,075		47	112,517	
Con qué frecuencia exploraba sus mamas antes del diagnóstico							
Al menos 1 vez/mes	108	31	113,508	0,348	25	117,300	0,335
Menos de 1 vez/mes	212	75	108,443	0,230	60	113,842	0,304
Con qué frecuencia exploraba sus mamas antes del diagnóstico							
Al menos 1 vez/6 meses	118	33	115,691	0,182	26	119,666	0,130
Menos de 1 vez/6 meses	202	73	107,673	0,134	59	113,078	0,154

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 71 Supervivencia absoluta y exploración de mamas en los dos años previos.

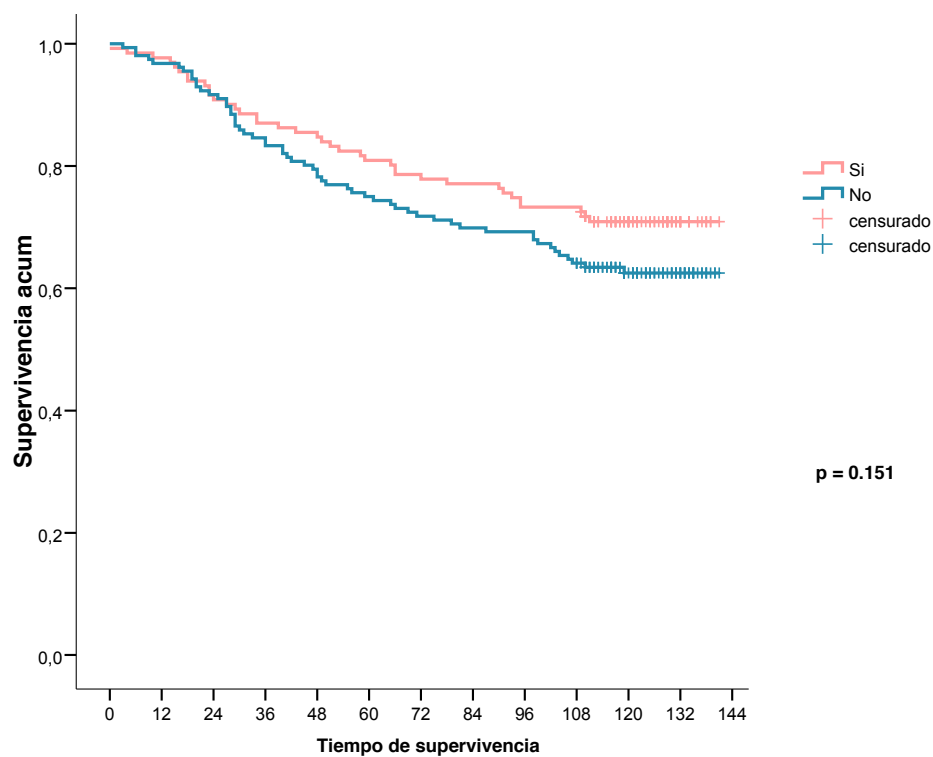


Grafico 72 Supervivencia específica y exploración de mamas en los dos años previos.

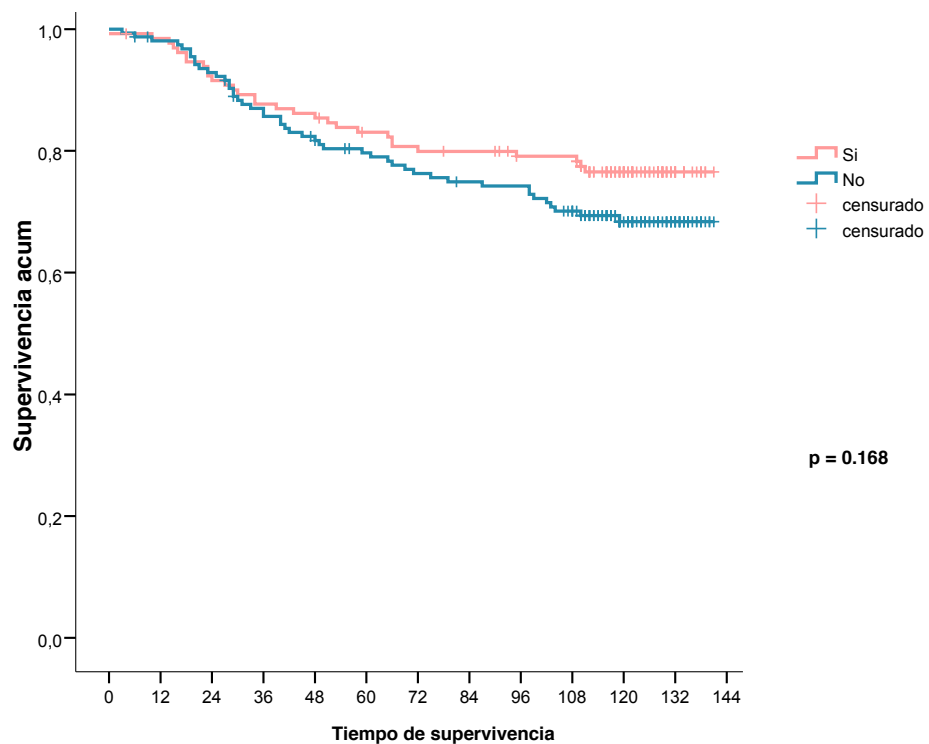


Grafico 73 Supervivencia absoluta y hecho de haber oído hablar de la autoexploración.

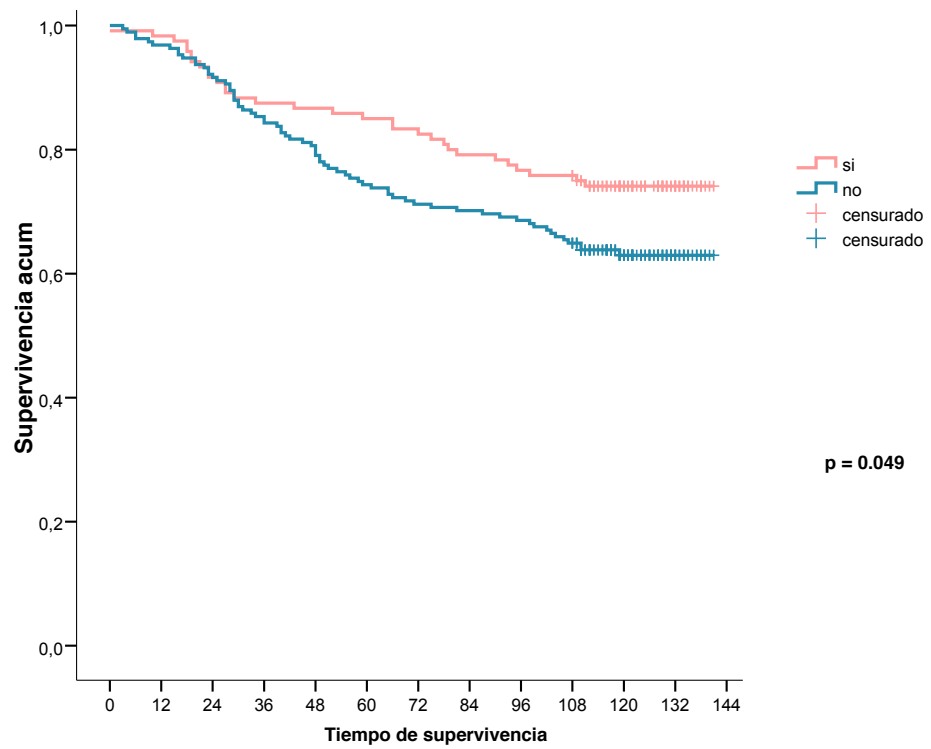


Grafico 74 Supervivencia específica y hecho de haber oído hablar de la autoexploración.

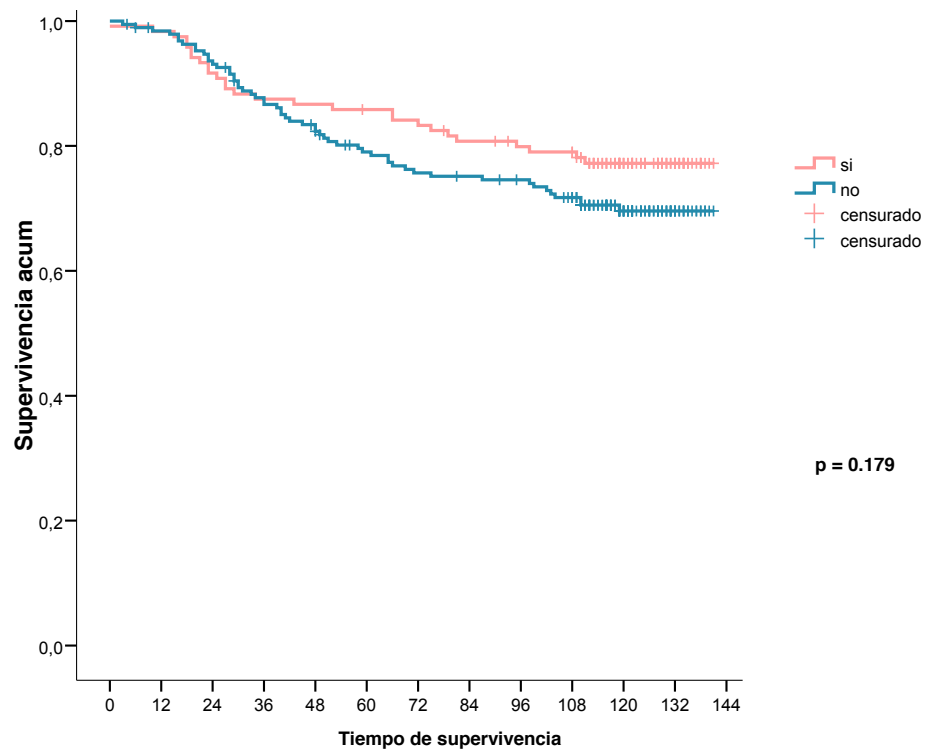


Grafico 75 Supervivencia absoluta y saber en qué consiste la autoexploración.

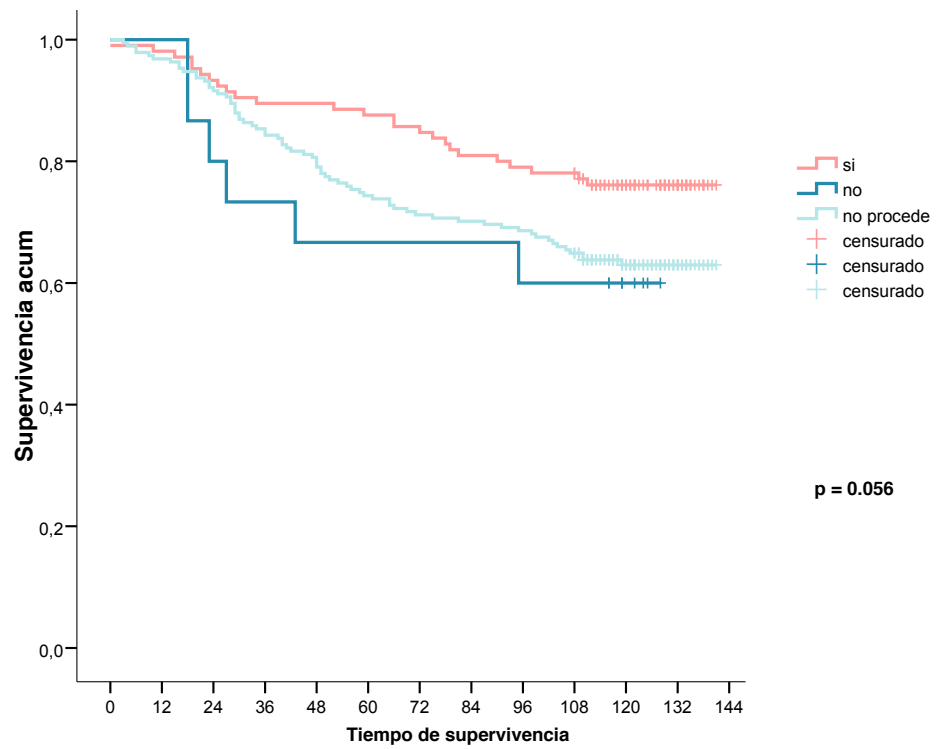


Grafico 76 Supervivencia específica y saber en qué consiste la autoexploración.

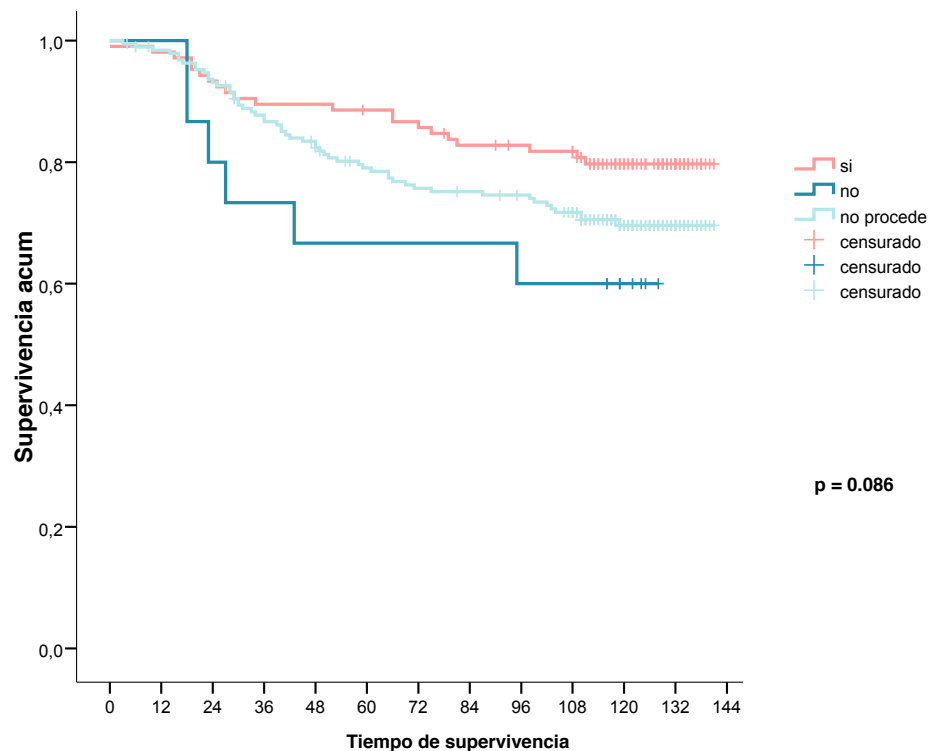


Grafico 77 Supervivencia absoluta y haber practicado alguna vez la autoexploración.

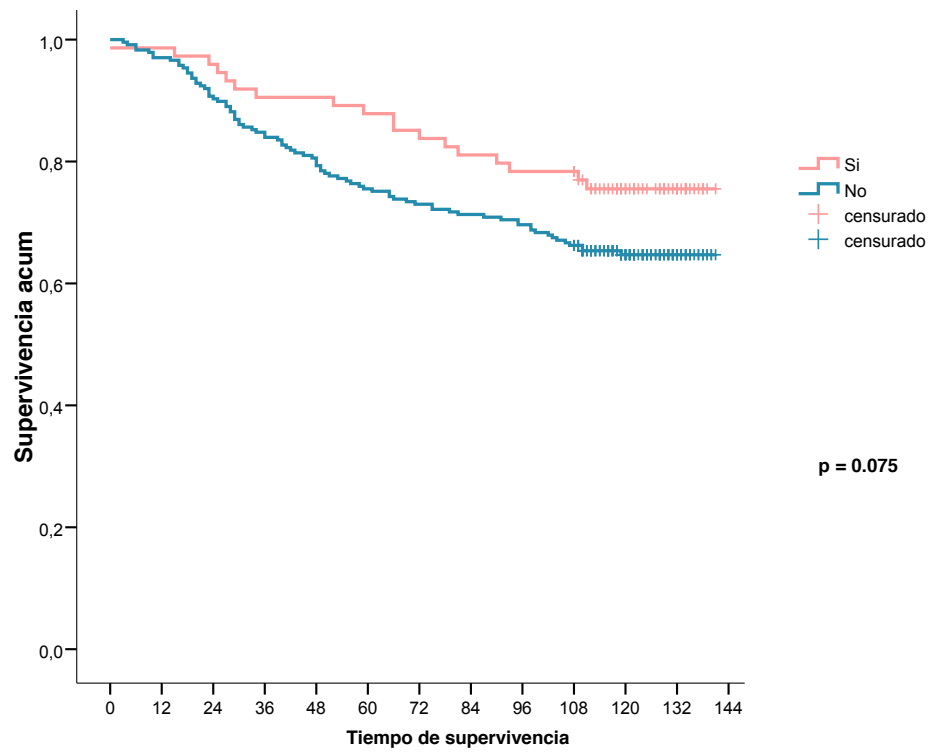


Grafico 78 Supervivencia específica y haber practicado alguna vez la autoexploración.

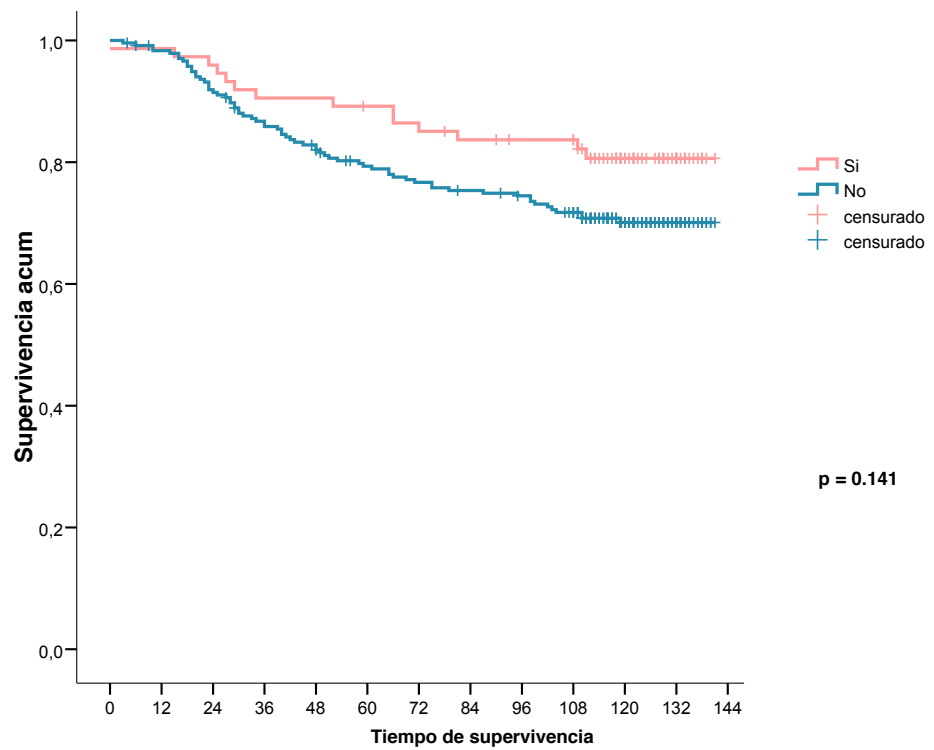


Grafico 79 Supervivencia absoluta y exploración de mamas en los dos años previos según edad de inclusión en cribado poblacional.

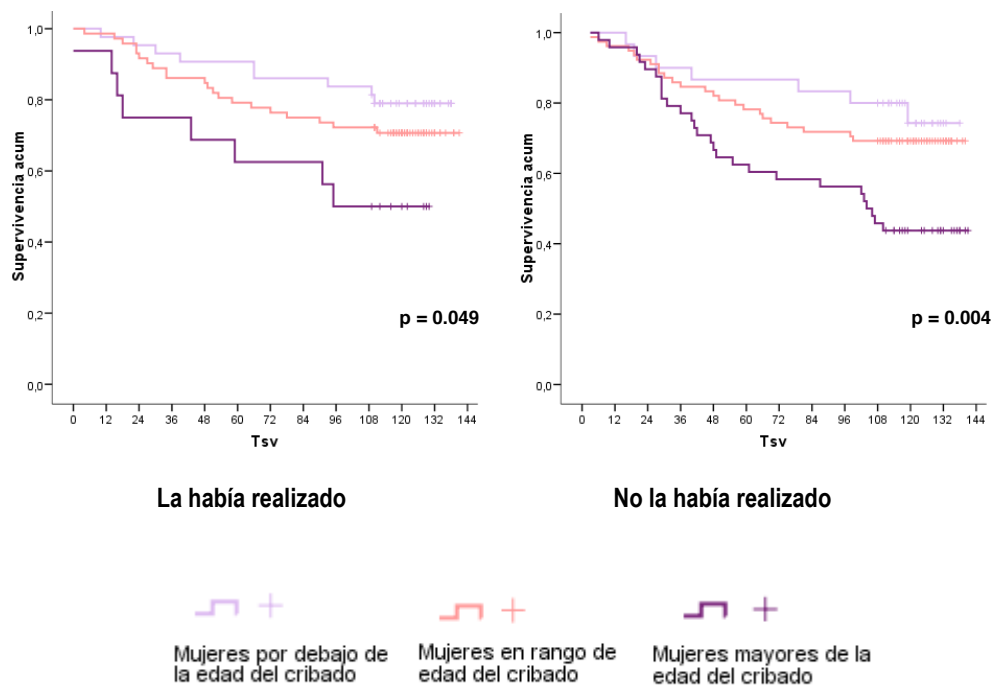


Grafico 80 Supervivencia específica y exploración de mamas en los dos años previos según edad de inclusión en cribado poblacional.

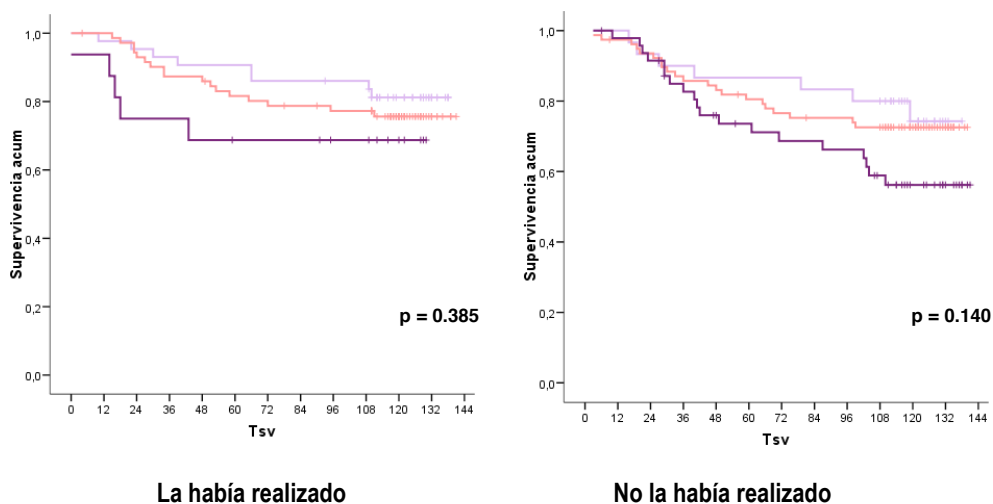
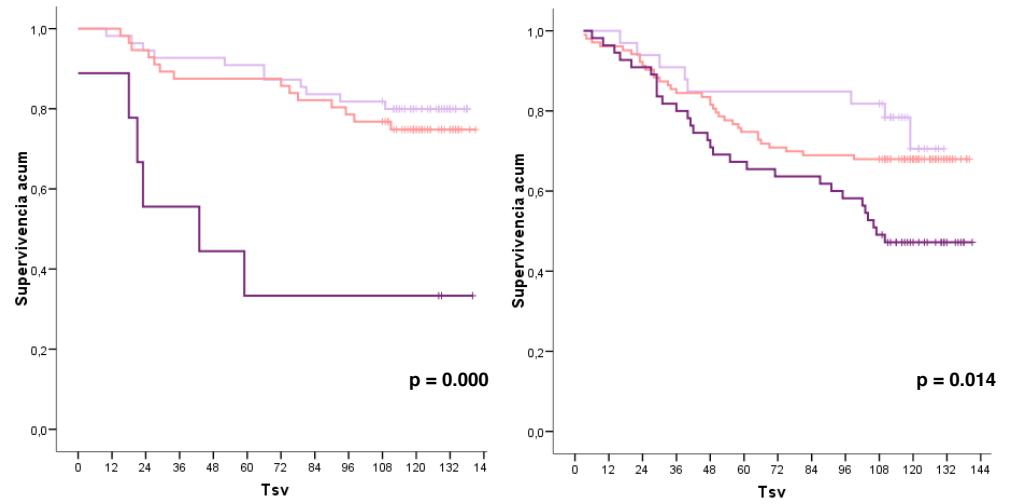


Grafico 81 Supervivencia absoluta y haber oído hablar de la autoexploración según edad de inclusión en cribado poblacional.



Han oído hablar de ella

No han oído hablar de ella



Mujeres por debajo de la edad del cribado

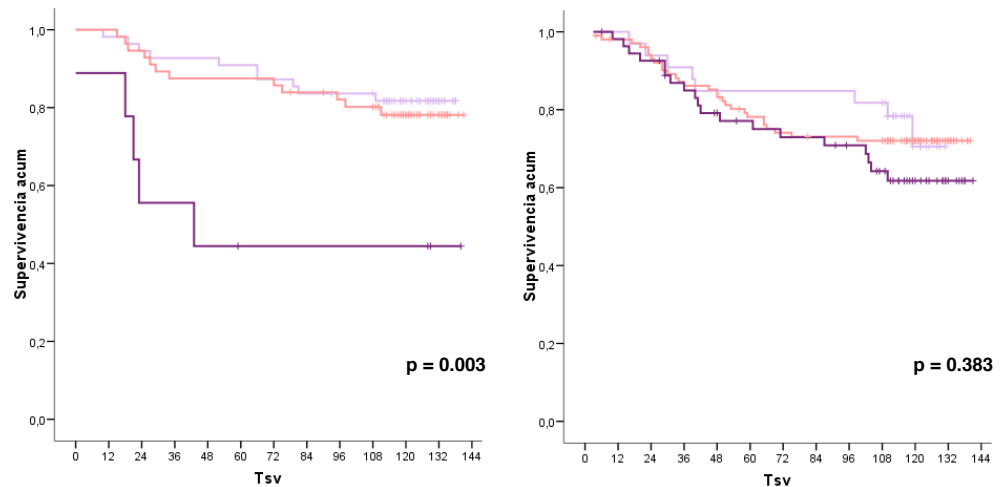


Mujeres en rango de edad del cribado



Mujeres mayores de la edad del cribado

Grafico 82 Supervivencia específica y haber oído hablar de la autoexploración según edad de inclusión en cribado poblacional.



Han oído hablar de ella

No han oído hablar de ella

Grafico 83 Supervivencia absoluta y saber en qué consiste la autoexploración según edad de las mujeres incluidas en cribado poblacional.

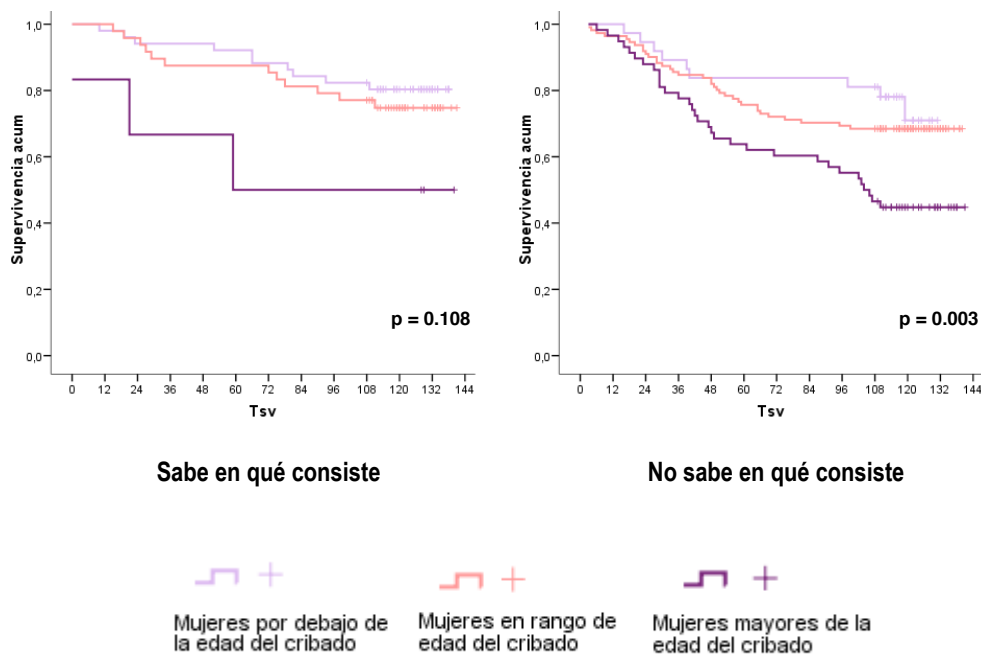


Grafico 84 Supervivencia específica y saber en qué consiste la autoexploración según edad de las mujeres incluidas en cribado poblacional.

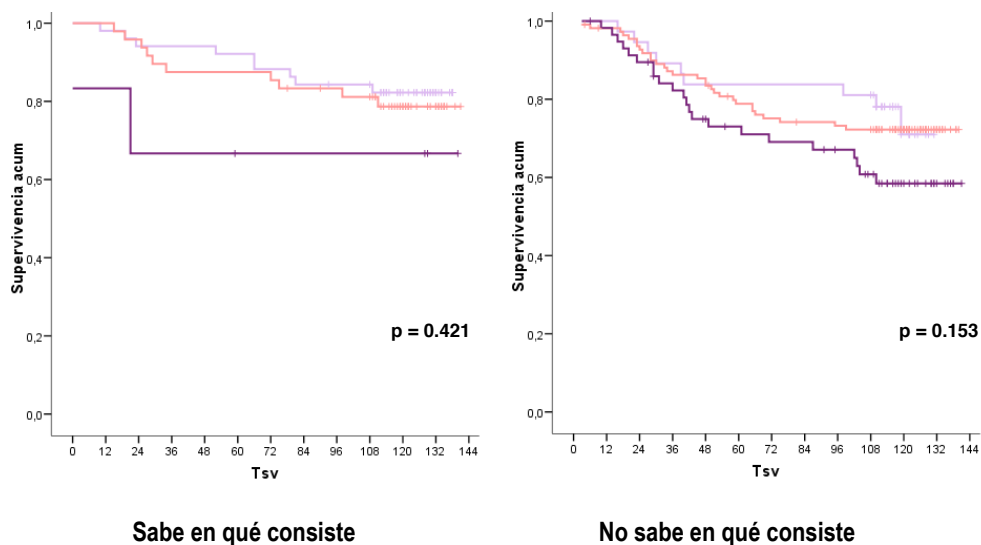


Grafico 85 Supervivencia absoluta y haber practicado alguna vez la autoexploración según edad de las mujeres incluidas en cribado poblacional.

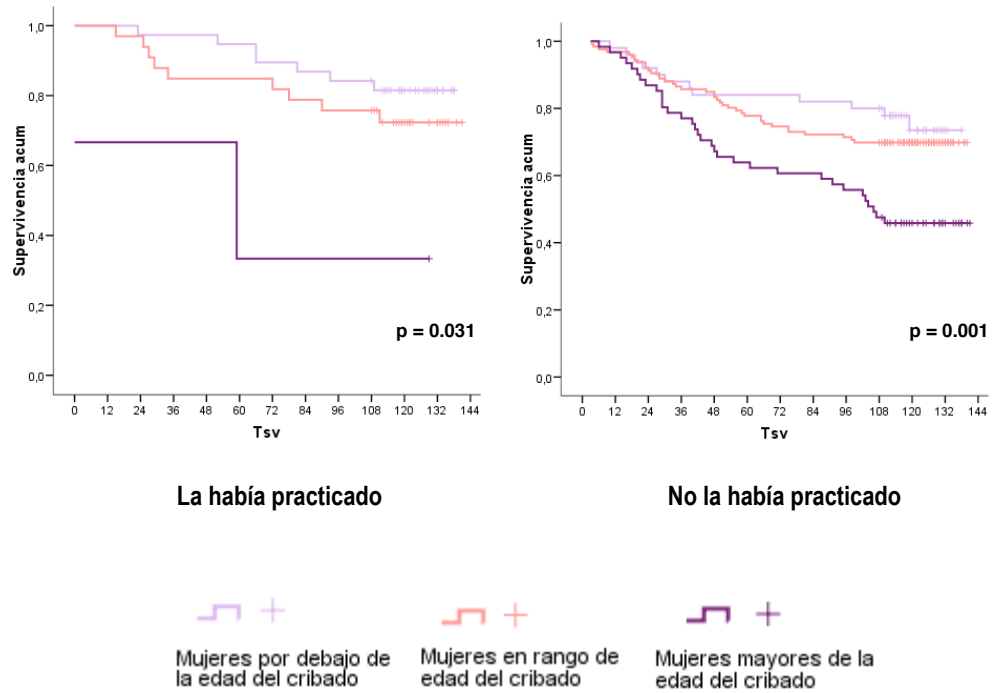
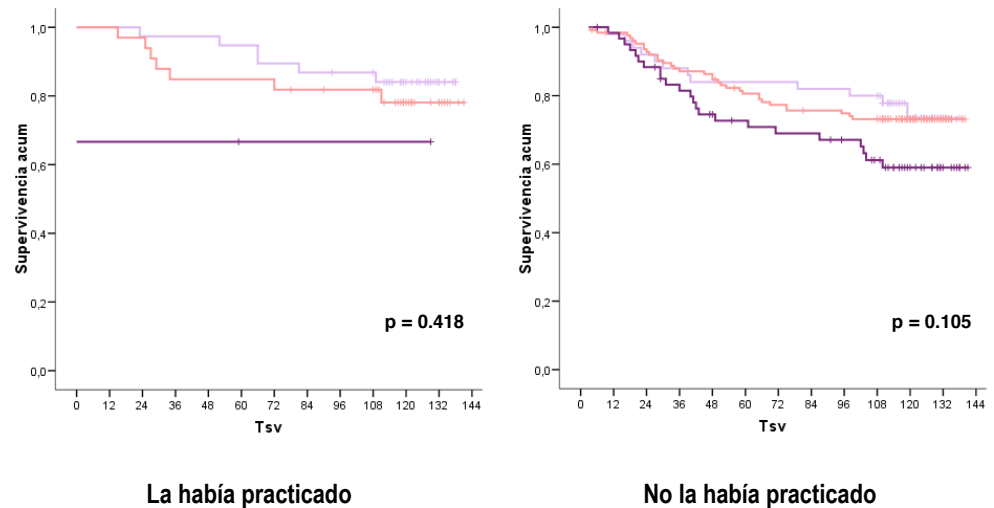


Grafico 86 Supervivencia específica y haber practicado alguna vez la autoexploración según edad de las mujeres incluidas en cribado poblacional.



6. 2. 2. 2. Detección Precoz del Cáncer de Mama y Programas de cribado.

El hecho de que la primera mamografía que se hubiese realizado la mujer fuese la del diagnóstico actual se asoció con una menor supervivencia media a corto y largo plazo. A los diez años, un 75% de las mujeres diagnosticadas seguía viva cuando tenía algún antecedente de mamografía, frente al 60% de las mujeres que no lo tenían (tabla 24, gráficos 87 y 88).

Por cada mamografía de menos realizada, el riesgo de muerte se incrementó un 28%, y un 22% el riesgo de morir por esta causa específica (RR= 1/0,781 y RR=1/0,821).

La supervivencia específica fue hasta un 25% mayor cuando la última mamografía había sido realizada en centros privados u hospitales públicos, y no en las unidades móviles del programa, que fueron las que se asociaron a una peor supervivencia (gráficos 89 y 90).

Quién indicara esa última mamografía, ser invitada o no al programa de detección precoz, participar en él, y en resumen, haber sido o no diagnosticada mediante éste último o por su ginecólogo en lo que representaría un diagnóstico precoz, no se relacionó de forma significativa con la supervivencia de estas mujeres (gráficos 91-94).

Tabla 24 Supervivencia absoluta y específica y detección precoz y programas de cribado.

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	p	Eventos	Superv	p
Se ha realizado alguna mamografía antes de este diagnóstico							
Sí	153	31	119,260	0,006	34	121,213	0,077
No	166	66	102,925	0,004	50	110,491	0,052
Nº de mamografías realizadas previas al diagnóstico							
B, ET, Exp (B) e IC 95%	320	-0,247 0,781	0,086 (0,660-0,925)		-0,197 0,821	0,888 (0,691-0,975)	
Lugar donde se realizó la última							
Hospital/centro público de especialidades	104	25	121,292	0,035* 0,101*	20	124,209	0,043* 0,043*
Centro privado	19	3	119,000		3	119,000	
Unidad móvil	27	11	94,926		11	94,926	
Otro	3	0			0		
No procede	166	66	102,925		50	110,491	
Quien le recomendó la última							
Iniciativa propia	10	1	130,200	0,263*	1	130,200	0,619*
Médico general	3	1	120,667	0,597*	0		0,608*
Médico especialista	66	15	121,851		14	122,559	
PDPCM	73	22	112,562		19	115,411	
Otro	1	0			0		
No procede	166	66	102,925		50	110,491	
Ha sido invitada para participar en el programa de cribado							
Sí	113	33	115,053	0,291	28	117,899	0,497
No	54	16	112,251	0,331	12	119,029	0,507
No procede (edad/inicio del programa)	152	56	106,801		44	112,621	
Participa en el programa de cribado							
Sí	79	23	113,557	0,485	20	116,185	0,801
No, a pesar de ser invitada	34	10	115,235	0,523	8	118,500	0,793
No procede (por edad/inicio del programa o por no recibir invitación)	206	72	108,397		56	114,467	
Diagnóstico actual por programa							
Sí	36	12	111,611	0,841	11	112,881	0,785
No	284	94	110,335	0,924	74	115,723	0,703
Diagnóstico Precoz, Cribaje							
Por programa de cribado	36	12	111,611	0,393	11	112,881	0,854
Revisión por su ginecólogo	28	6	118,536	0,370	6	118,536	0,700
No diagnosticada precozmente	256	88	108,848		68	114,819	

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

*excluidas las mujeres "no procede", por no haberse realizado nunca una mamografía.

Grafico 87 Supervivencia absoluta y realización de mamografías previas.

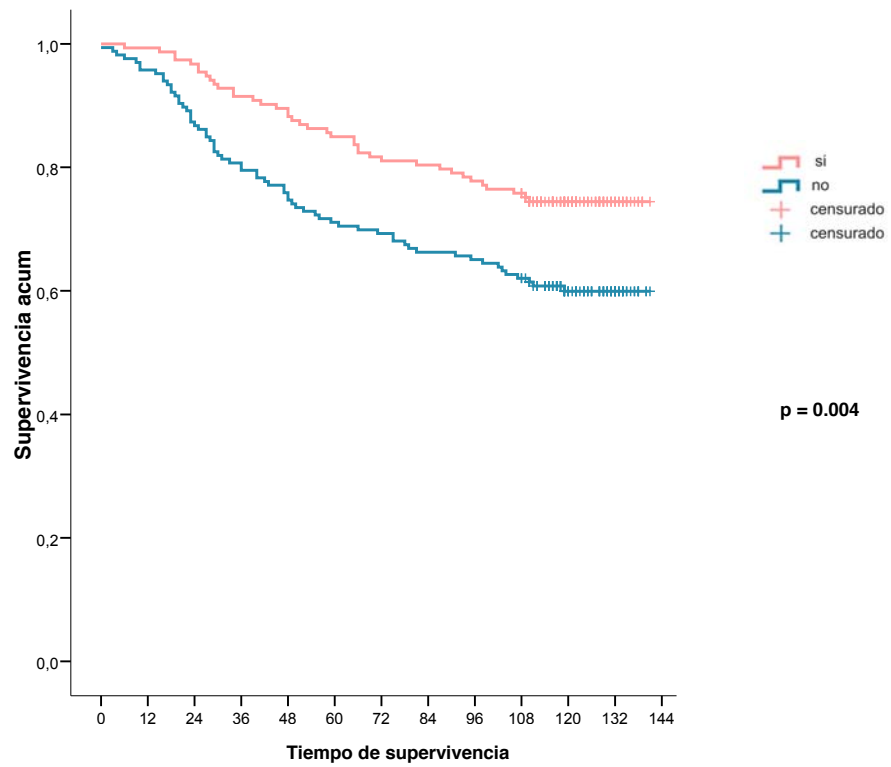


Grafico 88 Supervivencia específica y realización de mamografías previas.

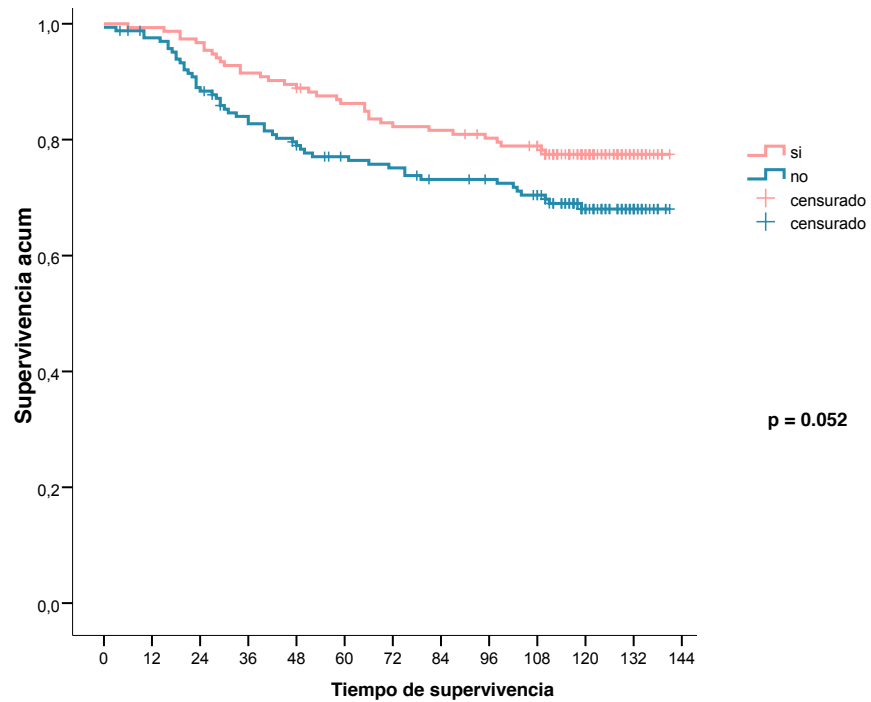


Grafico 89 Supervivencia absoluta y lugar donde se realizó la última mamografía.

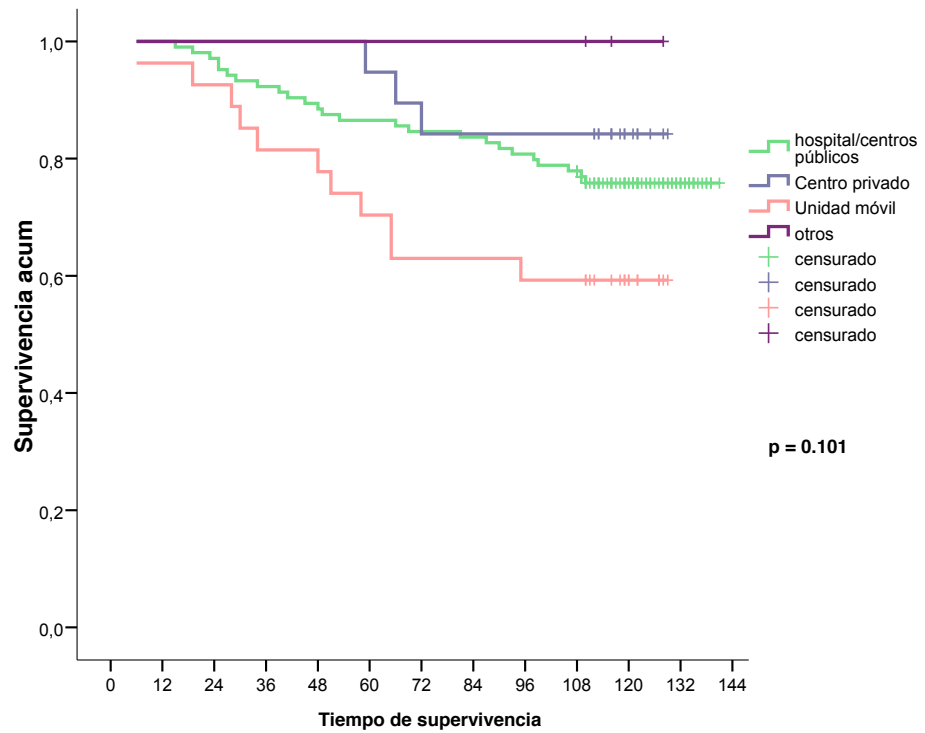


Grafico 90 Supervivencia específica y lugar donde se realizó la última mamografía.

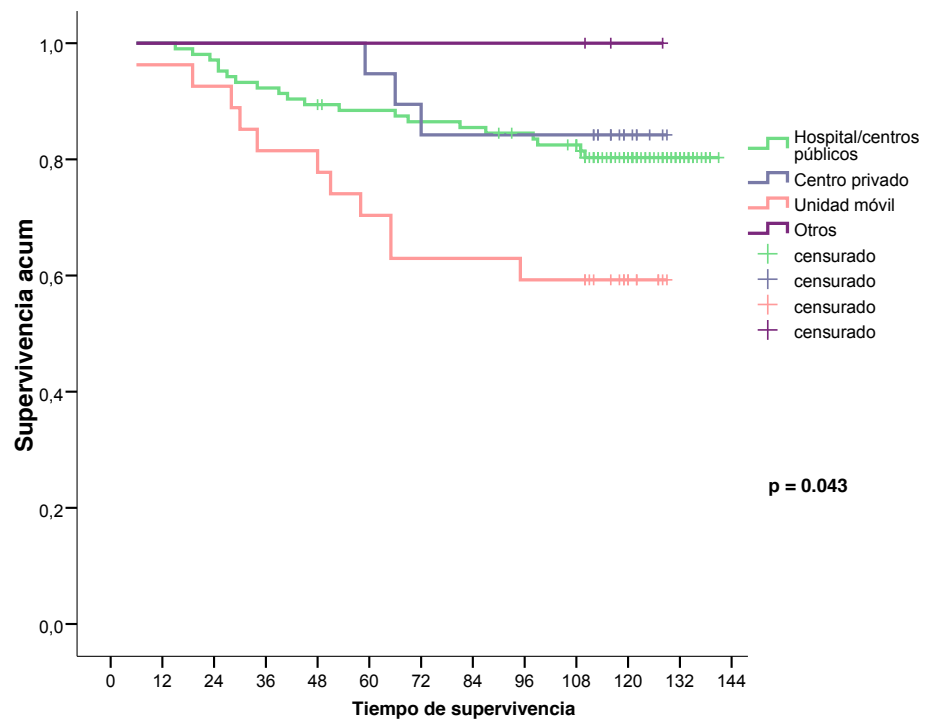


Grafico 91 Supervivencia absoluta y participación en programas de cribado.

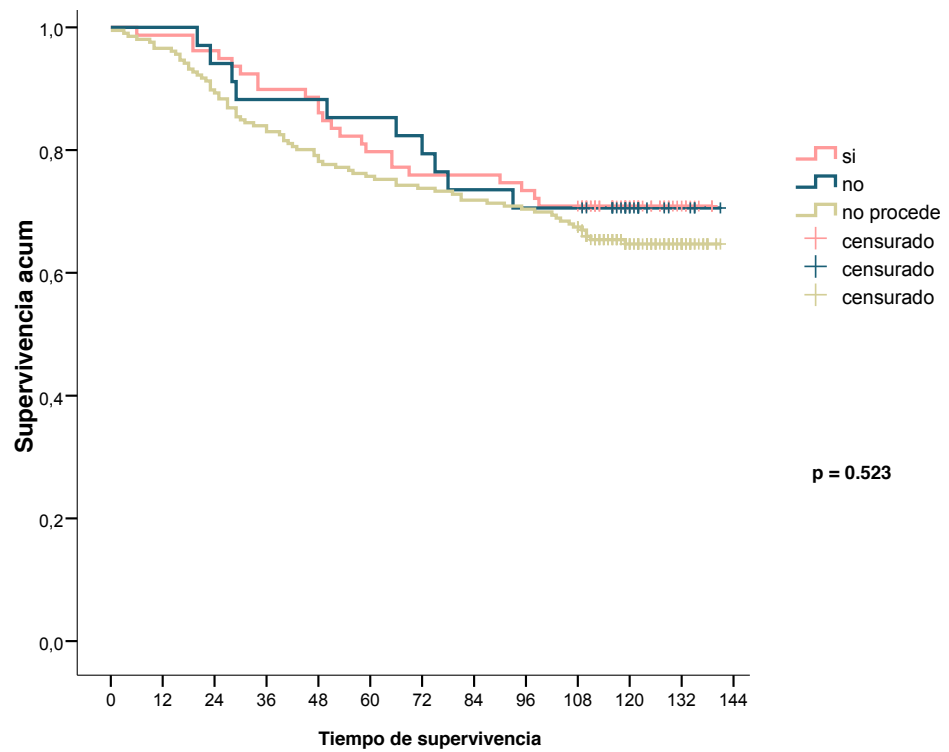


Grafico 92 Supervivencia específica y participación en programas de cribado.

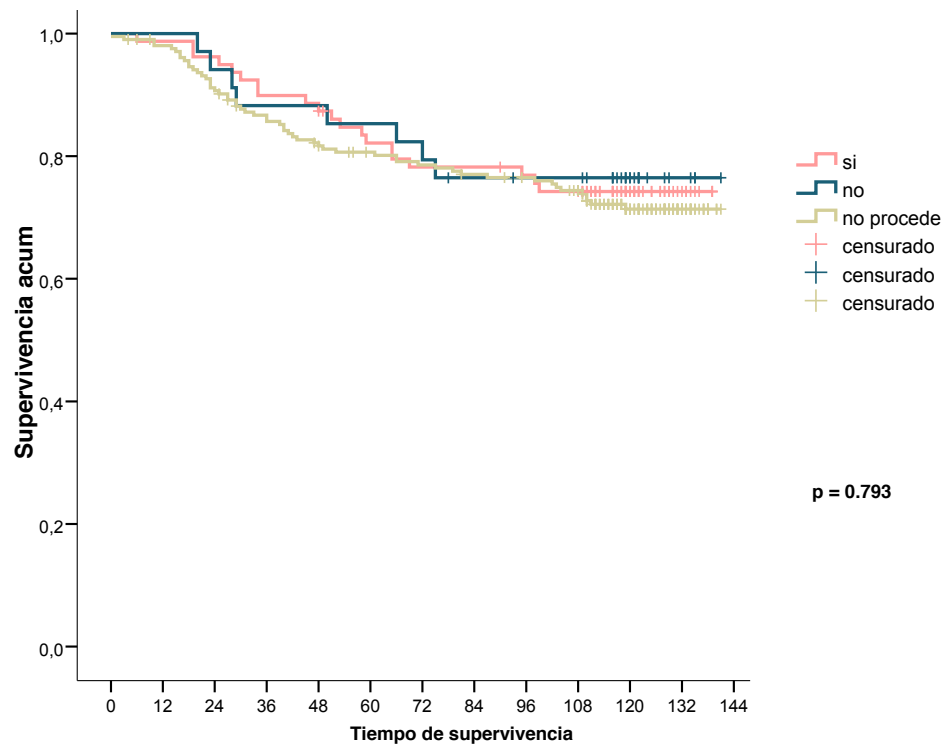


Grafico 93 Supervivencia absoluta y diagnóstico precoz de la enfermedad.

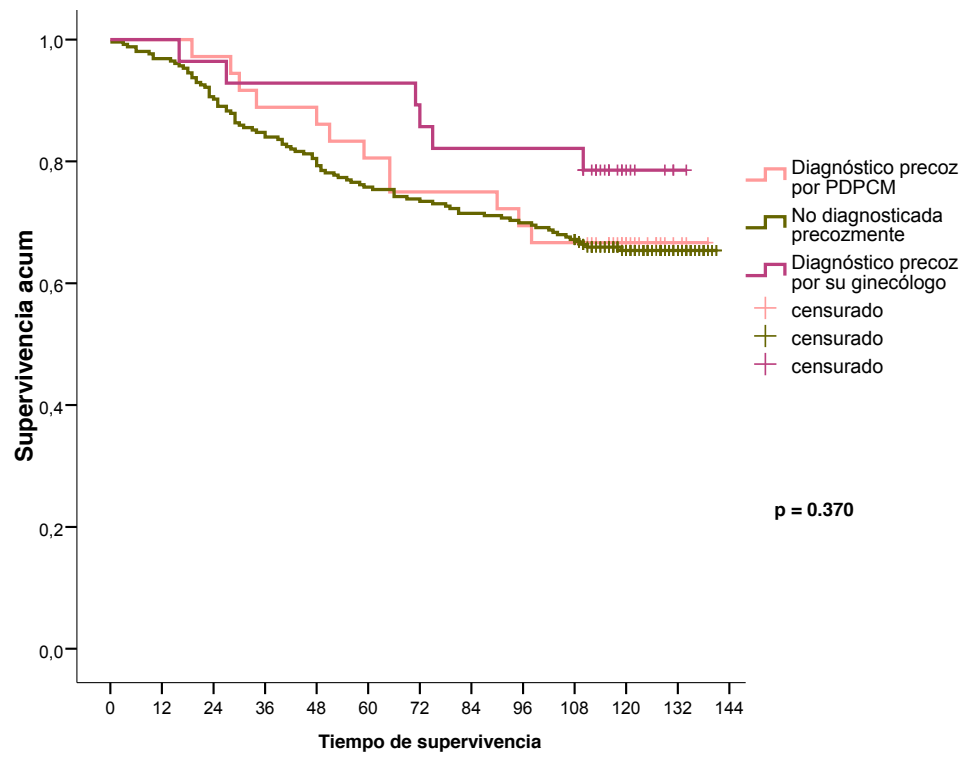
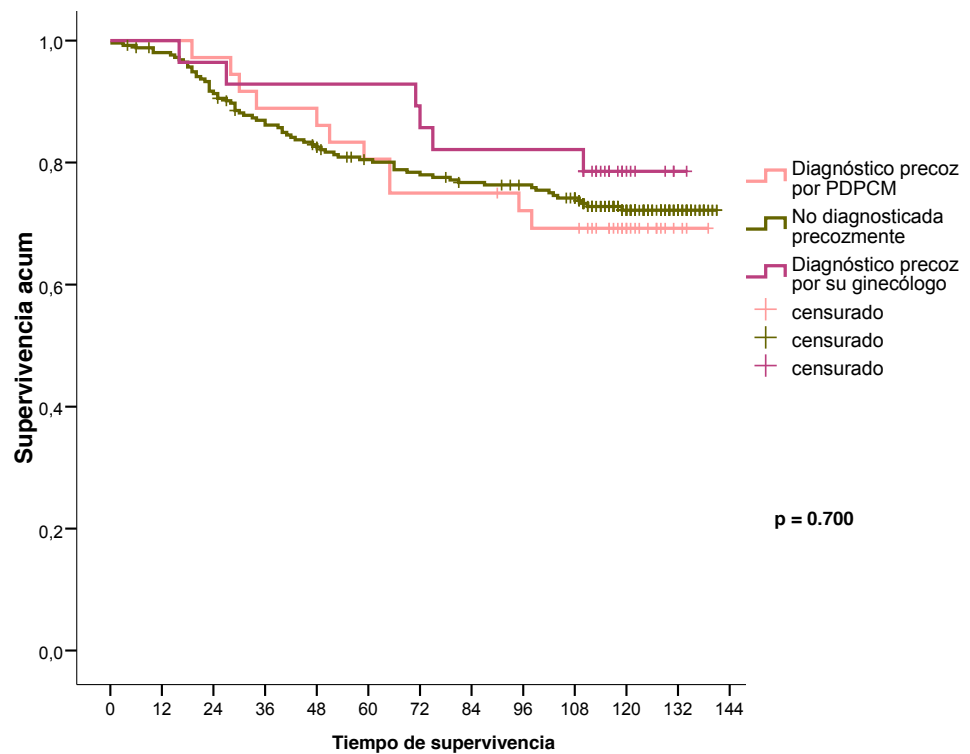


Grafico 94 Supervivencia específica y diagnóstico precoz de la enfermedad.



6. 2. 3. FACTORES RELACIONADOS CON EL USO DEL SISTEMA SANITARIO.

En relación al primer contacto que estableció la mujer con el sistema sanitario, la mejor supervivencia la presentaron las mujeres que iniciaron su proceso diagnóstico en una consulta privada, seguidas muy de cerca por las que lo hicieron en las consultas externas del hospital (78% y 73% respectivamente a los diez años). Frente a éstas, la opción de haber demandado una atención urgente disminuyó una media de 27 meses las probabilidades de seguir viva a largo plazo (tabla 25, gráficos 95 y 96).

Durante el trayecto diagnóstico en el que la mujer estuvo en contacto con el sistema sanitario, sólo el hecho de que durante la primera visita el médico explorara las mamas a la paciente se asoció con una mejor supervivencia media a los cinco años y específica también a los diez, sobreviviendo estas mujeres un año más de media. Este gesto mejoraría aún más la supervivencia de la mujer, si lo realizaba un médico especialista (gráficos 97-100).

Otros factores como solicitar desde la primera visita una prueba de imagen, derivarla inmediatamente a otro compañero, el número total de visitas médicas, alternar con la medicina privada o tener algún contacto o conocido en el sistema sanitario no se relacionaron significativamente con la supervivencia de estas mujeres.

La diferencia más marcada y de peor pronóstico se presentó cuando la mujer ingresó vía urgencias, pues apenas un 29% de ellas seguiría viva a los diez años, frente al 69% de las pacientes que ingresaron de forma programada.

Tabla 25 Supervivencia absoluta y específica y factores relacionados con el uso del sistema sanitario.

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	<i>p</i>	Eventos	Superv	<i>p</i>
Centro donde realiza la primera consulta							
Centro de Salud	44	20	96,342	0,002	15	105,983	0,049
Consultorio, ambulatorio	101	33	112,097	0,010	26	116,233	0,026
Consulta privada	53	12	117,709		11	119,939	
Consulta externa del hospital	88	24	116,848		18	121,853	
Urgencia del hospital	22	10	90,364		10	90,364	
Otro	12	7	81,917		5	91,396	
Médico consultado en la primera consulta							
Médico general público	134	54	104,394	0,121	41	111,122	0,355
Médico general privado	7	2	114,143	0,125	2	114,143	0,325
Médico especialista público	128	38	114,539		31	118,788	
Médico especialista privado	47	10	116,468		9	118,968	
Otro médico	4	2	85,750		2	85,750	
En la primera visita, le exploran las mamas							
Sí	219	67	113,353	0,038	50	119,091	0,014
No	101	39	104,757	0,141	35	107,905	0,029
El primer médico solicita mamografía o ecografía							
Sí	73	23	110,025	0,652	21	112,621	0,489
No	247	83	110,210	0,744	64	115,795	0,716
El primer médico le deriva a otro							
No	88	26	114,493	0,728	21	119,297	0,563
Sí, a otros médicos	231	79	109,497	0,416	63	114,466	0,502
Nº total de visitas médicas							
B, ET, Exp (B) e IC 95%	320		0,006 1,006 (0,871-1,162)	0,073	0,107 1,113 (0,960-1,290)	0,075	
Visita algún médico privado en este proceso							
Sí	81	23	110,414	0,421	21	112,830	0,997
No	239	83	109,973	0,395	64	115,680	0,913
Tipo de primera visita al especialista							
Vía urgencias	56	27	90,707	0,001	25	92,977	0,001
Vía ordinaria	148	47	114,706	0,005	35	120,059	0,001
Otras vías	116	32	112,884		25	118,511	
Conoce a alguien dentro del sistema sanitario							
Sí	72	24	111,195	0,844	18	117,969	0,513
No	247	82	110,333	0,975	67	114,717	0,721
Tipo de ingreso hospitalario							
Programado	300	92	113,805	0,000	73	118,457	0,000
Por urgencias	14	10	56,357	0,000	10	56,357	0,000

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 95 Supervivencia absoluta y centro donde la mujer realiza la primera consulta médica.

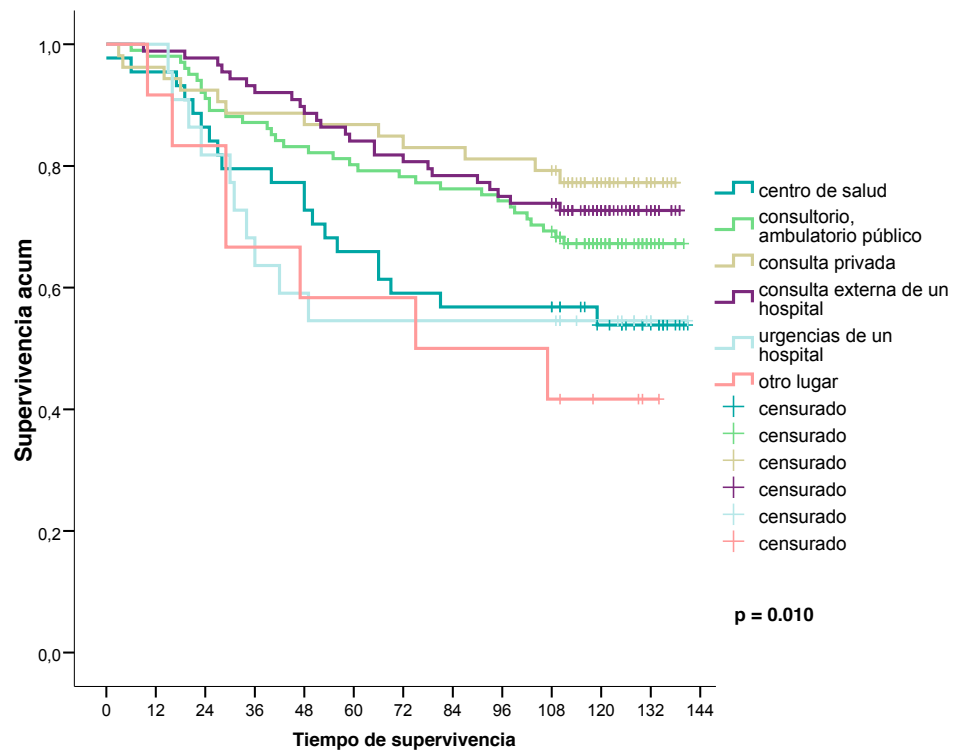


Grafico 96 Supervivencia específica y centro donde la mujer realiza la primera consulta médica.

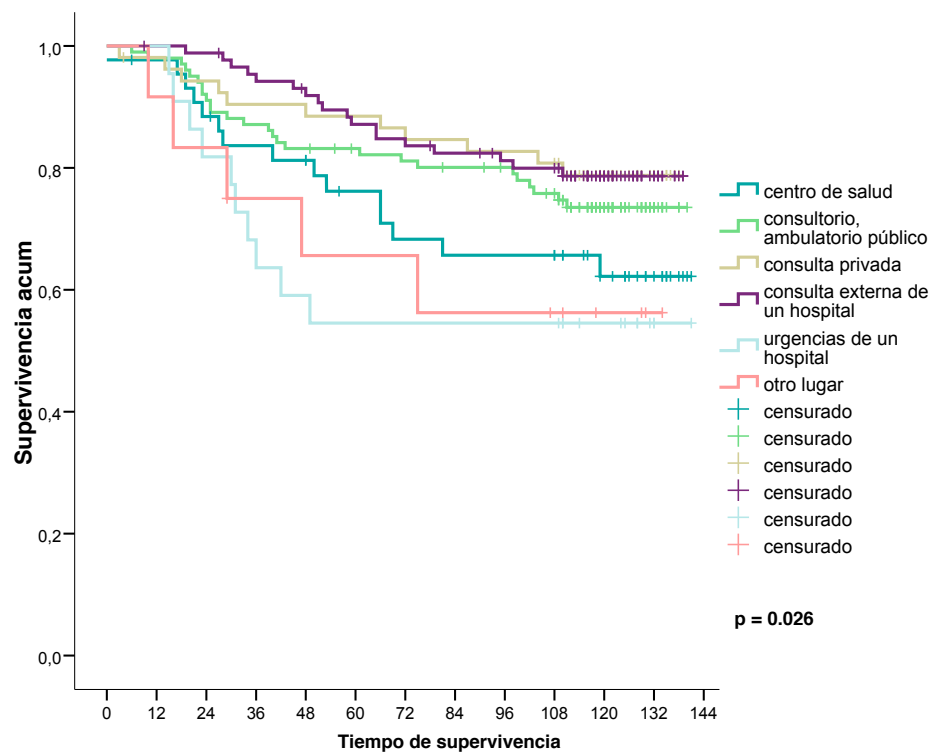


Grafico 97 Supervivencia absoluta y exploración clínica mamaria en la primera visita médica.

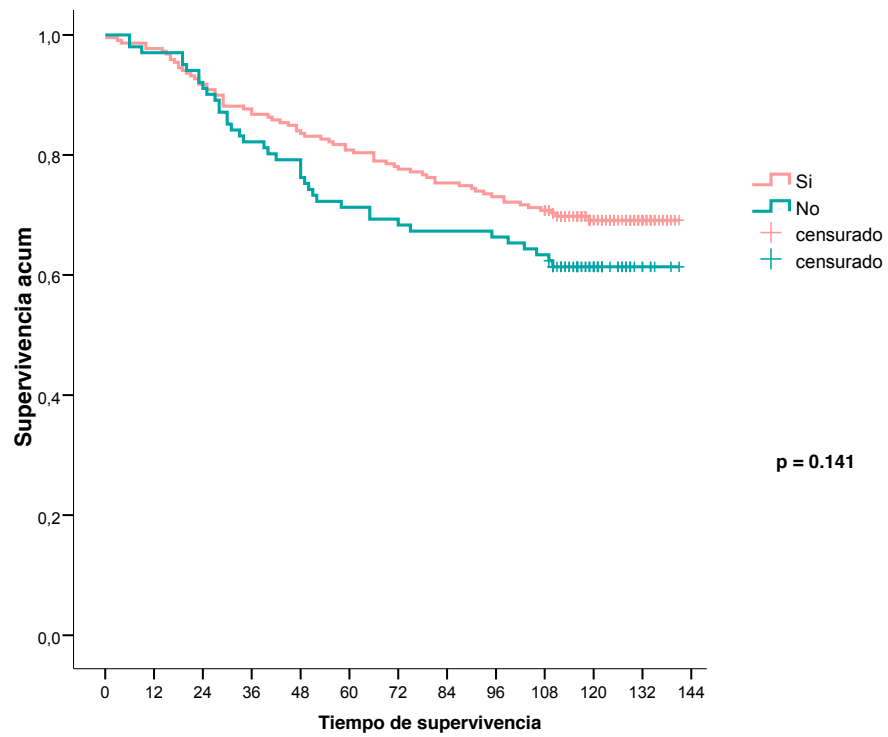


Grafico 98 Supervivencia específica y exploración clínica mamaria en la primera visita médica.

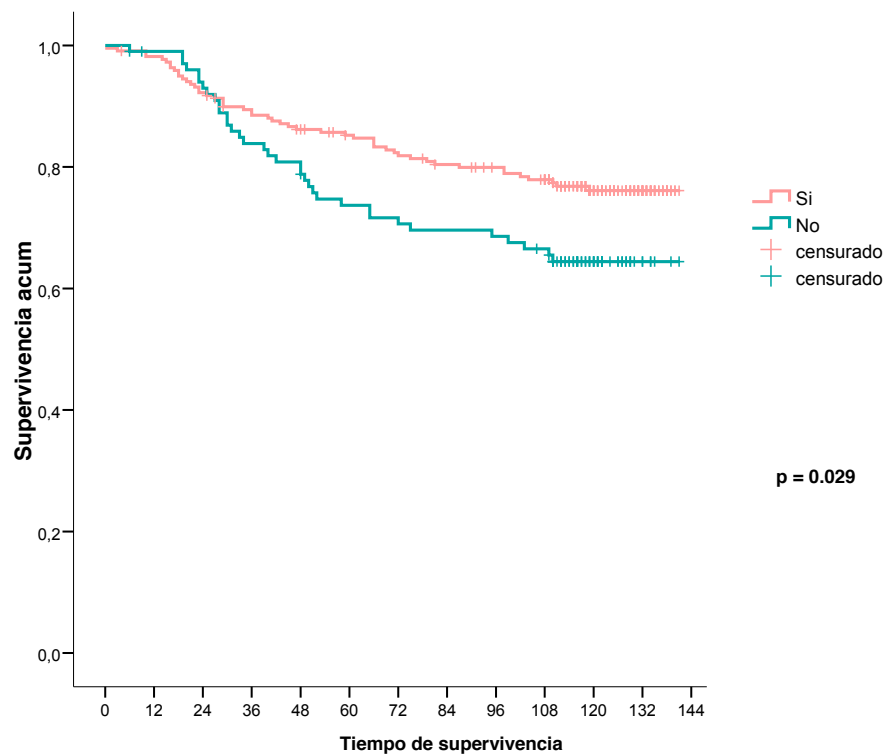


Grafico 99 Supervivencia absoluta y exploración clínica mamaria según tipo de médico visitado.

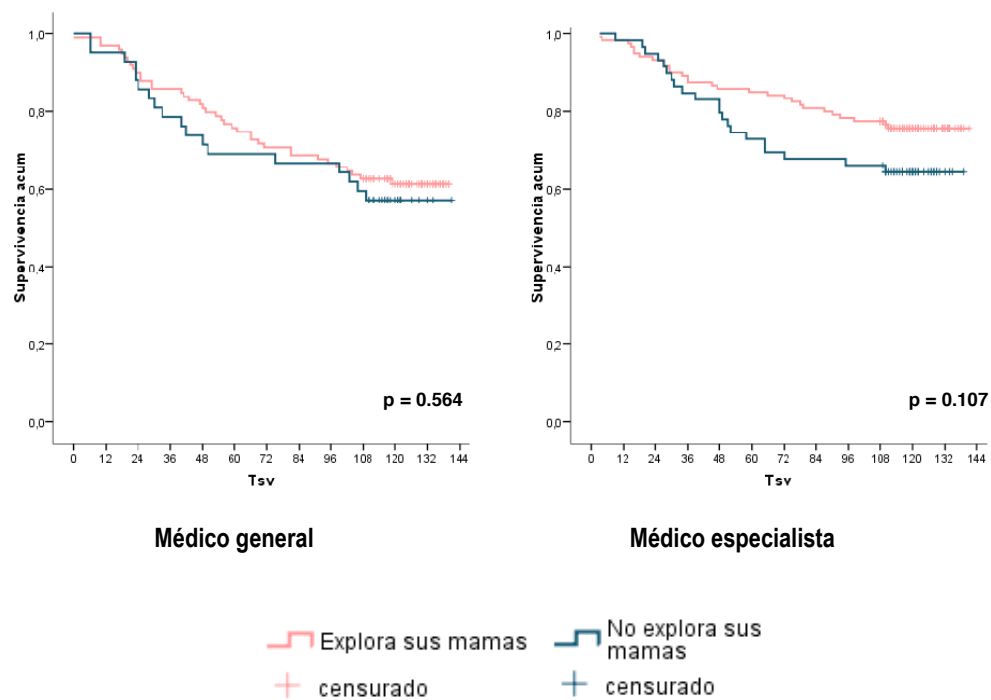


Grafico 100 Supervivencia específica y exploración clínica mamaria según tipo de médico visitado.

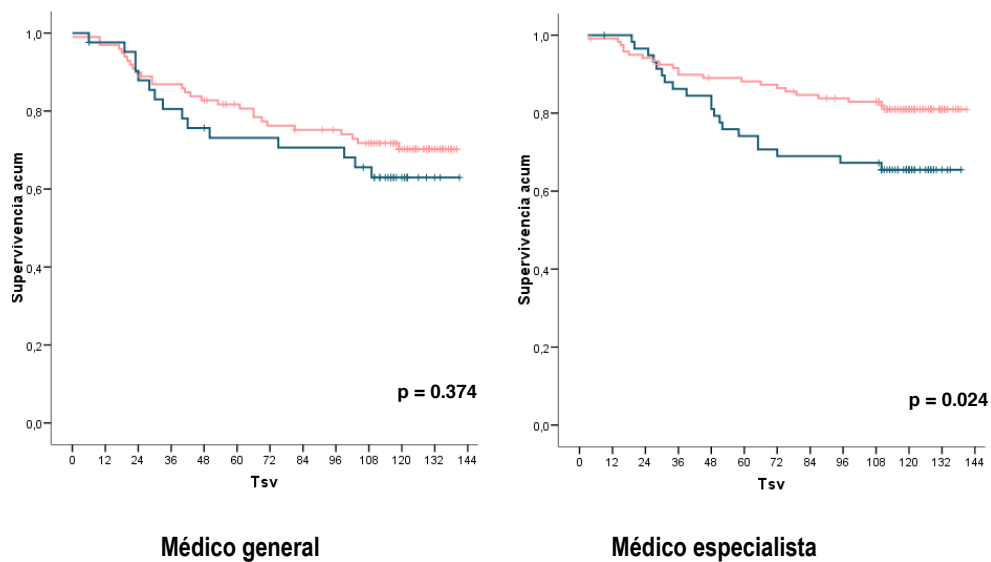


Grafico 101 Supervivencia absoluta y tipo de primera visita al especialista.

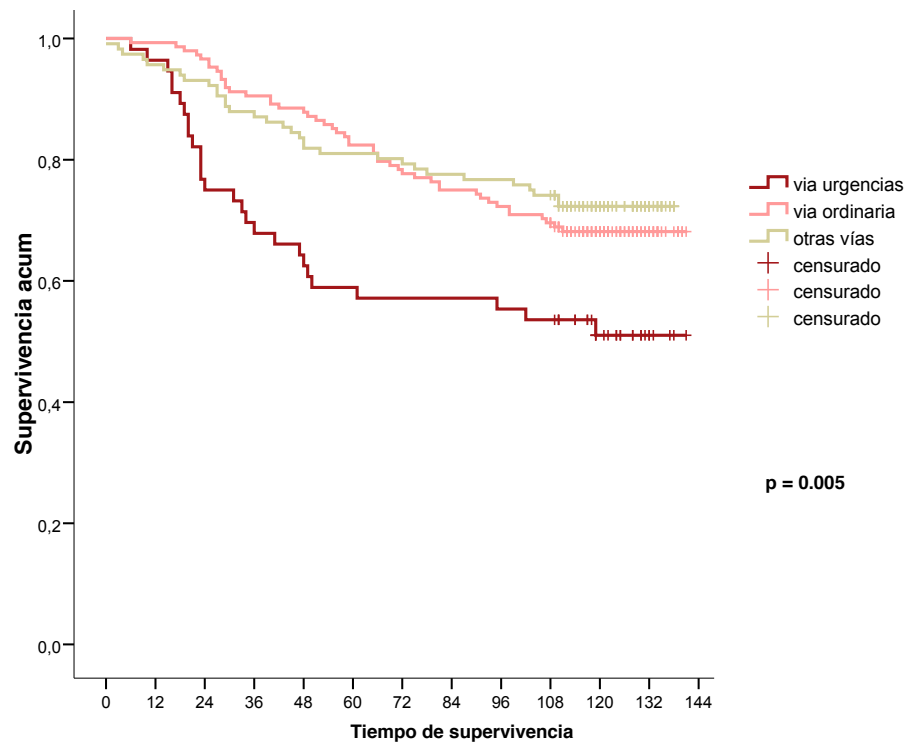
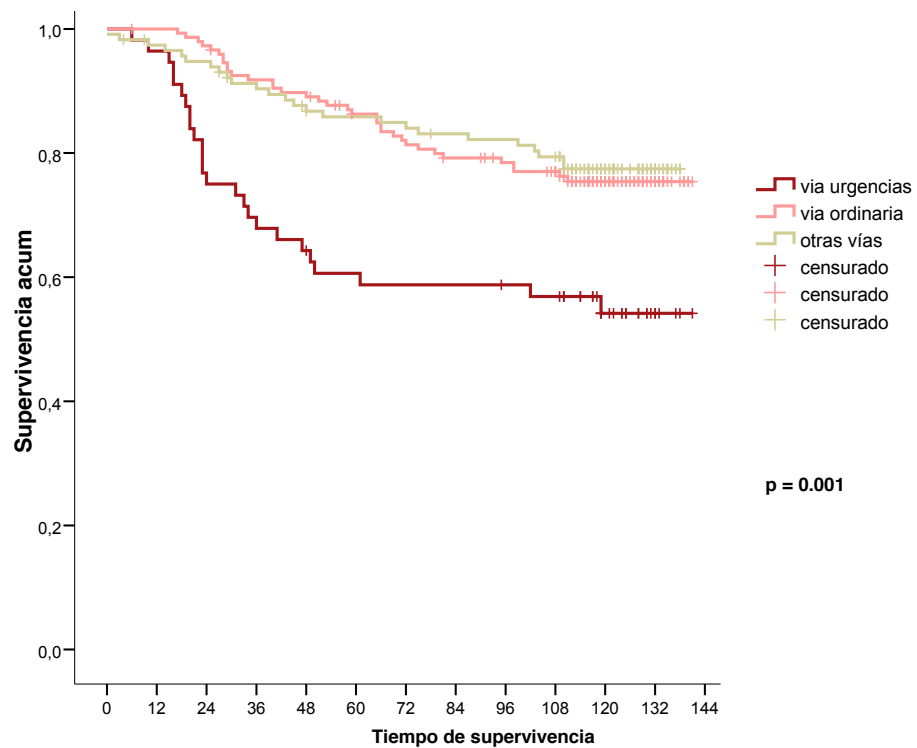


Grafico 102 Supervivencia específica y tipo de primera visita al especialista.



6. 2. 4. RETRASO DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE MAMA.

6. 2. 4. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.

6. 2. 4. 2. Retraso debido a la paciente.

6. 2. 4. 3. Retraso debido al sistema sanitario.

6. 2. 4. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.

En el retraso conjunto de la paciente y del sistema sanitario, ni el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma hasta la visita a un médico especialista (R4), ni desde el síntoma hasta que se realizó el diagnóstico (R2, gráficos 103 y 104) se asociaron con la supervivencia.

La única variable que quedó cercana a la significación fue el retraso que contemplaba el periodo desde la detección del primer síntoma hasta el ingreso para el primer tratamiento (R12). Demorarlo entre mes y medio y tres meses se asoció con una probabilidad inferior al 60% de seguir viva al final del seguimiento (gráficos 105 y 106). En un análisis estratificado por grado de extensión tumoral, se puso de manifiesto la relación significativa entre esta demora y la supervivencia cuando la enfermedad se diagnosticó en un grado de extensión regional (gráficos 107 y 108).

La tabla 26 muestra estos tiempos en las mujeres sintomáticas del estudio.

Tabla 26 Supervivencia absoluta y específica y retraso total (mujeres sintomáticas).

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	<i>p</i>	Eventos	Superv	<i>p</i>
Tiempo transcurrido desde la percepción del primer síntoma a la visita a un médico especialista							
B, ET, Exp (B) e IC 95%	259	0,000 1,000 (0,999-1,001)	0,001		0,000 1,000 (0,999-1,001)	0,001	
Tiempo transcurrido del primer síntoma a la visita a un médico especialista							
Menor o igual a 15 días	98	34	106,829	0,483	28	111,765	0,575
De medio mes a un mes	31	8	116,226	0,480	6	120,754	0,566
Más de un mes	130	49	105,771		37	112,565	
Tiempo transcurrido desde la percepción del primer síntoma al diagnóstico							
B, ET, Exp (B) e IC 95%	259	0,000 1,000 (0,999-1,000)	0,001		0,000 1,000 (0,999-1,001)	0,001	
Tiempo transcurrido del primer síntoma al diagnóstico							
Menor o igual a 30 días	42	16	97,452	0,228	14	101,992	0,212
De uno a tres meses	82	34	102,301	0,189	26	109,315	0,173
Más de tres meses	135	41	113,914		31	119,243	
Tiempo transcurrido desde la percepción del primer síntoma al ingreso para el primer tratamiento							
B, ET, Exp (B) e IC 95%	259	0,000 1,000 (0,999-1,000)	0,001		0,000 1,000 (0,999-1,001)	0,001	
Tiempo transcurrido del primer síntoma al ingreso para el primer tratamiento							
Menor o igual a 45 días	64	21	105,063	0,396	17	110,216	0,216
De mes y medio a 3 meses	61	30	97,088	0,079	23	104,791	0,178
De tres a cuatro meses	27	9	106,259		7	112,269	
Más de cuatro meses	107	31	114,525		24	119,276	

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 103 Supervivencia absoluta y retraso desde el primer síntoma al diagnóstico (mujeres sintomáticas).

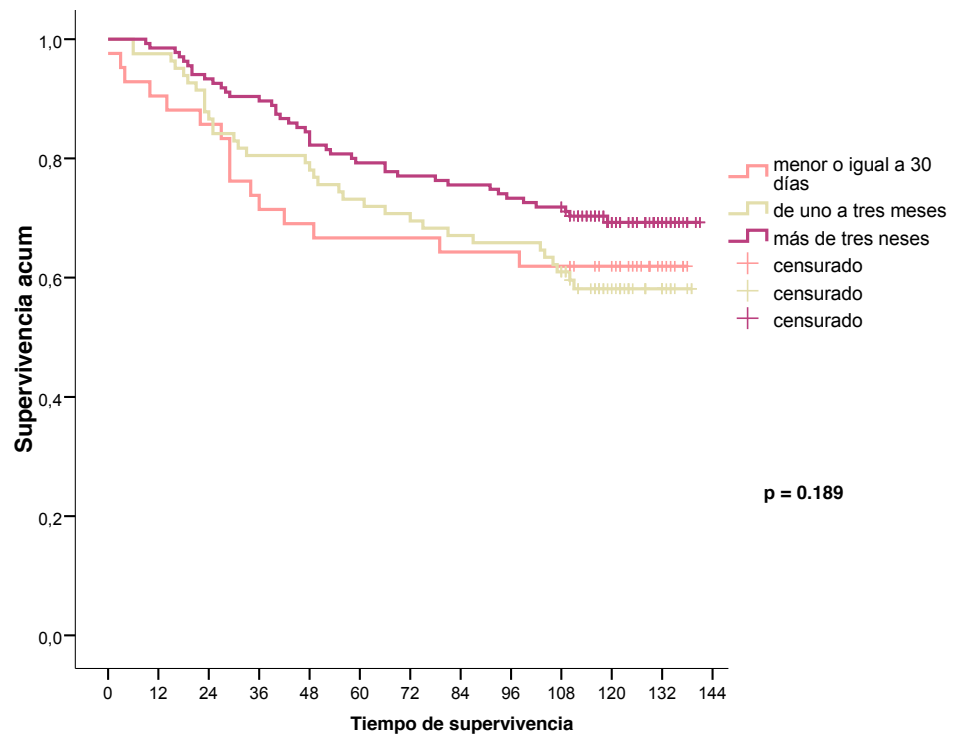


Grafico 104 Supervivencia específica y retraso desde el primer síntoma al diagnóstico (mujeres sintomáticas).

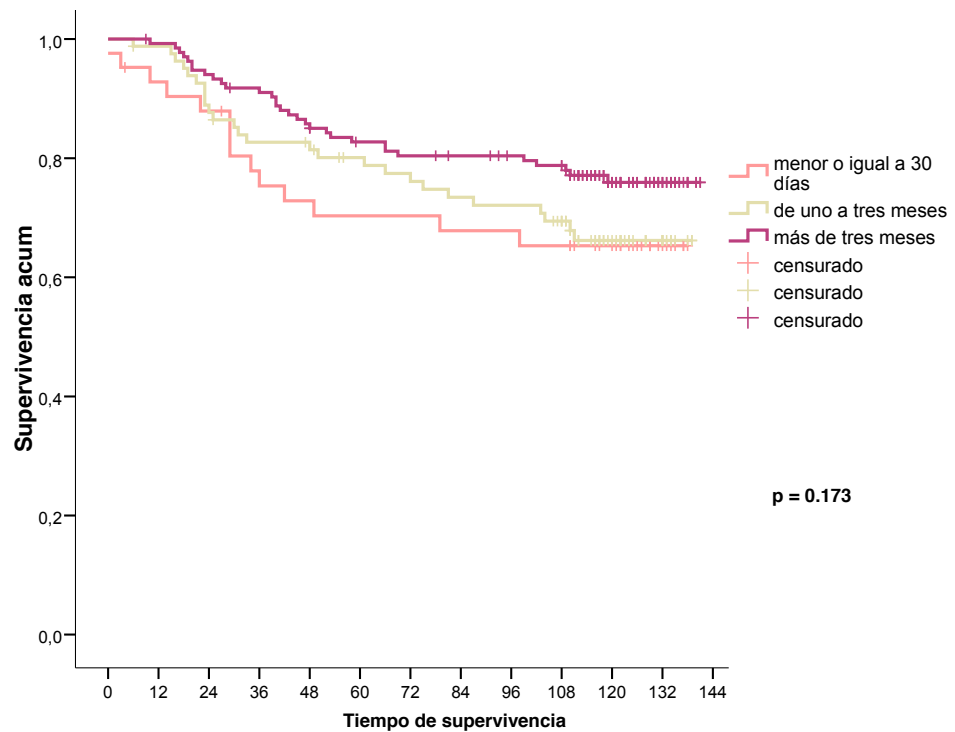


Grafico 105 Supervivencia absoluta y retraso desde el primer síntoma al ingreso para el primer tratamiento (mujeres sintomáticas).

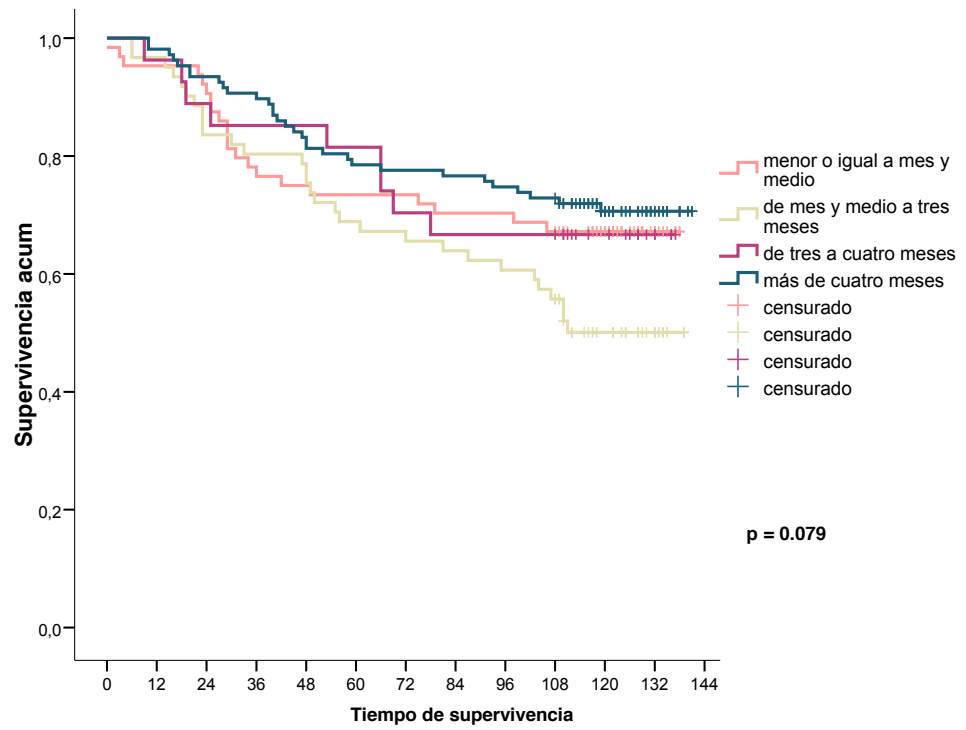


Grafico 106 Supervivencia específica y retraso desde el primer síntoma al ingreso para el primer tratamiento (mujeres sintomáticas).

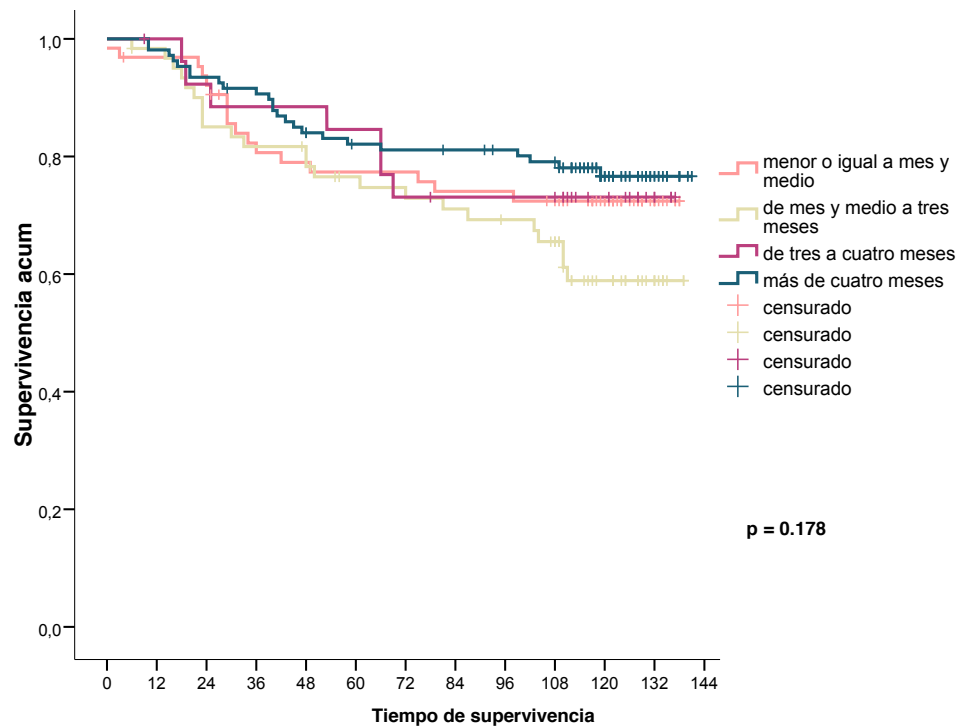
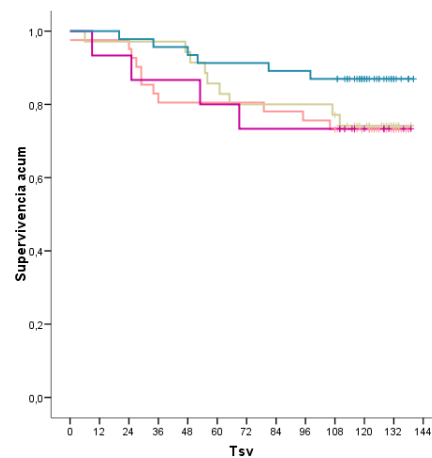
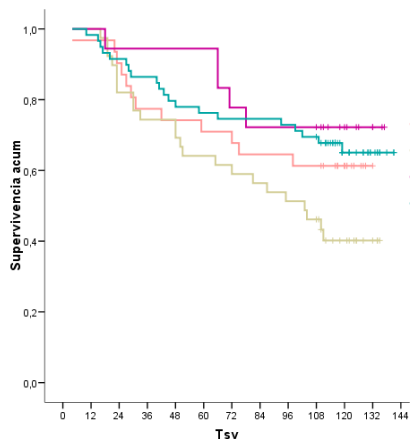


Grafico 107 Supervivencia absoluta y retraso total hasta el ingreso para el primer tratamiento (mujeres sintomáticas) según grado de extensión de la enfermedad.



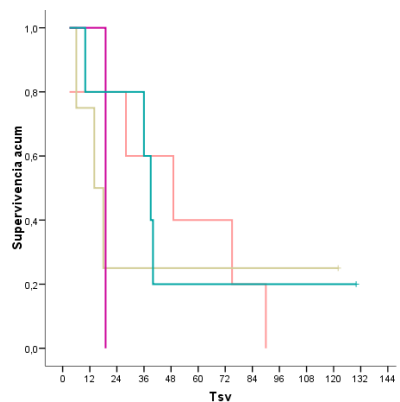
$p = 0.361$

Grado de extensión localizado



$p = 0.056$

Grado de extensión regional

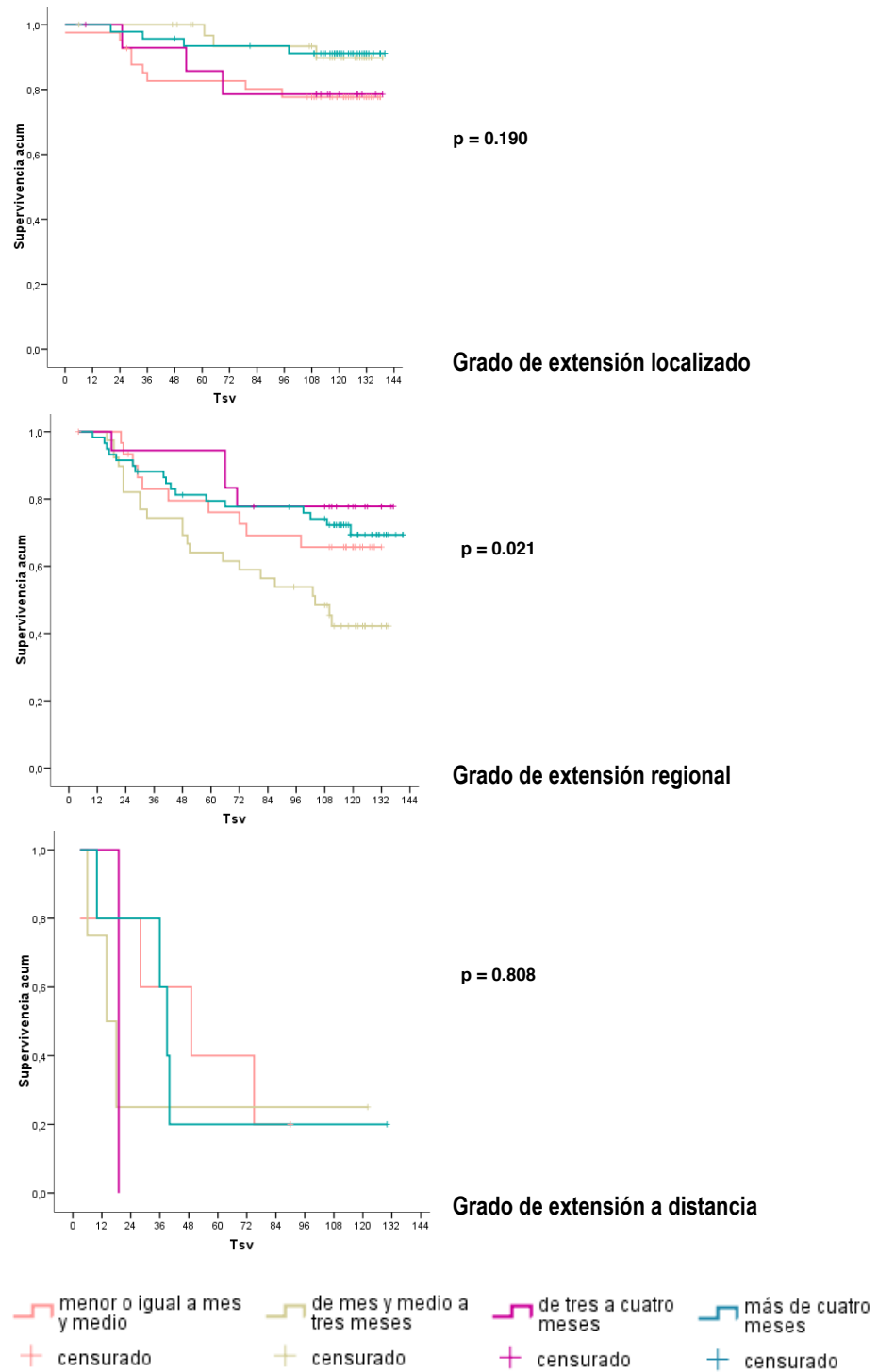


$p = 0.869$

Grado de extensión a distancia

- | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------|
| menor o igual a mes y medio | de mes y medio a tres meses | de tres a cuatro meses | más de cuatro meses |
| censurado | censurado | censurado | censurado |

Grafico 108 Supervivencia específica y retraso total hasta el ingreso para el primer tratamiento (mujeres sintomáticas) según grado de extensión de la enfermedad.



6. 2. 4. 2. Retraso debido a la paciente.

Los días transcurridos entre la percepción del primer síntoma por parte de la paciente y la primera visita médica no se asociaron con la supervivencia. Tampoco se obtuvo relación al considerar la existencia de retraso atribuible a la paciente como una demora de más de tres meses en acudir al médico (tabla 27, gráficos 109 y 110).

Aunque sin trascendencia significativa, llamó la atención el comportamiento de este retraso R1, con una mejor supervivencia del 73% a los diez años en los mayores retrasos de la paciente (superiores a cuatro meses) y la peor en la categoría intermedia de demora de dos a cuatro meses. Esta diferencia de un 10% en la supervivencia ya se manifestaba a los cinco años del diagnóstico (gráficos 111 y 112).

En los gráficos 113 y 114 puede observarse este comportamiento según el grado de extensión tumoral en el momento del diagnóstico; excepto para los tumores *in situ*, todos con una demora de la paciente menor o igual a 2 meses y en los que al presentar sólo un evento final, no fue posible obtener el gráfico.

La enfermedad diagnosticada a distancia fue la única que llamativamente presentó desde el inicio mayor mortalidad en las mujeres que menos se demoraron. En la enfermedad localizada o regional, sólo empeoró la supervivencia en los menores retrasos tras un tiempo de seguimiento variable de 18 a 40 meses, al dejar de producirse eventos en las otras categorías. Estas diferencias no fueron significativas en ninguno de estos análisis (gráficos 113 y 114).

Tabla 27 Supervivencia absoluta y específica y retraso debido a la paciente (mujeres sintomáticas).

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	p	Eventos	Superv	p
Tiempo transcurrido desde la percepción del primer síntoma a la visita a un médico							
B, ET, Exp (B) e IC 95%	259	0,000 1,000 (0,999-1,001)	0,001		0,000 1,000 (0,999-1,001)	0,001	
Tiempo transcurrido desde la percepción del primer síntoma a la visita a un médico							
Menor o igual a 2 meses	197	72	108,329	0,452	55	114,780	0,381
De 2 a 4 meses	21	8	97,238	0,551	8	97,238	0,304
Más de 4 meses	41	11	112,244		8	118,498	
Existencia de retraso atribuible al paciente							
No (menor o igual a 90 días)	211	77	107,897	0,915	60	113,915	0,636
Sí (más de 90 días)	48	14	109,813	0,452	11	115,081	0,519

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 109 Supervivencia absoluta y existencia de retraso debido a la paciente (mujeres sintomáticas).

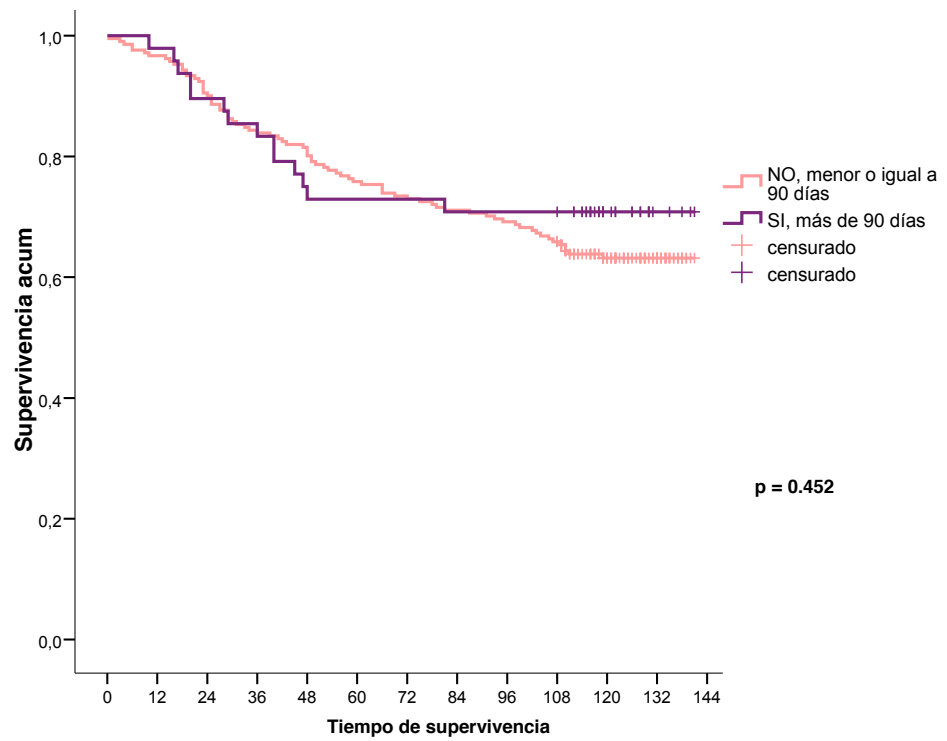


Grafico 110 Supervivencia específica y existencia de retraso debido a la paciente (mujeres sintomáticas).

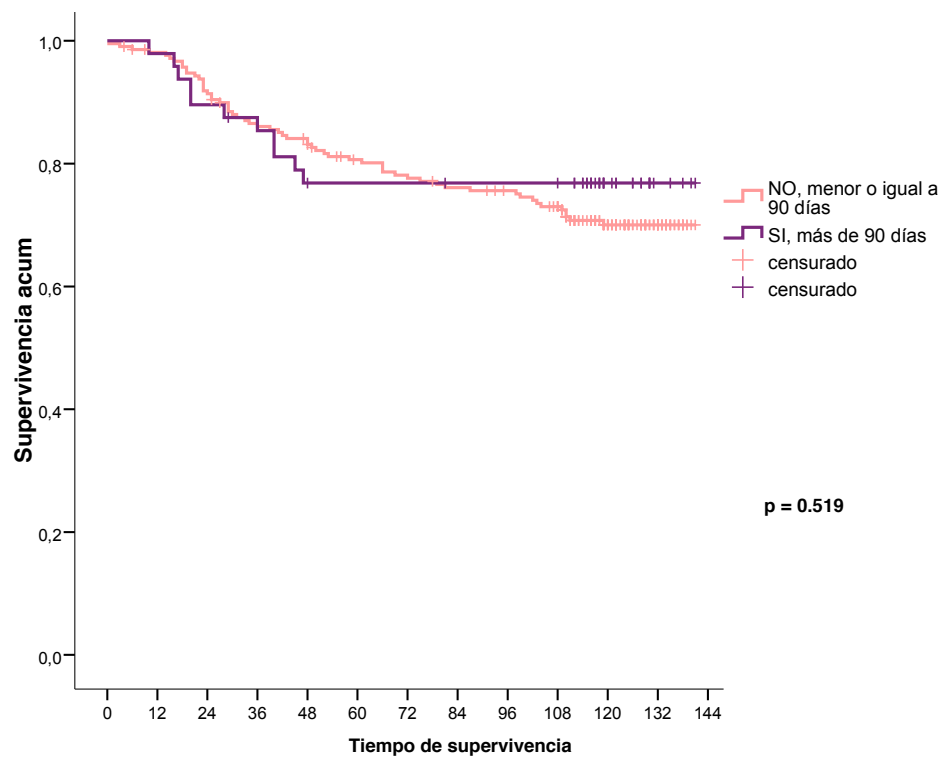


Grafico 111 Supervivencia absoluta y tiempo de retraso debido a la paciente (mujeres sintomáticas).

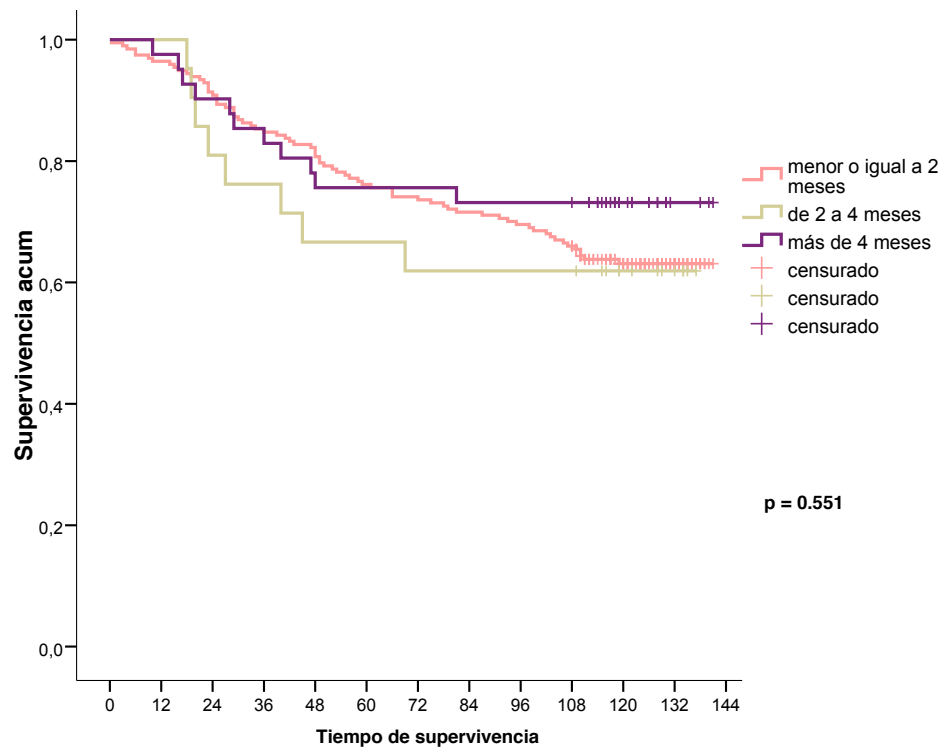


Grafico 112 Supervivencia específica y tiempo de retraso debido a la paciente (mujeres sintomáticas).

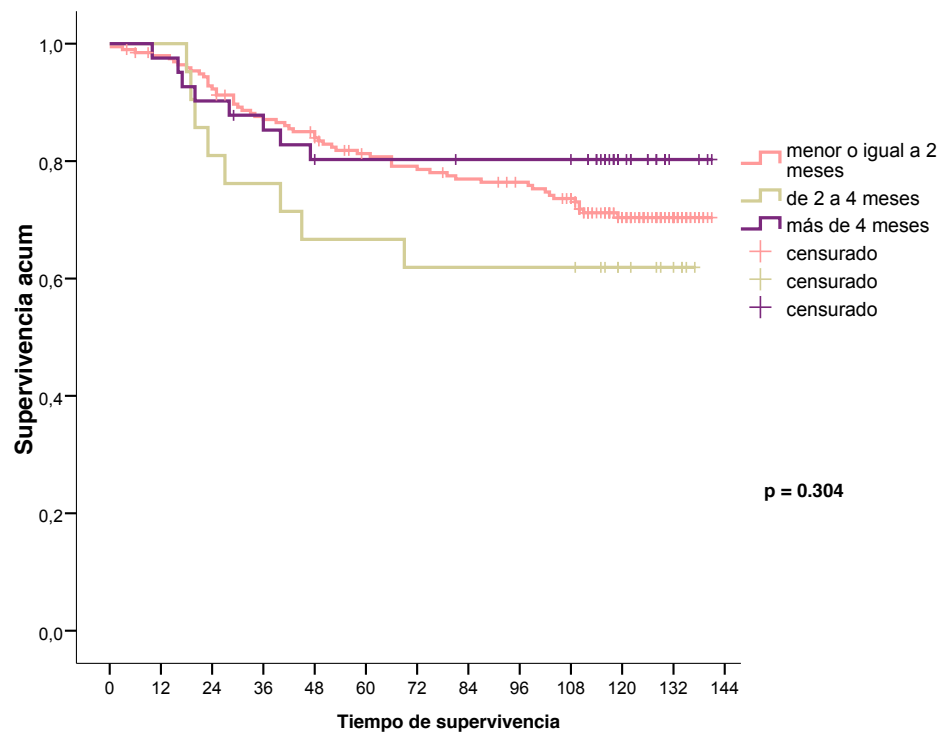


Grafico 113 Supervivencia absoluta y tiempo de retraso debido a la paciente (mujeres sintomáticas) según grado de extensión de la enfermedad.

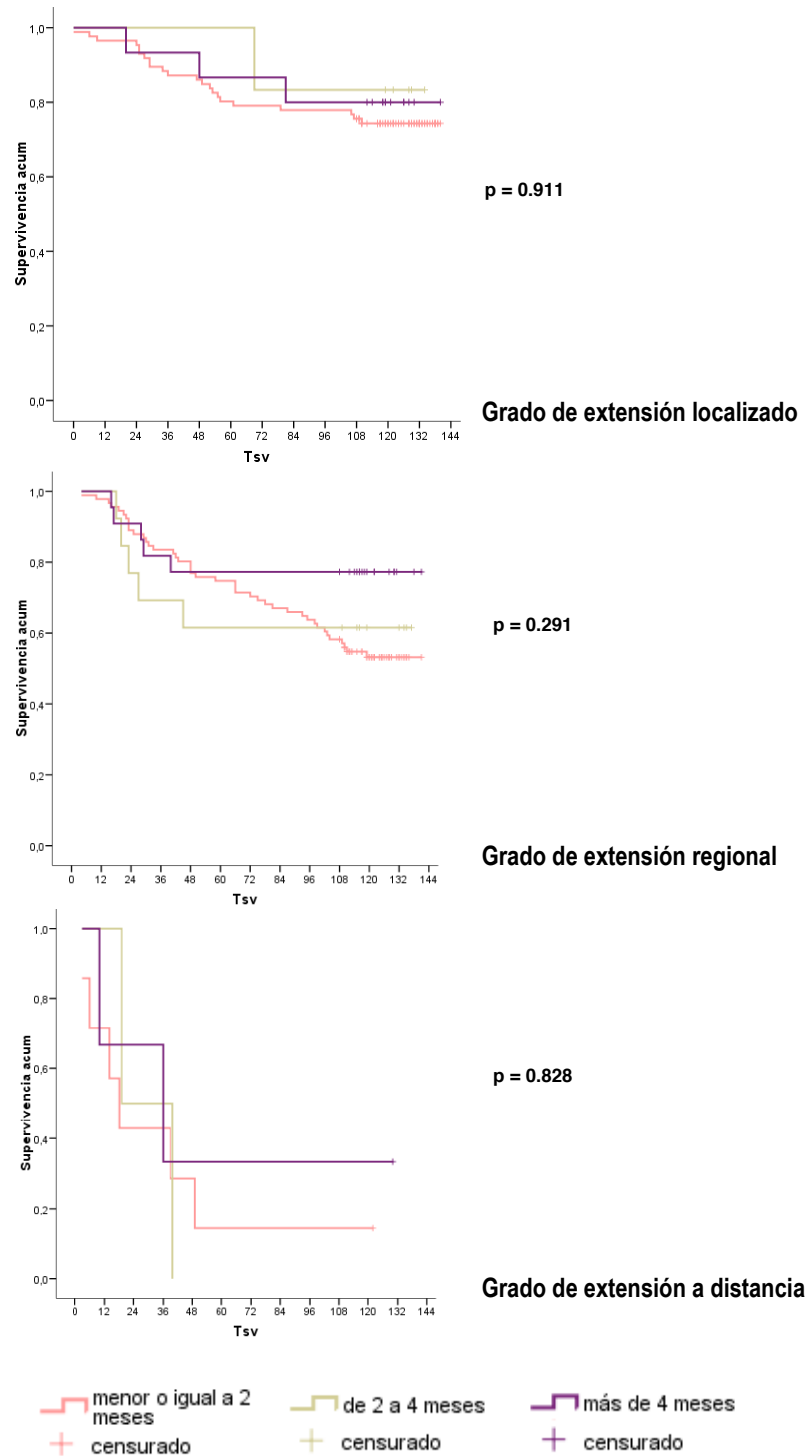
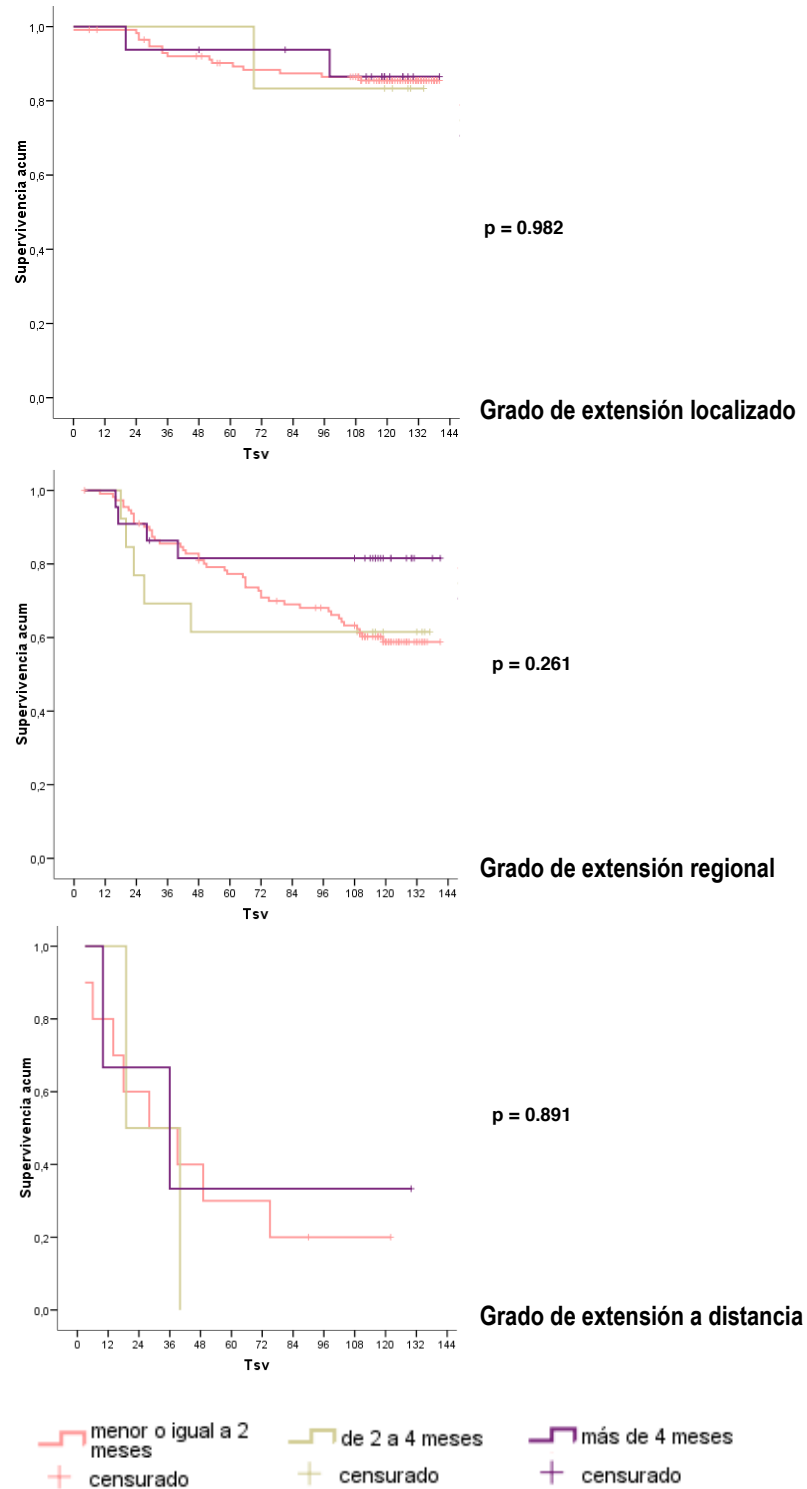


Grafico 114 Supervivencia específica y tiempo de retraso debido a la paciente (mujeres sintomáticas) según grado de extensión de la enfermedad.



6. 2. 4. 3. Retraso debido al sistema sanitario.

El paso de los días demorando el ingreso hospitalario para el primer tratamiento desde la primera visita al médico no se asoció de forma significativa con una peor supervivencia (tabla 28, gráficos 115 y 116).

No obstante, al considerar el límite mensual del retraso atribuible al sistema sanitario, se observó una diferencia significativa en la supervivencia a los cinco años a favor de las mujeres que tardaron más de un mes en ser ingresadas (el 82% de estas mujeres seguiría viva frente al 69% del resto de mujeres). Estas diferencias se mantuvieron cercanas a la significación tras el seguimiento medio a diez años (gráficos 117 y 118). Esto mismo ocurrió al fijar el límite de la existencia de retraso en una demora sanitaria de más de tres meses. En los gráficos 119 y 120 se estratifica la supervivencia por grado de extensión tumoral, considerando ambos puntos de corte para el retraso (de uno y tres meses).

Tabla 28 Supervivencia absoluta y específica y retraso debido al sistema sanitario.

Variable	N	Absoluta			Específica		
		Eventos	Superv	<i>p</i>	Eventos	Superv	<i>p</i>
Tiempo transcurrido desde la primera visita a un médico y el ingreso para tratamiento							
B, ET, Exp (B) e IC 95%	320	-0,001	0,001		-0,001	0,001	
		0,999 (0,998-1,001)			0,999 (0,998-1,001)		
Tiempo transcurrido desde la primera visita a un médico y el ingreso para tratamiento							
Menor o igual a 30 días	96	38	99,573	<i>0,014</i>	31	105,523	<i>0,100</i>
Más de un mes	224	68	114,581	0,063	54	118,890	0,077
Existencia de retraso atribuible al sistema sanitario							
No (menor o igual a 90 días)	226	81	106,881	<i>0,027</i>	28	112,397	<i>0,123</i>
Sí (más de 90 días)	94	25	119,634	0,075	6	122,951	0,112

Análisis de Kaplan-Meier, comparación de curvas mediante Logrank. Supervivencia media a los 10 años de seguimiento y significación del factor de riesgo para el evento a los 5 (en cursiva) y 10 años.

Grafico 115 Supervivencia absoluta y tiempo transcurrido desde la visita a un médico al ingreso hospitalario para el tratamiento.

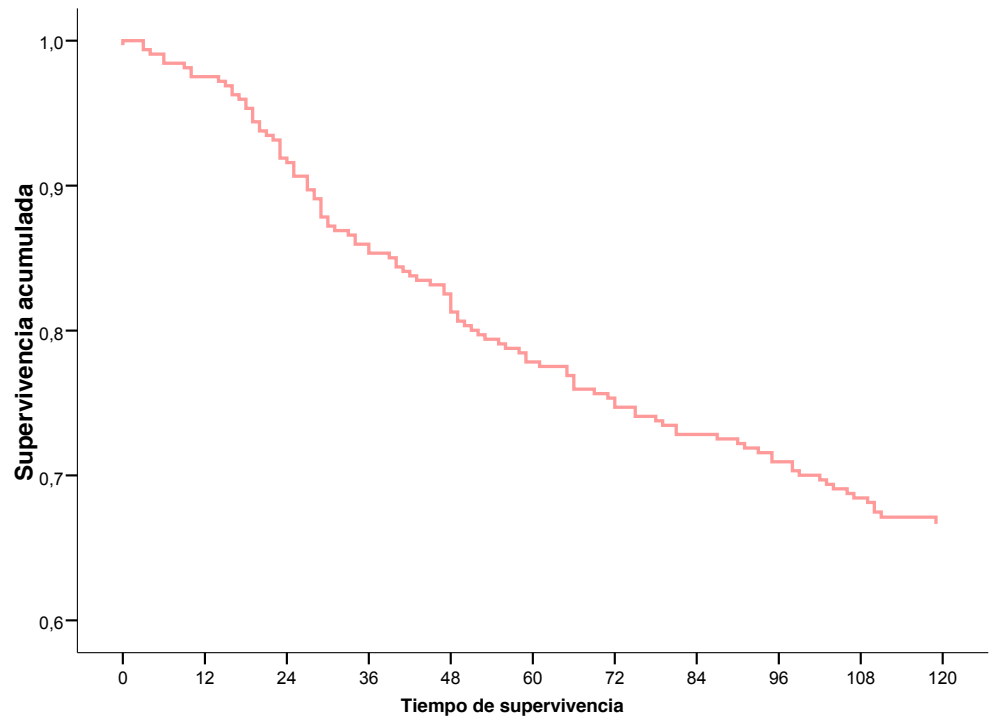


Grafico 116 Supervivencia específica y tiempo transcurrido desde la visita a un médico al ingreso hospitalario para el tratamiento.

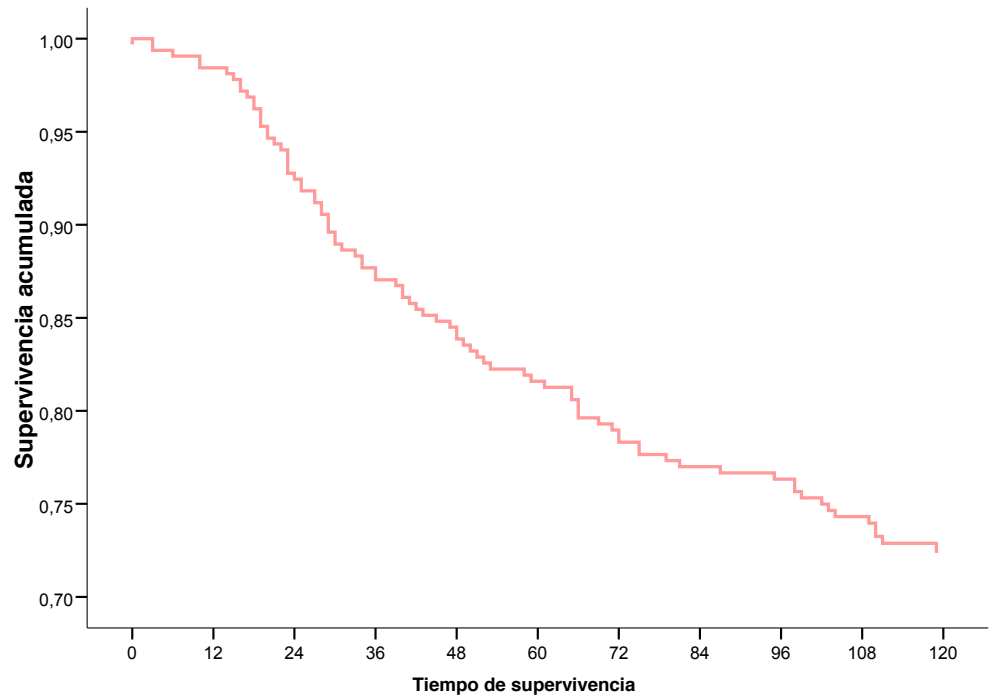


Grafico 117 Supervivencia absoluta y retraso atribuible al sistema sanitario.

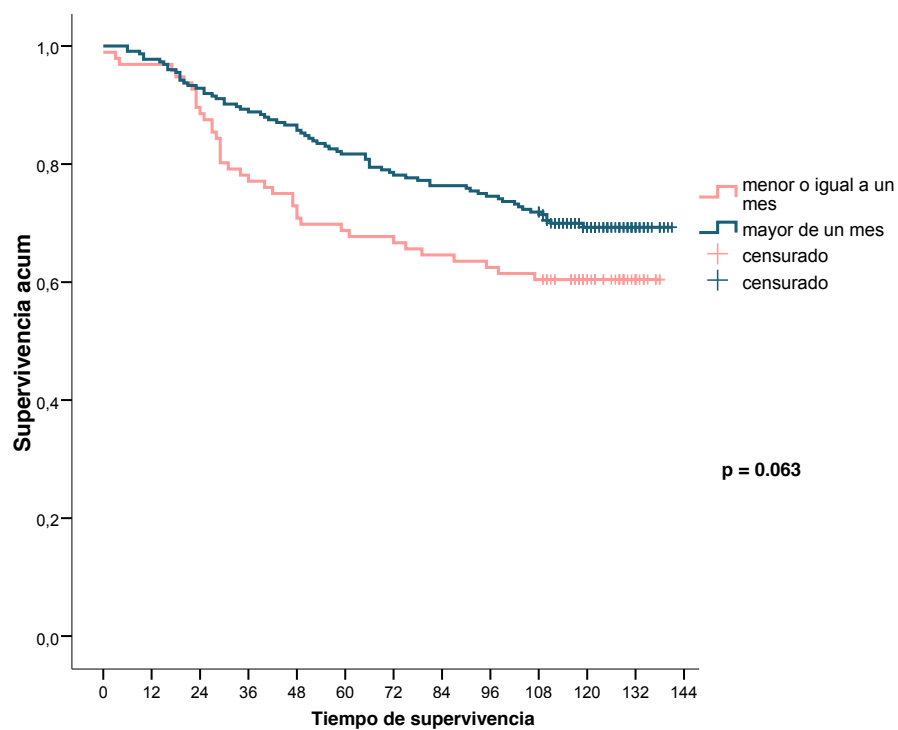


Grafico 118 Supervivencia específica y retraso atribuible al sistema sanitario.

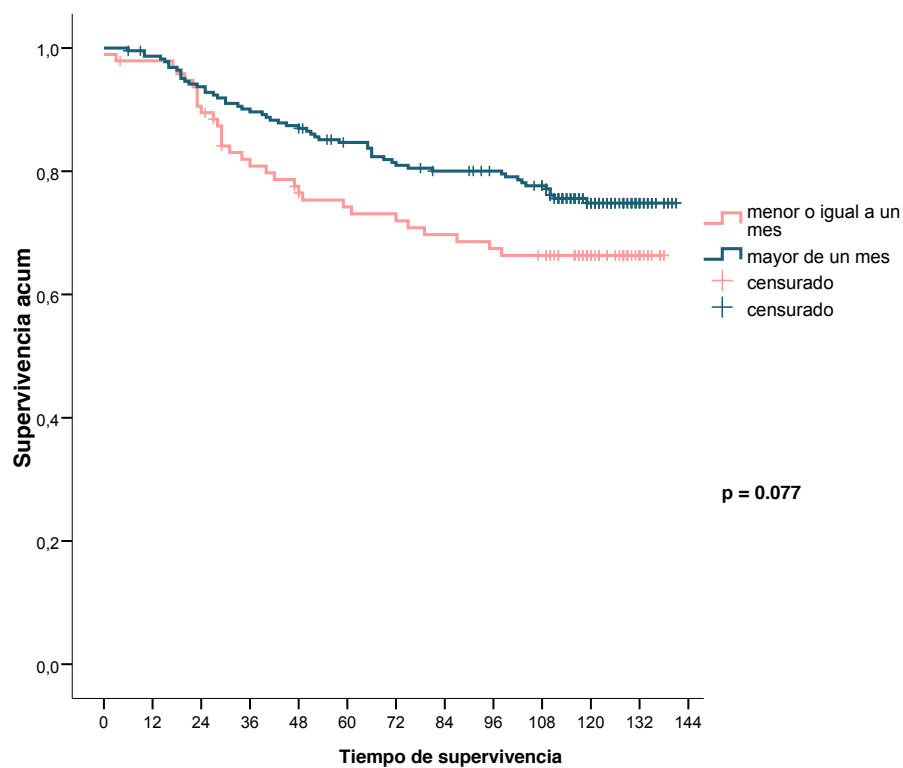


Grafico 119 Supervivencia absoluta y tiempo de retraso debido al sistema sanitario según grado de extensión de la enfermedad.

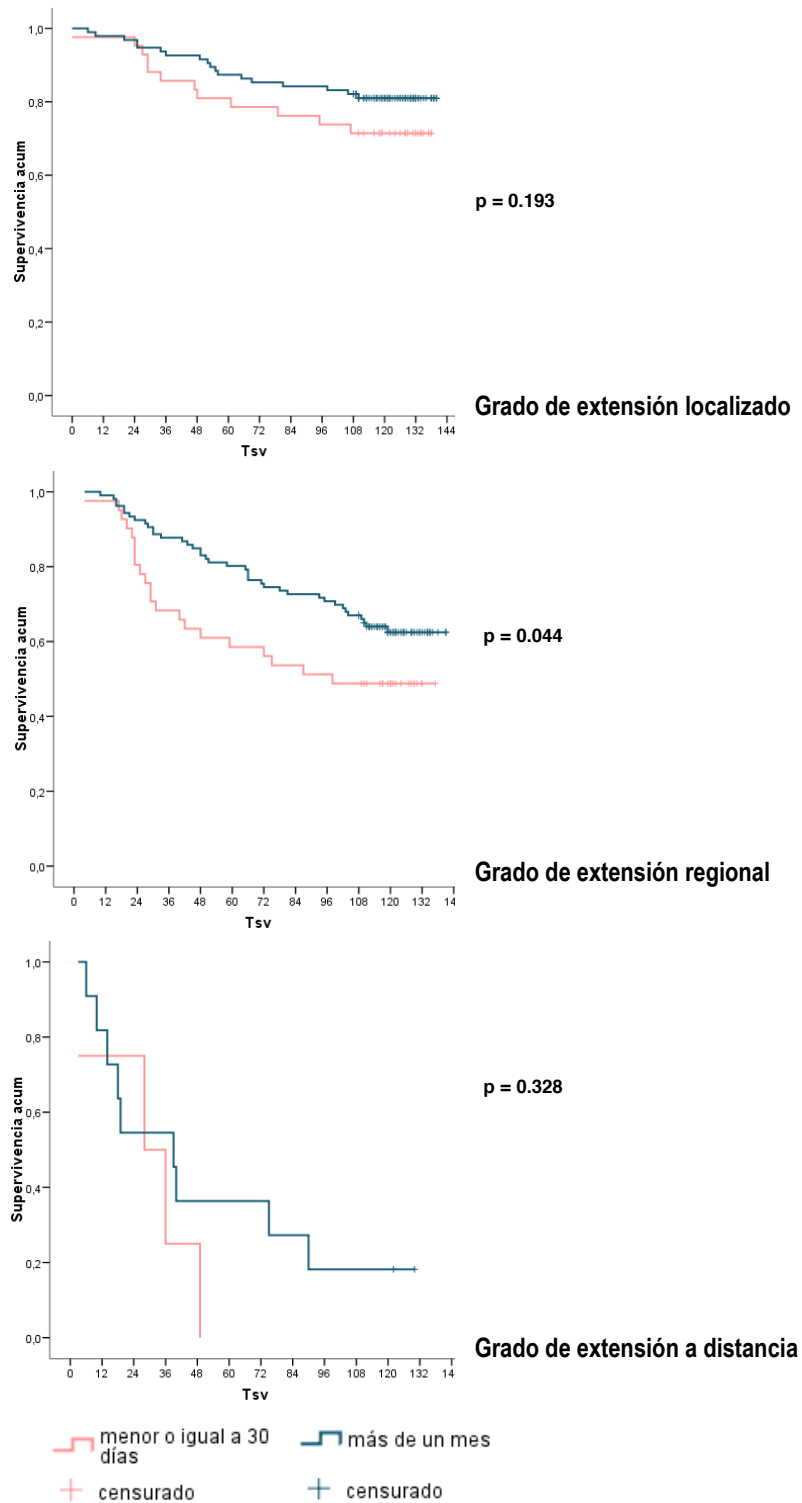
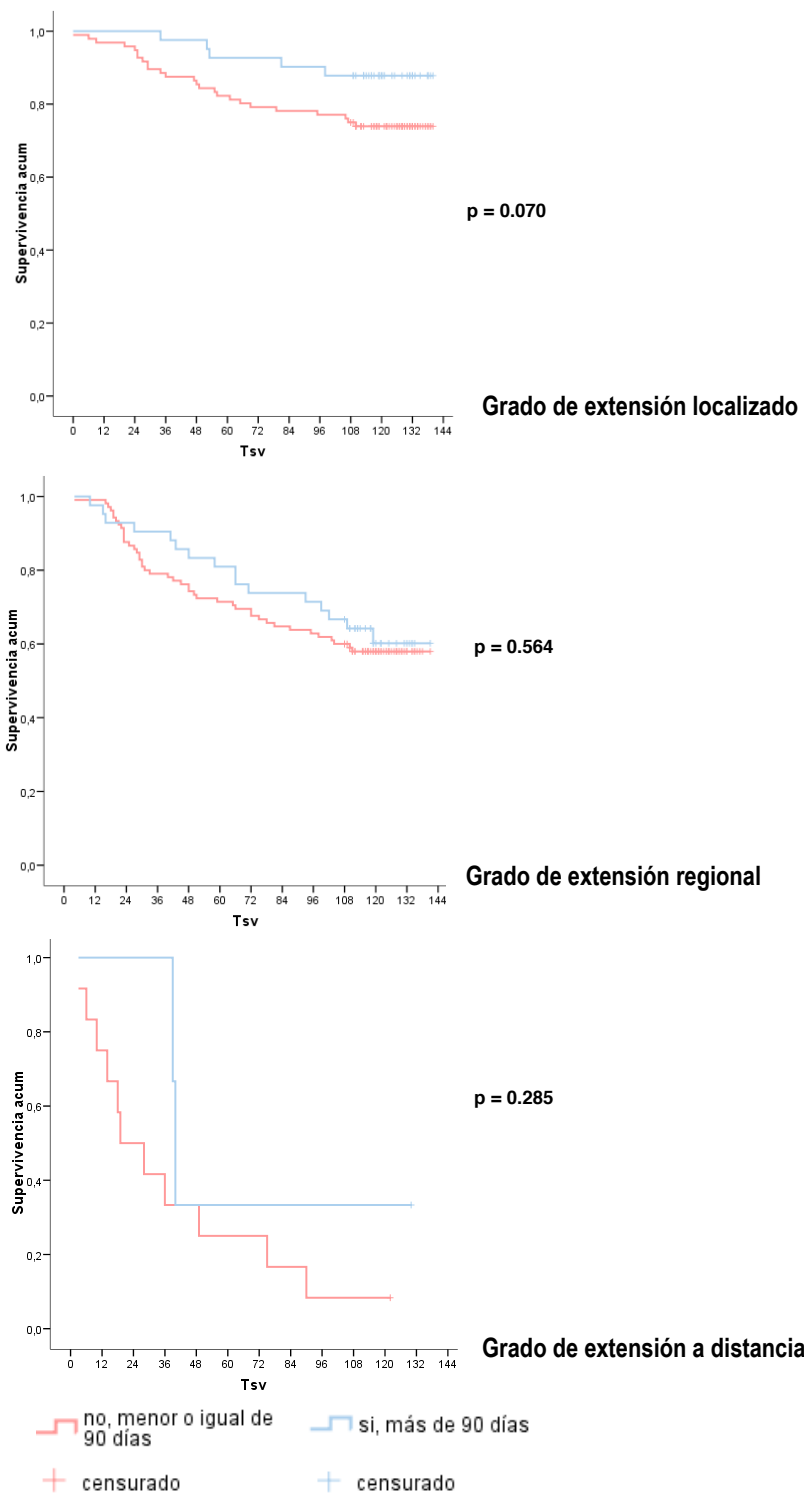


Gráfico 120 Supervivencia absoluta y existencia de retraso debido al sistema sanitario según grado de extensión de la enfermedad.



6. 3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA.

6. 3. 1. Supervivencia a los cinco años.

6. 3. 2. Supervivencia a los diez años.

Durante la primera exploración multivariante de supervivencia realizada manualmente, se puso de manifiesto la existencia de dependencia lineal entre algunos factores. Este fenómeno debido a una alta correlación múltiple entre variables incluidas en el modelo, produjo una información redundante en:

- Primer síntoma de la enfermedad según paciente y según médico.
- Estadío TNM y grado de extensión tumoral.
- Quien decidió consultar al médico y si la mujer había participado o no en esta decisión.
- Haber oído hablar de la autoexploración y saber en qué consistía esta técnica.
- Número de mamografías previas realizadas y lugar donde se realizó la última mamografía.

Para resolver este problema de colinealidad, se eliminaron aquellas variables con un índice de correlación más elevado o cuya obtención de la información podría haber sido menos objetiva. Finalmente no se incluyeron en los modelos: primer síntoma según paciente, que la mujer participara en la decisión de consultar al médico, haber oído hablar de la autoexploración y número de mamografías previas realizadas.

En lo referente a las clasificaciones de extensión de la enfermedad, se probaron modelos de regresión separadamente para el estadiaje según TNM y según Grado de extensión tumoral; al igual que para un retraso del sistema mayor o menor a un mes y a tres meses.

6. 3. 1. SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS.

6. 3. 1. 1. Supervivencia absoluta a los cinco años.

6. 3. 1. 1. 1. Las posibles ecuaciones.

6. 3. 1. 1. 2. Confusión e interacción.

6. 3. 1. 1. 3. Construcción e interpretación del modelo final.

6. 3. 1. 1. 4. Diagnóstico del modelo.

6. 3. 1. 2. Supervivencia específica a los cinco años.

6. 3. 1. 1. Supervivencia absoluta a los cinco años.

6. 3. 1. 1. 1. *Las posibles ecuaciones.*

En la tabla 29 se muestran las mejores ecuaciones obtenidas para la construcción de un modelo de regresión de riesgos proporcionales para valorar el efecto de las variables estudiadas sobre la supervivencia absoluta a los cinco años del diagnóstico de cáncer de mama.

Los factores de riesgo que más frecuentemente se incluyeron en estas ecuaciones de supervivencia absoluta a los cinco años fueron edad, clase social, estadio o grado, multicentricidad, tipo de ingreso, haber sido invitada a los PDPCM y el retraso total hasta el ingreso (de la paciente y sanitario).

Comentar el síntoma con alguien, el lugar donde se realiza la primera consulta médica o la última mamografía y el retraso del sistema sanitario mayor o menor de un mes, fueron también variables importantes.

La conducta preventiva de la autoexploración mamaria sólo se incluyó en uno de los posibles modelos, que fue el que presentó mayor verosimilitud (menor valor de $-2LL$).

Tabla 29 Posibles modelos de regresión de Cox de supervivencia absoluta a los 5 años.

Modelo	Variables	Prob	x2 modelo	gl	Prob	-2LL(x)
1			84,553	20	0,000	635,644
	Edad	0,000				
	Clase social	0,022				
	Estadio TNM	0,000				
	T multicéntrico	0,008				
	Tipo de ingreso	0,015				
	Comenta los síntomas con alguien	0,028				
	Fue invitada a participar en el PDPCM	0,040				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,010				
2			87,757	24	0,000	632,440
	Edad	0,010				
	Estadio TNM	0,000				
	Lugar donde se realiza la primera consulta	0,072				
	Tipo de ingreso	0,127				
	Comenta los síntomas con alguien	0,041				
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,053				
	Retraso del sistema (1 mes)	0,052				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,026				
3			110,605	38	0,000	609,593
	Edad	0,000				
	Clase social	0,067				
	Estadio TNM	0,000				
	T multicéntrico	0,027				
	Primer síntoma según médico	0,049				
	Tipo de ingreso	0,002				
	Comenta los síntomas con alguien	0,064				
	Fue invitada a participar en el PDPCM	0,070				
	Exploraba sus mamas en los 2 años previos	0,034				
	Frecuencia con la que se autoexploraba (/ 1 mes)	0,076				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,000				
	4			87,759	22	0,000
Edad		0,000				
Clase social		0,027				
Estadio TNM		0,000				
T multicéntrico		0,013				
Tipo de ingreso		0,026				
Quien toma la decisión de consultar un médico		0,068				
Fue invitada a participar en el PDPCM		0,019				
Retraso del sistema (1 mes)		0,093				
Retraso total (paciente y sistema)		0,013				

Tabla 29 Posibles modelos de regresión de Cox de supervivencia absoluta a los 5 años (cont).

Modelo	VARIABLES	Prob	x2 modelo	gl	Prob	-2LL(x)
5			80,566	20	0,000	640,265
	Edad	0,001				
	Grado de extensión tumoral	0,000				
	Lugar donde se realiza la primera consulta	0,009				
	Comenta los síntomas con alguien	0,025				
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,012				
	Retraso del sistema (1 mes)	0,007				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,038				
6			95,337	31	0,000	625,494
	Edad	0,000				
	Clase social	0,036				
	Grado de extensión tumoral	0,000				
	T multicéntrico	0,038				
	Lugar donde se realiza la primera consulta	0,045				
	Médico consultado en primera consulta	0,145				
	Quien toma la decisión de consultar un médico	0,011				
	Tipo de ingreso	0,064				
	Fue invitada a participar en el PDPCM	0,051				
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,044				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,023				
	7			92,335	27	0,000
Edad		0,000				
Clase social		0,057				
Grado de extensión tumoral		0,000				
T multicéntrico		0,100				
Lugar donde se realiza la primera consulta		0,042				
Quien toma la decisión de consultar un médico		0,020				
Fue invitada a participar en el PDPCM		0,083				
Lugar donde se realizó la última mamografía		0,056				
Retraso del sistema (1 mes)		0,026				
Retraso total (paciente y sistema)		0,075				

6. 3. 1. 1. 2. Confusión e interacción.

El modelo 3 fue el modelo final elegido, por ser el que presentaba un valor de $-2LL(x)$ más bajo, además de incluir las variables principales sociodemográficas, de estadio y de conductas en salud objeto de estudio.

La clase social, la frecuencia con la que la mujer se autoexploraba las mamas y el hecho de haber recibido invitación para participar en los PDPCM permanecieron en el modelo además de por los criterios PIN y POUT utilizados, por el efecto confusor que ejercían sobre los coeficientes de la edad, estadio, tipo de ingreso y antecedentes de haber practicado la autoexploración (produciéndose cambios prácticamente importantes, PI, cuando no ajustaban el modelo). Comentar los síntomas con alguien ajustaba a las variables edad, estadio y primer síntoma.

No existieron interacciones estadísticamente significativas entre las variables del modelo elegido.

6. 3. 1. 1. 3. Construcción e interpretación del modelo final.

Ya en los primeros cinco años del diagnóstico de cáncer, las mujeres de edad comprendida entre 45 y 65 años presentaban una supervivencia 4,91 veces mayor que las mujeres jóvenes y la mujer de clase social baja o "V" apuntaba un aumento de su mortalidad en comparación con la de clase alta ($RR = 2,23$). Respecto al estadiaje, la peor supervivencia correspondió a la presentación de la enfermedad en un estadio IV, con una mortalidad 16 veces superior al estadio I (1/0,060).

En relación a la sintomatología de la enfermedad, las mujeres que percibieron como primer síntoma un bulto en la axila tuvieron el mayor riesgo absoluto de morir durante los primeros cinco años, incrementando significativamente el riesgo de la mujer que se diagnosticó asintomática.

Reaccionar comentando la presencia del primer síntoma con personas lejanas al círculo familiar o de amigos, se asoció con un riesgo 12,45 veces mayor de morir frente al estado asintomático o comentarlo a familia y amigos.

Ser invitada a participar en el PDPCM se asoció con un riesgo de muerte 3,32 veces mayor que el de aquéllas en las que no existía la indicación de invitación (1/0,301). Las mujeres que no solían realizar la autoexploración mamaria en los dos años previos al diagnóstico, multiplicaron por 3,96 el riesgo de no seguir viva a los cinco años (1/0,252). Hacerla menos de una vez al mes aumentó también 3,12 veces este riesgo.

De las variables relacionadas con el uso del sistema sanitario, sólo ingresar vía urgencias frente hacerlo de un modo programado, se relacionó con un mayor riesgo de muerte (RR=6,49).

El retraso diagnóstico-terapéutico total (conjunto del paciente y del sistema) comprendido entre 3 y 4 meses desde la aparición del síntoma al ingreso se relacionó con una mortalidad casi cinco veces superior a la de un retraso menor de mes y medio.

En la tabla 30 se muestra el modelo final multivariante de supervivencia absoluta a los cinco años del diagnóstico de cáncer de mama.

Tabla 30 Modelo de regresión multivariante de supervivencia absoluta a los cinco años.

Variabes	Prob	Exp (B)	IC 95% de Exp(B)
Edad al diagnóstico	0,000		
<45 años	0,013	4,902	1,391- 17,241
45-65 años		1	
>65 años	0,001	7,931	5,624 – 11,155
Clase social	0,067		
I,II,III,VI		1	
IVa, IV b	0,913	1,040	0,514 – 2,106
V	0,032	2,233	1,072 – 4,651
Primer síntoma (según médico)	0,049		
Retracción o cambios en piel	0,841	1,914	0,003 – 1098,279
Asimetría mamaria			
Bulto en la mama	0,925	1,138	0,077 – 16,897
Ulceración, tensión u otra	0,150	11,936	0,408 – 349,271
Bulto en la axila	0,031	77,541	1,476 – 4072,241
Mastodinia	0,991	0,000	---
Secreción por el pezón	0,428	5,242	0,087 – 314,891
No síntoma		1	
Estadio TNM	0,000		
Estadio 0	0,985	0,000	---
Estadio I	0,000	0,060	0,016 – 0,224
Estadio IIa	0,019	0,303	0,112 – 0,819
Estadio IIb	0,009	0,233	0,078 – 0,696
Estadio IIIa	0,143	0,395	0,114 – 1,370
Estadio IIIb	0,686	1,253	0,420 – 3,736
Estadio IV		1	
Tumor multicéntrico	0,027		
No		1	
Si	0,478	0,721	0,293 – 1,778
No consta	0,029	2,063	1,075 – 3,959
Comenta los síntomas con alguien	0,064		
Asintomática o lo comenta con alguien cercano		1	
No se lo dice a nadie	0,700	1,195	0,482 – 2,964
Se lo dice a otra persona	0,005	12,446	2,159 – 71,750
En los dos años previos exploraba sus mamas			
Sí	0,034	0,252	0,078 – 0,812
Con qué frecuencia las exploraba			
Menos de 1 vez /mes	0,076	3,120	0,974 – 9,993
Ha sido invitada para participar en el programa de cribado	0,070		
Si	0,123	3,322	0,459 - 9,346
No	0,055	2,811	1,011 – 3,065
No procede		1	
Tipo de ingreso hospitalario			
Urgente	0,002	6,499	2,199 – 19,206
Retraso total*	0,002		
Menor o igual a 45 días		1	
De mes y medio a tres meses	0,005	3,033	1,410 – 6,526
De tres a cuatro meses	0,000	4,928	2,278 – 10,658
Más de cuatro meses	0,054	2,726	0,983 – 7,559

*Retraso desde la aparición del primer síntoma al ingreso para el primer tratamiento.

6. 3. 1. 1. 4. Diagnóstico del modelo.

La bondad de ajuste del modelo final, medida como $-2LL$ (modelo 3) fue de 609,593 frente a la del modelo que sólo contenía los términos constantes B iguales a 0 de 720,198.

A continuación se muestran en los siguientes gráficos el ajuste del modelo de supervivencia de Cox con variables categóricas, donde se estratifica a los sujetos por las variables del modelo: edad, clase social, haber realizado la autoexploración en los últimos dos años y retraso total, ajustando por el resto de covariables y enfrentándola al logaritmo de $-\log$ aritmo de la función de supervivencia (función LML en media de covariables). Puede comprobarse que esta relación es multiplicativa, con riesgos proporcionales en todos los casos. El resto de gráficos se ofrecen en el anexo Va.

Grafico 121 Función LML estratificada por edad al diagnóstico.

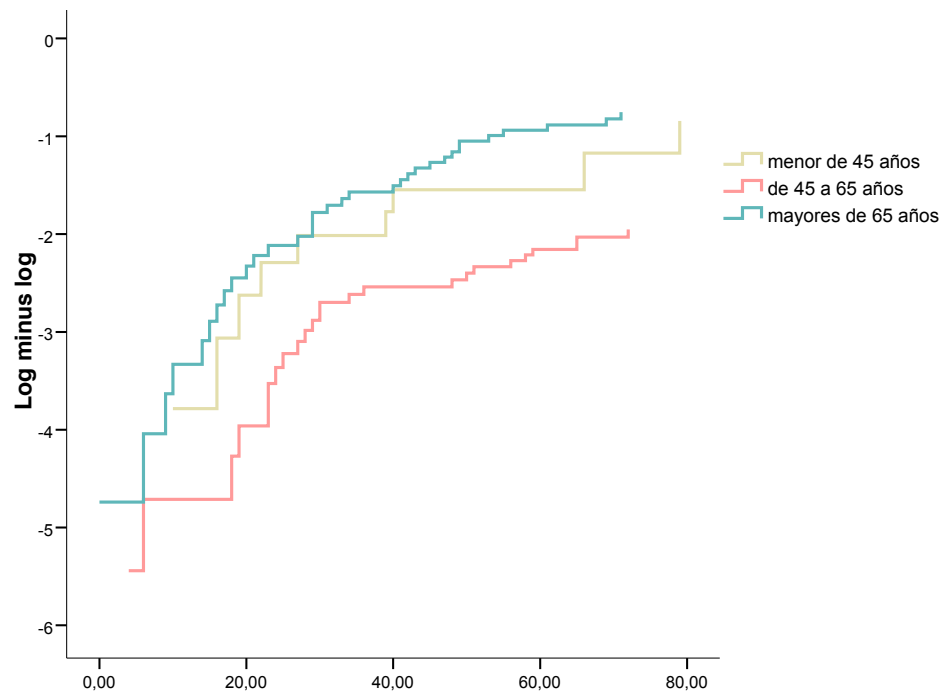


Grafico 122 Función LML estratificada por clase social.

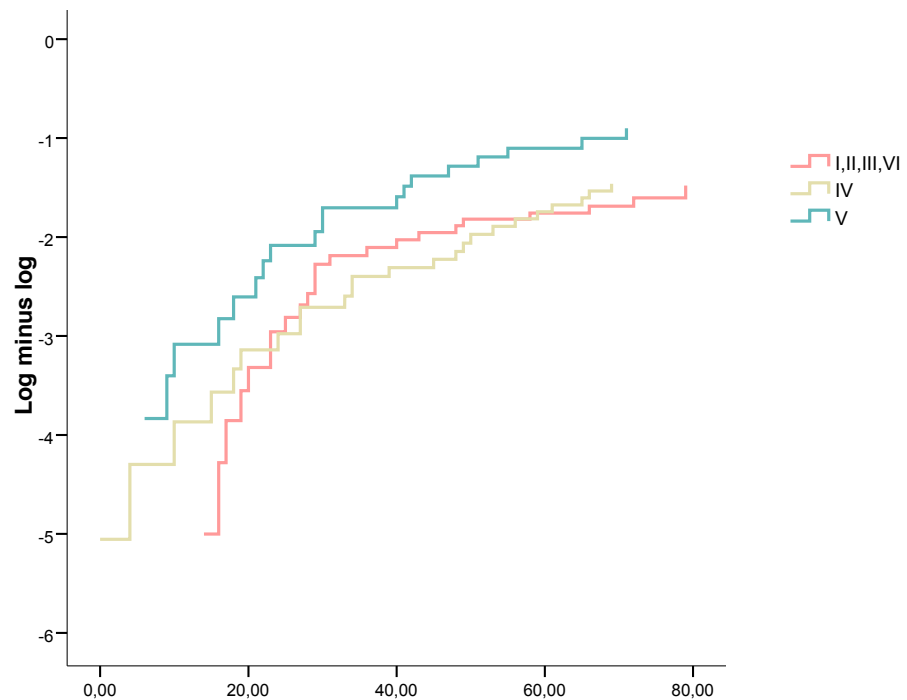


Grafico 123 Función LML estratificada por exploración de mamas en los 2 años previos.

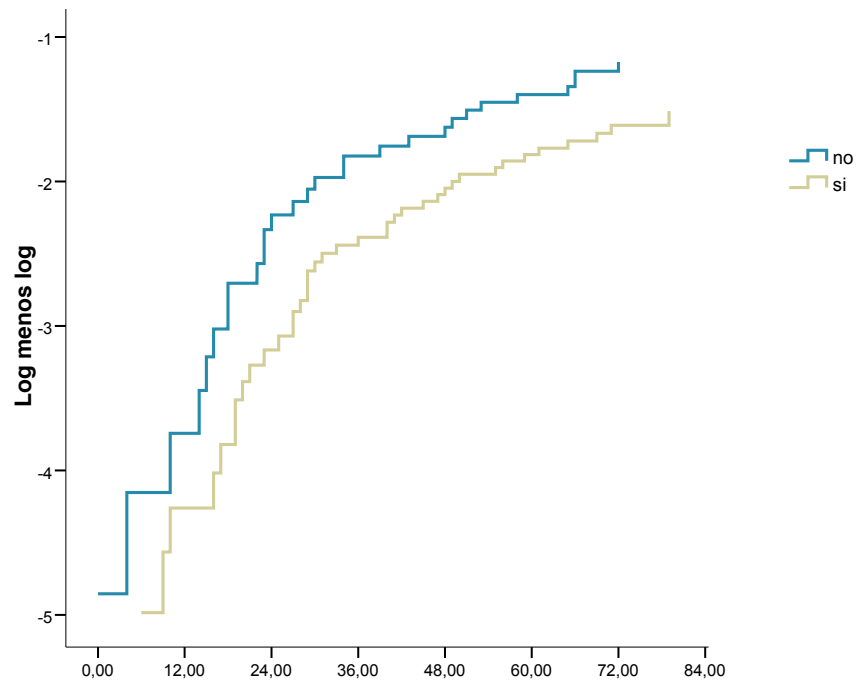
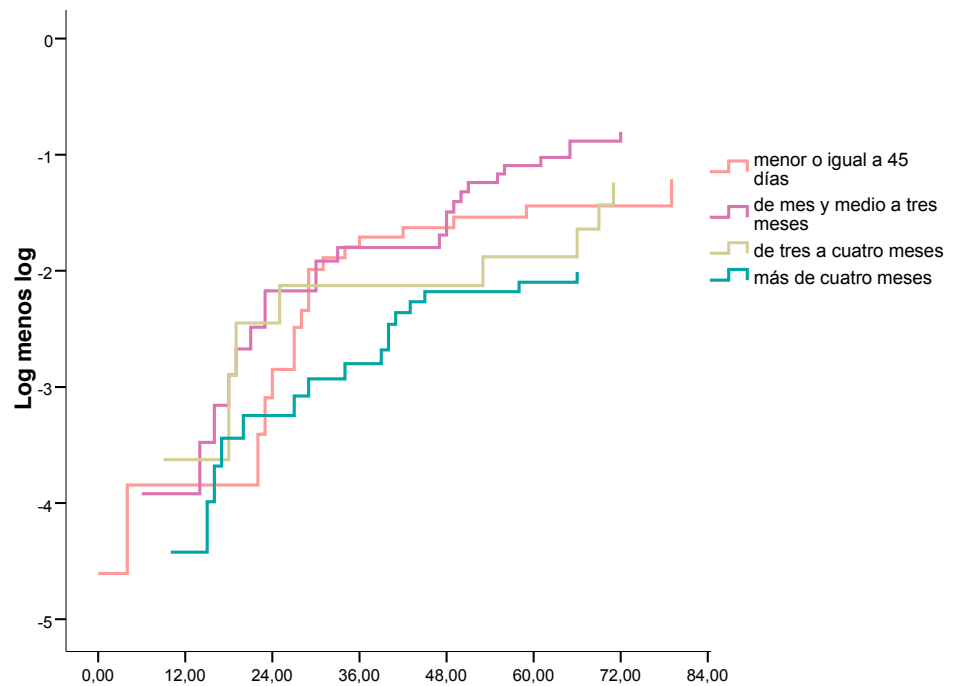


Grafico 124 Función LML estratificada por retraso total hasta el ingreso para el primer tratamiento.



6. 3. 1. 2. Supervivencia específica a los cinco años.

6. 3. 1. 2. 1. Las posibles ecuaciones.

6. 3. 1. 2. 2. Confusión e interacción.

6. 3. 1. 2. 3. Construcción e interpretación del modelo final.

6. 3. 1. 2. 4. Diagnóstico del modelo.

6. 3. 1. 2. 1. Las posibles ecuaciones.

La edad de la mujer en el momento del diagnóstico, el estadio o grado de extensión tumoral, el tipo de ingreso hospitalario y el retraso total hasta el ingreso, continuaron figurando como los factores de mayor efecto en la supervivencia específica a los cinco años (tabla 31).

En relación a la supervivencia absoluta, en la supervivencia por esta causa cobraron mayor importancia el primer síntoma con el que apareció la enfermedad, el lugar donde la mujer había realizado la primera consulta o su última mamografía, el tipo de primera visita al especialista, haber consultado los síntomas con alguien y el retraso del sistema (que figuró de una u otra forma en todos los modelos).

La clase social de la paciente, sin embargo, no figuró en ninguna de las posibles ecuaciones. Un solo modelo recogió el nivel de estudios de la mujer, al igual que ocurrió con las variables relacionadas con la autoexploración mamaria.

Tabla 31 Posibles modelos de regresión de Cox de supervivencia específica a los 5 años.

Modelo	Variables	Prob	x2 modelo	gl	Prob	-2LL(x)					
1	Edad	0,075	102,835	24	0,000	662,652					
	Estadio TNM	0,000									
	Lugar donde se realiza la primera consulta	0,020									
	Tipo de ingreso	0,018									
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,007									
	Sabe en qué consiste la autoexploración mamaria	0,067									
	Retraso del sistema (3 meses)	0,012									
	Retraso total (paciente y sistema)	0,001									
	2	Edad					0,020	139,427	46	0,000	626,060
Primer síntoma según médico		0,044									
Estadio TNM		0,000									
T multicéntrico		0,092									
Lugar donde se realiza la primera consulta		0,009									
Tipo de primera visita al especialista		0,056									
Tipo de ingreso		0,003									
Comenta los síntomas con alguien		0,033									
Lugar donde se realizó la última mamografía		0,026									
Exploraba sus mamas en los 2 años previos		0,081									
Frecuencia con la que se autoexploraba (/6 meses)		0,134									
Retraso del sistema (3 meses)		0,009									
Retraso total (paciente y sistema)		0,000									
3		Edad	0,007	137,952	46	0,000	627,535				
		Primer síntoma según médico	0,055								
	Estadio TNM	0,000									
	T multicéntrico	0,051									
	Lugar donde se realiza la primera consulta	0,032									
	Tipo de primera visita al especialista	0,056									
	Tipo de ingreso	0,008									
	Comenta los síntomas con alguien	0,023									
	Fue invitada a participar en el PDPCM	0,080									
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,039									
	Retraso del sistema (1 mes)	0,065									
	Retraso total (paciente y sistema)	0,015									

Tabla 31 Posibles modelos de regresión de Cox de supervivencia específica a los 5 años (cont).

Modelo	Variabes	Prob	x2 modelo	gl	Prob	-2LL(x)				
4	Nivel de estudios	0,059	67,848	8	0,000	698,523				
	Grado de extensión tumoral	0,000								
	Tipo de ingreso	0,011								
	Comenta los síntomas con alguien	0,191								
	Sabe en qué consiste la autoexploración mamaria	0,072								
	Retraso del sistema (1 mes)	0,008								
	5	Edad					0,020	124,143	41	0,000
Primer síntoma según médico	0,018									
Grado de extensión tumoral	0,000									
T multicéntrico	0,140									
Lugar donde se realiza la primera consulta	0,016									
Tipo de primera visita al especialista	0,073									
Tipo de ingreso	0,008									
Comenta los síntomas con alguien	0,015									
Lugar donde se realizó la última mamografía	0,022									
Retraso del sistema (3 meses)	0,026									
Retraso total (paciente y sistema)	0,002									
6	Edad	0,020	137,952	46	0,000	643,251				
Primer síntoma según médico	0,012									
Grado de extensión tumoral	0,000									
Lugar donde se realiza la primera consulta	0,019									
Tipo de primera visita al especialista	0,069									
Tipo de ingreso	0,023									
Comenta los síntomas con alguien	0,044									
Lugar donde se realizó la última mamografía	0,005									
Retraso del sistema (1 mes)	0,007									
Retraso total (paciente y sistema)	0,045									

6. 3. 1. 2. 2. Confusión e interacción.

De entre las posibles ecuaciones, los modelos 2 y 3 tuvieron valores muy similares de $-2LL(x)$. Sobre el modelo 2, se intentó forzar la eliminación de las variables no significativas a un nivel más estricto (0,05) buscando una ecuación más simple.

Sin embargo, se comprobó que las variables relacionadas con la conducta de autoexploración mamaria de la mujer debían permanecer en el modelo por ajustar con un descenso "PI" de los riesgos que la edad, el tipo de síntoma de presentación de la enfermedad y el tipo de ingreso hospitalario tenían sobre la supervivencia. La frecuencia de esta práctica ajustaba reduciendo también los riesgos de no comentar con alguien cercano la sintomatología y el de realizarse la última mamografía en un centro privado.

La característica de multicentricidad del tumor ajustaba los coeficientes del primer síntoma de la paciente según el médico.

No existieron interacciones estadísticamente significativas entre las variables del estudio.

6. 3. 1. 2. 3. Construcción e interpretación del modelo final.

El riesgo de morir por cáncer de mama a los cinco años del diagnóstico fue 2,50 veces mayor en las mujeres mayores de 65 años que en el resto de mujeres.

Como en la mortalidad absoluta, destacó que las peores supervivencias las presentarían las mujeres que acudieron con un bulto en la axila seguidas de aquéllas con ulceración o tensión mamaria, con un riesgo de muerte respecto a la mujer asintomática 173 y 46 veces mayor.

Cuando la reacción ante el descubrimiento del síntoma fue comentarlo con personas lejanas al núcleo familiar y de amistades, el riesgo de fallecer llegó a ser once veces superior a cuando se comentaba en un círculo más estrecho. Por el contrario, el incremento de riesgo que podía suponer no haberlo comentado con nadie no alcanzó la significación estadística.

En relación al cribado y conductas preventivas, las mujeres que se realizaron la última mamografía en una unidad móvil, aumentaron 6,68 veces el riesgo de no seguir vivas a los cinco años. De forma cercana a la significación, no realizar en los dos años previos la autoexploración aumentó 2,5 veces este riesgo (1/0,286).

En el uso del sistema sanitario, la mejor supervivencia se dio en las mujeres que acudieron a realizar su primera visita médica a las consultas externas del hospital (7,52 veces menos riesgo de muerte que en las que lo hicieron en un centro de salud, RR= 1/0,133). Haber ingresado vía urgencias aumentó el riesgo de no sobrevivir a los cinco años por cinco y contactar con el especialista por esta vía triplicaría el riesgo de haberlo hecho por la vía ordinaria.

El retraso del sistema mayor de un mes no se asoció con una peor supervivencia, pero sí el retraso superior a tres meses (punto de corte en

el criterio de definir la existencia de retraso sanitario), que aumentó 4 veces el riesgo de no sobrevivir de la mujer. Los retrasos totales que entrañaron mayores riesgos fueron los comprendidos entre mes y medio y 4 meses desde la aparición del síntoma al ingreso (RR superiores a ocho).

En la tabla 32 se muestra el modelo final multivariante de supervivencia específica a los cinco años del diagnóstico de cáncer de mama.

Tabla 32 Modelo de regresión multivariante de supervivencia específica a los cinco años.

Variables	Prob	Exp (B)	IC 95% de Exp(B)
Edad al diagnóstico	0,020		
<45 años	0,966	0,981	0,414 - 2,326
45-65 años		1	
>65 años	0,000	2,495	2,435 - 2,554
Primer síntoma (según médico)	0,044		
Retracción o cambios en piel	0,120	26,855	0,424 - 1699,917
Asimetría mamaria			
Bulto en la mama	0,422	2,646	0,246 - 28,511
Ulceración, tensión u otra	0,014	46,044	2,170 - 977,126
Bulto en la axila	0,002	173,370	6,227 - 4827,287
Mastodinia	0,990	0,000	---
Secreción por el pezón	0,187	10,675	0,316 - 360,336
No síntoma		1	
Estadio TNM	0,000		
Estadio 0	0,977	0,000	---
Estadio I	0,000	0,039	0,011 - 0,137
Estadio IIa	0,000	0,069	0,025 - 0,195
Estadio IIb	0,001	0,182	0,068 - 0,491
Estadio IIIa	0,014	0,224	0,068 - 0,741
Estadio IIIb	0,696	0,803	0,268 - 2,410
Estadio IV		1	
Tumor multicéntrico	0,092		
No		1	
Si	0,541	0,742	0,285 - 1,932
No consta	0,102	1,816	0,889 - 3,712
Comenta los síntomas con alguien	0,033		
Asintomática o lo comenta con alguien cercano		1	
No se lo dice a nadie	0,176	1,931	0,744 - 5,011
Se lo dice a otra persona	0,007	11,566	1,956 - 68,380
En los dos años previos exploraba sus mamas			
Sí	0,081	0,286	0,079 - 1,037
Con qué frecuencia las exploraba			
Menos de 1 vez /6 meses	0,134	2,947	0,795 - 10,931
Lugar donde se realiza la última mamografía	0,026		
Hospital/C.P. especialidades		1	
Centro privado	0,941	1,058	0,239 - 4,694
Unidad móvil	0,002	6,679	2,022 - 22,057
Otras	0,985	0,000	---
No procede	0,959	1,020	0,482 - 2,158
Centro de la primera consulta	0,009		
Centro de salud		1	
Consultorio, ambulatorio	0,026	0,380	0,162 - 0,890
Consulta privada	0,354	0,564	0,168 - 1,896
Consulta externa del hospital	0,001	0,133	0,039 - 0,457
Urgencia del hospital	0,035	0,248	0,068 - 0,905
Otro	0,734	0,783	0,191 - 3,212

Tabla 32 Modelo de regresión multivariante de supervivencia específica a los cinco años (cont).

Variables	Prob	Exp (B)	IC 95% de Exp(B)
Tipo de 1ª visita al especialista	0,056		
Vía urgencias	0,002	2,950	2,434 – 3,575
Vía ordinaria		1	
Otras vías	0,558	1,275	0,566 – 2,874
Tipo de ingreso hospitalario			
Urgente	0,003	5,381	1,923 – 15,060
Retraso total*	0,000		
Menor a 45 días		1	
De mes y medio a tres meses	0,000	8,164	2,749 – 26,991
De tres a cuatro meses	0,000	9,373	3,051 – 28,796
Más de cuatro meses	0,094	2,381	0,861 – 6,580
Existencia de retraso del sistema sanitario			
Si (mayor de tres meses)	0,009	4,090	1,377 – 12,141

*Retraso desde la aparición del primer síntoma al ingreso para el primer tratamiento

6. 3. 1. 2. 4. Diagnóstico del modelo.

La bondad de ajuste del modelo, medida como -2 veces el logaritmo de la verosimilitud fue de $-2LL(\text{modelo } 2) = 626,060$ frente al modelo que solo contenía los términos constantes B iguales a 0 de 765,487.

A continuación se muestran en los siguientes gráficos el ajuste del modelo de supervivencia de Cox con variables categóricas, donde se estratifica a los sujetos por las variables del modelo edad, tipo de primera visita al especialista, lugar de la última mamografía y existencia de retraso atribuible al sistema sanitario (retraso mayor a 3 meses), ajustando por el resto de covariables y enfrentándolas al logaritmo de -logaritmo de la función de supervivencia (función LML en media de covariables). Puede comprobarse que esta relación es multiplicativa y de riesgos proporcionales en todos los casos. El resto de gráficos se ofrecen en el anexo Vb.

Grafico 125 Función LML estratificada por edad al diagnóstico.

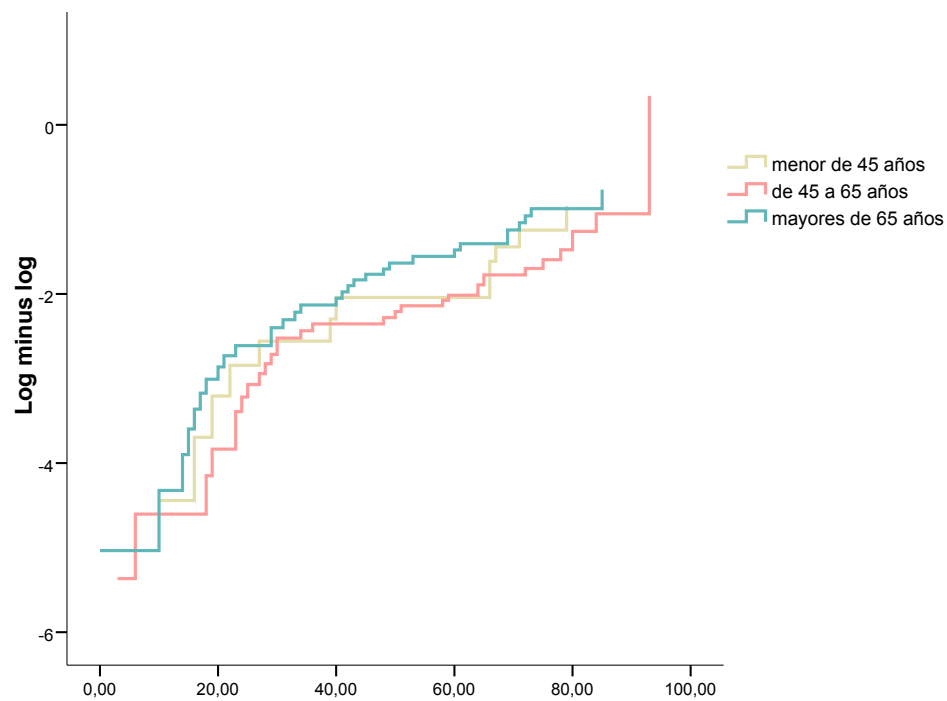


Grafico 126 Función LML estratificada por tipo de primera visita al médico especialista.

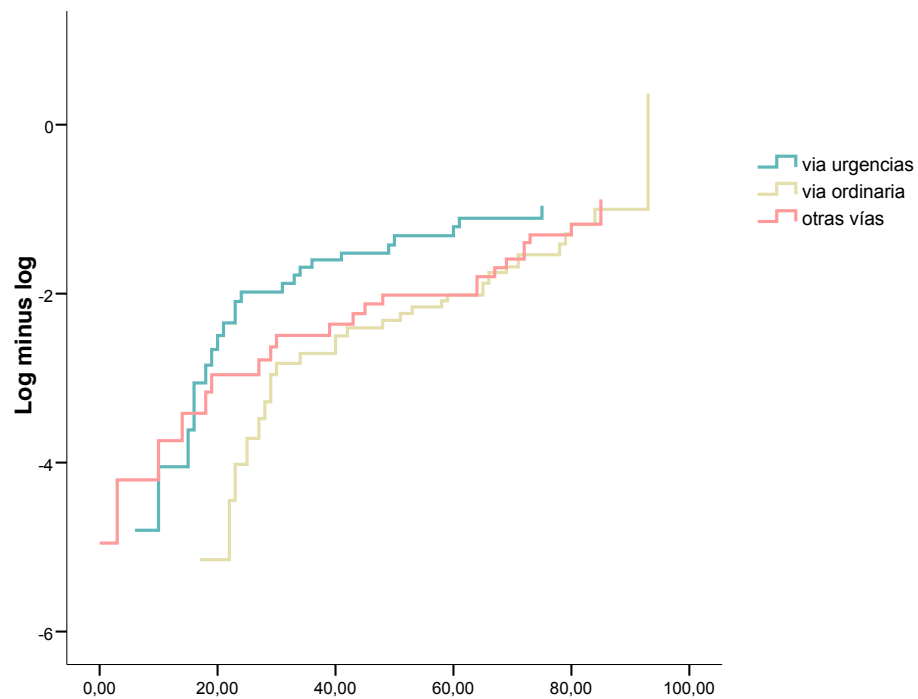


Grafico 127 Función LML estratificada por lugar donde se realizó la última mamografía.

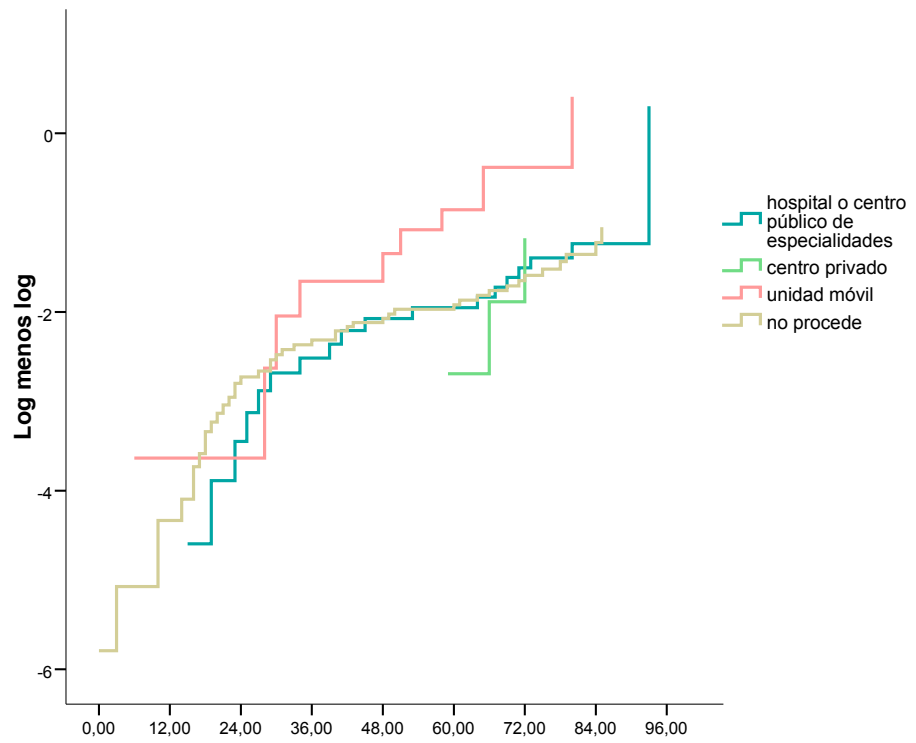
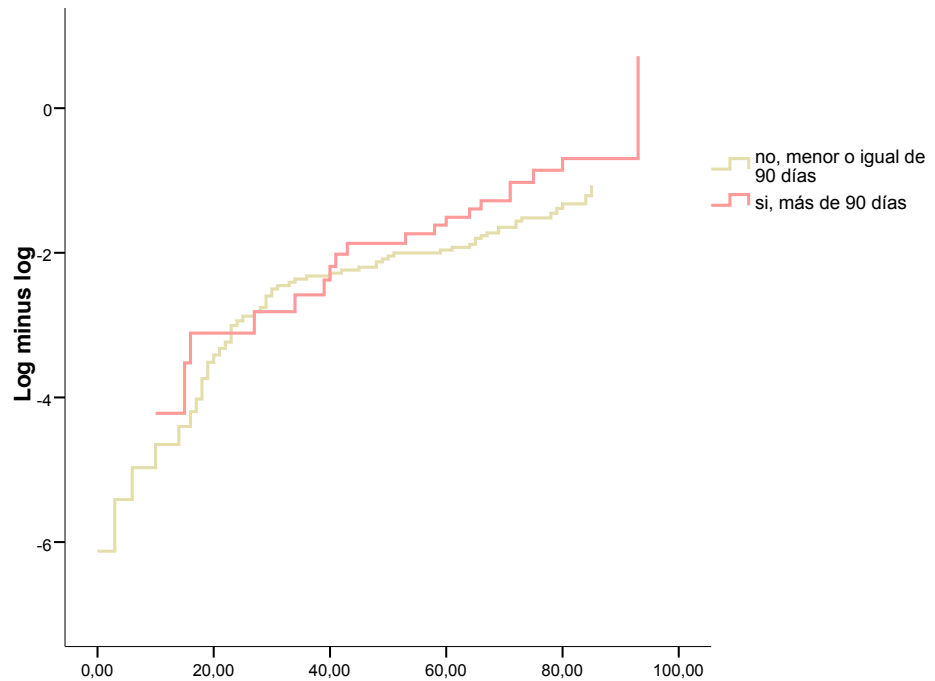


Grafico 128 Función LML estratificada por la existencia de retraso debido al sistema.



6. 3. 2. SUPERVIVENCIA A LOS DIEZ AÑOS.

6. 3. 2. 1. Supervivencia absoluta a los diez años.

6. 3. 2. 1. 1. Las posibles ecuaciones.

6. 3. 2. 1. 2. Confusión e interacción.

6. 3. 2. 1. 3. Construcción e interpretación del modelo final.

6. 3. 2. 1. 4. Diagnóstico del modelo.

6. 3. 2. 2. Supervivencia específica a los diez años.

6. 3. 2. 1. Supervivencia absoluta a los diez años.

6. 3. 2. 1. 1. *Las posibles ecuaciones.*

Como sucedió en el seguimiento a los cinco años, la edad de la mujer en el momento del diagnóstico, la clase social, el estadio o grado de extensión de la enfermedad cuando fue detectada, el tipo de ingreso hospitalario, haber sido invitada a los PDPCM y el retraso total hasta el ingreso (de la paciente y sanitario), permanecieron como factores de gran implicación en la supervivencia a los diez años.

El retraso del sistema sanitario, principalmente mayor o menor de un mes fue también un factor importante.

Sin embargo, variables que figuraron en casi todos los posibles modelos a los cinco años, como comentar el síntoma con alguien y el lugar donde la mujer realizó la primera consulta médica o su última mamografía, tuvieron menor representación en los modelos para seguir viva a los diez años tras el diagnóstico. La multicentricidad del tumor sólo quedó recogida en uno de las posibles ecuaciones.

Un único modelo, el de mejor bondad de ajuste, recogió la conducta de realizar la autoexploración mamaria en los dos años previos e incluso la frecuencia con la que ésta se realizaba (tabla 33).

Tabla 33 Posibles modelos de regresión de Cox de supervivencia absoluta a los 10 años.

Modelo	Variabes	Prob	x2 modelo	gl	Prob	-2LL(x)					
1	Edad	0,001	80,554	14	0,000	883,639					
	Estadio TNM	0,000									
	Tipo de ingreso	0,019									
	Comenta los síntomas con alguien	0,083									
	Retraso total (paciente y sistema)	0,002									
2	Edad	0,000	96,138	21	0,000	868,055					
	Estadio TNM	0,000									
	T multicéntrico	0,104									
	Clase social	0,057									
	Tipo de ingreso	0,014									
	Comenta los síntomas con alguien	0,053									
	Fue invitada a participar en el PDPCM	0,019									
	Retraso del sistema (3 meses)	0,091									
	Retraso total (paciente y sistema)	0,001									
3	Edad	0,000	108,828	29	0,000	855,365					
	Clase social	0,097									
	Estadio TNM	0,000									
	Médico consultado en la primera consulta	0,040									
	Tipo de ingreso	0,009									
	Fue invitada a participar en el PDPCM	0,009									
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,076									
	Exploraba sus mamas en los 2 años previos	0,049									
	Frecuencia con la que se autoexploraba (/6 meses)	0,037									
	Retraso del sistema (1 mes)	0,053									
	Retraso total (paciente y sistema)	0,002									
	4	Edad					0,001	78,459	13	0,000	886,590
		Nivel de estudios					0,028				
Grado de extensión tumoral		0,000									
Tipo de ingreso		0,111									
Comenta los síntomas con alguien		0,062									
Retraso del sistema (1 mes)		0,036									
Retraso total (paciente y sistema)		0,009									

Tabla 33 Posibles modelos de regresión de Cox de supervivencia absoluta a los 10 años (cont).

Modelo	Variabes	Prob	x2 modelo	gl	Prob	-2LL(x)
5			96,312	24	0,000	868,736
	Edad	0,000				
	Clase social	0,084				
	Grado de extensión tumoral	0,000				
	Médico consultado en la primera consulta	0,064				
	Tipo de ingreso	0,018				
	Quien toma la decisión de consultar un médico	0,061				
	Fue invitada a participar en el PDPCM	0,041				
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,027				
Retraso total (paciente y sistema)	0,003					
6			101,368	25	0,000	863,680
	Edad	0,000				
	Clase social	0,088				
	Grado de extensión tumoral	0,000				
	Médico consultado en la primera consulta	0,033				
	Tipo de ingreso	0,028				
	Quien toma la decisión de consultar un médico	0,092				
	Fue invitada a participar en el PDPCM	0,026				
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,039				
	Retraso del sistema (1 mes)	0,025				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,010				

6. 3. 2. 1. 2. Confusión e interacción.

El modelo 3 fue el modelo final elegido, por ser el que presentaba un valor $-2LL(x)$ más bajo y el que mejor recogía las variables clínicamente importantes a estudiar: sociodemográficas, conductas en salud y estadio del cáncer de mama.

La variable clase social, quedó en el modelo por los criterios PIN y POUT utilizados. Al forzar su eliminación, se confirmó que además producía un efecto confusor sobre el coeficiente de comentar la presencia de síntomas con alguien no cercano al entorno de la paciente. Cuando la clase social ajustaba el modelo, el riesgo de muerte a los diez años por tomar esta actitud frente a la de comentarla con el entorno familiar o de amigos (o no tener ni siquiera síntomas) disminuía de multiplicarse por 9,3 veces a multiplicarse por 6,6 veces. También ajustaba la conducta preventiva de haber realizado la autoexploración en los dos años previos y la frecuencia con la que se practicaba.

Comentar los síntomas con alguien, confundía y producía igualmente cambios prácticamente importantes en la frecuencia con la que se realizaba la autoexploración. Su presencia en el modelo ajustaba que el riesgo de muerte 3,36 veces superior en las mujeres que la realizaban menos de una vez cada seis meses disminuyera, de forma controlada a 2,6 veces superior.

El lugar donde se había realizado la última mamografía también ejercía efecto confusor sobre las variable estadio tumoral, tipo de médico consultado y haber sido invitada al programa.

No existieron interacciones estadísticamente significativas entre las variables del estudio.

6. 3. 2. 1. 3. Construcción e interpretación del modelo final.

Aunque la mayor mortalidad siguió presentándose en las mujeres que sobrepasaban los 65 años, a los diez años del diagnóstico, las mujeres menores de 45 años tuvieron un riesgo de fallecer 3,97 veces superior a las de mediana edad. El mayor riesgo también se presentó en las mujeres que pertenecían a una clase social baja o "V" (RR = 1,91) frente a la clase alta, aunque esta asociación quedó sólo en la cercanía de la significación estadística. En cuanto al estadio de presentación de la enfermedad, diagnosticarse con un estadio IV llegó a asociarse con un riesgo de muerte 28 veces superior al de hacerlo con un estadio I (1/0,035).

En relación a la autoexploración mamaria, no haberla realizado en los dos años previos redujo 2,51 veces las probabilidades de supervivencia (1/0,398). Hacerla menos de una vez cada seis meses la redujo 2,63 veces frente a realizarla con una frecuencia superior (1/0,252).

Las mujeres que no fueron invitadas a participar en los PDPCM, estando indicado, tuvieron el mayor riesgo de muerte (4,15 veces mayor que aquéllas no contempladas en el programa). Haberse realizado la última mamografía precisamente en una unidad móvil aumentó este riesgo 3,25 veces en relación a las mujeres en quienes esta prueba se había realizado en el hospital o centro de especialidades público, de una forma cercana a la significación.

En las variables relacionadas con el sistema sanitario, acudir a un médico general del sistema público se asoció con la mayor probabilidad de fallecer. Ingresar para el tratamiento vía urgencias aumentó este riesgo 3,63 veces en relación al ingreso programado. Referente a la reacción que la mujer experimentara ante la aparición del primer síntoma, comentarlo con personas lejanas al círculo familiar o de amigos, estuvo próximo a la significación con un riesgo 6,64 veces mayor de morir frente al estado asintomático o comentarlo a familia y amigos.

Que el sistema se hubiese retrasado más de un mes en ingresar a la paciente desde que ocurriese el primer contacto sanitario, se asoció paradójicamente a una mejor supervivencia; mientras que la suma del retraso total comprendido desde la aparición del síntoma al ingreso se encontraba entre 3 y 4 meses se asoció con un riesgo casi tres veces mayor de muerte que el vinculado a un retraso menor de mes y medio.

En la tabla 34 se muestra el modelo final multivariante de supervivencia absoluta a los diez años del diagnóstico de cáncer de mama.

Tabla 34 Modelo de regresión multivariante de supervivencia absoluta a los diez años.

Variables	Prob	Exp (B)	IC 95% de Exp(B)
Edad al diagnóstico	0,000		
<45 años	0,009	3,968	1,408 – 11,236
45-65 años		1	
>65 años	0,040	6,897	5,242 – 9,124
Clase social	0,097		
I,II,III,VI		1	
IVa, IV b	0,093	1,644	0,921 – 2,934
V	0,044	1,919	1,017 – 3,621
Estadio TNM	0,000		
Estadio 0	0,020	0,074	0,008 – 0,666
Estadio I	0,000	0,035	0,012 – 0,103
Estadio IIa	0,000	0,074	0,029 – 0,187
Estadio IIb	0,000	0,140	0,058 – 0,336
Estadio IIIa	0,000	0,133	0,044 – 0,403
Estadio IIIb	0,008	0,267	0,101 – 0,707
Estadio IV		1	
Comenta los síntomas con alguien	0,090		
Asintomática o lo comenta con alguien cercano		1	
No se lo dice a nadie	0,629	0,838	0,410 – 1,713
Se lo dice a otra persona	0,038	6,645	1,110 – 39,795
En los dos años previos exploraba sus mamas			
Sí	0,049	0,398	0,128 – 1,239
Con qué frecuencia las exploraba			
Menos de 1 vez / 6 meses	0,037	2,635	0,814 – 8,524
Lugar donde se realiza la última mamografía	0,076		
Hospital/C.P. especialidades		1	
Centro privado	0,761	0,812	0,212 – 3,105
Unidad móvil	0,010	3,256	1,321 – 8,025
Otras	0,964	0,000	0,000 – 5,1e ¹⁹⁶
No procede	0,936	0,974	0,516 -1,841
Ha sido invitada para participar en el programa de cribado	0,009		
Si	0,079	2,242	0,912 – 5,525
No	0,000	4,155	3,896 – 4,436
No procede		1	
Médico consultado en la primera consulta	0,040		
Médico general de la SS		1	
Médico general privado	0,100	0,264	0,054 – 1,292
Médico especialista de la SS	0,219	0,699	0,395 – 1,237
Médico especialista privado	0,635	0,827	0,376 – 1,816
Otro médico	0,022	0,118	0,019 – 0,734
Tipo de ingreso hospitalario			
Urgente	0,009	3,631	1,477 – 8,926

Tabla 34 Modelo de regresión multivariante de supervivencia absoluta a los diez años (cont).

Variables	Prob	Exp (B)	IC 95% de Exp(B)
Retraso del sistema sanitario			
Mayor de un mes	0,053	0,554	0,307 – 0,999
Retraso total*	0,002		
Menor a mes y medio		1	
De mes y medio a tres meses	0,151	1,700	0,824 – 3,509
De tres a cuatro meses	0,000	2,998	1,682 – 5,346
Más de cuatro meses	0,246	1,663	0,704 – 3,927

*Retraso desde la aparición del primer síntoma al ingreso para el primer tratamiento.

6. 3. 2. 1. 4. Diagnóstico del modelo.

La verosimilitud del modelo con las variables pronósticas finales, expresada en forma de -2 veces el logaritmo de la verosimilitud como valor descriptivo de la bondad de ajuste del modelo, fue de -2LL (modelo 3) = 855,365 frente al modelo que solo contenía los términos constantes B iguales a 0 de 964,193.

A continuación se muestran en los siguientes gráficos el ajuste del modelo de supervivencia de regresión de Cox con variables categóricas, donde se estratifica a los sujetos por las variables del modelo clase social, estadio TNM, haber realizado la autoexploración en los últimos dos años y retraso total, ajustando por el resto de covariables y enfrentándola al logaritmo de -logaritmo de la función de supervivencia (función LML en media de covariables). Puede comprobarse que esta relación es multiplicativa en todos los casos. El resto de gráficos se ofrecen en el anexo Vc.

Grafico 129 Función LML estratificada por clase social.

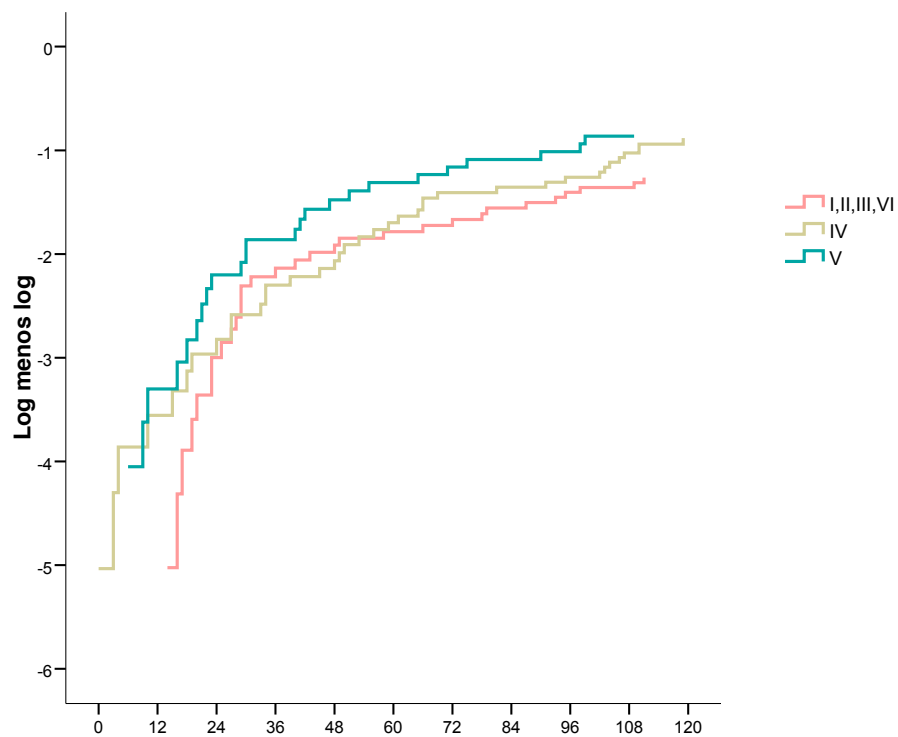


Grafico 130 Función LML estratificada por estadio TNM.

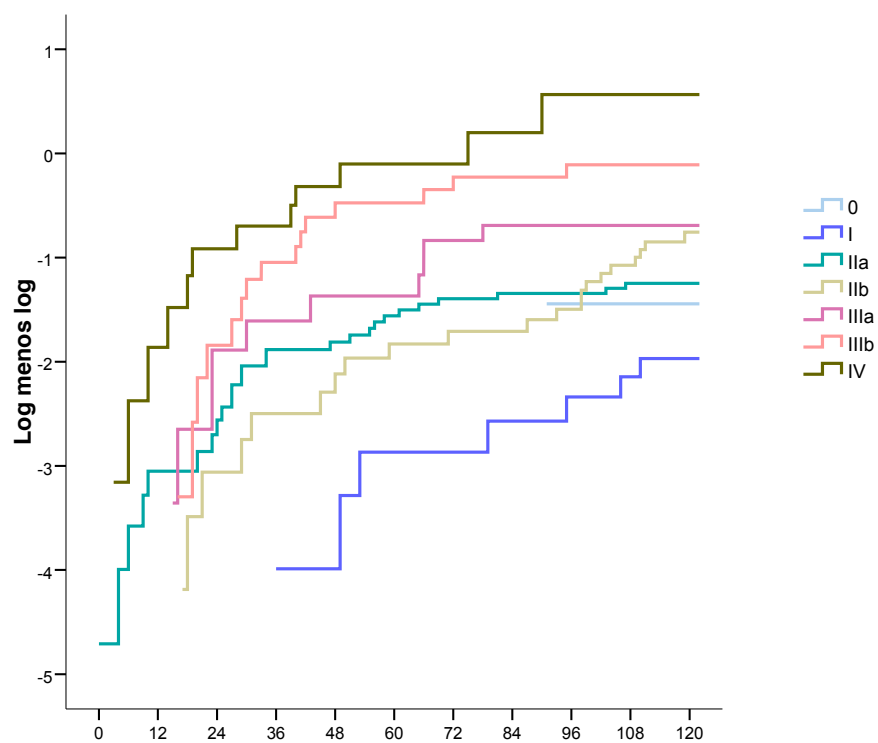


Grafico 131 Función LML estratificada por exploración de mamas en los 2 años previos.

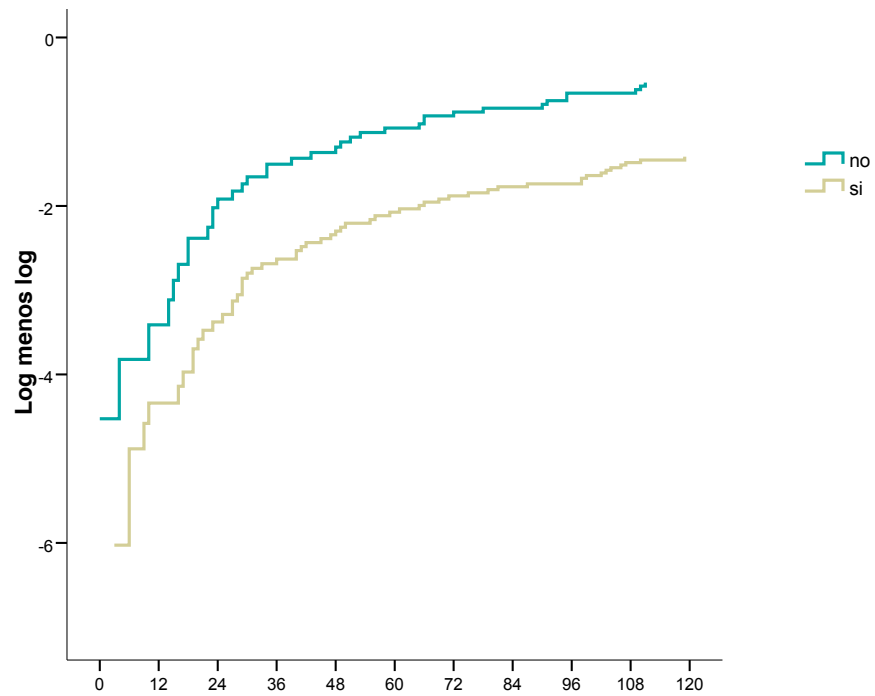
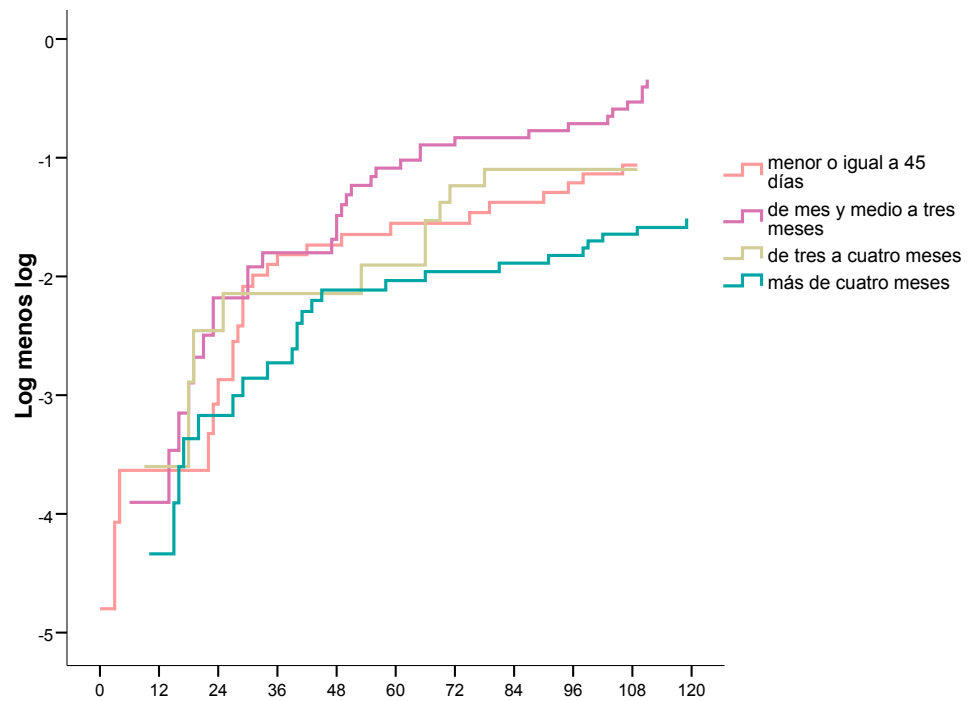


Grafico 132 Función LML estratificada por retraso total hasta el ingreso para el primer tratamiento.



6. 3. 2. 2. Supervivencia específica a los diez años.

6. 3. 2. 2. 1. Las posibles ecuaciones.

6. 3. 2. 2. 2. Confusión e interacción.

6. 3. 2. 2. 3. Construcción e interpretación del modelo final.

6. 3. 2. 2. 4. Diagnóstico del modelo.

6. 3. 2. 2. 1. Las posibles ecuaciones.

En la mortalidad específica por cáncer de mama a los diez años fueron el estadio o grado de extensión de la enfermedad, el tipo de ingreso hospitalario, el retraso del sistema mayor o menor de un mes y el retraso total desde el primer síntoma al ingreso hospitalario, las variables que tuvieron mayor impacto en la supervivencia (tabla 35).

Continuó siendo importante el hecho de comentar el hallazgo de la sintomatología con alguien y los factores relacionados con la atención sanitaria. El síntoma de presentación de la enfermedad volvió a aparecer en el modelo como había sucedido en la supervivencia a cinco años.

Llamativamente, la edad quedó excluida de la mitad de los modelos. Sólo el modelo de mayor bondad de ajuste recogió la conducta preventiva de la autoexploración mamaria.

Ninguno de ellos incluyó la clase social o la multicentricidad del tumor.

Tabla 35 Posibles modelos de regresión de Cox de supervivencia específica a los 10 años.

Modelo	Variables	Prob	x2 modelo	gl	Prob	-2LL(x)
1	Estadio TNM	0,000	75,441	13	0,000	718,082
	Tipo de ingreso	0,004				
	Sabe en qué consiste la autoexploración	0,089				
	Retraso del sistema (1 mes)	0,067				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,057				
2	Edad	0,020	132,361	43	0,000	661,162
	Primer síntoma según médico	0,028				
	Estadio TNM	0,000				
	Lugar donde se realiza la primera consulta	0,023				
	Tipo de primera visita al especialista	0,043				
	Tipo de ingreso	0,015				
	Comenta los síntomas con alguien	0,036				
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,007				
	Exploraba sus mamas en los 2 años previos	0,096				
	Retraso del sistema (1 mes)	0,016				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,009				
3	Grado de extensión tumoral	0,000	56,634	5	0,000	738,189
	Tipo de ingreso	0,009				
	Comenta los síntomas con alguien	0,152				
	Retraso del sistema (1 mes)	0,014				
4	Edad	0,009	124,120	39	0,000	673,536
	Primer síntoma según médico	0,011				
	Grado de extensión tumoral	0,000				
	Lugar donde se realiza la primera consulta	0,019				
	Tipo de primera visita al especialista	0,096				
	Tipo de ingreso	0,048				
	Comenta los síntomas con alguien	0,039				
	Lugar donde se realizó la última mamografía	0,006				
	Retraso del sistema (1 mes)	0,003				
	Retraso total (paciente y sistema)	0,057				

6. 3. 2. 2. 2. Confusión e interacción.

De entre las posibles ecuaciones, el modelo 2 fue el que presentó un valor $-2LL(x)$ más bajo, siendo además desde el punto de vista clínico, el único que incluía la autoexploración mamaria.

La variable clase social no apareció en este modelo. La autoexploración mamaria, además de mostrar una tendencia a la significación, ajustaba el modelo por su efecto confusor sobre la mayoría de las variables que lo componían: edad, primer síntoma según el médico, estadio TNM, comentar el síntoma con alguien, tipo de ingreso, centro donde se realizaba la primera consulta, tipo de primera visita al especialista, lugar de la última mamografía y retraso de la paciente.

No existieron interacciones estadísticamente significativas entre las variables del estudio.

6. 3. 2. 2. 3. Construcción e interpretación del modelo final.

Al analizar sólo el cáncer de mama como causa de muerte, la supervivencia de las mujeres menores de 45 años se aproximó a la de las pacientes de mediana edad, con un riesgo sólo 1,15 veces superior a éstas. Las mujeres de mayor edad continuaron siendo el grupo de mayor riesgo, duplicando al final del seguimiento, la probabilidad de morir de las mujeres de mediana edad.

Considerando el primer síntoma de presentación de la enfermedad desde el criterio objetivo del médico, las peores supervivencias las

presentaron las mujeres que acudieron con un bulto en la axila , con ulceración/tensión mamaria o con secreción a través del pezón, multiplicando el riesgo de muerte de la mujer asintomática por 172 , 58 y 34 veces respectivamente.

El riesgo de no seguir viva a los diez años se multiplicó por 15 en las mujeres que sólo comentaron la aparición del primer síntoma con personas no cercanas al núcleo familiar y de amigos. No comentarlo en absoluto con nadie, en cambio, mostró la mejor supervivencia.

Aunque no fue significativa con criterios estadísticos estrictos, las mujeres que realizaban la autoexploración en los dos años previos al diagnóstico tuvieron un 63% menos de probabilidades de morir por esta causa al cabo de los diez años (1/0,611).

En relación al lugar donde la mujer se había realizado la última mamografía, la peor supervivencia la presentaron las mujeres que acudieron a las unidades móviles de detección precoz del cáncer de mama, siendo 6 veces peor que la de la mujer que acudió al hospital o a un centro público de especialidades.

Entre los factores relacionados con el uso del sistema sanitario, la peor supervivencia ocurrió en las mujeres que acudieron como lugar de primera consulta médica, a un centro de salud frente al resto de posibles opciones. Seguir la vía de urgencias tanto para acudir al especialista como para ingresar en el hospital multiplicó por más de tres veces el riesgo de muerte del procedimiento ordinario.

El retraso del sistema o tiempo transcurrido hasta el primer tratamiento definitivo, se comportó de forma idéntica a como había ocurrido en la supervivencia absoluta: paradójicamente la supervivencia fue mejor en las mujeres en las que el sistema se había retrasado más de un mes.

Los retrasos totales comprendidos entre 3 y 4 meses desde la aparición del síntoma al ingreso se asociaron con un riesgo más de tres veces mayor de muerte comparado con un retraso menor de mes y medio.

En la tabla 36 se muestra el modelo final multivariante de supervivencia específica a los diez años del diagnóstico de cáncer de mama.

Tabla 36 Modelo de regresión multivariante de supervivencia específica a los diez años.

Variables	Prob	Exp (B)	IC 95% de Exp(B)
Edad al diagnóstico	0,020		
<45 años	0,744	1,155	0,487 – 2,732
45-65 años		1	
>65 años	0,000	2,465	2,437 – 2,492
Primer síntoma (según médico)	0,028		
Retracción o cambios en piel	0,166	16,256	0,313 – 843,831
Asimetría mamaria			
Bulto en la mama	0,126	5,850	0,609 – 56,183
Ulceración, tensión u otra	0,008	58,746	2,885 – 1196,220
Bulto en la axila	0,001	172,054	7,360 – 4022,356
Mastodinia	0,989	0,000	---
Secreción por el pezón	0,048	34,268	1,033 – 1137,004
No síntoma		1	
Estadio TNM	0,000		
Estadio 0	0,973	0,000	---
Estadio I	0,000	0,026	0,007 – 0,093
Estadio IIa	0,000	0,051	0,018 – 0,142
Estadio IIb	0,000	0,155	0,059 – 0,407
Estadio IIIa	0,004	0,173	0,053 – 0,568
Estadio IIIb	0,451	0,451	0,153 – 1,329
Estadio IV		1	
Comenta los síntomas con alguien	0,036		
Asintomática o lo comenta con alguien cercano		1	
No se lo dice a nadie	0,806	0,893	0,363 – 2,199
Se lo dice a otra persona	0,001	15,630	2,981 – 81,960
En los dos años previos exploraba sus mamas			
Sí	0,096	0,611	0,342 – 1,090
Lugar donde se realiza la última mamografía	0,007		
Hospital/C.P. especialidades		1	
Centro privado	0,898	0,912	0,224 – 3,721
Unidad móvil	0,001	6,667	2,105 – 21,115
Otras	0,984	0,000	---
No procede	0,339	0,705	0,345 – 1,443
Centro de la primera consulta	0,023		
Centro de salud		1	
Consultorio, ambulatorio	0,059	0,450	0,197 – 1,029
Consulta privada	0,093	0,352	0,104 – 1,191
Consulta externa del hospital	0,002	0,149	0,044 – 0,497
Urgencia del hospital	0,054	0,302	0,090 – 1,021
Otro	0,769	0,813	0,204 – 3,233
Tipo de 1ª visita al especialista	0,043		
Vía urgencias	0,002	3,079	2,577 – 3,678
Vía ordinaria		1	
Otras vías	0,443	1,359	0,621 – 2,976
Tipo de ingreso hospitalario			
Urgente	0,015	3,626	1,355 – 9,701

Tabla 36 Modelo de regresión multivariante de supervivencia específica a los diez años (cont).

Variabes	Prob	Exp (B)	IC 95% de Exp(B)
Retraso del sistema			
Mayor de un mes	0,016	0,405	0,197 – 0,831
Retraso total*	0,009		
Menor a 45 días		1	
De mes y medio a tres meses	0,194	1,746	0,753 – 4,408
De tres a cuatro meses	0,001	3,539	1,677 – 7,470
Más de cuatro meses	0,152	2,100	0,761 – 5,797

*Retraso desde la aparición del primer síntoma al ingreso para el primer tratamiento

6. 3. 2. 2. 4. *Diagnóstico del modelo.*

La verosimilitud del modelo con las variables pronósticas finales fue de $-2LL$ (modelo 2) = 661,162 frente al modelo que sólo contenía los términos constantes B iguales a 0 de 793,523.

A continuación se muestran en los siguientes gráficos el ajuste del modelo de supervivencia de Cox con variables categóricas, donde se estratifica a los sujetos por las variables del modelo edad, centro donde realiza la primera consulta, haber realizado la autoexploración en los últimos dos años y retraso total, ajustando por el resto de covariables y enfrentándola al logaritmo de $-\logaritmo$ de la función de supervivencia (función LML en media de covariables). El resto de gráficos se ofrecen en el anexo Vd.

Grafico 133 Función LML estratificada por edad al diagnóstico.

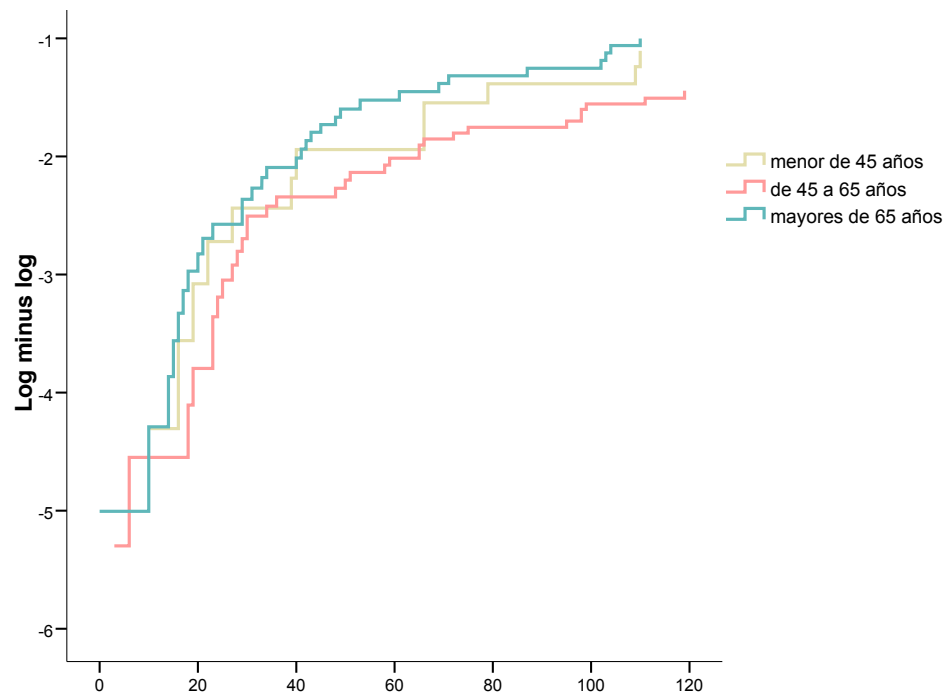


Grafico 134 Función LML estratificada por centro donde la mujer realiza la primera consulta médica.

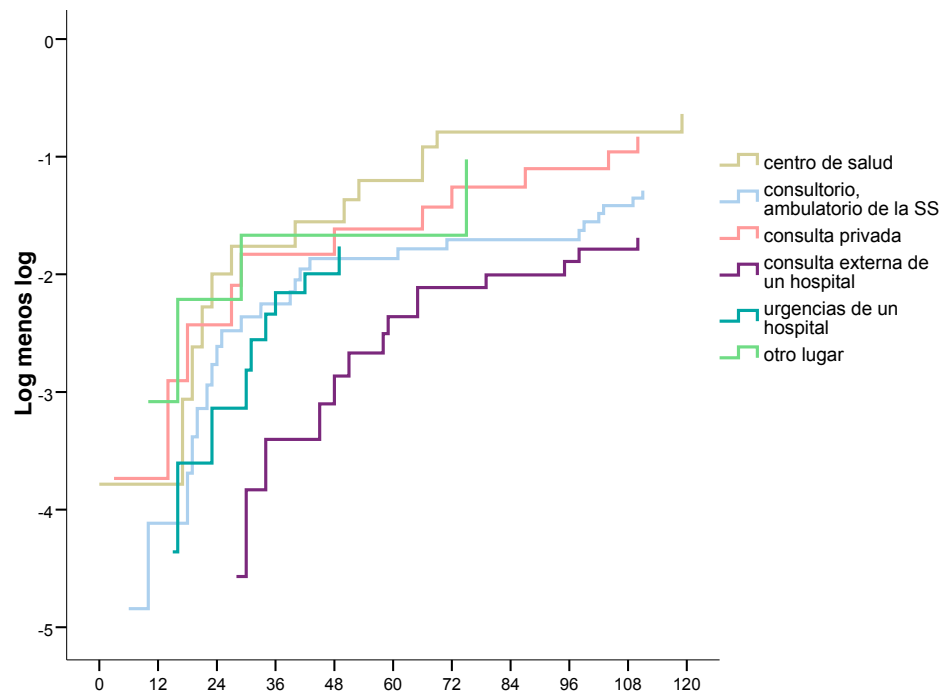


Grafico 135 Función LML estratificada por exploración de mamas en los 2 años previos.

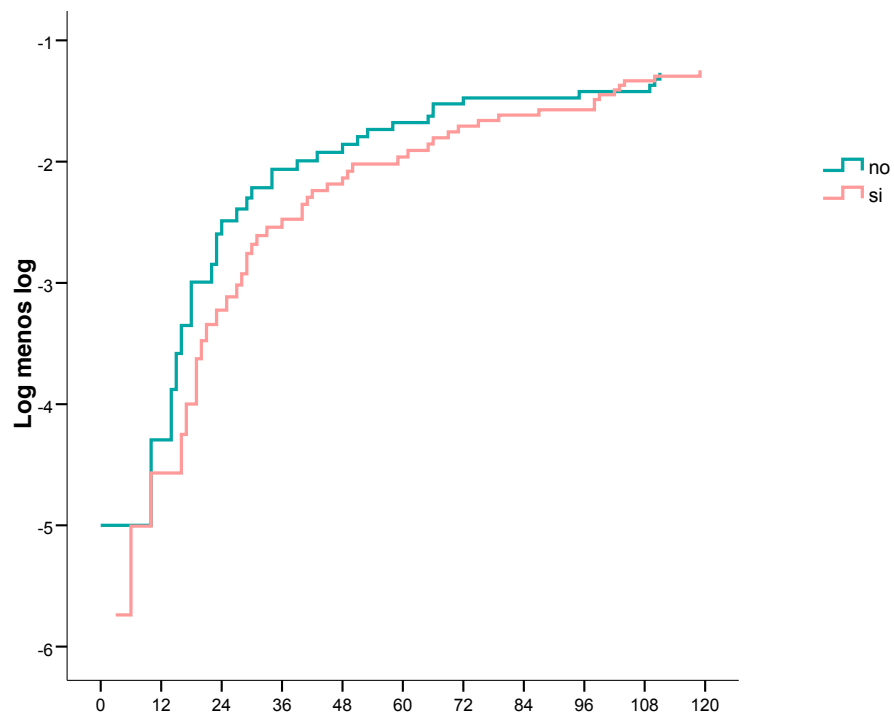
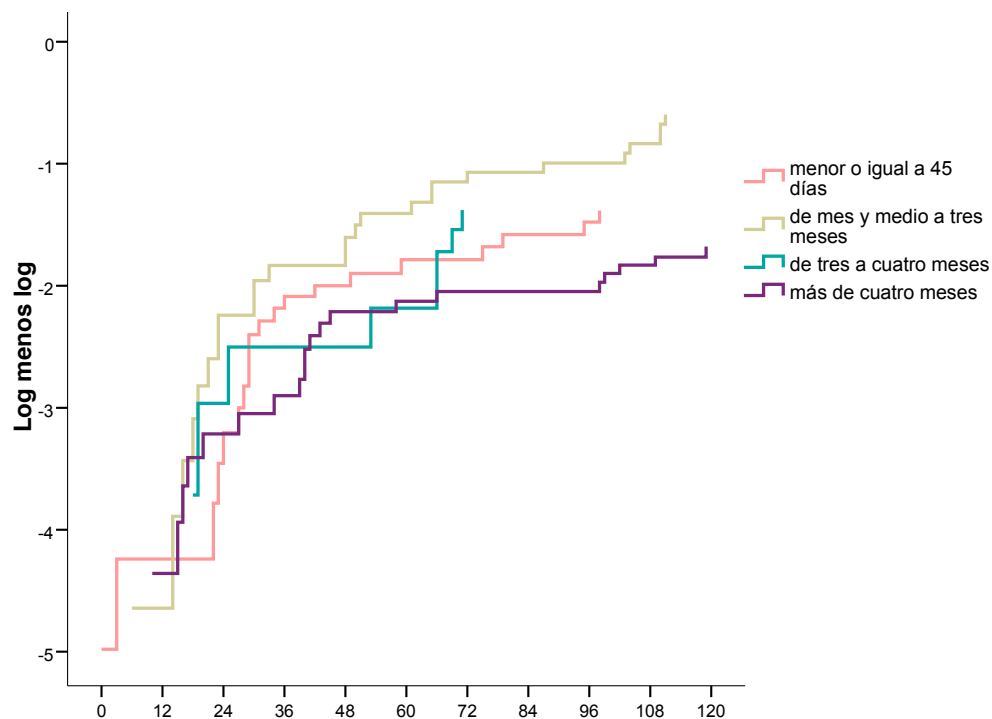


Grafico 136 Función LML estratificada por retraso total hasta el ingreso para el primer tratamiento.



Capítulo 7

Discusión

7. DISCUSIÓN.

7. 1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

7. 1. Discusión de resultados.

7. 1. 1. Supervivencia del cáncer de mama.

7. 1. 2. Características sociodemográficas.

7. 1. 3. Características clínicas.

7. 1. 4. Características patológicas.

7. 1. 5. Conductas en salud.

7. 1. 6. Factores relacionados con el uso del sistema sanitario.

7. 1. 7. Retraso diagnóstico- terapéutico en el cáncer de mama.

7. 2. Limitaciones y otros aspectos metodológicos.

7. 3. Recomendaciones de salud pública.

7. 1. 1. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA.

En el cáncer, una superviviente es comúnmente una mujer que sigue viva a los cinco años de su diagnóstico. En el cáncer de mama, sin embargo, las probabilidades de que esta mujer siga viva a los cinco e incluso a los diez años tras este descubrimiento están muy por encima de lo que ocurre para el resto de cáncer.

En nuestro estudio, las mujeres que fueron diagnosticadas por primera vez de este tumor durante los años 1997-2000, tuvieron una probabilidad de seguir con vida transcurridos los primeros cinco años del diagnóstico del 77,8%, lo que es comparable con la media de supervivencia observada de la mujer europea²⁷. Qué proporción de esta mortalidad pudo deberse a la causa específica de su cáncer de mama, tal y como ocurre en la bibliografía, no resulta fácil de determinar.

Algunos sistemas de vigilancia optan por el cálculo de la supervivencia relativa, dividiendo la mortalidad observada entre la esperada para la población general. En nuestro caso, como en otras publicaciones^{76,103,226,227}, la aproximación a esta mortalidad específica o que podría deberse exclusivamente al cáncer de mama, fue realizada a través del análisis de la causa de la muerte. Con esta aproximación, se elevó la probabilidad de que la mujer no muriese por causa de este diagnóstico al 81,9% a los cinco años. Estos valores concuerdan e

incluso superan a los europeos estimados a través de la supervivencia relativa, aunque permanecen más bajos que los publicados para la mujer americana^{27,79}. A los diez años, sin embargo, y aunque dentro de los valores descritos en la literatura⁸², la supervivencia específica de las mujeres de nuestro estudio se situaría en el límite inferior de lo descrito para la mujer europea^{103,228}.

Como se deriva de ello, que la causa de la muerte no se codificara como debida al propio cáncer de mama, ocurrió también dentro de lo esperado, en casi un 20% de los fallecimientos al cabo de los diez años. Y, aunque no incluido en el análisis y dado que la comorbilidad de la paciente podría justificar parte de esa mortalidad, pues se ha demostrado como un factor importante de impacto en la supervivencia de estas mujeres a corto y a largo plazo^{82,146}, se comprobó que las prevalencias de las patologías concomitantes que la paciente tenía en el momento de la muerte fueron similares a las descritas por otros autores; aun cuando éstas fueron referidas al momento del diagnóstico. Esta comorbilidad comprendió más frecuentemente eventos o patología cardiovascular, cáncer previo y diabetes mellitus.

Por otro lado, la tabla de vida detalló el riesgo que la paciente iría teniendo de morir a medida que se alejaba temporalmente del momento de su diagnóstico. Durante los primeros cinco años, el mayor riesgo de muerte ocurrió principalmente durante el segundo año y a partir del quinto año, el riesgo condicional de morir habiendo sobrevivido al año anterior, disminuiría cada año durante los cinco años siguientes. Esto supondría, como ya ha sido descrito por otros autores¹⁶, que mientras más se sobreviva al cáncer de mama, más oportunidades tendrá la

mujer de seguir con vida durante el siguiente periodo. De esta forma, frente a la probabilidad del 81% de sobrevivir cinco años tras el diagnóstico, un 87% de las que lo lograsen conseguirían sobrevivir hasta los diez.

Estos hallazgos, que apuntan a un pronóstico favorable y esperanzador, coinciden hasta ahora con lo publicado en los Países Bajos, y como allí, cabría esperar que a partir del décimo año, esta supervivencia permaneciese estable y cercana al 100% hasta los diez años siguientes^{80,82}.

7. 1. 2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.

La edad que tenía la mujer de nuestro estudio cuando se le diagnosticó la enfermedad ha sido muy similar a la referida en diversas series de otros países²²⁹. El riesgo de padecer cáncer de mama aumentó progresivamente con la edad, sobre todo a edades medias de la vida, para descender de nuevo en las edades más extremas. Este comportamiento del riesgo y la edad dibujaría una curva casi perfecta de una distribución normal o una figura de “U” invertida.

A pesar de esta distribución etaria en el riesgo de padecerlo, fueron las mujeres de edad media las que tuvieron, precisamente, el mejor pronóstico. Esto ocurrió aun ajustando cuidadosamente por el estadio tumoral de la enfermedad, lo que sugiere una explicación biológica no justificada sólo con el diagnóstico temprano del que puedan estar beneficiándose estas mujeres con los programas de cribado^{7,27}. De esta forma, el peor pronóstico correspondió a la mujer diagnosticada con

más de 65 años seguida de la mujer joven; posiblemente reflejo en la mujer joven, de una mayor agresividad tumoral y en las mujeres de edad más avanzada, de una mayor comorbilidad asociada o tratamientos peor tolerados⁸².

Acorde con nuestros hallazgos, la edad avanzada ha sido señalada previamente como un factor de riesgo importante en la supervivencia de la mujer^{82,103} que se mantiene en el estudio no sólo a los cinco y a los diez, sino incluso tras 20 años de seguimiento⁸⁴. Nuestros resultados sugieren además, que este riesgo se manifiesta aún mayor, cuando se eliminan las posibles muertes debidas a otras patologías. En la mujer joven, el pobre pronóstico no pareció explicarse únicamente por un debut con mayor tamaño tumoral y afectación ganglionar como han sugerido algunos autores^{90,91}; si bien el control del efecto mediado por una mayor presencia de receptores hormonales negativos a esa edad tuvo serias limitaciones.

En relación al estado civil, diversos estudios^{230,231,232} han encontrado que estar casado se asocia con una menor mortalidad general de los enfermos de cáncer; mientras que en el cáncer de mama, parece ocurrir principalmente en estadios diagnósticos locales o regionales de la enfermedad²³³. En nuestro estudio, sin embargo, esta relación a favor de la mujer casada sólo apareció en el análisis bivalente de la supervivencia absoluta a los cinco años, desapareciendo de todos los modelos ajustados.

Como posible explicación a este menor riesgo de muerte que se ha descrito para la mujer casada, los autores han argumentado que pudiera

deberse a que sean mujeres de hábitos más saludables, nivel socioeconómico más elevado, que presenten un menor retraso apoyadas por su pareja en la toma de decisiones, con un mayor apoyo social comparada con la mujer sin pareja o incluso, en la mujer de mayor edad, a una mayor aceptación del tratamiento propuesto. Ante estas teorías y ante los resultados de E. Benitez¹⁹⁷ se realizaron exploraciones del retraso que presentaron las mujeres de nuestro estudio en base a su estado civil: no sólo el retraso en acudir al médico no fue significativamente menor en la mujer casada, como habían sugerido otros autores, sino que incluso aparecía en ellas un mayor retraso del sistema. Consecuentemente, podría ocurrir que el hecho de haber estudiado de forma independiente el reflejo que otros factores como conductas en salud, retraso y clase social pudieran estar ejerciendo en el estado civil, podría explicar en parte que éste no apareciese en ninguno de los modelos multivariantes una vez ajustados por las variables explicativas mencionadas.

En nuestro ámbito, la residencia de la mujer en un municipio rural no fue un factor de riesgo para sobrevivir menos ni a los cinco ni a los diez años del diagnóstico, ni siquiera a nivel bivariante, como hubiese sido esperable. Downing y cols en su estudio sobre factores socioeconómicos, estadio diagnóstico, tratamiento y supervivencia del cáncer de mama, encontraron que las mujeres anglosajonas que vivían en zonas más deprivadas tenían un 8% más de riesgo de morir a los cinco años que aquéllas de zonas más aventajadas. Estas mujeres tenían además, un mayor riesgo de diagnosticarse en estadios avanzados (III y IV) y de sufrir un retraso en la obtención de una cita hospitalaria²³⁴.

Las condiciones expuestas no obstante, no parecen equiparables a las que rodean a las mujeres de nuestro estudio, diagnosticadas con porcentajes idénticos de estadios TNM independientemente de que residieran en un entorno rural o urbano, y en las que no se ha encontrado una asociación multivariante entre ruralidad y retraso¹⁹⁷. Esta ausencia de relación con un entorno rural, puede deberse entonces a que los municipios estudiados en Cádiz (clasificados como rurales) son cercanos al centro urbano, bien comunicados por transportes y con centros de atención primaria e intervenciones en salud apropiadas; con un perfil no comparable a la ruralidad de otros entornos. En España, otros autores han referido también comportamientos en salud similares urbano-rurales en la misma zona gaditana²³⁵ y en la capital nacional²³⁶, explicados por la proximidad de lo rural a la gran ciudad.

Más cercanos a nuestros hallazgos, en el pobre pronóstico vinculado a la residencia rural de la mujer que también ha sido referido por algunos autores tras diez años de seguimiento^{102,237}, queda inconcluso el efecto de este entorno en una mayor demora^{238, 239} así como sobre un mayor estadio de presentación^{102, 240-242}.

La exploración del nivel socioeconómico de las mujeres de nuestro estudio se realizó a través de dos variables: nivel de estudios y ocupación (clase social).

La clase social medida por ocupación fue la que mejor explicó la supervivencia, revelando que las ocupaciones menos cualificadas tuvieron más riesgo de morir durante el seguimiento, con mayor efecto a los cinco años del diagnóstico que a los diez. Este peor pronóstico no se

debió específicamente al cáncer de mama, pues de forma llamativa, la clase social no apareció en ninguno de los posibles modelos multivariantes de mortalidad específica. Estos hallazgos coinciden con los de algunos autores que tras ajustar por edad, raza, biología del tumor, comorbilidad y tratamiento recibido, también perdieron la significación de la clase social en sus resultados de supervivencia específica²²⁷.

Otros resultados encontrados en la literatura, han relacionado el bajo nivel educativo, de ingresos u ocupacional de estas pacientes con un mayor riesgo de morir (absoluta), y principalmente para estadios diagnósticos del I-III esto ocurría por causas no debidas al cáncer de mama⁷⁶.

En nuestro trabajo, se exploró esta relación confirmándose que cuando la gravedad de la enfermedad se refería a un grado de extensión *in situ* o localizado, el gradiente de mortalidad debido a otras causas diferentes al cáncer de mama o sus metástasis crecía a medida que disminuía la cualificación ocupacional. En los grupos más cualificados (clases I, II, III y VI) esta mortalidad suponía sólo un 27,3% frente al 66,7% de la clase V. Cuando el diagnóstico de la enfermedad se realizaba en un grado más avanzado (regional y a distancia) y acorde con los resultados descritos en la literatura, esta tendencia no se observaba.

Es decir, a enfermedad más localizada y mejores expectativas de vida, mayor influencia de la clase social en la mortalidad debida a otras causas. Que este efecto se produzca con más fuerza en la mortalidad a los cinco años concuerda con la función de riesgo del cáncer de mama

en el tiempo, caracterizada por una mayor probabilidad condicional de morir durante los primeros cinco años tras el diagnóstico.

Que se manifieste este mayor riesgo de mortalidad absoluta en las mujeres de nivel socioeconómico inferior se ha atribuido a la presencia de una mayor comorbilidad coexistente con el cáncer de mama²⁴³, e incluso a la influencia negativa de factores relacionados con estilos de vida menos saludables, como un mayor hábito tabáquico y sobrepeso, que tanto directa como indirectamente pueden afectar al resultado del tratamiento y a la progresión tumoral²⁴⁴⁻²⁴⁶.

En el metaanálisis realizado por Newman y cols.⁹⁴ se hace referencia a la importancia sociodemográfica que pudieran estar ejerciendo en la diferente mortalidad que presentan estas mujeres según la clase social a la que pertenecen, no sólo factores relacionados con la nutrición, estilos de vida, conductas de la mujer²⁴⁷ y exposiciones ambientales; sino también el tratamiento recibido.

En nuestro estudio, dado que se realizó en un país con un sistema sanitario público y universal, no es extraño encontrar diferencias sólo en la mortalidad absoluta frente una específica similar ante la no desigual oferta terapéutica frente al cáncer. Esto nos hace preguntarnos con más motivo, qué papel juegan en la mortalidad de estas mujeres el resto de condiciones mencionadas y vinculadas a su clase social.

Aun teniendo en cuenta que la clase social baja mejoró su supervivencia específica en relación a la absoluta, merece la pena no perder de vista

algunos factores que pueden actuar vinculados a la clase social y que sí se relacionaron con la supervivencia específica en nuestro estudio.

Por ejemplo, en relación al lugar donde la mujer se realizó la última mamografía, las clases sociales bajas utilizaron significativamente menos el recurso hospitalario, que por otro lado presentó el mejor pronóstico, y engrosaron de forma alarmante la categoría de mujeres que nunca antes de este diagnóstico se habían realizado una mamografía, como ha sido descrito también por otros autores^{115,118,183}. También el retraso del sistema fue mayor en la clase social baja, aunque no de forma significativa.

A pesar de que en nuestros modelos finales el nivel de estudios no se asociara estadísticamente con la supervivencia, y en las posibles ecuaciones sólo figurara escasamente, en el análisis bivariante las pacientes sin estudios primarios tuvieron una menor supervivencia absoluta a los cinco y diez años, quedando al límite de la significación para la supervivencia específica. El nivel de estudios viene siendo un tema controvertido desde hace años con esta enfermedad; algunos autores han encontrado un mejor pronóstico en mujeres con un nivel de estudios superior^{76,237}, otros con el intermedio¹⁰³ y cada vez menos trabajos con el inferior^{106,107,248}, mientras hay quien no ha encontrado relación alguna¹⁰⁶ o sólo aparece en estadios avanzados^{76,108}.

En alguno de estos estudios ha llegado a mostrarse una elevada correlación entre el nivel de estudios y la clase social⁷⁶, como también ocurrió en nuestra muestra. Aún así, ambas variables no reflejaron comportamientos idénticos pues mientras la paciente sin estudios

primarios sí mostró una mayor dificultad en interpretar su síntoma y un mayor retraso en reaccionar para buscar ayuda médica, esto no ocurrió en la clase social baja. Este factor no obstante, parece de interpretación compleja: a pesar de lo mencionado en relación a la interpretación del síntoma y retraso, el estadiaje diagnóstico no mostró diferencias según el nivel de estudios de la paciente y consecuentemente, tampoco lo hizo la supervivencia (aunque existió una mayor proporción de diagnósticos *in situ* entre las mujeres con estudios primarios).

Dado que el cáncer de mama se entiende como una enfermedad heterogénea, con diferencias en su agresividad biológica y con posibilidad de que el cáncer se haga invasivo muy precozmente, los estilos de vida y la biología tumoral podrían explicar parte de este comportamiento que parece no favorecer aún a la mujer con estudios primarios, que a pesar de reaccionar acudiendo más prontamente ante la detección de su síntoma y ser intervenida más precozmente según E. Benitez¹⁹⁷, no obtuvo una mejor supervivencia ajustada.

Aunque los resultados de estudios ecológicos no resultan aplicables al riesgo individual de la mujer, en nuestro estudio no se observó el cambio descrito a partir de los años 90 a favor de la mujer europea de mayor nivel educativo. Coincidiendo con Europa en la implicación de una mayor detección precoz en este grupo, esta diferencia pudiera estar justificada por el resto de factores que han mediado esta evolución (incidencia y cambios reproductivos según nivel de estudios)¹⁰⁸.

Por último, no es de extrañar que el tipo de cobertura sanitaria no mostrara el efecto descrito en otros países a favor de la sanidad privada,

pues el acceso sanitario público del que disponemos es universal al igual que la oferta terapéutica, situación no comparable a la descrita por otros autores⁹⁴. A pesar de ello, en el análisis bivalente la asistencia en hospitales públicos se comportó como factor de riesgo cercano a la significación para una mayor mortalidad a los diez años, lo cual podría reflejar el beneficio aun no ajustado de la sanidad privada en otros aspectos importantes medidos posteriormente de forma independiente, como un menor retraso en ser atendida por un médico especialista o la clase social por ocupación, que frecuentemente se vincula a una determinada cobertura sanitaria.

7. 1. 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Aunque lo más común fue que la mujer presentara un único síntoma en el momento del diagnóstico, el porcentaje de mujeres con más de dos de ellos llegó incluso, a superar el de mujeres que se habían diagnosticado siendo asintomáticas. Como se describe en la literatura¹⁸⁸, la manifestación más frecuente del cáncer de mama fue el bulto mamario, doloroso o no, percibido por el 55% de las mujeres del estudio.

La importancia de este síntoma de presentación ha sido tratada frecuentemente en relación con la demora interpretativa que la paciente pueda hacer de él, al percibirlo o no como una alerta de un posible cáncer^{111, 113, 114, 116, 118, 210}.

En base a su naturaleza, el retraso se ha descrito menor para síntomas fácilmente identificables como alarmantes por la mujer, como ocurre con

el bulto mamario^{115, 118, 136, 186, 203, 208}, el bulto axilar o la secreción por el pezón; mientras que los cambios en la piel de la mama o la retracción del pezón parecen de difícil interpretación y se asocian a un mayor retraso¹¹¹.

También tras la primera visita médica, la mayoría de la bibliografía consultada relaciona la presencia de un síntoma diferente al bulto mamario con una mayor probabilidad de que exista un retraso por parte del sistema, al ser difícilmente valorado por el médico como un problema que requiera una pronta atención^{118, 185, 206, 208}.

Aun considerando la importancia del retraso de la paciente en el pronóstico, la aparición de cualquier síntoma añadido al bulto mamario parece empobrecerlo; algo que suele ocurrir cuando el tumor sobrepasa los 5 cm de tamaño²⁴⁹. Fuera del retraso, la relación entre la clínica de presentación y la supervivencia sin embargo, no parece haber sido gran tema de publicación en la literatura médica. No obstante, parece existir acuerdo en considerar la presencia de síntomas clínicos^{113,119} como más fuerte y fiable predictor que el polémico efecto del retraso (de la paciente o del sistema) en la supervivencia de la mujer.

En nuestro estudio, en cambio, ningún análisis reflejaba la existencia de una diferencia significativa entre la supervivencia de la mujer asintomática y la que presentaba algún tipo de síntoma. No obstante, esta ventaja de la mujer asintomática se manifestaría como mejor pronóstico cuando se consideró la naturaleza de cada clínica de presentación, siendo seguida muy cerca por el pronóstico de la mujer con un bulto mamario.

Por contra, consultar por un bulto en la axila, tensión o ulceración mamaria ensombrecieron notablemente la supervivencia de las pacientes a los cinco y diez años del seguimiento. Particularmente el bulto en la axila, a pesar de ser considerado como un síntoma de fácil interpretación y de menor demora¹¹¹, se asoció con la mayor mortalidad (aun con el bajo tamaño muestral disponible en esa categoría), lo cual es acorde a la descripción de la afección ganglionar axilar como factor pronóstico más significativo en los estadios precoces del cáncer de mama^{4, 82, 83}.

Cabe destacar que en nuestros resultados, la importancia que adquirió la clínica sobre la supervivencia no era explicado por el posible retraso asociado y posterior estadio de presentación, al estar ajustados por ambas variables. Esto significaría que al margen del retraso que conlleve el proceso diagnóstico, y que en unas pacientes supondrá una duración menor de los síntomas y en otras una duración mayor de ellos, el componente biológico y de agresividad tumoral parece ser diferente según el síntoma presentado; con las más claras y opuestas manifestaciones en el bulto mamario y axilar, a pesar de haber sido identificados ambos por otros autores como síntomas fácilmente reconocibles por la mujer y que se acompañen de un breve retraso.

7. 1. 4. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS.

El tamaño con el que se diagnosticó el tumor mostró en el análisis bivariante una fuerte asociación con la supervivencia a largo plazo de estas mujeres y con una muerte causada por el cáncer ya a los cinco años del diagnóstico. Los tumores de 2-5 cm, condición más frecuente,

presentaron la supervivencia más baja, tal y como ha sido descrita por otros autores⁸². En el análisis multivariante sin embargo, no se incluyó aisladamente el tamaño tumoral, optándose por explorar su efecto en conjunto con la afectación ganglionar y la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, como índice pronóstico agrupado (TNM o grado de extensión de la enfermedad).

La importancia del estadiaje en algunos aspectos, como en la calidad de vida posterior de la paciente, es aún un tema no resuelto en la literatura²⁵⁰; pero su asociación con la supervivencia es tan asumida, que su inclusión parece obligada para corroborar que el efecto encontrado sobre la mortalidad de cualquier otro factor no esté explicado por el momento del diagnóstico y el estadio de la enfermedad^{103, 247}.

En base a ello, las posibles ecuaciones fueron ajustadas por ambos índices; revelando que a pesar de que en nuestros resultados el estadio TNM obtuvo mejores ajustes que el grado de extensión tumoral, en ambos casos un estadiaje bajo fue siempre el factor más importante en la probabilidad que la paciente tenía de continuar con vida, aun en seguimientos prolongados. De esta forma, a los diez años, haber sido diagnosticada incluso en un estadio IIIb mostraría algún beneficio sobre haberlo sido en el estadio IV.

Merece la pena mencionar que estadiaje y clase social han sido objeto de estudio en la literatura con el fin de explicar qué peso de la desigualdad pueda estar mediando un estadio de presentación diferente de la enfermedad. Los intentos en mostrar que las diferencias socioeconómicas estén justificando el efecto en la supervivencia del

estadio de presentación sólo han producido resultados conflictivos; pues en muchos trabajos publicados podrían estar reflejando principalmente diferentes provisiones del sistema sanitario^{102, 234}.

En nuestro estudio, con un sistema sanitario de cobertura universal, la importancia del estadiaje en la supervivencia estuvo por encima y no siempre ligado al de la clase social. Mientras como describen algunos autores, podría llegar a explicar cualquier posible diferencia en la supervivencia específica que pudiese encontrarse en las distintas clases sociales^{243, 251}, sobre la probabilidad total de continuar con vida parecía justificar sólo una proporción de esta variación dejando otra parte al efecto que la propia clase social ejerce, como han apuntado otros investigadores^{110, 252}.

En el resto de aspectos patológicos, aunque en nuestro trabajo no se encontró asociación entre la histología del tumor, grado de diferenciación o receptores hormonales y la supervivencia de estas mujeres, el análisis descriptivo nos demostró que todas las mujeres con tumores *in situ* y cerca del 80% con tumores lobulillares y mixtos seguían vivas a los diez años, así como que el cáncer inflamatorio, los tumores con peor diferenciación, multicéntricos o sin receptores hormonales presentaron la supervivencia más baja, tal y como se ha descrito en la literatura^{82,86, 89}.

En el caso de los receptores hormonales, el análisis estuvo limitado por la gran proporción de casos en los que no constaba el valor en la historia clínica, lo cual hubiera podido diluir una asociación existente si la pérdida del valor se produjo de una forma diferencial.

7. 1. 5. CONDUCTAS EN SALUD.

7. 1. 5. 1. Factores psicosociales: actitud y alerta.

7. 1. 5. 2. Prácticas y cuidados en salud.

A pesar de que tener una historia familiar de cáncer de mama es un factor de riesgo reconocido, el impacto que ello produce en la mortalidad tras el diagnóstico es aún un tema controvertido^{253,254}; aunque ha existido evidencia que la ha asociado clásicamente a una peor supervivencia^{255, 256}.

En nuestro estudio no se evaluó expresamente la historia familiar de cáncer de mama, sino el hecho de haber tenido un familiar oncológico de cualquier tipo y el grado de parentesco de la mujer con la persona afecta por esa enfermedad.

Entre ambos factores y el pronóstico de la paciente no se encontró relación estadísticamente significativa, coincidiendo con algunos de los resultados publicados^{257,258}. No obstante, aunque no alcanzó la significación, el análisis descriptivo mostró mayor mortalidad en las mujeres sin historia familiar de cáncer, que como han descrito algunos autores para la mama^{111,259,260} podría explicarse por un estado de complacencia de sentirse en “menos riesgo” y más invulnerable que la mujer con dichos antecedentes, lo cual podría derivar en un menor estado de alerta¹¹².

En sentido contrario, haber padecido cáncer en la familia se ha asociado con una mayor alerta y percepción de amenaza por esta enfermedad, una sobreestimación del riesgo de padecerla^{111,112} y con un diagnóstico

más precoz; aunque no siempre se ha acompañado de un menor retraso debido a la paciente^{111, 118, 197, 259, 260}, como en ocurrió en nuestro ámbito.

El resto de factores psicosociales estudiados recogieron factores personales y sociales que pudieron determinar la actitud de la mujer ante el descubrimiento del síntoma mamario. La falta de respuesta psicológica, la ausencia de miedo o preocupación y la interpretación y atribución del síntoma a una causa diferente al cáncer, se han identificado como principales predictores de retraso y explican la mayoría del tiempo de demora, aunque parece existir un vacío sobre su efecto en la supervivencia^{118, 197, 261}.

En nuestro estudio, a pesar de la importancia de que casi la mitad de las mujeres atribuyeron la aparición de su sintomatología a un posible cáncer y de la existencia de una falta de respuesta psicológica en un preocupante 22% de los diagnósticos, la interpretación y atribución que hizo la mujer del síntoma que había descubierto no llegó a pronosticar sin embargo su supervivencia; si bien descriptivamente la peor supervivencia fue la de la mujer que lo atribuyó a una enfermedad ya existente.

En cambio, pensar que se tratase de algo grave o atribuirlo a una causa maligna podrían considerarse reacciones protectoras pues observando sus curvas de supervivencia, éstas fueron similares a las de las mujeres que se diagnosticaron asintomáticas. Este pronóstico más favorable (aunque no significativo) cuando la reacción ante el síntoma fue la suspicacia, el temor o el miedo a que se tratase de un cáncer, estuvo en la misma línea de lo descrito para retraso por otros autores como primer

paso favorecedor de la búsqueda de ayuda médica¹¹⁶⁻¹¹⁹, ya que centraría la respuesta por la teoría de la autorregulación en la valoración de los síntomas por parte de la paciente en base a sus conocimientos previos y creencias¹²².

Por otro lado, el apoyo social que encuentra la paciente en su entorno al compartir la existencia de su sintomatología con otra persona puede ser determinante para aclarar sus dudas, recibir consejos y ser animada para consultar al médico. Compartir este descubrimiento con alguien de su entorno ya fue relacionado por Facione y cols. con menores retrasos en la búsqueda de ayuda sanitaria¹²¹ y otros autores matizaron la importancia de hacerlo de forma inmediata, en la primera semana tras el hallazgo¹¹⁸. Desafortunadamente, no se han encontrado estudios que mencionen este factor en relación a la supervivencia.

En nuestro trabajo, el hecho de comentar o no sus síntomas no fue significativo en el análisis bivariante mientras que se asoció fuertemente a una peor supervivencia en el análisis multivariante, con lo que con probabilidad su efecto quedaba enmascarado por el desajuste producido por las otras variables²²³. En el ajuste, las variables que resumían conductas preventivas confundieron con frecuencia este factor; señalando la gran relación existente entre ambas y probablemente a un colectivo caracterizado por una mayor percepción del riesgo de desarrollar esta enfermedad y que responde con mayor preocupación al descubrimiento del síntoma.

De hecho, resulta llamativo que el resultado más favorable apareció en las mujeres asintomáticas y en las que comentaron su síntoma con

alguien cercano; aunque de forma contraria a lo descrito por algunos autores para retraso¹¹⁸, este resultado no difería del de las mujeres que no llegaron a comentar su síntoma con nadie. Este hallazgo podría explicarse si el “no comentar su síntoma” no reflejase una conducta de inseguridad, indecisión o demora, sino que por el contrario respondiera al perfil de una mujer más decidida y que actúa sola.

Que el verdadero riesgo pareciese constituirlo el haber consultado la presencia del síntoma sólo con personas ajenas al entorno más íntimo podría estar traduciendo una ausencia de apoyo cercano (marido, hijos, hermanos o amigos), como han aportado algunos autores²⁶². Esto hablaría de la importancia de tener apoyo social o más preocupantemente, de una consecuencia del rol que desempeña la mujer en su entorno, con la expectativa social de priorizar las necesidades de otros^{203,263,264}, silenciar sus problemas para no crear preocupación en los demás o por temer, incluso, un rechazo de su pareja¹²¹.

Finalmente, que la opción de buscar ayuda médica sólo se llevase a cabo cuando la paciente fue animada por otros, no se relacionó tras el ajuste con una menor supervivencia; como cabría esperar por el efecto negativo que sobre el retraso se ha descrito en otros estudios^{118,197}.

No obstante, el análisis descriptivo nos demostró que frente al hecho de medir si la paciente había decidido de forma solitaria y unilateral acudir al médico, resumir el concepto de haber participado de alguna forma en esa decisión (solitaria o compartida) describía claramente mejores supervivencias que en las mujeres que lo hicieron sólo por ser

empujadas por los demás, principalmente al cabo de los diez años de seguimiento.

Este segundo enfoque que considera a la mujer que no se queda al margen de la intención y planificación de la consulta médica, y que resumiría por tanto una actitud positiva en el comportamiento planificado y aplicación de intenciones, se encontraría más en la línea de los hallazgos mencionados para retraso por dichos autores.

7. 1. 5. 2. Prácticas y cuidados en salud.

7. 1. 5. 2. 1. Autoexploración mamaria.

7. 1. 5. 2. 2. Detección precoz del cáncer de mama y programas de cribado.

7. 1. 5. 2. 1. Autoexploración mamaria.

El hecho de que la mujer explorara sus mamas con la intención de descubrir algún bulto durante los dos años previos al diagnóstico y que lo hiciese al menos dos veces al año, demostraron en nuestro estudio ser determinantes de una menor mortalidad después de controlar entre otras variables, por el primer síntoma de presentación de la enfermedad, las primeras consultas médicas realizadas y el lugar donde la mujer se hubiese realizado la última mamografía.

Llamativamente, estos resultados coincidieron con lo descrito por otros autores sobre la importancia de practicar esta técnica, para que sea efectiva, durante un tiempo mínimo de dos años antes de que ocurra el diagnóstico^{126,127}; pues parece ser que hacerlo sólo durante el año previo a éste puede ser demasiado tarde para que un tumor detectable, sea curable^{133,141,265,266}. Esta asunción se complementa con los modelos matemáticos de progresión de la enfermedad establecidos ya hace

tiempo y que determinaron que las técnicas de cribado mamario, realizadas cada dos años, podrían detectar la mayoría de crecimientos tumorales²⁶⁷⁻²⁶⁹.

En nuestro estudio, explorarse las mamas con la intención de descubrir algún bulto en los últimos dos años fue sorprendentemente, una práctica más frecuentemente realizada entre las mujeres mayores de 65 años, a pesar de que a esta edad pocas de ellas respondieron conocer o practicar el término “autoexploración”. Esta mayor adhesión podría deberse a un aumento en la conciencia de riesgo de este grupo, que no incluido en los cribados mamográficos, sólo dispone de forma rutinaria de esta técnica de detección precoz como alternativa posible, barata y fácil.

Estos resultados no coincidirían con el perfil descrito en la literatura para la mujer de mayor edad, que considerándose en bajo riesgo, parece realizar menos la práctica de la autoexploración que la mujer joven¹²⁵. Añadido a esto, fue en este grupo de edad más avanzada donde únicamente la exploración mamaria se tradujo según lo esperado^{134,135,137,138,142-144,148}, en un tamaño tumoral más pequeño al diagnóstico.

No obstante y a pesar de que la autoexploración mamaria, al igual que la mamografía y la exploración mamaria por parte de un clínico, son reconocidas técnicas de cribado del cáncer de mama cuando todavía éste se encuentra en una fase presintomática de la enfermedad¹⁷⁹; las últimas revisiones publicadas sobre la efectividad de la autoexploración mamaria en la supervivencia no están en línea con nuestros hallazgos,

pues declaran que esta técnica no ha demostrado un impacto en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama^{125,132,270}. De esta forma, las recomendaciones derivadas de estas revisiones expresan la no pertinencia de promover o enseñar a las mujeres la técnica de la autoexploración¹⁷⁹ aunque lo apoyan en un bajo grado de evidencia, pues se han basado principalmente en los escasos ensayos clínicos realizados, que no parecen por otro lado, exentos de críticas en su metodología ni ha dejado indiferente a la comunidad científica^{125, 272}.

La crítica que se ha realizado a estudios observacionales que encuentran una asociación similar a la nuestra^{131,134-135,146}, se ha fundamentado en la parte que atribuida a la autoexploración, podrían explicar otros factores de confusión como ser joven o de alto nivel socioeconómico. En respuesta a esa observación, en nuestro estudio el efecto protector descrito para la autoexploración mamaria fue independiente del de otras variables incluidas en el modelo, como edad (ya que practicarla mejoró la supervivencia en todos los grupos de edad y sobre todo, en las mujeres mayores de 65 años), estadio y clase social.

La otra forma de cuestionar a las pacientes sobre la realización de esta práctica incluyó el uso del término complejo de “autoexploración”. Muy probablemente, hace una década, este término fuese efectivamente más reconocido por una mujer más joven y de nivel socioeconómico más elevado, lo cual hubiera podido producir una asociación engañosa a nivel bivariante que desaparecería al ajustar por el resto de variables. De hecho, cuando la mujer sabía en qué consistía este término, la probabilidad de seguir con vida aumentaba sobre todo en las clases sociales altas, mientras que no parecía estar tan influida por la edad de

la mujer. Dado que sólo un 24% de las mujeres reconocían “autoexplorarse” frente al 45,8% que realizaba una exploración de la mama cuando se facilitó la comprensión de la pregunta, pensamos que la desaparición en los modelos multivariantes de las preguntas relacionadas con el término “autoexploración” queda completamente justificada tras el ajuste por el resto de las variables.

Por otro lado, no está clara la frecuencia con la que se requeriría practicar este examen para poder detectar la enfermedad en un estadio temprano. Nosotros, realizando diversas exploraciones, sólo encontramos una mayor supervivencia en las mujeres que la realizaban al menos una vez cada seis meses. Realizarla con una periodicidad mensual no resultó tan relevante, aunque aparecía en alguna de las posibles ecuaciones de supervivencia. Esto probablemente pueda derivarse de la limitación de disponer de un número bajo de eventos en esa categoría, por la alta supervivencia que caracteriza a esta patología.

7. 1. 5. 2. 2. Detección Precoz del Cáncer de Mama y Programas de cribado.

Nuestro trabajo no tuvo como objetivo principal evaluar el impacto de la implantación del PDPCM sobre la supervivencia, sino que fue una información que se obtuvo de forma indirecta a partir de las pacientes con cáncer de mama del estudio. El propósito de incluir esta variable, como en la autoexploración, fue la intención de analizar en los antecedentes personales de la mujer la adopción de conductas preventivas relacionadas con el diagnóstico precoz, como era su historia previa y actitud positiva hacia las mamografías de cribado.

Considerando ambas conductas en el grupo de mujeres incluidas en los programas de cribado, los resultados descriptivos de nuestro estudio coincidieron con lo señalado por otros autores, con una disminución de la adhesión a la mamografía de cribado o a la realización de ecografías de control en las pacientes con historia previa de autoexploración²⁷². Este antecedente no parecía modificar la realización de mamografías en las mujeres de mayor edad, aunque sí se observó que la mayoría de las mujeres jóvenes que se habían realizado alguna mamografía no solía explorar sus mamas de forma habitual.

En general, la ausencia de mamografías previas al diagnóstico actual se ha relacionado en la literatura con un mayor riesgo de muerte por esta enfermedad²⁷³⁻²⁷⁵. En la misma línea, nuestros resultados no ajustados mostraron que la mujer que con anterioridad no se había realizado ninguna mamografía tuvo menos posibilidades de seguir viva durante el seguimiento. La supervivencia aumentaría a medida que lo hiciese el número de mamografías previas realizadas, aunque este antecedente perdió totalmente su significación a nivel multivariante. Posiblemente como variable resumen de la actitud de la mujer ante esta prueba, pudo mostrar antes del ajuste el efecto que otros factores reflejaban a través de ella.

Por ejemplo, la actitud negativa de la mujer hacia la mamografía de cribado se ha relacionado con la edad avanzada, la clase social baja, la baja percepción del riesgo de padecer esta enfermedad, la dificultad para la toma de decisiones o la búsqueda de consejo en un círculo cercano y no acudir de forma ordinaria al médico especialista¹⁷⁶⁻¹⁸⁰. Todas ellas fueron variables que sí quedaron incluidas en nuestros

modelos y ajustarían la verdadera relación existente entre el antecedente mamográfico y el resultado en salud.

Quién le hubiese recomendado a la mujer la última mamografía no parecía un hecho importante que determinara su supervivencia. Sin embargo, descriptivamente, las mujeres remitidas por un médico especialista presentaron menos mortalidad que las que lo hicieron a través del programa de cribado.

Por contra, el lugar donde la mujer refirió haberse realizado su última mamografía antes de este diagnóstico sí fue un factor determinante de la supervivencia muy importante, principalmente de la específica, a favor de las mujeres que se la habían realizado en el hospital o en centros de especialidades en relación a las que lo hicieron a través del PDPCM. Este hallazgo ha sido de muy difícil interpretación, sin encontrar nada en la literatura publicada que pudiera orientarnos.

Una hipótesis preocupante sobre este resultado consistiría en que el programa pudiera estar creando indirectamente en las mujeres participantes en él un posible estado de bienestar hasta la próxima cita, que disminuyera su alerta ante la aparición de cualquier posible incidencia. No obstante, tras realizar estas comprobaciones, participantes previas en el programa y no participantes no diferían en el estadio de presentación de la enfermedad actual ni en el uso de los servicios sanitarios a los que acudieron para iniciar el proceso diagnóstico.

Resultó llamativo, en cambio, descubrir que la historia previa de cribado en el programa se acompañaba de un retraso mayor en la derivación de la mujer al médico especialista y en el ingreso hospitalario (resultados no mostrados) que nos hacen cuestionarnos si se pudiera haber producido tal estado de complacencia en el ámbito sanitario, ante una paciente de la que constaba una mamografía del programa con resultado negativo previo, y quizá relativamente reciente.

A pesar de ello, entendemos que la explicación a este hallazgo deberá ser más compleja que hacerla por la parte medible de retraso del sistema asociada o por la posibilidad de que el programa no funcionase correctamente en sus inicios en cuanto a posibles fallos diagnósticos (falsos negativos y experiencia de los lectores) o incluso en su proceso de derivación al especialista; pues su efecto era independiente al del estadio de presentación de la enfermedad. No puede descartarse entonces, el papel que representen aspectos más complejos relacionados con la biología, agresividad del tumor o comorbilidad que podrían relacionarse con el escenario socioeconómico de estas mujeres y que hicieron que aun utilizando una forma de diagnóstico precoz tuvieran un pobre pronóstico^{102, 242, 276}.

Esto podría suceder si en aquellos años, el programa hubiese sido utilizado predominantemente como alternativa accesible en una mujer caracterizada por contactos más esporádicos con el sistema sanitario o mayores dificultades para concertar citas hospitalarias; bien por limitaciones de movilidad, de falta de tiempo, de toma de decisiones o del manejo del proceso (continuidad y seguimiento de la enfermedad). Este perfil de mujer que representaría un pronóstico más desfavorable,

como ocurrió en la mujer con actitud negativa hacia el cribado, coincidiría con el descrito por otros autores sobre mujeres que infrutilizan los recursos sanitarios¹⁸⁰.

En relación al diagnóstico actual, que la mujer detectase su enfermedad mediante el PDPCM no mejoró su supervivencia respecto al resto. Esto pudo deberse a que las pacientes que se diagnosticaron a través del programa no tuvieron un estadio de presentación significativamente diferente al de las que se diagnosticaron en otros centros, aunque se observaron más enfermedades *in situ* y con estadio I. Esta pequeña ventaja del programa de cribado en el diagnóstico precoz coincide con lo referido para los PDPCM españoles, cuya evolución ha logrado aumentar el diagnóstico *in situ* en la población diana del 6,27% al 9,78%; lo cual se supone algo alentador considerando el gran porcentaje de ellos (80%) que siguen diagnosticándose por cribado con un componente invasivo²⁷⁷.

Con estas cifras sobre los logros del programa y dado que nuestra población de estudio diagnosticada a través del PDPCM fue muy reducida, entendemos que difícilmente habiéramos podido detectar que esa ganancia en la detección precoz se tradujese en una mejor supervivencia de nuestras pacientes. Apoyando esta consideración, los cálculos realizados por los Task Force fijaron en 1339 el número de mujeres de 50-59 años que necesitaban ser invitadas al cribaje para prevenir una muerte por cáncer de mama, y en 377 para la edad de 60-69 años¹³².

Un elemento muy necesario por tanto, para el buen funcionamiento de estos programas y su seguimiento, es contar con fuentes de información demográficas fiables y exhaustivas para poder gestionar correctamente las citaciones²⁷⁷. En nuestro caso, desconocemos si el criterio de captación utilizado fue exclusivamente el del padrón de habitantes (hoy complementado con la información de la tarjeta sanitaria) y el método, la citación por carta.

En la literatura, los métodos que han referido mejores resultados han incluido la realización de varias rondas de citación por correo y la captación a través de los contactos repetidos que tenga la mujer con el sistema sanitario¹⁸⁰. De cualquier modo, en nuestro estudio un 70% de las mujeres que cumplían el criterio de participación en el programa lo hicieron, lo cual nos sitúa en un porcentaje incluso superior al 60% descrito en esos años en la Unión Europea²⁷⁸.

A pesar de ello, haber participado en el programa considerando que la mujer fuese invitada, tampoco se tradujo en una mejor supervivencia. En el estudio del contacto que el PDPCM estableció con la mujer, la mejor supervivencia la lograron las mujeres que no cumplían los criterios de ser invitadas al programa. El peor pronóstico, como era esperable, correspondió a aquéllas que siendo criterio de inclusión en el cribado no habían sido invitadas a éste, lo que podría señalar un fallo por entonces, en la captación y citación de estas mujeres.

Parece ser que en la actualidad la mejora en estos métodos de identificación, captación y citación ha logrado que el total de la

población de mujeres españolas que se consideran población diana por los PDPCM reciba su invitación a participar²⁷⁹.

7. 1. 6. FACTORES RELACIONADOS CON EL USO DEL SISTEMA SANITARIO

Entre los factores que resumieron el uso del sistema sanitario durante el proceso de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, algunas variables resultaron determinantes a nivel multivariante de una supervivencia más pobre en estas mujeres: que como primera consulta acudiese a un centro de salud, que el primer médico consultado fuese un médico general del sistema público, que la primera visita o acceso al médico especialista la realizase a través de una consulta urgente y que finalmente el ingreso hospitalario no lo hubiese realizado de manera programada.

De esta forma, las variables referidas al primer contacto con los servicios sanitarios nos ofrecieron una información, en cierto modo, contrapuesta. Mientras seguir la vía establecida y ordinaria de acceso al sistema público de salud a través de una consulta en atención primaria, donde habitualmente la mujer es recibida por un médico general, se asoció a una menor probabilidad de sobrevivir; las vías ordinarias y programadas de contacto con un médico especialista e ingreso, se relacionaron con un mejor pronóstico.

En la demanda de atención sanitaria, el centro de salud es la puerta de acceso al médico general, quien constituye una base fundamental del diagnóstico precoz al realizar la primera evaluación de los signos o síntomas que pueda referir la paciente que se encuentre ya en un estado

sintomático de la enfermedad. La dificultad del facultativo en la interpretación de estos signos, la falta de sospecha de malignidad y que transcurran periodos prolongados en la realización de pruebas diagnósticas o derivaciones a otros compañeros especialistas, pueden sin embargo, sumar un retraso considerable al diagnóstico en este nivel asistencial.

La existencia de este retraso del sistema asociado a consultar como primer médico, un médico general, ha sido mencionado anteriormente por otros autores cuando la paciente presenta un síntoma diferente al bulto mamario^{118,197}. Nosotros hemos encontrado en este estudio que acudir al médico general como primera opción, también se asocia hoy a una menor supervivencia de estas mujeres a los diez años del diagnóstico, independientemente del síntoma de presentación de la enfermedad. Por el contrario, en el médico especialista se ha descrito un mejor manejo y capacidad de realizar una adecuada evaluación clínica de la paciente, incluso sin pruebas mamográficas^{114, 115, 191}.

En la evaluación de la paciente, aunque no llegó a figurar en el análisis ajustado, que el médico le realizase durante la primera consulta una exploración clínica mamaria se relacionó con una mejor supervivencia en el análisis bivariante. Acorde con lo mencionado en el párrafo anterior, esta ventaja aparecía principalmente en las realizadas por un médico especialista, lo que parece reflejar la necesidad de un grado elevado de pericia y entrenamiento para que la exploración resulte eficaz. Fue llamativo observar además, que esta práctica se realizó menos frecuentemente entre las mujeres de 45 a 65 años, quizá por la

seguridad de saber que se tratase de pacientes incluidas en otro tipo de cribaje.

La evidencia sobre el impacto que una buena exploración mamaria realizada por el médico (Breast Clinical Examination) pueda tener en la supervivencia como método de cribaje es aún insuficiente y aunque no hay ensayos clínicos randomizados que muestren que en ausencia de mamografía logren disminuir la mortalidad^{129,132}, otros diseños han documentado un mejor pronóstico cuando el clínico la realiza²⁸⁰ cuestionándose que haya dejado de recomendarse con una evidencia que parece aún no concluyente o incompleta²⁸¹.

El resto de actuaciones que llevase a cabo el médico durante el primer contacto con la paciente no pareció modificar su pronóstico; como fue solicitar inmediatamente una prueba de imagen (mamografía o ecografía) o derivarla a otro compañero. Esto podría ser debido a que parte de este proceder fuese inherente al tipo de médico que atendió a la mujer, siendo los especialistas los que solicitaron la mayoría de pruebas de imagen y los médicos generales, los que predominantemente derivaron la paciente a otro compañero. A esto debemos añadir el hecho de que la información analizada en este ítem, al no proceder de bases de datos asistenciales, pudo estar limitada por la influencia del componente cultural de la mujer: por su incompreensión e interpretación de las pruebas solicitadas, identificación inadecuada de los profesionales visitados, e incluso por el miedo a la crítica ante la posibilidad de no haber cumplido las instrucciones que recibiese en la consulta médica¹¹⁸.

Otras variables que reflejaban el trayecto recorrido por estas mujeres en el diagnóstico de su enfermedad a través del sistema sanitario tampoco se relacionaron con su pronóstico; como ocurrió con las que podrían indicar una dilatación del proceso diagnóstico (número total de visitas médicas realizadas) o posibles intentos de agilizarlo (recurriendo en algún momento a la medicina privada^{197,206} o mediante un contacto/conocido en el sistema sanitario).

No obstante, la edad de la mujer volvió a manifestar un trato diferencial de la paciente; siendo las mujeres más jóvenes las que precisaron un mayor número de visitas médicas hasta alcanzar un diagnóstico definitivo, lo que podría ser explicado por la falta de sospecha médica de malignidad que otros autores han referido en la mujer joven^{197,199, 210}.

La única variable que podría significar el intento de la paciente en evitar los circuitos establecidos por el sistema y que se asoció a una mayor mortalidad, fue acudir directamente al médico especialista e ingresar a través de los dispositivos de urgencias. La peor supervivencia de estas mujeres, dado que conllevaron un menor retraso del sistema por acortar los periodos de derivación primaria-especializada, posiblemente se explicase por un estado sintomático más avanzado y grave, aunque pudo no deberse a un retraso de la paciente prolongado. La vía de urgencias se comportaría de esta forma, como potente indicador de gravedad y de pronóstico desfavorable.

7. 1. 7. RETRASO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO EN EL CÁNCER DE MAMA.

7. 1. 7. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.

7. 1. 7. 2. Retraso debido a la paciente.

7. 1. 7. 3. Retraso debido al sistema sanitario.

7. 1. 7. 1. Retraso debido a la paciente y al sistema sanitario.

Los periodos de tiempo transcurridos desde que la paciente percibió el primer síntoma mamario hasta que visitó a un médico especialista, se realizó el diagnóstico y tuvo lugar el ingreso para el primer tratamiento, resumieron diferentes aspectos de un retraso conjunto o total atribuible no sólo a la propia paciente, sino también al sistema sanitario. En la mujer sintomática de nuestro estudio, estos tiempos tuvieron una mediana de 31 días, 93 y 94 días respectivamente.

En el estudio de este amplio espacio de tiempo desde la percepción del primer síntoma al tratamiento, la literatura ha utilizado diferentes criterios a la hora de establecer y analizar los subperiodos que lo comprenden, lo que ha dificultado la comparación de los resultados entre sí. En nuestro caso, estas comparaciones se facilitaron al existir en el retraso percentiles casi idénticos del acto diagnóstico y terapéutico, cercanía en el tiempo que pudo ampliar el número de estudios a los que remitirnos; comprobando que en nuestros resultados se sobrepasó el tercio de pacientes referido por algunos autores en las que el tratamiento se demoró más de tres meses¹⁹⁵. Más preocupantemente, el transcurso de más de 6 meses desde la aparición del síntoma al tratamiento caracterizó la demora de casi la cuarta parte de nuestras pacientes²⁸²⁻²⁸⁵.

De los tres tiempos de retraso conjuntos explorados, sólo la magnitud del retraso que abarcaba hasta el ingreso hospitalario quedó incluido como determinante de la supervivencia de la mujer. Mientras que la

mujer con este recorrido diagnóstico-terapéutico menor a mes y medio tuvo siempre la mejor supervivencia, el mayor riesgo de no sobrevivir se hacía manifiesto principalmente en las pacientes que presentaron una demora de 3 a 4 meses en ser ingresadas para tratarse desde la aparición de su primer síntoma. Este hallazgo resultó evidente ya a los cinco años del diagnóstico y fue especialmente llamativo en la mortalidad específica, con un menor efecto sobre la supervivencia a los diez años.

Pocos datos se han encontrado en la literatura que analizaran retraso y supervivencia y que además controlaran por el estadio de presentación de la enfermedad individual de la paciente. Frente a la hipótesis esperable de que en las pacientes con un determinado estadio tumoral en el acto diagnóstico/quirúrgico, la duración previa de los síntomas no afectase a la supervivencia (o lo hiciese escasamente), nuestro análisis multivariante mostró una relación entre retraso y supervivencia no mediada exclusivamente por el estadio de presentación de la enfermedad (estadio que a su vez, no siempre es proporcional a la magnitud del retraso).

Asimismo, cuando se ajustaba por el estadio tumoral pareció llamativo no encontrar un incremento progresivo del riesgo de muerte para los retrasos mayores de 4 meses. Esto último podría deberse a que los retrasos extremos con gran probabilidad, puedan ser indicativos de una mayor proporción de adelantos diagnósticos y crecimientos de comportamiento más benigno, como se detallará más adelante¹⁵⁰.

El impacto que este retraso tendría finalmente sobre la supervivencia fue muy similar al descrito por otros autores. Cuando se produjo, las oportunidades de la mujer de nuestro estudio de seguir viva en los primeros años descendió de forma semejante al 5-19% descrito por otros autores para un retraso síntoma-tratamiento mayor de 2-3 meses²⁸⁴⁻²⁸⁶. Sin embargo en nuestro caso, el menor riesgo ajustado sólo se hizo manifiesto cuando la mujer no superaba un intervalo síntoma-ingreso de mes y medio, atenuándose esa ventaja si se reestablecía el punto de corte en una demora de tres meses. Este mejor pronóstico a favor de una muy pronta actuación también se ha descrito en otros trabajos²¹⁸.

De esta forma, el análisis multivariante identificó la existencia de un mínimo retraso conjunto o total como importante factor pronóstico en una mejor supervivencia, no explicándose por su efecto a través del síntoma de presentación de la paciente o de su estadio. En relación a esto último, diversos estudios han identificado que la presentación diferente al bulto mamario aumentaba el riesgo de que ocurriese tanto el componente del retraso debido a la paciente como el debido al sistema y se ha sugerido que ambos subperiodos podrían contribuir de forma muy similar en su aportación al retraso total^{190,286}.

En nuestros resultados, sin embargo, el retraso conjunto sólo existió en un 22,4% de las mujeres, cifra inferior a la esperable (41%) de haber existido aportaciones similares de lo considerado como “un retraso debido al sistema” (3 meses) en la misma paciente que por sí misma demoró acudir al sistema sanitario. Tampoco la parte aportada por el

retraso debida al sistema se explicó por una presentación diferente al bulto mamario como refirieron estudios previos^{191, 197}.

7. 1. 7. 2. Retraso debido a la paciente.

Para la mujer que presentaba un cáncer de mama sintomático existió por definición, un tiempo entre la percepción de ese primer síntoma y la primera consulta médica. En nuestro estudio, la mediana del periodo transcurrido entre ambos hechos fue de 11 días, cifra comparable e incluso inferior a los referidos por estudios realizados con mujeres angloamericanas y latinas^{117,118,190,287} y que muestra un descenso respecto a los valores previos existentes en este ámbito (mediana de 43 días)²³⁵.

A pesar de ello y según la definición existente más aceptada de retraso por parte de la paciente¹¹⁶, un 15% de las mujeres de nuestro estudio retrasó la acción de buscar ayuda médica más de tres meses desde la aparición de su primer síntoma.

Este hallazgo aunque sitúa la existencia de retraso de la paciente en cifras inferiores al 20-35% documentado por otros autores^{114,181}, no deja de ser preocupante al señalar a un grupo de mujeres que vivió durante más de tres meses conociendo la existencia de su síntoma y pensando si debía acudir al médico o cuándo hacerlo. Este retraso sería explicado a veces por el desconocimiento de la mujer sobre esta enfermedad y por la atribución incorrecta del síntoma, y otras por la falta de respuesta psicológica ante el descubrimiento, muy relacionada con la conducta de comunicarlo a los demás y tener que ser animada por otros para llevar a

cabo la acción de la consulta, únicas variables explicativas y cercanas a este retraso que quedaron en el modelo multivariante^{118,121}.

La existencia de retraso debido a la paciente se ha relacionado en la literatura con un aumento del tamaño tumoral (mayor de 4 cm), estadios más avanzados y con una menor supervivencia^{190,201}. En nuestro estudio, contrariamente, la existencia de este retraso no se relacionó con la supervivencia de estas mujeres ni siquiera a nivel bivariante.

Una segunda exploración descriptiva de este tiempo demostró llamativamente que, aunque sin alcanzar la significación, la peor supervivencia correspondió a las mujeres que se retrasaron entre 2 y 4 meses. En cambio, como ocurrió con el retraso total, los retrasos de la paciente mayores de 4 meses presentaron las medias de supervivencia más elevadas. Estos hallazgos aunque no significativos, parecen señalar un comportamiento acorde con lo publicado por otros autores.

Es conocido que la importancia de la duración de los síntomas sobre la supervivencia de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama varía según los ratios de crecimiento tumoral de la enfermedad. Esta influencia negativa del retraso sobre la supervivencia afecta principalmente a los tumores de crecimiento lento, teniendo menos influencia sobre el pronóstico desfavorable de los tumores de crecimiento rápido²⁸⁸. Aún así, sobre los tumores de crecimiento lento, algunas de las estrategias utilizadas por otros autores en el análisis de supervivencia ha contemplado la eliminación de los casos que referían retrasos de la paciente superiores al año; al intentar controlar el sesgo que en nuestros días su diagnóstico y tratamiento precoz podría producir alargando sólo

aparentemente la supervivencia de estas pacientes. Parece ser que el pronóstico de estas mujeres poco se alteraría por su detección, pues la evolución natural de su enfermedad no llegaría a dar manifestaciones graves o producir fatalidad¹⁵⁰.

A pesar de que en la revisión realizada por Richards y cols¹¹⁴ un retraso de la paciente igual o mayor a 3 meses se asoció a una menor supervivencia a los cinco años; cuando el efecto del estadio de presentación era tenido en cuenta un retraso más prolongado no se asociaba con una supervivencia menor, tal y como ocurrió en nuestro estudio donde los resultados fueron ajustados por el estadiaje. En nuestro caso, la mayoría de los diagnósticos *in situ* y a distancia mostraron un comportamiento estable a través del tiempo, aunque con pronósticos contrapuestos. Esto ocurría a pesar de que ambos estadios presentaran un porcentaje bajo de retraso.

En los grados localizado y regional, las mujeres de nuestro estudio que presentaron menor mortalidad fueron las que se presentaron con más de 4 meses de retraso: pasados los 18 y 40 meses respectivamente dejarían de producirse eventos en estos grupos. Esto podría explicarse porque transcurridos estos periodos sólo sobrevivieran las mujeres con tumores de crecimiento más lento o comportamiento más benigno, reflejando la importancia que en el pronóstico adquiere además del estadio, el efecto de la agresividad del tumor (más allá del diagnóstico realizado en fase sintomática o con un determinado retraso), con un desenlace fatal en estas mujeres antes de los primeros años. Durante este retraso y tras la primera manifestación sintomática del cáncer, complementando esta aportación dada por nuestros resultados, el desarrollo de más

sintomatología se ha considerado como un indicador de crecimiento tumoral rápido e importante predictor de supervivencia que parece independiente de factores patológicos²⁸⁹.

7. 1. 7. 3. Retraso debido al sistema sanitario.

En las mujeres de nuestro estudio la mediana del retraso entre la primera visita a un médico y el ingreso hospitalario fue de 51 días.

Este dato, aun con las limitaciones mencionadas por las diferentes definiciones de retraso existentes en la literatura y por la diversidad de ámbitos sanitarios, se encuentra por encima de los valores referidos por otros autores que la sitúan en torno a los 15-24 días^{117,190, 206,210,290}. Si bien cabe mencionar, que este retraso que por definición incluye el retraso de derivación, podría “castigar” en exceso la parte en la que el sistema se vió implicado, pues depende asimismo del cumplimiento de las recomendaciones diagnósticas de continuidad de pruebas y de la agilidad de la paciente en realizarlas. Este aspecto ha sido referido por otros autores, describiéndose la falta de cumplimiento diagnóstico en los primeros seis meses hasta en un tercio de mujeres con cribados mamográficos anormales, ocurriendo más frecuentemente en mujeres con patología mamaria previa o con alto nivel de ansiedad por temor a padecer un cáncer²⁹¹.

En nuestro estudio, que ese tiempo constituyera un retraso por parte del sistema se definió con dos puntos de corte a la luz de los hallazgos encontrados en la bibliografía^{114,210}: superior a 30 y a 90 días desde que el primer médico viese a la paciente. Bajo ese criterio, en el 70% de las

mujeres existió una demora mayor de 30 días y en el 29% de 90 días en la derivación para la instauración del primer tratamiento. Estos retrasos fueron notablemente superiores al 39 y 5% referido por Sainsbury y cols²¹⁰ en el Reino Unido en un periodo cercano al de nuestro estudio. Dicho trabajo²¹⁰ apoyaba la evidencia disponible^{190,118,191,206} acerca de la relación entre ser mujer joven, en su caso menor de 50 años, y sufrir un mayor retraso del sistema; relación que también se manifestó en nuestro entorno¹⁹⁷ y que podría ser explicada por la menor sospecha de malignidad en mujeres jóvenes o por la capacidad diagnóstica inadecuada de la mamografía en la mama a estas edades.

En la bibliografía revisada sobre el impacto de este retraso en la supervivencia, algunos autores han mostrado que una demora prolongada desde la primera visita médica al tratamiento se asociaba con una mejor supervivencia^{210, 286}. Azfelius y cols¹⁹⁰ refirieron en la misma línea, que tras la primera valoración médica un mayor retraso del sistema se asoció a tumores más pequeños y menos anaplásicos, lo que fue explicado bajo la aparente capacidad del médico de detectar tumores con mayor malignidad y derivarlos más precozmente.

En el mismo sentido descrito por ambos autores, en nuestro análisis multivariante un retraso del sistema mayor de un mes se asoció a una mejor supervivencia al final del seguimiento tras ajustar entre otras variables, por sintomatología y estadio. Esto podría señalar la mayor derivación urgente ante la detección de los fenotipos más agresivos en los que desgraciadamente, con una metastatización más temprana, la detección y tratamiento precoz poco contribuyen a ganar años de vida en el seguimiento a largo plazo.

En el futuro más cercano a la instauración del tratamiento, la probabilidad que tuvieron las mujeres de nuestro estudio de seguir con vida como consecuencia de esta enfermedad a los cinco años fue 4 veces inferior si su tratamiento se había demorado más de tres meses; con una pendiente más pronunciada entre los 2 y 5 años post-tratamiento. Bajo estos resultados, el retraso del sistema parece jugar un papel más importante en el pronóstico cercano y debido a la propia enfermedad, del que juega en los seguimientos a 8-10 años²¹⁰; pues en este primer periodo en el que fallecen las mujeres con tumores más agresivos o con enfermedades concomitantes podría condicionar la mortalidad posterior, de ritmo más constante.

Por todo ello y dado que en la literatura, el retraso del paciente o el retraso total o conjunto se han asociado a una peor supervivencia (tal y como sugerían nuestros resultados), concluir irrevocablemente que los retrasos que se produzcan una vez que la paciente ha acudido a su médico general no produzcan ningún daño parece ilógico¹¹⁴, aunque algunos autores en base a sus resultados ya han discutido la prioridad de dedicar los esfuerzos y recursos sanitarios a acortar la demora aparentemente segura de 90 días²¹⁰.

7. 2. LIMITACIONES Y OTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS.

A nivel del análisis se controlaron los posibles sesgos de confusión que fueron identificados y se exploraron diversas interacciones. En los resultados no obstante, han podido influir algunas de las limitaciones que a continuación se detallan.

7. 2. 1. Sesgo de selección.

7. 2. 2. Sesgo de medición.

7. 2. 3. Paradoja inversa.

7. 2. 1. SESGO DE SELECCIÓN.

El análisis de la supervivencia del cáncer de mama se realizó mediante un estudio de base poblacional al participar todos los hospitales del área estudiada. Sin embargo, derivado del doble reclutamiento de la población de estudio (retrospectivo y prospectivo), con fechas de inicio de estudio diferentes, pudo existir una infrarrepresentación de los casos diagnosticados en los hospitales privados al participar éstos exclusivamente en el reclutamiento prospectivo.

Algunas de estas pacientes serían reclutadas posteriormente a través de ciertos servicios de los hospitales públicos (oncología médica y radioterápica), lo que recuperaría aproximadamente un 30% de los cánceres estimados para los hospitales privados. Si bien esto no alteraría de forma importante el tamaño de nuestra muestra, pues los hospitales privados no atienden un porcentaje relevante de pacientes (aproximadamente un 9,5% de diagnósticos), podría sin embargo haber limitado el efecto en la supervivencia producido por el tipo de cobertura sanitaria.

Al margen del tipo de hospital donde la mujer realizase su diagnóstico y tratamiento, en el reclutamiento retrospectivo no pudieron localizarse algunas mujeres que habían sido identificadas en las fuentes de registro; bien por no atender a la dirección o teléfono existente en el momento del diagnóstico, o por negativa a participar en el estudio. Estas pérdidas, no obstante, no superaron el 20% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. En el caso de las fallecidas, se instó a los familiares

para que colaboraran en la reconstrucción de la historia clínica y recorrido por el sistema sanitario hasta su diagnóstico y tratamiento.

En el reclutamiento prospectivo las pérdidas fueron menores por la existencia de una vigilancia activa para identificar los casos. Únicamente con una pérdida estimada del 10-15%, la dificultad de seguimiento de los centros privados-concertados hizo que fuese imposible rescatar algunas mujeres que acudieron a oncólogos localizados en otras provincias. Es posible también, que algunas mujeres fueran ya estudiadas desde el principio y diagnosticadas fuera del ámbito del estudio.

En cualquier caso, se estudiaron todas las pacientes diagnosticadas en los hospitales participantes en el estudio, sin limitar su inclusión por la actitud terapéutica tomada.

7. 2. 2. SESGO DE MEDICIÓN.

Dado que la entrevista fue realizada por personas ajenas a los objetivos del estudio y a sus hipótesis, la posibilidad de que hubiese ocurrido un sesgo del entrevistador habría conllevado a una mala clasificación no diferencial de los casos.

Asimismo, algunas de las variables independientes recogidas mediante entrevista pudieron estar sujetas a cierto grado de sesgo de medida. Podría pensarse que este tipo de sesgo influyera sobre variables como la clase social, obtenida a partir de la ocupación autorreferida del cabeza de familia. No obstante, esta forma de obtención de datos ha sido

descrita en la literatura como una fortaleza de los trabajos que han estudiado desigualdades y nivel socioeconómico a través de encuestas administradas, frente al extendido uso de censos que conlleva la asunción del nivel socioeconómico de la paciente vinculado a su zona de vivienda⁹⁴.

Como en toda entrevista sobre antecedentes familiares, historia pasada del inicio de la enfermedad o fechas de contacto con el sistema sanitario, el cuestionamiento de la validez de los datos va intrínseco a la naturaleza retrospectiva de la obtención de los mismos. Así, la estimación de estos tiempos podría verse afectada por el posible sesgo de memoria de la paciente o por una declaración engañosa, infranotificando su retraso por miedo a la crítica¹¹⁸, como se ha mencionado anteriormente durante este trabajo.

En relación al posible sesgo de memoria, en el caso de las mujeres captadas a través del reclutamiento prospectivo la entrevista fue realizada en un momento muy cercano al ingreso con una situación crítica cercana en el tiempo.

En las mujeres captadas retrospectivamente, la evidencia existente respecto a la utilización de entrevistas sugiere que aun cuando esta información no se recogiese en un momento muy cercano al ingreso, el ser conocedora ya de padecer una enfermedad tan importante como el cáncer crea en la paciente una vivencia de gran interés que hace que se recuerde de forma precisa el momento de aparición de su primera sintomatología; lo que hace que el sesgo de recuerdo causante de una mala clasificación sea mínimo^{118,197}.

Por otro lado, el intento de la paciente de justificar su retraso se ha descrito principalmente en los casos en los que la entrevista la realiza el personal directamente relacionado con su cuidado¹¹⁸, por el temor a ser enjuiciadas, algo que no sucedió en nuestro estudio. De haber ocurrido, la infranotificación de cualquier tipo de retraso habría cambiado a las mujeres del grupo de “retraso” al de “no retraso”, disminuyendo en todo caso el verdadero efecto de estos tiempos en la supervivencia.

De cualquier forma, se ha podido realizar un control de calidad de las fechas de contacto con el sistema sanitario, realización de pruebas e inicios de tratamientos mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes en los servicios implicados en el proceso diagnóstico-terapéutico (cirugía, ginecología, oncología médica y radioterapéutica, anatomía patológica), siendo de gran utilidad el registro de cáncer hospitalario existente en uno de los hospitales.

En las mujeres sintomáticas, gracias a la realización de la entrevista con la propia enferma pudieron recogerse los aspectos psicosociales y de reacción ante la aparición del primer síntoma en la mama, así como constatar el alto porcentaje de concordancia entre el síntoma descrito por la mujer y el objetivado por el médico.

Dadas las características de este estudio, en el que se continúa el seguimiento de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama bajo un diseño planteado para el estudio del retraso atribuible al paciente y al sistema, cabe mencionar una limitación importante relativa al tamaño de la muestra. Las fórmulas matemáticas para la determinación del tamaño muestral en los estudios de supervivencia y corregidas por el porcentaje

de observaciones censuradas que se esperaban (elevado en el cáncer de mama por su buen pronóstico) produjeron un tamaño muestral superior al disponible, lo que se traduce en una falta de potencia estadística para algunas de las variables interesantes en este trabajo. Ha permitido sin embargo, demostrar la asociación en algunas de las variables más relevantes que se establecieron como objetivo. En otras, sin embargo, sólo pudo demostrarse una tendencia o cercanía a la significación estadística.

Este estudio no valoró el efecto del tratamiento recibido sobre la supervivencia de la mujer. Algunos estudios que han intentado relacionar el componente socioeconómico con las diversas opciones terapéuticas ofrecidas a la paciente, lo han hecho en el seno de países con una cobertura sanitaria no universal. Incluso así, la diferencia de tratamiento encontrada según nivel socioeconómico desapareció tras ajustar por estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La opción quirúrgica o no, y tipo de cirugía se describe como el resultado de una compleja interacción del estadio de la enfermedad, situación clínica de la paciente, características del equipo médico y forma de informar a las pacientes²³⁴.

Consideramos que más importante aún que incluir el tipo de opción terapéutica derivada de estas interacciones, según refirió Bloom y cols hace años, fue no limitar el estudio a los cánceres operables pues se hubiese omitido un grupo de pacientes con historia de síntomas prolongada²⁴⁹.

En relación a todo lo anterior, consideramos que no incluir el tratamiento en el estudio de supervivencia no invalida los resultados encontrados en el estudio, pues además las opciones terapéuticas del ámbito de estudio bajo una cobertura sanitaria universal se encontraban muy bien protocolizadas para este tipo de cáncer y el reclutamiento durante un periodo de estudio relativamente corto aseguraría la poca variabilidad de los tratamientos instaurados.

La utilización de un registro poblacional como fuente de datos que proporcionara la causa de la muerte tuvo la ventaja de no sobreestimar la supervivencia que se conseguiría de un registro hospitalario; pues son los únicos que incluyen a todas las pacientes independientemente de su acceso, tratamiento o continuidad asistencial⁸. A pesar de ello, no todos los médicos declarantes registran con la misma rigurosidad estos datos y algunas causas de muerte pueden resultar imprecisas. Dado que nuestro análisis no consideró dichos casos como causa de la muerte específicamente atribuible al cáncer de mama, el análisis de la supervivencia derivado de ello en todo caso, podría haber dado una estimación a la baja de los factores relacionados.

7. 2. 3. PARADOJA INVERSA.

Algunos autores han criticado que en la medición del efecto ajustado de los diferentes factores de confusión sobre la supervivencia se incluya el estadio tumoral, al tratarse de una variable que se encuentra en el camino causal de la variable dependiente. El efecto que ello produciría se ha denominado paradoja inversa²³⁴.

De esta forma, las estimaciones dadas para un determinado factor aunque ajustadas por el resto de variables confusoras, se considerarían no sesgadas aunque quedarían desajustadas por el estadio de presentación. En el caso contrario, añadir la variable estadio al modelo multivariante daría una estimación del factor perfectamente ajustada, pero sesgada. Por tanto, parece imposible por cualquiera de estas opciones obtener una estimación del impacto de un determinado factor en la supervivencia de una forma ajustada y no sesgada.

Una alternativa propuesta para evitar este sesgo, ha sido obviar en los análisis el estado final de superviviente y considerar la variable dependiente estadio, como variable proxy muy asociada a la supervivencia de la mujer. No obstante, a pesar de estas complejidades, la literatura médica continúa utilizando la variable dependiente supervivencia como efecto real que se pretende medir, ajustado por estadio de presentación de la enfermedad.

7. 3. RECOMENDACIONES DE SALUD PÚBLICA.

La relevancia de las variables que influyeron en la menor supervivencia del cáncer de mama, como las edades extremas de la vida, la clase social baja, el estadio tumoral de la enfermedad, el tipo de reacción ante el primer síntoma, la falta de práctica de la autoexploración mamaria, el lugar de realización de la mamografía de cribado, el tipo de consulta donde se ve por primera vez a la paciente y el profesional que la atiende, la forma de contacto con el especialista y el retraso total que conlleva el proceso diagnóstico-terapéutico (con mayor implicación de la parte atribuible al sistema sanitario), implicarían la necesidad de poner

en marcha o potenciar programas informativos y educativos, así como planificar la atención sanitaria con las siguientes recomendaciones:

1. Concienciar a las mujeres sobre la relevancia de la detección de la enfermedad en su fase asintomática; pues la aparición del primer síntoma, independientemente del retraso o estadio al que se asocie posteriormente, será determinante de una peor supervivencia. Reforzar además, la formación sobre los factores de riesgo y síntomas diferentes al bulto mamario con los que se puede manifestar la enfermedad (retracción del pezón, secreción por el pezón, ulceración, dolor en la mama..) con un acercamiento intensivo en las mujeres de nivel educativo bajo.
2. Insistir en la importancia de realizar prácticas preventivas, como es la participación en los programas de detección precoz de cáncer de mama, controles periódicos por sus médicos privados y la realización de la autoexploración mamaria. Ésta última, no sólo es relevante en los grupos de edad no incluidos en los programas mamográficos poblacionales, sino también como práctica preventiva que podría detectar los cánceres de intervalo en la población que sí se incluye en dichos cribados.
3. Promover a través de los médicos de familia hábitos saludables y de estilos de vida entre las mujeres (tabaco, alcohol, nutrición), que contribuyan a evitar un aumento de la mortalidad absoluta precoz de estas pacientes sobre todo en las clases sociales más desaventajadas.
4. A nivel institucional y mediático, promover una campaña de intenciones y actuaciones ante la detección de un posible síntoma mamario, con la

planificación de factores importantes que contribuyen a agilizar su consulta médica: compartir su síntoma con alguien cercano, conocer la vía de consulta y la importancia de actuar lo más precozmente posible. Informar sobre el buen pronóstico de la enfermedad cuando se detecta en estadios tempranos, para luchar contra el efecto paralizante del miedo.

5. Complementar la identificación y captación de estas mujeres con la combinación de diversos métodos, como la promoción de salud en los diferentes contactos que establezca la mujer con el sistema sanitario. Facilitar la implementación de programas dirigidos a ambos aspectos de la detección precoz (autoexploración y cribado).
6. Garantizar la homogeneidad en los circuitos y plazos establecidos de detección precoz en relación a la exploración mamográfica, independientemente de los antecedentes de participación en el cribado de la mujer y del lugar de realización de la mamografía.
7. Incidir en la formación de los médicos de atención primaria (médicos de familia) sobre la identificación de todos los posibles síntomas y signos presentes en el cáncer de mama, en la importancia de una buena exploración clínica mamaria bien realizada y de mantener la sospecha diagnóstica incluso ante población joven.
8. Agilizar el acceso al nivel especializado ante una sospecha diagnóstica de cáncer de mama, facilitando desde la atención primaria la accesibilidad a pruebas complementarias que pueden ayudar al diagnóstico.

9. Un pilar central en los servicios preventivos debe ser acortar los tiempos terapéuticos. Acortar los tiempos de respuesta para las intervenciones quirúrgicas actualmente vigentes (decreto de garantías 209/01) que aún establecen el tiempo máximo de 180 días para las extirpaciones locales de lesiones mamarias, cuadrantectomías y mastectomías subtotales; pues según las guías de excelencia clínica actuales ninguna mujer debería esperar más de 4 semanas para recibir cualquier tipo de tratamiento en el cáncer de mama y una lesión mamaria altamente sospechosa debe remitirse urgentemente en las primeras dos semanas²⁹².

Capítulo 8

Conclusiones

8. CONCLUSIONES.

1. La supervivencia absoluta media a los cinco años de la mujer diagnosticada de cáncer de mama ofreció valores semejantes a los de la mujer europea. La supervivencia específica media por este cáncer se encontró por encima del valor europeo e inferior al anglo-americano.
2. La supervivencia media absoluta y específica a los diez años de la mujer diagnosticada de cáncer de mama se situó dentro de las cifras descritas en la literatura.
3. La edad media al diagnóstico fue similar a la referida por otras series de diferentes países (57,9 años). La mayoría estaba casada, vivía en centros urbanos, con cobertura sanitaria pública y su nivel educativo era bajo o pertenecían a una clase ocupacional intermedia o técnica. La manifestación clínico-histológica más frecuente fue el bulto mamario con un solo síntoma al diagnóstico, y el carcinoma ductal infiltrante, como se describe en la bibliografía.
4. La mayoría de las mujeres reaccionaron ante la aparición de su primera sintomatología, comentándolo con un familiar y decidiendo por sí mismas acudir al sistema sanitario. Como práctica preventiva, menos de la mitad de las pacientes solían explorarse las mamas en los dos años previos o se habían realizado previamente una mamografía. Casi la mitad de los diagnósticos no entraban en los criterios de participación de los PDPCM.

5. El retraso total desde la aparición del síntoma al ingreso hospitalario fue mayor a 6 meses en casi la cuarta parte de las mujeres. La parte atribuible al paciente fue inferior al descrito para la mujer angloamericana y latina, mientras que la atribuible al sistema fue superior al de otros estudios alemanes o anglosajones.
6. Las mujeres que fueron diagnosticadas a una edad de 45-65 años presentaron la mejor supervivencia absoluta a los cinco y diez años. La peor supervivencia por esta causa se produjo en la mujer de mayor edad.
7. La clase social baja se asoció a una peor supervivencia absoluta a los cinco y diez años del diagnóstico.
8. El estadio de presentación de la enfermedad fue el factor pronóstico más importante de la supervivencia de la paciente. La peor supervivencia ocurrió en las mujeres que presentaron un síntoma de bulto en la axila, ulceración o secreción por el pezón.
9. Comentar el descubrimiento de la sintomatología con alguien cercano (familiares, amigos...) condicionó positivamente la supervivencia de la mujer, siendo similar a la de la mujer que se diagnosticó asintomática.
10. Las mujeres que habían practicado la autoexploración mamaria durante los dos años previos al diagnóstico tuvieron una menor mortalidad específica a los cinco años y absoluta a los diez, con valores cercanos a la significación en el resto de análisis. Hacerla al menos dos veces al año se relacionó con una mayor supervivencia absoluta a los diez años.

11. Las pacientes que aun estando indicado, no fueron invitadas al programa de detección precoz del cáncer de mama constituyeron el grupo de mayor riesgo de muerte a los diez años. Haberse realizado la última mamografía antes del diagnóstico actual en una unidad móvil se relacionó con la peor supervivencia.
12. Cuando la primera consulta médica se realizó en un centro de salud público, la mujer presentó una menor supervivencia específica; y una menor supervivencia absoluta a los diez años, cuando consultó a un médico general público.
13. El uso de la vía de urgencias para el ingreso hospitalario se asoció siempre a una mayor mortalidad y hacerlo para acceder al médico especialista, a una mayor mortalidad específica.
14. Las mujeres que presentaron un retraso mayor a mes y medio entre la aparición del primer síntoma y el ingreso para el primer tratamiento tuvieron una mayor mortalidad a los cinco años. A los diez años sólo los retrasos comprendidos entre 3 y 4 meses se asociaron a una peor supervivencia.
15. La existencia de retraso por parte del sistema sanitario (3 meses) se relacionó con una mayor mortalidad específica a los cinco años. A los diez años, que el sistema se retrasase más de un mes se asoció con una mejor supervivencia.

16. La mejor supervivencia que presentaron las mujeres diagnosticadas precozmente a través del programa de cribado o por su ginecólogo, no fue estadísticamente significativa.
17. El antecedente de autoexploración mamaria durante los dos años previos mejoró la supervivencia de las pacientes, independientemente del efecto que la edad ejerciera sobre la supervivencia.
18. El peor pronóstico asociado a un retraso total entre 3 y 4 meses o a la existencia de retraso por parte del sistema (3 meses) se produjo en las pacientes que presentaron al diagnóstico una extensión regional de la enfermedad.
19. Cuando se ajustó por el estadio de presentación de la enfermedad, no se encontró asociación entre la supervivencia y el retraso atribuible a la paciente.

Capítulo 9

Bibliografía

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Lostao L. Detección precoz del cáncer de mama. Factores asociados a la participación en un programa de screening. Madrid, España: Editorial Díaz de Santos; 2001.
2. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of preinvasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2003; 5(5):258-262.
3. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent atypical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec; 22(12):1521-1527.
4. García Rosado MV. Epidemiología del cáncer de mama en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid: Análisis de supervivencia. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2008.
5. Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Mar; 90(2):127-137.
6. World breast incidence and mortality. IARC [en línea] 2008 [Fecha de acceso 3 de junio de 2010]. UR disponible en: <http://www.iarc.fr/>
7. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J, et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:v61-118.
8. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés B, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España. 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología, Madrid. 2009.

9. Boyle P, Ferlay J. Cancer Incidence and Mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 2005; 16:481-488.
10. Parkin DW, Jeale WSF. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications. Vol VIII (143). Lyon, France: IARC 1997. 2008
11. European Network of Cancer Registries. EUROCIM, version 4. European Incidence Database V2.3. Lyon, France: IARC 2001. 2008.
12. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3):581-592.
13. Botha JL, Bray F, Sandkila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality in 16 European Countries. *Eur J Cancer* 2003; 39(12):1712-1729.
14. Esteva Cantó, M. Factors determinants de la realització de mamografia preventiva en un entorn d'alta cobertura d'assegurança sanitària privada. [Tesis doctoral]. Palma: Universitat de les Illes Balears; 2009.
15. Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *Cancer J Clin* 2006 May; 56(3):168-183
16. Henrike E, Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S et al. Recent trends in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990's. *Eur J Cancer* 2008; 44(10):1345-1389.
17. Curado M, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M et al. Cancer Incidence in five continents. Vol IX. Lyon, France: IARC 2007.
18. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M. Recent decline in breast cancer incidence in Spain linked to screening saturation. *JNCI* 2009. (en prensa).

19. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J et al. Recent changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980-2004. *JNCI* 2009; 101(22):1584-1591.
20. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breastcancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007 Apr 19; 356(16):1670-1674.
21. Mortalidad por cáncer y otras causas. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III [en línea] 2008 [Fecha de acceso 7 de junio de 2010]. UR disponible en: <http://cne.isciii.es/ariadna.php>.
22. Levi F, Bosetti C, Lucchini F et al. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev.* 2005; 14(6): 497-502.
23. Tyczynski JE, Plesko I, Aareleid T, Primic-Zakelj M, Dalmas M, Kurtinaitis J et al. Breast cancer mortality patterns and time trends in 10 new EU member states: mortality decline in young women, but still increasing in the elderly. *Int J Cancer.* 2004; 112 (6): 1056-1064.
24. GLOBOCAN cancer fact sheets: breast cancer [en línea] 2008 [Fecha de acceso 7 de junio de 2010]. UR disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/>
25. II Plan Integral de Oncología en Andalucía 2007-2012. [coord. Y aut. José Expósito Hernández...et al] Sevilla: Consejería de Salud; 2007.
26. Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Statistical methods in cancer research. 1994. Volume IV. Descriptive epidemiology: IARC Sci Publ., p. 1-302.
27. Sant M, C Allemani, M Santaquilani, A Knijn, F Marchesi, R Capocaccia, 2009, EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary: *Eur J Cancer*, v. 45, p. 931-991

28. Verdecchia A, Francisi S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangore L et al. Recent survival in Europe a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8(9): 784-796.
29. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008; 9(8): 730-756.
30. Stockton D, Davies T, Day N, McCann J. Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in East Anglia: earlier diagnosis or better treatment?. *BMJ.* 1997; 314 (7079): 472-475.
31. Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L Adani HQ, Trichopoulos D. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(1): 71-76.
32. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 Sep 9; 321(7261):624-628.
33. Key TJ, Verskasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncology.* 2001; 2(3): 133-140.
34. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a metaanalysis of 8 studies of the Nordic countries. *Int J Cancer.* 1990; 46(4): 597-603.
35. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994 Apr 15; 139(8):819-835.
36. Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2008 Jan 15; 167(2):230-239.

37. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K et al. Induced abortion and teh risk of breast cancer. N E J Med. 1997; 336(2): 81-85.
38. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 2002 Jul 20; 360(9328):187-195.
39. Newcomb PA, Barry E. Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER et al. Lactation and a Reduced Risk of Premenopausal Breast Cancer N Eng J Med 1994; 13(330):81-87.
40. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002 Jun 27; 346(26):2025-2032.
41. Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA, Laronga C, Sweeney C, Risendal B, et al. Population-based casecontrol study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states. Am J Epidemiol 2008 Feb 15; 167(4):447-456.
42. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997; 350:1047-1059.
43. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogenprogestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 2000 Jan 26; 283(4):485-491.

44. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005 Apr 10; 114(3):448-454.
45. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002 Sep 21; 360(9337):942-944.
46. 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 Jul 17; 288(3):321-333.
47. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Apr 14; 291(14):1701-1712.
48. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogens versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 92:328-332.
49. Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 326 consecutive patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 1986; 22(4): 369-371.
50. Fackenthal J, March D, Richardson A, Cumming SA, Eng C, Robinson BG et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet.* 2001; 38(3): 159-164.
51. Peto J, Collins N, Barfoot R et al. Prevalence of BRCA1, and BRCA* mutations among early onset breast cancer cases in the UK. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(14): 1241-1247.

52. Pharoah PD, Day NE, Duff S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997; 71(5):800-809.
53. Connolly L, Schnitt SJ. Benign breast disease. Resolved and unresolved issues. *Cancer* 1993 Feb 15; 71(4):1187-1189.
54. Page DL, Salhany KE, Jensen RA et al. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papiloma. *Cancer*. 1996; 78(2):258-266.
55. Schnitt J. Benign breast disease and breast cancer risk: potential role for antiestrogens. *Clin Cancer Res* 2001 Dec; 7(12 Suppl):4419s-4422s.
56. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(12):886-894.
57. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA et al. Mammographic features and breast cancer risk : effects with time, age and menopause status. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87(21): 1622-1629.
58. Little MP, Boice JD. Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts fluoroscopy cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 1999 15(2):218-224.
59. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Foisson AR et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. *N Engl J Med*. 1996; 334(6):356-361.
60. Kim EH, Willett WC, Colditz GA, Hankinson SE, Stampfer MJ, Hunter DJ, et al. Dietary fat and risk of postmenopausal breast cancer in a 20-year follow-up. *Am J Epidemiol* 2006 Nov 15; 164(10):990-997.
61. Gandini S, Mezenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetables

consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer*. 2000; 36(5):636-646.

62. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996 Mar 20; 88(6):340-348.

63. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G et al. Mortality in vegetarians and non-vegetarians. A collaborative analysis of 8300 deaths among 76000 men and women in five prospective studies. *Pub Health Nutr*. 1998; (1):31-41.

64. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006 Nov 13; 166(20):2253-2259.

65. McTieman A. Behavioral risk factors: can risk be modified? *Oncologist*. 2003; 8(49):326-334.

66. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk findings from the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004; 111:762-771.

67. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM: Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2001; 23(2):313-342.

68. Tretli S. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer* 1989 Jul 15; 44(1):23-30.

69. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt , Sorenses TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004 Oct 14; 351(16):1619-1626.
70. Thune I, Fursberg AS. Physical activity and cancer risk: dose response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33(6):530-550.
71. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA.* 2001; 286(17): 2143-2151.
72. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2008 Apr 15; 122(8):1832-1841.
73. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005 Nov 2; 97(21): 1601-1608.
74. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007 Mar 15; 165(6):667-676.
75. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Dec; 100(3):293-299.
76. Rutqvist LE, Bern A. Socioeconomic gradients in clinical stage at presentation and survival among breast cancer patients in the Stockholm area 1977-1997. *Int. J. Cancer.* 2006; 119:1433-1439.
77. Morton WE. Major differences in breast cancer risks among occupations. *J Occup Environ Med* 1995; 37:328-335.

78. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2005; 41:2023–2032.
79. ACS: Cancer facts and figures 2005. Atlanta,2005.
80. Janssen-Heijnen MLG, Louwman WJ, van de Poll-Franse LV, et al. Van meten naar weten. 50 jaar kankerregistratie. Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ).2005. Eindhoven:104.
81. Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64:1081-1091.
82. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107:309-330.
83. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvante chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1825-1835.
84. Arriagada R, Le MG, Dunnant A, et al. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*. 2006; 106:743-750.
85. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-years outcomes in a population-based cohort of node-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1630-1637.
86. Gilchrist KW, Kalish L, Gould VE, et al. Interobserver reproducibility of histopathological features in stage II breast cancer. An ECOG study. *Breast Cancer Res Treat*. 1985; 5:3-10

87. Hatteville L, Mahe C, Hill C. Prediction of the long-term survival in breast cancer patients according to the present oncological status. *Stat Med.* 2002; 21:2345-2354.
88. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. *Diseases of the breast* 3rd edn. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
89. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2005; 365:1687-1717.
90. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ.* 2000; 320:474–478.
91. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, et al. Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer.* 1997; 75:1318–1323.
92. Brenner H, Hakulinen T. Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured? *J Clin Oncol.* 2004; 22:432–438.
93. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen N, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening: EUROCARE working group. *European Journal of Cancer.* 2009; 45:1006-1016.
94. Newman LA, Griffith KA, Jatoi I, et al. Meta-Analysis of survival in African American and white American patients with breast cancer: ethnicity compared with socioeconomic status. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1342-1349.
95. Wojcik BE, Spinks MK, Optenberg SA. Breast carcinoma survival analysis for African American and white women in an equal-access health care system. *Cancer.* 198; 82:1210-1218.

96. Edwards MJ, Gamel JW, Vaughan WP, Wrightson WR. Infiltrating ductal carcinoma of the breast: the survival impact of race. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2693-2699.
97. Tarabeia J, Baron-Epel O, Barchana M, Liphshitz I, Ifrah A, Frishler Y, et al. A comparison of trends in incidence and mortality rates of breast cancer, incidence to mortality ratio and stage at diagnosis between Arab and Jewish women in Israel, 1979-2002. *European Journal of Cancer Prevention*. 2007; 16(1):36-42.
98. Hebert JR, Rosen A. Nutritional, socioeconomic and reproductive factors in relation to female breast cancer mortality: Findings from a cross-national study. *Int Soc Prevent Oncol*. 1996; 20:234–244.
99. Wagener DK, Schatzkin A. Temporal trends in the socioeconomic gradient for breast cancer mortality among U.S. women. *Am J Public Health*. 1994; 84:1003–1006.
100. Menvielle G, Leclerc A, Chastang JF, et al. Social inequalities in breast cancer mortality among French women: disappearing educational disparities from 1968 to 1996. *Br J Cancer*. 2006; 94: 152-155.
101. Bouchardey C, Verkooijen HM, Fioretta G. Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. *Int J Cancer*. 2006; 119(5):1145–1151.
102. Thomson CS, Hole DJ, Twelves CJ, et al. Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival. *J Epidemiol Community Health*. 2001; 55:308–315.
103. Halmin M, Bellocco R, Lagerlund M, Karlsson P, Tejler G, Lambe M. Long-term inequalities in breast cancer survival-a ten year follow-up study of patients managed within a National Health Care System (Sweden). *Acta oncologica*. 2008; 47:216-224.

104. Inequalities in Health. Report of a Research Working Group. London, England: Department of Health and Social Security. 1980
105. Reid DD, Brett GZ, Hamilton PJS, Jarrett RJ, Keen H, Rose G. Cardio respiratory disease and diabetes among middle-aged male civil servants. *Lancet*. 1974; i:469-473.
106. Strand BH, et al. The reversed social gradient: Higher breast cancer mortality in the higher educated compared to lower educated. A comparison of 11 European populations during the 1990s. *European Journal of Cancer*. 2007; 43:1200-1207.
107. Steenland K, Henley J, Thun M. All-Cause and Cause-specific Death Rates by Educational Status for Two Million People in Two American Cancer Society Cohorts, 1959–1996. *American Journal of Epidemiology*, 2002; Vol. 156(1):11-21.
108. Martikainen P, Valkonen T. Diminishing Educational Differences in Breast Cancer Mortality Among Finnish Women: A Register-Based 25-Year Follow-Up. *American Journal of Public Health*, 2000; Vol. 90 (2):277-280.
109. Mackenbach J, et al. Widening socioeconomic inequalities in mortality in six Western European countries. *International Journal of Epidemiology* 2003; 32:830–837.
110. Kaffashian F, Godward S, Davies T, Solomon L, McCann J, Duffy SF. Socioeconomic effects on breast cancer survival: proportion attributable to stage and morphology. *British Journal of Cancer*, 2003; 89:1693–1696.
111. Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS, Richards MA. Women’s knowledge and beliefs regarding breast cancer. *British Journal of Cancer*, 2002; 86:1373–1378.

112. Neise C, Rauchfuss M, Paepke S, Beier K, Lichtenegger W. Risk perception and psychological strain in women with a family history of breast cancer. *Onkologie*. 2001; 24:470–475.
113. Facione NC. Delay versus help-seeking for breast cancer symptoms: a critical review of the literature on patient and provider delay. *Soc Sci Med* 1993; 36:1521-1534.
114. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. The influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999; 353:1119-1126.
115. Ramirez AJ, Westcombe AM, Burgess CC, Sutton S, Littlejohns P, Richards MA. Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999; 353(9159):1127-1131.
116. Bish A, Ramirez A, Burgess C, Hunter M. Understanding why women delay in seeking help for breast cancer symptoms. *Journal of Psychosomatic Research* 2005; 58:321–326.
117. Nosarti C, Crayford T, Roberts JV, Elias E, McKenzie K, David AS. Delay in presentation of symptomatic referrals to a breast clinic: patient and system factors. *British Journal of Cancer* 2000; 82(3):742–748.
118. Burgess CC, Ramirez AJ, Richards MA, Love SB. Who and what influences delayed presentation in breast cancer? *British Journal of Cancer* 1998; 77(8):1343-1348.
119. Facione NC, Dodd MJ, Holzemer W, Meleis, AI. Helpseeking for self-discovered breast symptoms: implications for cancer early detection. *Cancer Pract* 1997; 5:220-227.
120. Lauer D, Tak Y. Optimism and coping with a breast symptom. *Nurs Res* 1995; 44:202-207.

121. Facione NC, Giancarlo CA. Narratives of breast symptom discovery and cancer diagnosis: Psychologic risk for advanced cancer at diagnosis. *Cancer Nursing*; Vol 21(6):430-440.
122. Cameron L, Leventhal E, Leventhal H. Symptom representations and affect as determinants of care seeking in a community dwelling, adult sample population. *Health Psychol* 1993; 12(3):171 –179.
123. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991; 50:179–211.
124. Gollwitzer PM. Goal achievement: the role of intentions. *Eur Rev Soc Psychol* 1993; 4:141–185.
125. Hackshaw AK, Pau EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a metaanalysis. *British Journal of Cancer* 2003; 88:1047–1053.
126. Harvey BJ et al. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. *Can Med Assoc J* 1997; 157:1205-1212.
127. Weiss NS, McKnight B, Stevens NG. Approaches to the analysis of case–control studies of the efficacy of screening for cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135:817-823.
128. Thomas DB, Gao DL, Ray DM et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:355–365.
129. Thomas DB, Gao DL, Ray DM et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1445–1457.
130. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, Mikhailov EA. Study of the role of breast self examination in the reduction of mortality from

breast cancer: the Russian Federation/World Health Organization Study. *Eur J Cancer* 1993; 29A:2039–2046.

131. Gastrin G, Miller AB, To T, Aronson KJ, Wall C, Hakama M, et al. Incidence and mortality from breast cancer in the Mama Program for breast screening in Finland, 1973–1986. *Cancer* 1994; 73:2168-2174.

132. Nelson HD, Tyne K, Nalk A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151(10):727-737.

133. Smith EM, Francis AM, Polissar L. The effect of breast self-exam practices and physician examinations on extent of disease at diagnosis. *Prev Med* 1980; 9:409–417.

134. Feldman JG, Carter AC, Nicastrì AD, Hosat ST. Breast self-examination, relationship to stage of breast cancer at diagnosis. *Cancer* 1981; 47:2740–2745.

135. Tamburini M, Massara G, Bertario L, Re A, Di Pietro S. Usefulness of breast self-examination for an early detection of breast cancer results of a study on 500 breast cancer patients and 652 controls. *Tumori* 1981; 67:219–224.

136. Gould-Martin K, Paganini-Hill A, Casagrande C, Mack T, Ross RK. Behavioral and biological determinants of surgical stage of breast cancer. *Prev Med* 1982; 11:429–440.

137. Foster RS Jr, Costanza MC. Breast self-examination practices and breast cancer survival. *Cancer* 1984; 53:999–1005.

138. Hislop TG, Coldman AJ, Skippen DH. Breast selfexamination: importance of technique in early diagnosis. *CMAJ* 1984; 131:1349–1352.

139. Philip J et al. Breast selfexamination: clinical results from a population-based prospective study. *Br J Cancer* 1984; 50:7–12.

140. Owen WL, Hoge AG, Asal NR, Anderson PL Jr, Cucchiara AJ. Self-examination of the breast: use and effectiveness. *South Med J* 1985; 78:1170–1173.
141. Smith EM, Burns TL. The effects of breast self-examination in a population-based cancer registry. *Cancer* 1985; 55:432–437.
142. Mant D, Vessey MP, Neil A, McPherson K, Jones L. Breast self-examination and breast cancer stage at diagnosis. *Br J Cancer* 1987; 55:207–211.
143. Ogawa H, Tominaga S, Yoshida M, Kubo K, Takeuchi S. Breast self-examination practice and clinical stage of breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78:447–452.
144. GIVIO (Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluation). Practice of breast self-examination: disease extent at diagnosis and patterns of surgical care. A report from an Italian study. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45:112–116.
145. Kuroishi T et al. The effect of breast self-examination on early detection and survival. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:344–350.
146. Auvinen A, Elovainio L, Hakama M. Breast selfexamination and survival from breast cancer: a prospective follow-up study. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38:161–168.
147. McPherson CP, Swenson KK, Jolitz G, Murray CL. Survival of women ages 40–49 with breast carcinoma according to method of detection. *Cancer* 1997; 79:1923–1932.
148. Koibuchi Y et al. The effect of mass screening by physical examination combined with regular breast self-examination on clinical stage and course of Japanese women with breast cancer. *Oncol Rep* 1998; 5:151–155.

149. Newcomb PA, Weiss NS, Storer BE, Scholes D, Young BE, Voigt LF. Breast self-examination in relation to the occurrence of advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:260-265.
150. Reddy M, Ross GM. Screening for breast cancer. *Women's health medicine* 2006; 3(1):22-27.
151. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan Clinical Trial, 3. *Natl Cancer Inst* 1988; 80:1125–1132.
152. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al. Fourteen years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353:1903–1908.
153. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1 – breast cancer detection and health rates among women aged 40–49 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147:1459–1476.
154. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2 – breast cancer detection and health rates among women aged 50–59 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147:1477–1488.
155. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297:943–948.
156. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age: new results from the Swedish Two-County Trial *Cancer* 1995;75:2507–2517.
157. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Follow-up after 11 years — update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45:263–270.
158. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection

for women ages 39–49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80:2091–2099.

159. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341:973–978.

160. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:149–154.

161. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frissell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359:909-919.

162. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH III, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40–49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22:87-92.

163. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HHT, RA Smith, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361:1405–1410.

164. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355:129-134.

165. Yassin MM, Peel ALG, Thompson WD, Patton J, Ashton V, Leaper DJ. Does Screen-Detected Breast Cancer Have Better Survival than Symptomatic Breast Cancer? *ASIAN JOURNAL OF SURGERY*, 2003; 26(2): 101-107.

166. Morrison AS. Screening in chronic disease. New York (NY): Oxford University Press; 1985.

167. Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC. Cancer screening: theory and practice. New York (NY): Marcel Dekker; 1999.

168. Heuser LS, Spratt JS, Kuhns JG, Chang AF, Polk HC Jr, Buchanan JB. The association of pathologic and mammographic characteristics of primary human breast cancers with 'slow' and 'fast' growth rates and with axillary lymph node metastases. *Cancer* 1984 ; 53:96–98.
169. Hakama M, Holli K, Isola J, Kallioniemi OP, Karkkainen A, Visakorpi T, et al. Aggressiveness of screen-detected breast cancer. *Lancet* 1995; 345:221–224.
170. Petersen GM, Parmigiani G, Thomas D. Missense mutations in disease genes: a Bayesian approach to evaluate causality. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62:1516–1524.
171. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA* 2004; 292:1064–1073.
172. Shen Y , Yang Y , Inoue LYT , Munsell MF , Miller AB ,Berry DA. Role of Detection Method in Predicting Breast Cancer Survival: Analysis of Randomized Screening Trials. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005; 97(16):1195-1203.
173. Gøtzsche PC, Olsen O. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 1340–1342.
174. US Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Clinical Guidelines*. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151(10):716-727.
175. Walter LC, Lewis CL, Barton MB. Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: A review of the evidence. *The American Journal of Medicine* 2005;18:1078-1086.
176. Stoddard AM, Rimer BK, Lane D, Fox SA, Lipkus I, Luckmann R. Underusers of mammogram screening: stage of adoption in five U.S.

- populations. The NCI Breast Cancer Screening Consortium. *Prev Med* 1998; 27(3):478-487.
177. Champion V. Relationship of age to mammography compliance. *Cancer*.1994; 74(1 Suppl):329-335.
178. Hawley ST, Earp JA, O'Malley M, Ricketts TC: The role of physician recommendation in women's mammography use: is it a 2-stage process? *Med Care*. 2000; 38(4):392-403.
179. Bancej CM, Maxwell CJ, Onysko J, Eliasziw M. Mammography utilization in Canadian women aged 50 to 69: identification of factors that predict initiation and adherence. *Can J Public Health*. 2005; 96(5):364-368.
180. Denhaerynck K, Lesaffre E, Baele J, Cortebeeck K, Overstraete EV, Buntinx F. Mammography Screening Attendance. Meta-Analysis of the Effect of Direct-Contact Invitation. *Am J Prev Med* 2003; 25(3):195-203.
181. Westcombe AM et al. A systematic review of the delay in diagnosis/treatment of symptomatic breast cancer. Commissioned by the NHS Cancer Research & Development Programme 1999.
182. Pack GT, Gallo JS. The culpability for delay in the treatment of cancer. *Am J Cancer* 1938; 33:443-462.
183. Dennis CR, Gardner B, Lim B. Analysis of survival and recurrence vs patient and doctor delay in treatment of breast cancer. *Cancer* 1975; 35:714-720.
184. Wilkinson GS, Edgerton F, Wallace HJ, Reese P, Patterson J, Priori R. Delay, stage of disease and survival of breast cancer. *J Chronic Dis* 1979; 32: 365-373.
185. Adam SA, Horner JK, Vessey MP. Delay in treatment for breast cancer. *Community Med* 1980; 2:195-201.

186. Nichols S, Waters WE, Fraser JD, Wheeler MJ, Ingham SK. Delay in the presentation of breast symptoms for consultant investigation. *Community Med* 1981; 3:217-225.
187. Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg R, Guadagnoli E, Wool MS. Pre-diagnostic symptom recognition and help seeking among cancer patients. *J Community Hlth* 1990; 15:253-266.
188. Rossi S, Cinini C, Di Pietro C, Lombardi C, Crucitti A, Bellatone R, et al. Diagnostic delay in breast cancer: Correlation with disease stage and prognosis. *Tumori* 1990; 76:559-562.
189. Menon M, The CH, Chua CL. Clinical and social problems in young women with breast carcinoma. *Aust NZ J Surgery* 1992; 62:364-367.
190. Afzelius P, Zedeler K, Sommer H, Mouridsen HT, Blichert-Toft M. Patient's and doctor's delay in primary breast cancer. *Acta Oncol* 1994; 33(4):345-351.
191. Montella M, Crispo A, D'Aiuto G, De Marco M, de Bellis G, Fabbrocini G, et al. Determinants factors for diagnostic delay in operable breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:53-59.
192. Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C. Socio-demographic factors, health behaviour and late-stage diagnosis of breast cancer in Germany: a population-based study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:719-727.
193. Neale AV, Tilley BC, Vernon SW. Marital status, delay in seeking treatment and survival from breast cancer. *Soc Sci Med* 1986; 3:305-312.
194. Caplan LS. Patient delay in seeking help for potential breast cancer. *Public Health Rev* 1995; 23(3):263-274.

195. Richards A, Smith P, Ramirez AJ, Fentiman IS, Rubens RD. The influence on survival of delay in the presentation and treatment of symptomatic breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79:858-864.
196. Facione N, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul S, Esserman L. How women decide to seek evaluation of breast cancer symptoms. State of California, Breast Cancer Research Program Grant 1KB0045. July 1995-June 1998.
197. Benítez Rodríguez, E. Determinantes del retraso diagnóstico-terapéutico del cáncer de mama en las áreas hospitalarias de Cádiz y Bahía. [Tesis doctoral]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2003.
198. Richardson JL, Langholz B, Bernstein L, Burciaga C, Danley K, Ross RK. Stage and delay in breast cancer diagnosis by race, socio-economic status, age and year. *Br J Cancer* 1992; 65:922-926.
199. Neal RD, Allgar VL. Sociodemographic factors and delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the "National Survey of NHS patients: Cancer" *British Journal of Cancer* 2005; 92(11):1971-1975.
200. Aitken-Swann J, Patterson R. The cancer patient delay in seeking advice. *Br Med J* 1955; 1:623.
201. Neave LM, Mason BH, Kay RG. Does delay in diagnosis of breast cancer affect survival?. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 115(2):103-108.
202. Magarey CJ, Todd PB, Blizzard PJ. Psychosocial factors influencing delay and breast self-examination in women with symptoms of breast cancer. *Soc Sci Med* 1977; 1:229-232.
203. Facione NC, Dodd MJ. Women's narratives of helpseeking for breast cancer. *Cancer Pract* 1995; 3:219-225.

204. Abdel-Fattah MM, Anwar MA, Mari E, El-Shazly MK, Zaki AA, Bedwani RN, et al. Patient and system related diagnostic delay in breast cancer. *Eur J Public Health* 1999; 9:15-19.
205. Facione NC. Perceived risk of breast cancer. Influence of Heuristic Thinking. *Cancer Pract* 2002; 10:256-262.
206. Caplan LS, Helzlsouer KJ, Shapiro S, Freedman LS, Coates RJ, Edwards BK. System delay in breast cancer in whites and blacks. *Am J Epidemiol* 1995; 142:804-812.
207. Finlay M, Francis A. Risk factors and physician delay in the diagnosis of breast cancer. *Prog Lin Biol Res* 1983; 130:351-360.
208. MacArthur C, Smith A. Delay in breast cancer and the nature of presenting symptoms. *Lancet* 1981; 8220:601-603.
209. Pilipshen S, Gerardi J, Bretsky S and Robbins G. The significance of delay in treating patients with potentially curable breast cancer. *Breast* 1984; 10:16-23.
210. GIVIO (International Group for Cancer Care Evaluation-Italy) Reducing diagnosis delay in breast cancer. *Cancer* 1986; 58:1756-1761.
211. Fisher ER, Redmon C, Fisher B. A perspective concerning the relation of duration of symptoms to treatment failure in patients with breast cancer. *Cancer* 1977; 40:3160-3167.
212. Elwood M and Moorehead WP. Delay in diagnosis and long term survival in breast cancer. *Br Med J* 1980; 280:1291-1294.
213. Robinson E, Mohilever J, Zidan J and Sapir D. Delay in diagnosis of cancer: possible effects on the stage of disease and survival. *Cancer* 1984; 54:1454-1460.

214. Machiavelli M, Leone B, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, Rodriguez R et al. Relation between delay and survival in 596 patients with breast cancer. *Oncology* 1989; 46:78-82.
215. Sainsbury R, Johnston C, Haward B. Effect on survival of delays in referral of patients with breast cancer symptoms: a retrospective analysis. *Lancet* 1999; 353:1132-1135.
216. Domingo A, Marcos J. Propuesta de indicador de clase social basado en la ocupación. *Gac Sanit* 1989; 10:320-326.
217. Esteban D, Whelan S, Laudico A, Parkin DM. Manual for cancer registry personnel. Lyon: IARC Technical Report; 1995. No 10 [chapter 4, p.24].
218. Elmore JG, Nakano CY, Linden HM, Reisch LM, Ayanian JZ, Larson EB. Racial inequities in the timing of breast cancer detection, diagnosis and initiation of treatment. *Med Care* 2005; 43:141-148.
219. Gorin SS, Heck JE, Cheng B, Smith SJ. Delays in breast cancer diagnosis and treatment by racial/ethnic group. *Arch Intern Med* 2006; 166:2244-2252.
220. Smith ER, Adams SA, Das IP, Bottai M, Fulton J, Hebert JR. Breast cancer survival among economically disadvantaged women: the influences of delayed diagnosis and treatment in mortality. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2008; 17(10):2882-2890.
221. Coates AS. Breast cancer: Delays, dilemmas, and desilusions. *Lancet* 1999; 353:112-113.
222. Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD4: Descripción de datos de supervivencia: Métodos de Kaplan-Meier y Actuarial. Barcelona: Signo; 2003.

223. Mickey J, Greenland S. A study of the impact of confounder-selection criteria on effect estimation. *American Journal of Epidemiology* 1989; 129:125-137.
224. Doménech JM. Análisis multivariante: Métodos de regresión. UD12: modelos de regresión con datos de supervivencia. Barcelona: Signo; 2004.
225. Doménech JM. Análisis multivariante: Modelos de regresión. UD7. Diagnósticos de un modelo de regresión múltiple. Barcelona: Signo; 2004.
226. Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky WJM, Retsky MW, Valagussa P. Menopausal Status Dependence of Early Mortality Reduction Due to Diagnosis of Smaller Breast Cancers (T1 v T2-T3): Relevance to Screening. *Journal of clinical oncology* 2004; 22(1):102-107.
227. Du XL, Fang S, Meyer TE. Impact of treatment and socioeconomic status on racial disparities in survival among older women with breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 2008; 31(2):125-132.
228. Taylor R, Davis P, Boyages J. Long-term survival of women with breast cancer in New South Wales. *Eur J Cancer* 2003; 39(2):215-222.
229. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
230. Busch E, Kemery M, Fremgen A, Osteen RT, Winchester DP, Clive RE. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer* 1996; 78:101-111.
231. Goodwin JS, Hunt WC, Key CR, Samet JM. The effect of marital status on stage, treatment, and survival of cancer. *JAMA* 1987; 258:3125-3130.

232. Liberati A, Apolone G, Nicolucci A, Confalonieri C, Fossati R, Grilli R et al. The role of attitudes, beliefs and personal characteristics of Italian physicians in the surgical treatment of early breast cancer. *Am J Public Health* 1991; 81:38-42.
233. Silliman RA, Troyan SL, Guadagnoli E, Kaplan S, Greenfield S. The impact of age, marital status and physician-patient interactions on the care of older women with breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80 (7):1326-1334.
234. Downing A, Prakash K, Gilthorpe MS, Mikeljevic JS, Forman D. Socioeconomic background in relation to stage at diagnosis, treatment and survival in women with breast cancer. *British Journal of Cancer* 2007; 96(5):836-840.
235. Ares Camerino A., Escolar Pujolar A. Retraso en el diagnóstico de tumores malignos (mama, laringe y vejiga). *Rev Clin Esp* 1995; 195:825-829.
236. Luengo S., Azcona B., Lázaro P., Madero R. Programas de detección precoz del cáncer de mama y acceso a la mamografía en España y acceso a la mamografía en España. *Med Clin* 1997; 108(20):761-766.
237. Røksahm TE, Tretli S. Weak associations between sociodemographic factors and breast cancer: possible effects of early detection. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(1):7-12.
238. Expósito J, González MB, Aguayo de Hoyos E, Cáceres L. ¿Cuál es la causa de la demora diagnóstica por cáncer: el paciente, la biología del tumor o la accesibilidad al hospital?. *Oncología* 1998; 21(9): 299-305.
239. Robertson R, Campbell NC, Smith S, Donnan PT, Sullivan F, Duffy R et al. Factors influencing time from presentation to treatment of colorectal

and breast cancer in urban and rural areas. *British Journal of Cancer* 2004; 90:1479-1485.

240. Montella M, Biondi E, De Marco M, Botti G, Tatangelo F, Capasso I et al. Sociodemographic factors associated with the diagnostic staging of breast cancer in southern Italy. *Cancer* 1995; 76:1585-1590.

241. Adams J, White M, Forman D. Are there socioeconomic gradients in stage and grade of breast cancer at diagnosis? Cross sectional analysis of UK cancer registry data. *Br Med J* 2004; 329:142.

242. Taylor A, Cheng KK. Social deprivation and breast cancer. *J Public Health Med* 2003; 25:228-233.

243. Schrijvers CT, Coerbergh JW, Mackenbach JP. Socioeconomic status and comorbidity among newly diagnosed cancer patients. *Cancer* 1997; 80:14882-14888.

244. Linssner L, Johansson SE, Qvist J, Rossner S, Wolk A. Social mapping of the obesity epidemic in Sweden. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:801-805.

245. Lindstrom M, Ostergren PO. Intermittent and daily smokers: Two different socioeconomic patterns, and diverging influence of social participation. *Tob Control* 2001; 10:258-266.

246. Hershman D, Mc Bride R, Jacobson JS, Lamerato L, Roberts K, Grann Vr, et al. Racial disparities in treatment and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6639-6646.

247. Franzini L, Williams AF, Franklin J, Singletary SE, Theriault RL. Effects of race and socioeconomic status on survival of 1332 black, hispanic, and White women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(2):111-118.

248. Heck K, Wagener D, Schatzkin A, Devesa S, Breen N. Socioeconomic status and breast cancer mortality, 1989 through 1993: An analysis of education data from death certificates. *Am J Public Health* 1997; 87(7):1218-1222.
249. Bloom HJG. The influence of delay on the natural history and prognosis of breast cancer. *Br J Cancer* 1965; 19:228-262.
250. Mols F, Vingerhoets AJJM, Coebergh JW, Van de Poll-Franse LV. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *European Journal of Cancer* 2001; 41:2613-2619) Mols F, Vingerhoets AJJM, Coebergh JW, Van de Poll-Franse LV. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *European Journal of Cancer* 2001; 41:2613-2619.
251. Schrijvers CT, Coebergh JW, van der Heijden LH, Mackenbach JP. Socioeconomic status and breast cancer survival in the southeastern Netherlands, 1980-1989. *Eur J Cancer* 1995; 31A(10):1660-1664.
252. Karjalainen S, Pukkala E. Social class as a prognostic factor in breast cancer survival. *Cancer* 1990; 66(4):819-822.
253. Russo A, Herd-Smith A, Gestri D, Bianchi S, Vezzosi V, Rosselli DT, Cardona G. Does family history influence survival in breast cancer cases? *Int J cancer* 2002; 99:427-430.
254. Chappuis PO, Rosenblatt J, Foulkes WD. The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10:1163-1170.
255. Slattery ML, Berry TD, Kerber Ra. Is survival among women diagnosed with breast cancer influenced by family history of breast cancer? *Epidemiology* 1993; 4:543-548.

256. González-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V et al. Women age ≤ 35 years with primary breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2466-2472.
257. Greenberg ER, Vessey MP, McPherson K, Doll R, Yates D. Body size and survival in premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1985; 51:691-697.
258. Kinoshita T, Fukutomi T, Iwamoto E, Akashi-Tanakas. Prognosis of breast cancer patients with familial history classified according to their menopausal status. *Breast J* 2004; 10:218-222.
259. Malone KE, Daling JR, Weiss Ns, McKnight B, White E, Voigt LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1996; 78:1417-1425.
260. Mohammed SN, Smith P, Hodgson SV, Fentiman IS, Miles DW, Barnes DM. Family history and survival in premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:2252-2256.
261. Andersen BL, Cacioppo JT. Delay in seeking a cancer diagnosis: delay stages and psychophysiological comparison proceses. *Br J Soc Psychol* 1995; 34:33-52.
262. Coates R, Bransfield DD, Wesley M, Hankey B, Eley JW, Greenberg RS, et al. Differences between black and white women with breast cancer in time from symptom recognition to medical consultation: black / white cancer survival study group. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:938-950.
263. Caplan LS, Helzlsouer KJ, Shapiro S, Wesley MN, Edwards BK. Reasons for delay in breast cancer diagnosis. *Prev Med* 1996; 25:218-224.
264. Lierman LM. Discovery of breast changes. *Cancer Nurs* 1988; 11:352.

265. Foster RS, Lang SP, Costanza MC et al. Breast self-examination practices and breast cancer stage. *N Engl J Med* 1978; 229:265-270.
266. Huguley CM Jr, Brown RL. The value of breast self-examination. *Cancer* 1981; 47:989-995.
267. Schwartz M. An analysis of the benefits of serial screening for breast cancer based upon a mathematical model of the disease. *Cancer* 1978; 41:1550-1564.
268. Shapiro S, Goldberg JD, Hutchinson GB. Lead time in breast cancer detection and implications for periodicity of screening. *Am J Epidemiol* 1974; 100:1357-1366.
269. Thiessen EU. Breast self-examination in proper perspective. *Cancer* 1971; 28:1537-1545.
270. Ku YL. The value of breast self-examination: meta-analysis of the research literature. *Oncol Nurs Forum* 2001; 28(5):815-822.
271. Secginli S, Nahcivan NO. Breast self examination remains an important component of breast health: A response to Tarrant (2006). *International Journal of Nursing Studies* 2006; 43:521-523.
272. Tu SP, Reisch LM, Taplin SH, Kreuter W, Elmore JG. Breast self-examination: self-reported frequency, quality, and associated outcomes. *J Cancer Educ* 2006; 21:175-181.
273. American Geriatrics Society Clinical Practice Committee. Breast cancer screening in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48:842–844.
274. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:1672–1680.
275. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. Risk charts: putting cancer in context. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:799–804.

276. MacLeod U, Ross S, Gillis C, McConnachie A, Twelves C, Watt GCM. Socioeconomic deprivation and stage of disease at presentation in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2000; 11:105-107.
277. González A, González MJ. Los Programas de detección Precoz del cáncer de mama en España. *Psicooncología* 2007; 4(2-3):249-263.
278. Del Moral A, Aupee M, Batal-Steil S, Cecchini S, Chamberlain J, Ciatto S, et al. Cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 1994; 30:860-872.
279. Consellería de Sanidade. Dirección General de Salud Pública. Galicia. Programas de cáncer de mama en España. Evolución 1998-2005. En línea. [acceso 30 de abril de 2007. Disponible en: <http://www.programascancerdemama.org/>. Acceso 26/07/2011).
280. Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to breast clinical examination and breast self examination. *Breast J* 2003 May-Jun; 9 suppl 2:S86-89.
281. Kearney, A. Breast cancer screening recommendations: is mammography the only answer? *J Midwifery Women Health*. 54; (5):393-400.
282. Hermann R, Esselstyn C, Crile G, Cooperman A, Antunez A, Hoerr S. Results of conservative operations for breast cancer. *Arch Surg* 1985; 120:746-751.
283. Charlson M. Delay in the treatment of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160:393-399.
284. Rabinovich M, Vallejo C, Perez J, et al. Impact of delay to treatment upon survival in 1067 patients with breast cancer. *Intl J Oncol* 1993; 2:197-201.
285. Raabe N, Fossaa S. Primary invasive breast carcinoma in Oslo 1980-1989: incidence and delay. *Acta Oncol* 1996; 35:9-15.

286. Huguley C, Brown R, Greenberg R, Clark W. Breast self-examination and survival from breast cancer. *Cancer* 1988; 62:1389-1396.
287. Meechan G, Collins J, Petrie KJ. The relationship of symptoms and psychological factors to delay in seeking medical care for breast symptoms. *Prev Med* 2003; 36(3):374-378.
288. Cummings KM, Michalek AM, Gregorio D, Walsh D. The effects of behavioral and biological factors on survival from breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1983; 6(4-5):485-494.
289. Feldman JG, Saunders M, Carter AC, Gardner B. The effects of patient delay and symptom other than a lump on survival in breast cancer. *Cancer* 1983; 51:1226-1229.
290. Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Becker A, Brenner H. Provider delay among patients with breast cancer in Germany: a population-based study. *J clin Oncol* 2003; 21:1440-1446.
291. Kerner JF, Yedidia M, Padgett D, et al. Realizing the promise of breast cancer screening: clinical follow-up after abnormal screening among black women. *Prev Med* 2003; 37:92-101.
292. (NICE) (National Institute for Clinical Excellence (2002) Improving outcomes in breast cancer: Manual update. London: NICE).

Capítulo 10

Anexos

10. ANEXOS.

Anexo I ANEXO I. CUESTIONARIO UTILIZADO EN LA ENTREVISTA PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS.

Anexo II

Anexo III

Anexo IV

Anexo V

**ESTUDIO COLABORATIVO SOBRE LA HISTORIA NATURAL
DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS. CÁDIZ**

Nº IDENTIFICACIÓN
Centro NºPersonal Tumor

A.1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN PERSONAL

1.-HOSPITAL

2.-Nº de HISTORIA CLÍNICA 3.-Nº de S.S.

PRIMER APELLIDO

SEGUNDO APELLIDO

NOMBRE

4.-FECHA de NACIMIENTO 5.-EDAD
(dd/mm/año)

6.-SEXO:
1. VARON 2. MUJER

7.-ESTADO CIVIL:
1. SOLTERO/A 2. CASADO/A 3. SEPARADO/DIVORCIADO/A 4. VIUDO/A

8.-DOMICILIO HABITUAL:
CALLE Nº PISO

9.-MUNICIPIO DE RESIDENCIA

10.-CODIGO POSTAL

11.-TELEFONO

12.-ZONA BÁSICA DE SALUD

FECHA de la ENTREVISTA: día mes año

LUGAR de REALIZACIÓN de la ENTREVISTA:
1. HOSPITAL 2. DOMICILIO

HORA DE COMIENZO: (h) (min)
DURACION en MINUTOS

HORA DE FINALIZACION: (h) (min)

LA ENTREVISTA SE REALIZA A:
 1. ENFERMO 2. FAMILIAR

NOMBRE del ENTREVISTADOR

B. DATOS SOCIO-ECONÓMICOS

13.-NIVEL DE ESTUDIOS:

- 1. No sabe leer ni escribir
- 2. Sin estudios, pero sabe leer
- 3. Primaria incompleta
- 4. Primaria completa o EGB
- 5. Bachiller o BUP

- 6. Formación Profesional o similar
- 7. COU-Preuniversitario
- 7. Universitario Grado Medio
- 8. Universitario Grado Superior
- 9. Otros (Especificar:)

14.-OCUPACIÓN: (si no ha trabajado nunca preguntar por la ocupación del cónyuge o del cabeza de familia)

14.1.- ¿Está usted trabajando en la actualidad?:

SI NO

1. SI → 14.1.a.-Este trabajo es:

- 1. Por cuenta propia
- 2. Por cuenta ajena

2. NO → 14.1.b.-¿Por qué motivo no trabaja?:

- 1. Estoy jubilado
- 2. Estoy en paro, con subsidio
- 3. Estoy en paro, sin subsidio
- 4. Estoy estudiando
- 5. Otros (especificar):

14.2.- ¿Cuál es el trabajo que ha desarrollado durante más tiempo?

14.3.- ¿Qué cargo ocupa u ocupaba?

14.4.- ¿Qué tipo de actividad hace/hacia la empresa?

14.5.- ¿Cuál es su trabajo actual?, o ¿Cuál fue su último trabajo?

15.- COBERTURA SANITARIA:

- 1. Seguridad Social
- 2. Mutua de afiliación voluntaria (ASISA,....)
- 3. Mutua de afiliación obligatoria (MUFACE, ISFAS,....)
- 4. 1+2
- 5. Otra (especificar):

Observaciones:

D. RESPUESTA DEL PACIENTE AL PRIMER SINTOMA

19. ¿CUAL FUE SU PRIMERA REACCIÓN AL NOTAR PRIMER SINTOMA (PSP)?

- 1. No le di ninguna importancia
- 2. Me dejó un poco preocupada/o.
- 3. Estuve bastante preocupada/o.
- 4. Pensé que podía ser algo grave
- 5. Otra (especificar):

20. ¿CUAL CREYO QUE PODRIA SER LA CAUSA DEL PRIMER SINTOMA (PSP)?

- 1. Una enfermedad que ya tenía entonces

¿Cuál?

- 2. Una enfermedad nueva

¿Cuál?

- 3. Otra respuesta (especificar):

21. ¿CONSULTÓ CON ALGÚN MÉDICO EN RELACIÓN CON PRIMER SINTOMA (PSP)?

- 1. SI
- 2. NO

37. ¿POR QUÉ NO CONSULTÓ?

22. ¿ANTES DE CONSULTAR CON UN MÉDICO EN RELACIÓN CON LOS SÍNTOMAS ANTERIORES, SE LO DIJO A ALGUIEN?:

- 1. No se lo dije a nadie
- 2. Se lo dije a un familiar
- 3. Se lo dije a un amigo/a
- 4. A otra persona (especificar):

Observaciones:

E. HISTORIA DE CONTACTOS CON EL SISTEMA SANITARIO

PRIMERA VISITA (PVM)

23. ¿CUÁNDO FUE AL MÉDICO POR PRIMERA VEZ PARA CONSULTARLE SOBRE PRIMER SÍNTOMA? (PSP):

_____ (dd/mm/año)

24. LA PRIMERA VEZ QUE FUE A VISITAR A UN MÉDICO PARA CONTARLE LO QUE LE PASABA, ¿QUÉ SÍNTOMAS TENIA?

SÍNTOMA

25. NÚMERO TOTAL DE SÍNTOMAS: _____

26. ¿QUIÉN TOMÓ LA DECISIÓN DE CONSULTAR CON EL MÉDICO?

- 1. Fue una decisión exclusivamente mía
- 2. Un familiar/amigo
- 3. 1+2
- 4. Otra respuesta (especificar):

27. ¿CON QUÉ MÉDICO CONSULTÓ?

- 1. Médico General
- 2. Médico Especialista

¿Cuál?: _____

- 3. Otro médico (especificar):

28. ¿DÓNDE TUVO LUGAR ESTA PRIMERA VISITA?

- 1. Centro de Salud
- 2. Ambulatorio, Consultorio S.S.
- 3. Consulta privada
- 4. Consulta externa de un Hospital
- 5. Urgencias de un Hospital
- 6. Otro lugar (especificar):

(Si 2. Especificar AMBULATORIO)
(Si 4 o 5 Especificar HOSPITAL)

F. ACTITUD DEL MÉDICO EN LA PRIMERA VISITA

29. ¿QUÉ HIZO EL MÉDICO DURANTE LA VISITA?

- 1. Interrogatorio general
- 2. Exploración física general
- 3. Exploración de las mamas
- 4. Exploración de la garganta
- 5. Tacto rectal
- 6. 1+2
- 7. 1+2+3
- 8. 1+2+4
- 9. 1+2+5
- 10. Nada
- 11. Otra (especificar):

30. ¿QUÉ LE MANDÓ QUE HICIERA?

- 1. Análisis
- 2. Radiografías
- 3. Endoscopia
- 4. Ecografía
- 5. Mamografía
- 6. Nada
- 7. Tomar medicamentos
- 8. Otra (especificar):

31. ¿SIGUIÓ VD. ESTAS RECOMENDACIONES?

- 1. SI
- 2. NO

33. ¿POR QUÉ?:

32. ¿LE ACONSEJÓ QUE VISITARA A ALGÚN OTRO MÉDICO?

- 1. No
- 2. Médico General
- 3. Especialista de cupo

¿Cuál?

- 4. Especialista privado

¿Cuál?

- 5. Otro (especificar):

Observaciones:

G. VISITAS POSTERIORES

33. DESDE LA PRIMERA VISITA HASTA SU INGRESO EN EL HOSPITAL, ¿QUÉ VISITAS HA REALIZADO? (incluir la primera visita)

MÉDICO (#)	FECHA	EXPLORACIÓN (*)	Nº VISITAS

(#)

1. Médico general
2. Especialista de cupo (especificar y ambulatorio)
3. Especialista privado (especificar)
4. Médico hospitalario (especificar y hospital)
5. Otro médico (especificar)

(*)

1. Análisis
2. Radiografías
3. Endoscopias
4. Mamografía
5. Ecografía
6. Otra (especificar)

34. NÚMERO TOTAL DE VISITAS REALIZADAS

35. NÚMERO TOTAL DE MÉDICOS CONSULTADOS

H. INGRESO HOSPITALARIO

36. TIPO DE INGRESO:

1. PROGRAMADO 2. URGENCIAS

37. ¿QUIÉN RECOMENDÓ ACUDIR A URGENCIAS?:

1. Fue por propia iniciativa
2. Su médico general
3. Especialista de cupo
4. Especialista privado
5. Otro (especificar):

38. ¿QUÉ DIA INGRESÓ EN EL HOSPITAL?

 DIA MES AÑO

Observaciones: _____

I. AUTOEXPLORACIÓN MAMARIA

39. ¿HA OIDO VD. HABLAR EN ALGUNA OCASIÓN DE LA AUTOEXPLORACIÓN DE LA MAMA?

1. SI 2. NO

40. ¿SABE EN QUE CONSISTE?

1. SI 2. NO

41. ¿LA HA PRACTICADO ALGUNA VEZ?

1. SI 2. NO

42. ¿EN ALGUNA OCASIÓN, ANTES DE HABER NOTADO ESTOS SÍNTOMAS, HABÍA EXPLORADO VD. SUS MAMAS CON LA INTENCIÓN DE DESCUBRIR ALGÚN BULTO?

1. SI 2. NO

43. ¿CON QUE FRECUENCIA REALIZABA ESTA AUTOEXPLORACIÓN?

1. Al menos una al día
2. Al menos una vez a la semana
3. Al menos una vez al mes
4. Al menos una vez cada 6 meses
5. Al menos una vez al año

J. PROGRAMA DE DESPISTAJE DEL CANCER DE MAMA

44. ¿EN ALGUNA OCASIÓN SE HA REALIZADO UNA RADIOGRAFÍA (MAMOGRAFIA) DE LAS MAMAS?

1. SI 2. NO

→ 45. SI HA CONTESTADO "SI", INDICAR:

CUANDO SE LA HIZO (dd/mm/año)	DONDE SE LA HIZO (#)	QUIEN LA INDICO (*)

(#)
 1. En el Hospital (especificar)
 2. En el ambulatorio de Vargas-Ponce
 3. En un centro privado (especificar)
 4. En una Unidad Móvil
 5. Otros (especificar:.....)

(*)
 1. Iniciativa propia
 2. Indicación médica (Médico General)
 3. Indicación médica (especialista-especificar)
 4. Invitación a participar en el Programa Detección Precoz cáncer mama (S.A.S)
 5. Otros (especificar:.....)

K. ENTREVISTA A FAMILIAR CONVIVIENTE

1.- GRADO DE PARENTESCO CON EL PACIENTE:

- 1.- Familiar de primer grado
- 2.- Familiar de segundo grado
- 3.- Otro (especificar):

2.- HISTORIA SINTOMATOLOGÍA:

SINTOMA	FECHA

3.- HISTORIA CONTACTOS CON SISTEMA SANITARIO (Antes del ingreso en el hospital).

MEDICO (#)	FECHA (dd/mm/aa)	EXPLORACIÓN (*)	Nº VISITAS

- (#)
- 1.- Médico de cabecera.
 - 2.- Especialista de cupo (especificar).
 - 3.- Especialista privado (especificar).
 - 4.- Médico hospitalario (especificar).
 - 5.- Otro médico (especificar).

- (*)
- 1.- Análisis.
 - 2.- Radiografías.
 - 3.- Endoscopias.
 - 4.- Mamografía.
 - 5.- Ecografía.
 - 6.- Otra (especificar).

4.- PRIMER SÍNTOMA:

5.- FECHA PRIMER SÍNTOMA:

DIA MES AÑO

6.- ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS EN LA FAMILIA

- 1.- No hay
- 2.- Existen en familiares de primer grado
- 3.- Existen en familiares de segundo grado
- 4.- 2+3

7.- ¿CONSIDERA QUE HA EXISTIDO UN RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE SU PARIENTE?

- 1.- SI 2.- NO

8.- ¿A QUE CREE QUE PUDO SER DEBIDO?

(Anotar lo manifestado espontáneamente)

OBSERVACIONES:

L. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE FAMILIAR

(Rellenar siempre la parte identificativa: nombre, domicilio y teléfono)

PRIMER APELLIDO

SEGUNDO APELLIDO

NOMBRE

DOMICILIO HABITUAL:

CALLE N° PISO

MUNICIPIO DE RESIDENCIA

CODIGO POSTAL TELEFONO

GRADO de RELACIÓN con el SUJETO PRINCIPAL de la ENTREVISTA:

1. Espos/a 2. Hijo/a 3. Hermano/a
 4. Otro familiar 5. Amigo/a 6. Compañero de trabajo
 7. Otro (especificar)

MOTIVO para ENTREVISTAR a un FAMILIAR:

1. Confusión 2. Disnea 3. Muerte 4. Otro(especificar:.....)

→ SI NO SE REALIZÓ LA ENTREVISTA: INDICAR LOS MOTIVOS

1. Rechazo
 2. Muerte y familiares desconocidos
 3. Muerte y rechazo de los familiares
 4. No localizado
 5. Estado de confusión y familiares desconocidos
 6. Otros (especificar):

EVALUACIÓN DE LA ENTREVISTA

El entrevistador debe expresar su evaluación sobre el grado de cumplimentación y la cooperación.

Utilizando la siguiente escala: BAJA=1; INTERMEDIA=2; SATISFACTORIA=3

COOPERACIÓN	CUMPLIMENTACIÓN
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>

ANEXO II. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS.

ESTUDIO COLABORATIVO SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS. CÁDIZ

DATOS CLÍNICOS

A. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nº IDENTIFICACIÓN

Centro				Nº Personal		TM	TC		

1.-HOSPITAL

2.-Nº de HISTORIA CLÍNICA 3.-Nº de S.S.

PRIMER APELLIDO
SEGUNDO APELLIDO
NOMBRE

B. EXTENSIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

p.T.N.M.: T. N. M.

C. TRATAMIENTO

1. TRATAMIENTO PRIMARIO REALIZADO:

<input type="checkbox"/>	1. QUIRÚRGICO	<input type="checkbox"/>	6. HORMONAL
<input type="checkbox"/>	2. RADIOTERÁPICO	<input type="checkbox"/>	7. NINGUNO
<input type="checkbox"/>	3. QUIMIOTERÁPICO	<input type="checkbox"/>	8. OTRO (especificar):
<input type="checkbox"/>	4. 1+2	<input type="text"/>	
<input type="checkbox"/>	5. 1+2+3		

2. INTENCIÓN TRATAMIENTO PRIMARIO:

1. CURATIVA 2. PALIATIVA 3. SINTOMÁTICO

3. FECHA DEL TRATAMIENTO PRIMARIO:

- 1. MEDICO
- 2. QUIRÚRGICO
- 3. RADIOTERÁPICO

(dd/mm/año)

4. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO REALIZADO:

<input type="checkbox"/>	1. QUIRÚRGICO	<input type="checkbox"/>	6. HORMONAL
<input type="checkbox"/>	2. RADIOTERÁPICO	<input type="checkbox"/>	7. NINGUNO
<input type="checkbox"/>	3. QUIMIOTERÁPICO	<input type="checkbox"/>	8. OTRO (especificar):
<input type="checkbox"/>	4. 1+2	<input type="text"/>	
<input type="checkbox"/>	5. 1+2+3		

5. INTENCIÓN TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO:

1. CURATIVA 2. PALIATIVA 3. SINTOMÁTICO

5.1. FECHA DEL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO:

- 1. MEDICO
- 2. QUIRÚRGICO
- 3. RADIOTERÁPICO

(dd/mm/año)

6. SERVICIO RESPONSABLE del PACIENTE (servicio en el que ingresa el paciente para realizar el primer tratamiento):

- 1. Urología
- 2. ORL
- 3. Ginecología
- 4. Cirugía
- 5. Oncología
- 6. Otro especificar):

7. INDICAR LA EXISTENCIA DE COMORBILIDADES:

(Otras enfermedades no relacionadas con el proceso tumoral, que estén activas en el momento del diagnóstico del cáncer- Ej.: diabetes mellitus insulino dependiente,...)

8. OBSERVACIONES:

--

ANEXO III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS HISTOPATOLÓGICOS.

ESTUDIO COLABORATIVO SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS. CÁDIZ

DATOS DE ANATOMIA PATOLÓGICA

A. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nº IDENTIFICACIÓN

Centro				Nº Personal		TM	TC

Nº de REGISTRO de A.P.:

1.-HOSPITAL

2.-Nº de HISTORIA CLÍNICA

3.-Nº de S.S.

PRIMER APELLIDO

SEGUNDO APELLIDO

NOMBRE

CANCER DE MAMA

1. TIPO HISTOLÓGICO:

2. GRADO HISTOLÓGICO:

3. MULTICÉNTRICO:

1. SI 2. NO

2.a. TAMAÑO DEL TUMOR:

(mm)

4. GANGLIOS METASTÁSICOS: (número)

5. RECEPTORES DE ESTRÓGENO:

1. SI 2. NO

6. RECEPTORES DE PROGESTERONA:

1. SI 2. NO

7. FECHA DEL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO:

DIA MES AÑO

MÉDICO RESPONSABLE del DIAGNÓSTICO A.P. :

Observaciones:

ANEXO IV. DESCRIPCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA ACUMULADA MEDIANTE PROCEDIMIENTO DE KAPLAN-MEIER.

ANEXO IVa. SUPERVIVENCIA ABSOLUTA POR CÁNCER DE MAMA.

Tiempo (meses)	Supervivencia acumulada	Error estándar	Eventos acumulados	Casos que permanecen
0	0,997	0,003	1	319
3	0,994	0,004	2	318
4	0,991	0,005	3	317
6	0,984	0,007	..5	..315
9	0,981	0,008	6	314
10	0,975	0,009	..8	..312
14	0,972	0,009	9	311
15	0,969	0,010	10	310
16	0,963	0,011	..12	..308
17	0,959	0,011	13	307
18	0,953	0,012	..15	..305
19	0,944	0,013	..18	..302
20	0,938	0,014	..20	..300
21	0,934	0,014	21	299
22	0,931	0,014	22	298
23	0,919	0,015	..26	..294
24	0,916	0,016	27	293
25	0,906	0,016	..30	..290
27	0,897	0,017	..33	..287
28	0,891	0,017	..35	..285
29	0,878	0,018	..39	..281
30	0,872	0,019	..41	..279
31	0,869	0,019	42	278
33	0,866	0,019	43	277
34	0,859	0,019	..45	..275
36	0,853	0,020	..47	..273
39	0,850	0,020	48	272
40	0,844	0,020	..50	..270
41	0,841	0,020	51	269
42	0,838	0,021	52	268
43	0,834	0,021	53	267
45	0,831	0,021	54	266
47	0,825	0,021	..56	..264
48	0,813	0,022	..60	..260
49	0,806	0,022	..62	..258
50	0,803	0,022	63	257
51	0,800	0,022	64	256
52	0,797	0,022	65	255
53	0,794	0,023	66	254
55	0,791	0,023	67	253
56	0,788	0,023	68	252
58	0,784	0,023	69	251
59	0,778	0,023	..71	..249
61	0,775	0,023	72	248
65	0,769	0,024	..74	..246
66	0,759	0,024	..77	..243
69	0,756	0,024	78	242

SUPERVIVENCIA ABSOLUTA POR CÁNCER DE MAMA (cont.)

Tiempo (meses)	Supervivencia acumulada	Error estándar	Eventos acumulados	Casos que permanecen
71	0,753	0,024	79	79
72	0,747	0,024	81	81
75	0,741	0,025	..83	..83
78	0,738	0,025	85	85
79	0,734	0,025	85	235
81	0,728	0,025	..87	..233
87	0,725	0,025	88	232
90	0,722	0,025	89	231
91	0,719	0,025	90	230
93	0,716	0,025	91	229
95	0,709	0,025	..93	..227
98	0,703	0,026	..95	..225
99	0,700	0,026	96	224
102	0,697	0,026	97	223
103	0,694	0,026	98	222
104	0,691	0,026	99	221
106	0,688	0,026	100	220
107	0,684	0,026	101	219
109	0,681	0,026	102	..213
110	0,675	0,026	..104	..205
111	0,671	0,026	105	..194
.....
119	0,666	0,027	106	..141
.....
141	106	0

ANEXO IVb. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER DE MAMA.

Tiempo (meses)	Estado	Supervivencia acumulada	Error estándar	Eventos acumulados	Casos que permanecen
0	† C MAMA	0,997	0,003	1	319
3	† C MAMA	0,994	0,004	2	318
4	† otra causa			2	317
6	† C MAMA	0,991	0,005	3	316
9	† otra causa			3	..314
10	† C MAMA	0,984	0,007	..5	..312
14	† C MAMA	0,981	0,008	6	311
15	† C MAMA	0,978	0,008	7	310
16	† C MAMA	0,972	0,009	..9	..308
17	† C MAMA	0,969	0,010	10	307
18	† C MAMA	0,962	0,011	..12	..305
19	† C MAMA	0,953	0,012	..15	..302
20	† C MAMA	0,946	0,013	..17	..300
21	† C MAMA	0,943	0,013	18	299
22	† C MAMA	0,940	0,013	19	298
23	† C MAMA	0,928	0,015	..23	..294
24	† C MAMA	0,924	0,015	24	293
25	† C MAMA	0,918	0,015	..26	..291
25	† otra causa			26	290
27	† C MAMA	0,912	0,016	28	..288
27	† otro cáncer			28	287
28	† C MAMA	0,905	0,016	..30	..285
29	† C MAMA	0,896	0,017	33	282
29	† otra causa			33	281
30	† C MAMA	0,889	0,018	..35	..279
31	† C MAMA	0,886	0,018	36	278
33	† C MAMA	0,883	0,018	37	277
34	† C MAMA	0,877	0,018	..39	..275
36	† C MAMA	0,870	0,019	..41	..273
39	† C MAMA	0,867	0,019	42	272
40	† C MAMA	0,861	0,019	44	270
41	† C MAMA	0,858	0,020	45	269
42	† C MAMA	0,854	0,020	46	268
43	† C MAMA	0,851	0,020	47	267
45	† C MAMA	0,848	0,020	48	266
47	† C MAMA	0,845	0,020	49	265
47	† otra causa			49	264
48	† C MAMA	0,838	0,021	..51	..262
48	† otra causa			51	261
48	† otro cáncer			51	260
49	† C MAMA	0,835	0,021	52	259
49	† otra causa			52	258
50	† C MAMA	0,832	0,021	53	257
51	† C MAMA	0,829	0,021	54	256
52	† C MAMA	0,825	0,021	55	255
53	† C MAMA	0,822	0,022	56	254
55	† otra causa			56	253
56	† otro cáncer			56	252
58	† C MAMA	0,819	0,022	57	251
59	† C MAMA	0,816	0,022	58	250
59	† otra causa			58	249
61	† C MAMA	0,812	0,022	59	248

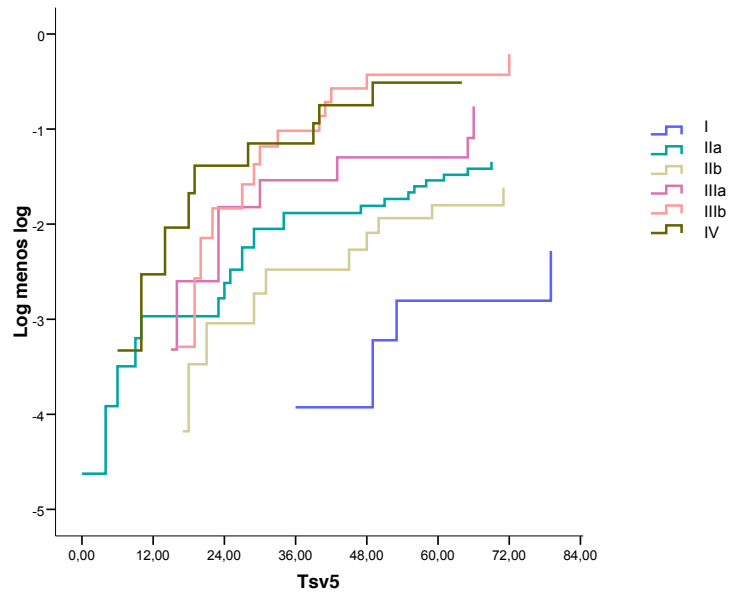
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER DE MAMA (cont.)

Tiempo (meses)	Estado	Supervivencia acumulada	Error estándar	Eventos acumulados	Casos que permanecen
65	† C MAMA	0,806	0,022	..61	..246
66	† C MAMA	0,796	0,023	..64	..243
69	† C MAMA	0,793	0,023	65	242
71	† C MAMA	0,790	0,023	66	241
72	† C MAMA	0,783	0,023	..68	..239
75	† C MAMA	0,776	0,024	..70	..237
78	† otro cáncer			70	236
79	† C MAMA	0,773	0,024	71	235
81	† C MAMA	0,770	0,024	72	234
81	† otra causa			72	233
87	† C MAMA	0,767	0,024	73	232
93	† otra causa			73	..229
95	† C MAMA	0,763	0,024	74	228
95	† otra causa			74	227
98	† C MAMA	0,756	0,024	..76	..225
99	† C MAMA	0,753	0,024	77	224
102	† C MAMA	0,750	0,025	78	223
103	† C MAMA	0,746	0,025	79	222
104	† C MAMA	0,743	0,025	80	221
107	† otra causa			80	..219
108	vivo			80	..214
109	† C MAMA	0,740	0,025	81	213
109	vivo			81	..207
110	† C MAMA	0,732	0,025	..83	..205
110	vivo			83	..195
111	† C MAMA	0,729	0,025	84	194
111	vivo			84	..191
.....
119	† C MAMA	0,724	0,026	85	141
.....
141	vivo			85	0

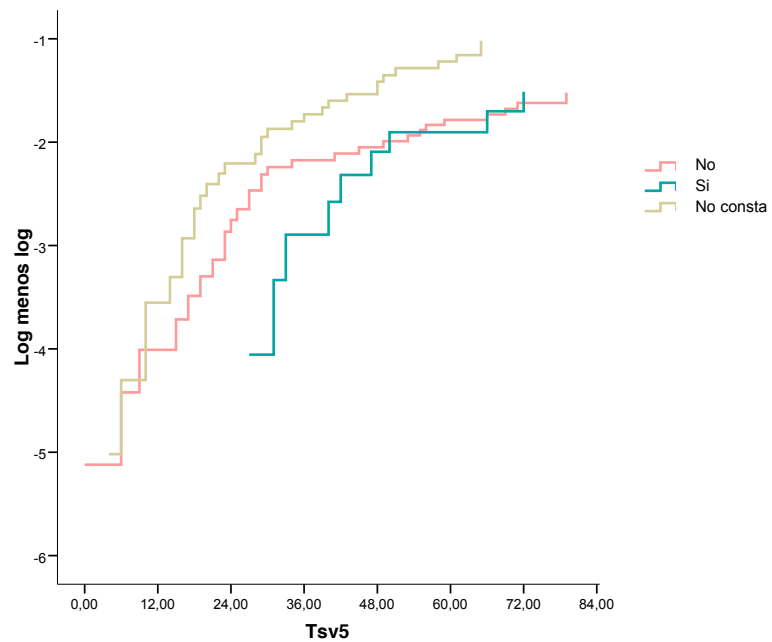
ANEXO V. GRÁFICOS DEL AJUSTE DE LOS MODELOS DE SUPERVIVENCIA DE COX.

ANEXO Va. SUPERVIVENCIA ABSOLUTA A LOS CINCO AÑOS.

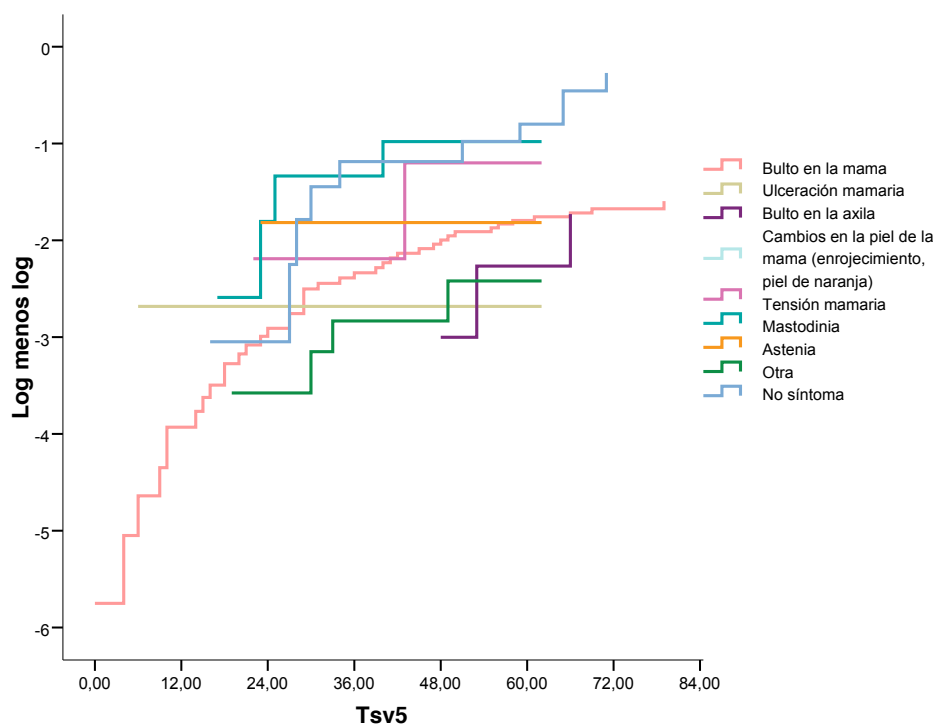
Función LML estratificada por estadio tumoral.



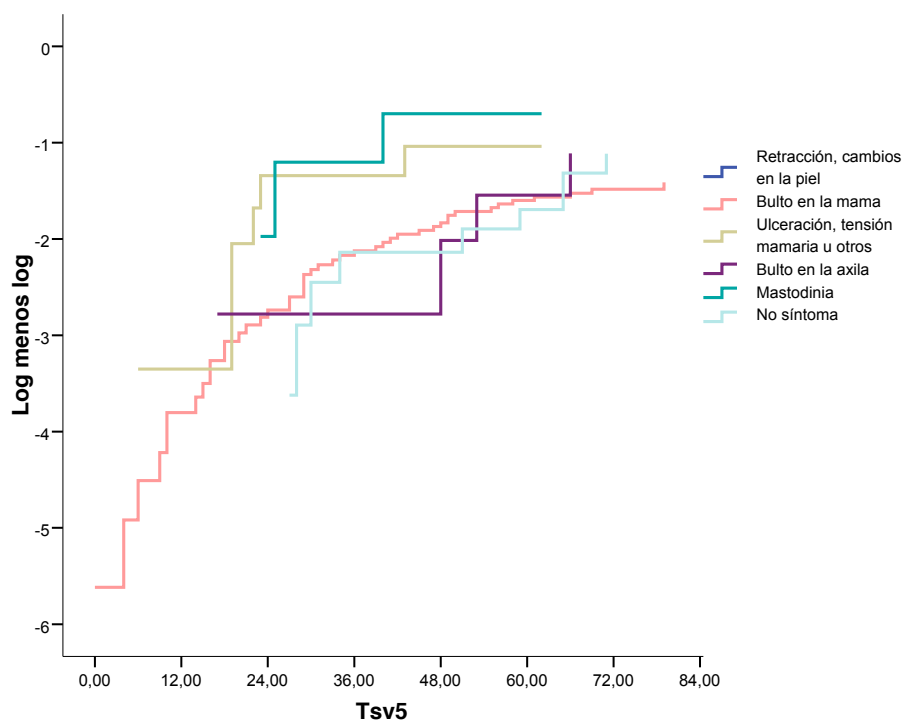
Función LML estratificada por multicentricidad.



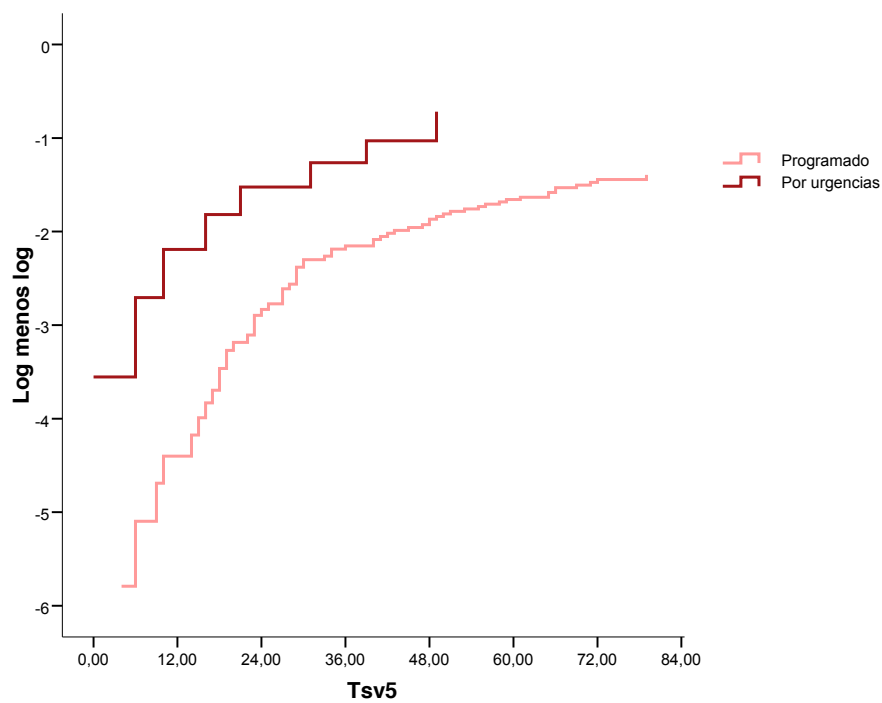
Función LML estratificada por primer síntoma según paciente.



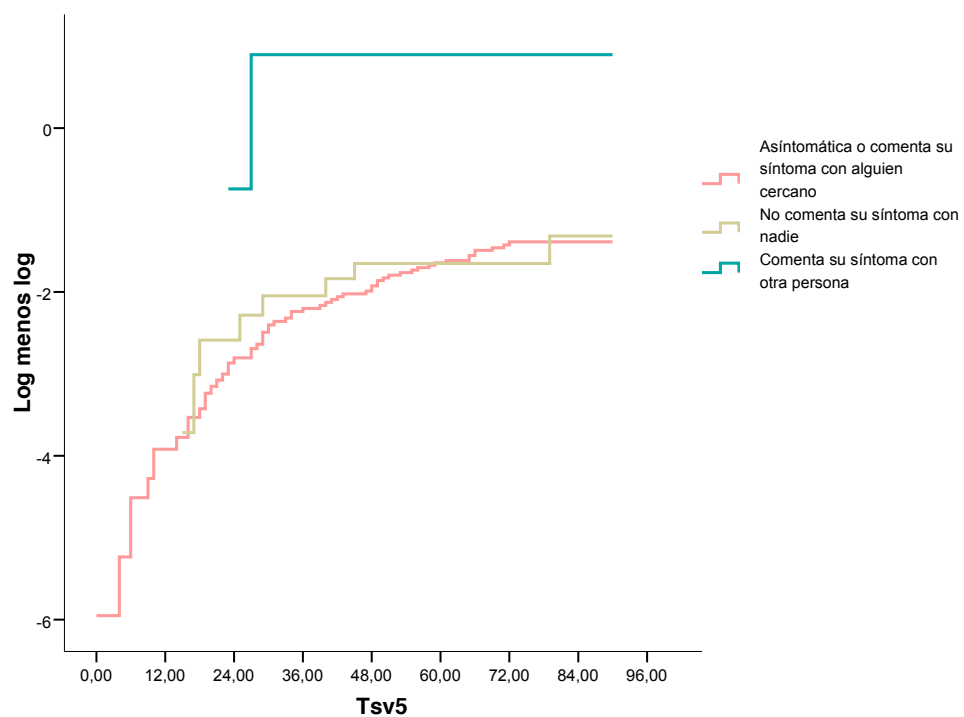
Función LML estratificada por primer síntoma según médico.



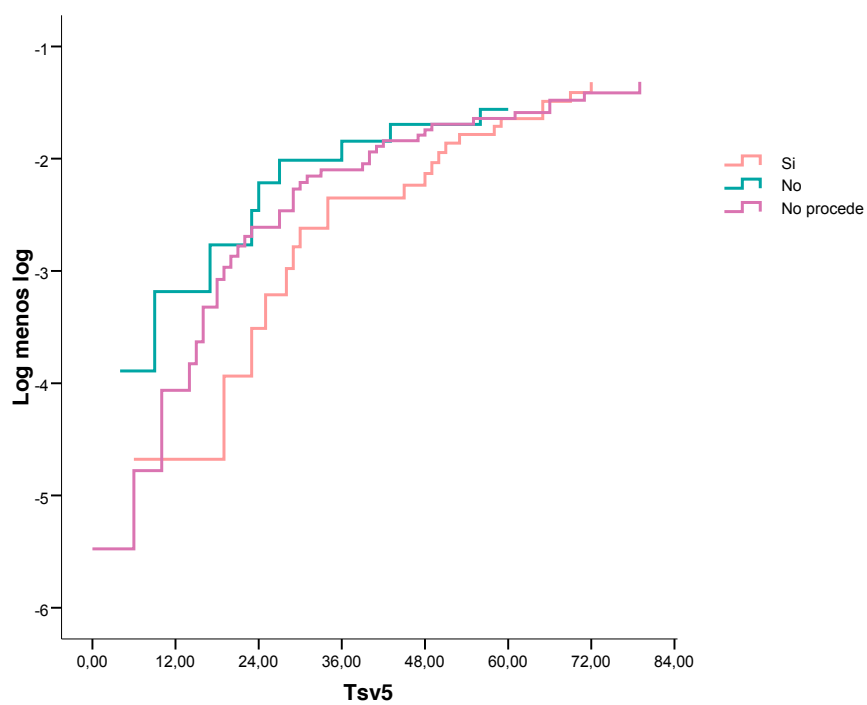
Función LML estratificada por tipo de ingreso hospitalario.



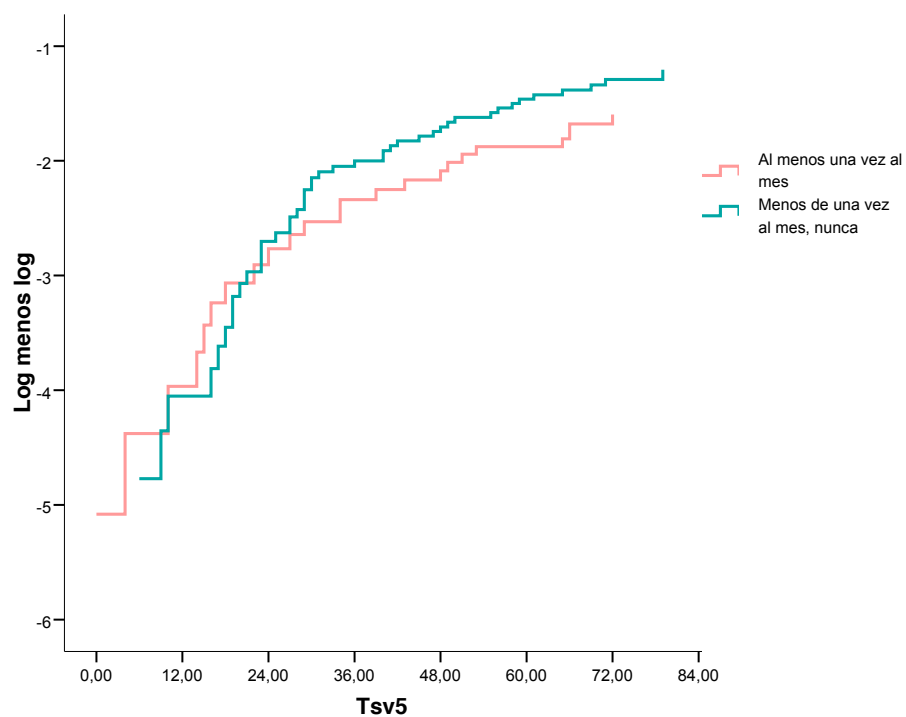
Función LML estratificada por comentar los síntomas con alguien.



Función LML estratificada por haber recibido invitación al PDPCM.

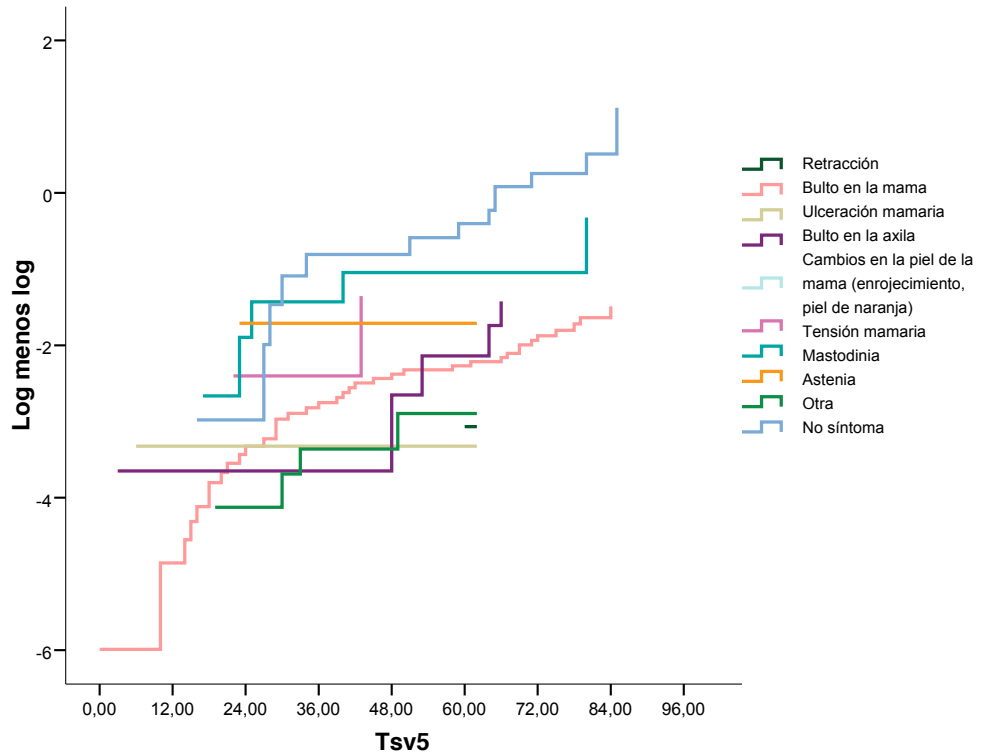


Función LML estratificada por frecuencia con la que se autoexploraba.

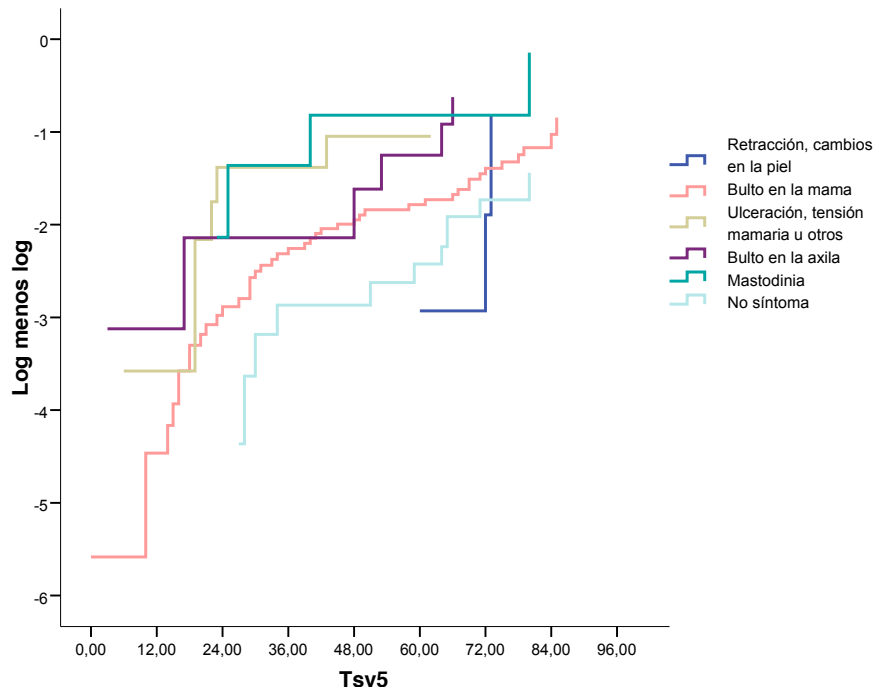


ANEXO Vb. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA A LOS CINCO AÑOS.

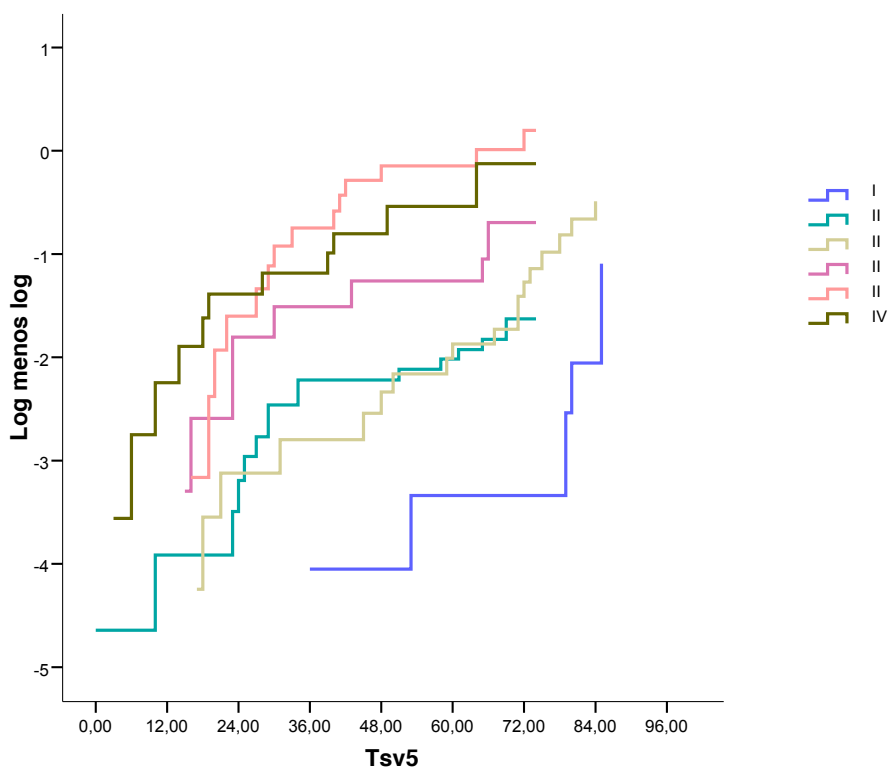
Función LML estratificada por primer síntoma según paciente.



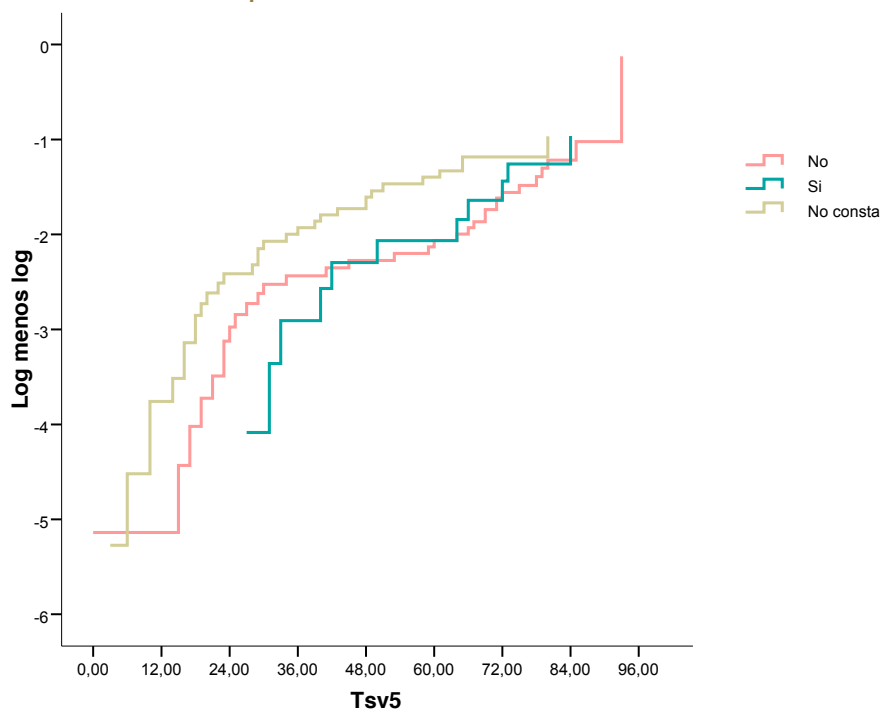
Función LML estratificada por primer síntoma según médico.



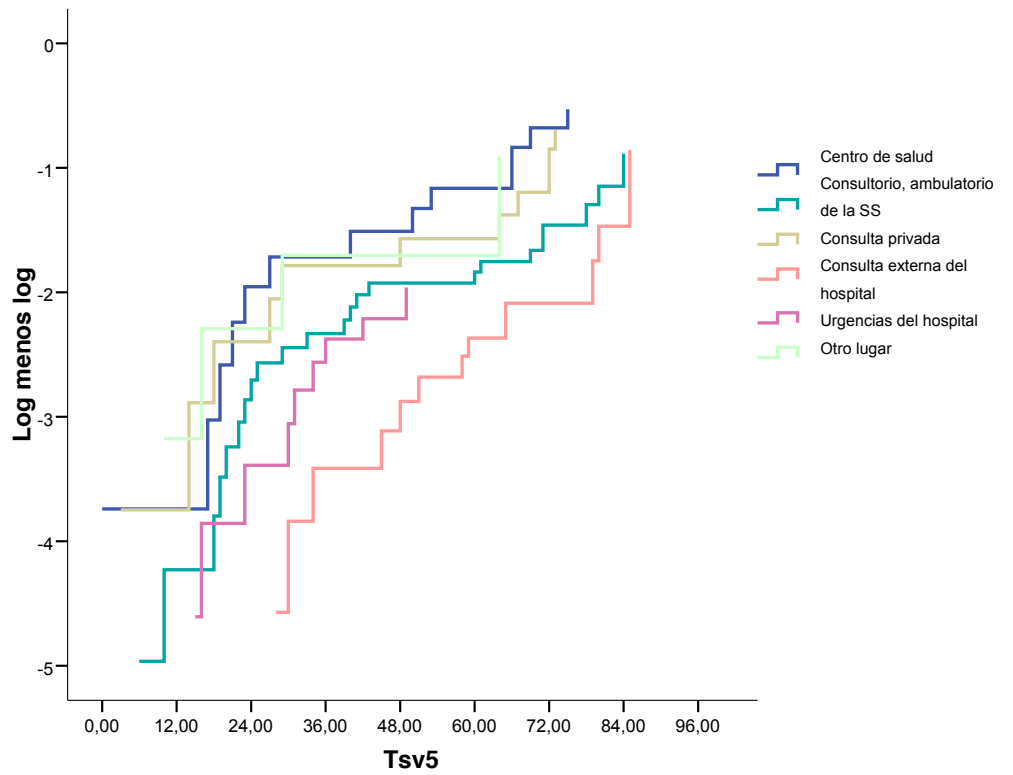
Función LML estratificada por estadio tumoral.



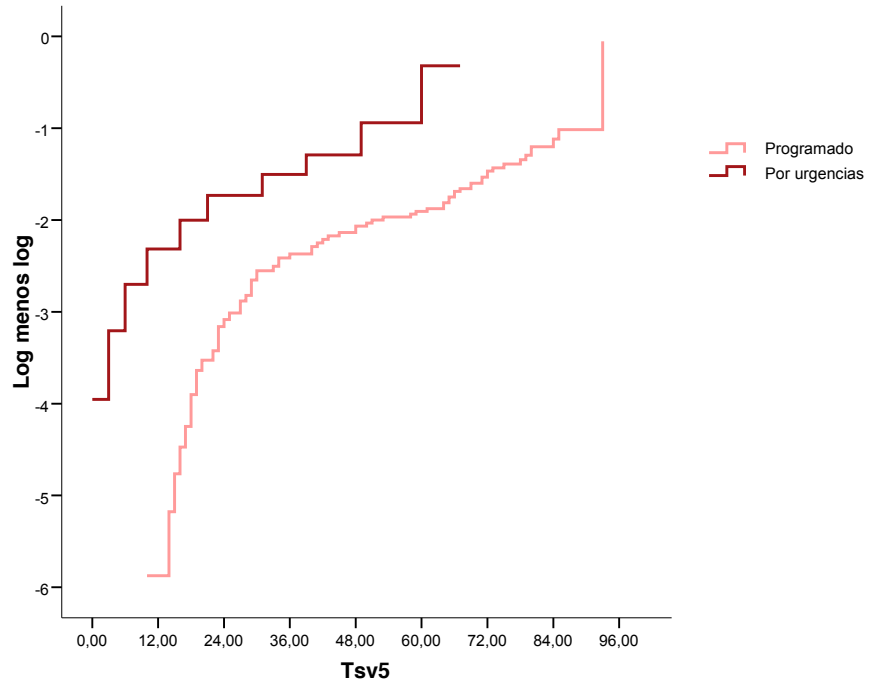
Función LML estratificada por multicentricidad.



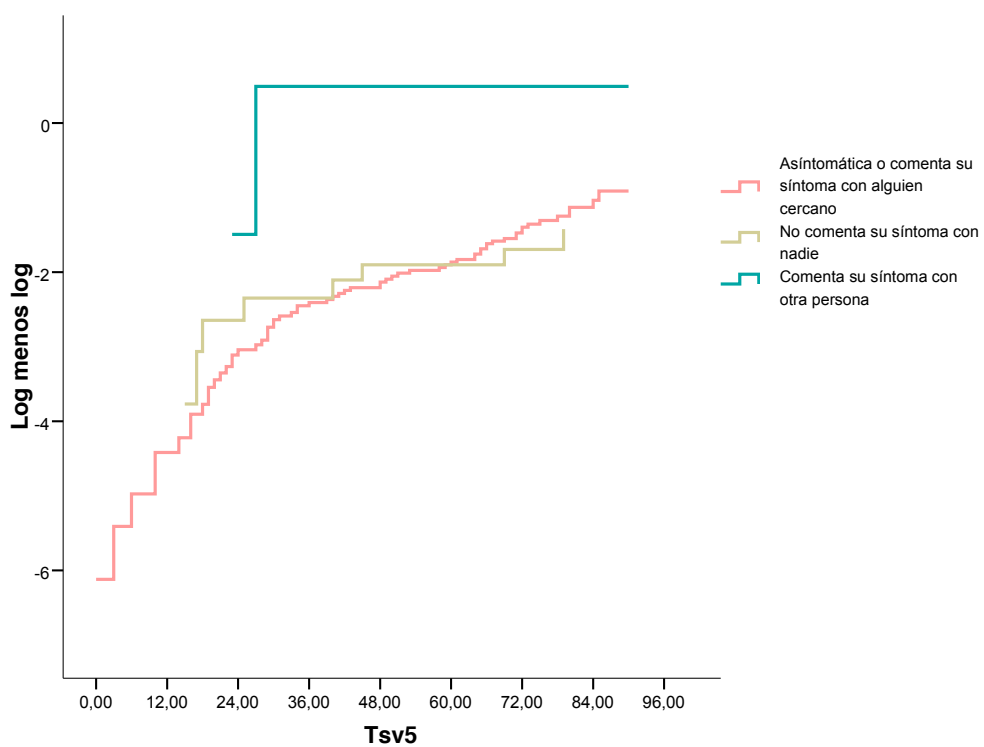
Función LML estratificada por centro donde realiza la primera consulta.



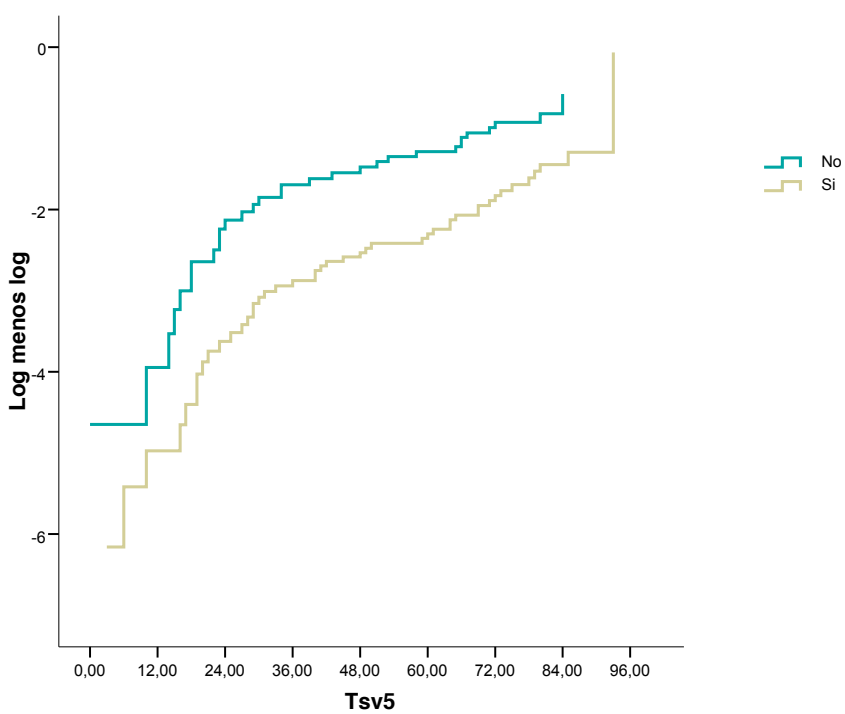
Función LML estratificada por tipo de ingreso.



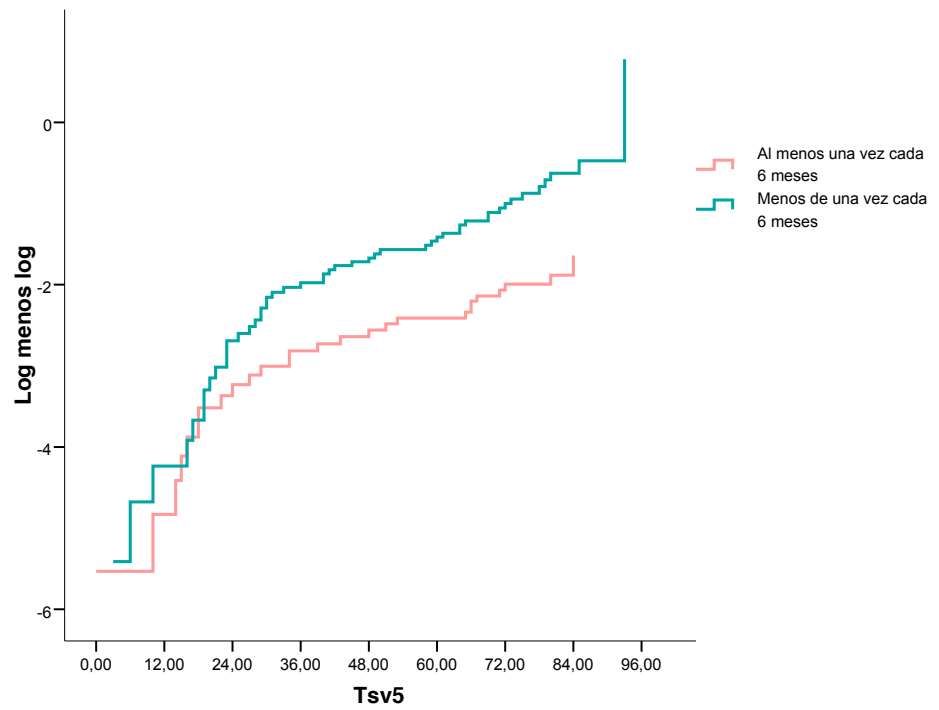
Función LML estratificada por comentar los síntomas con alguien.



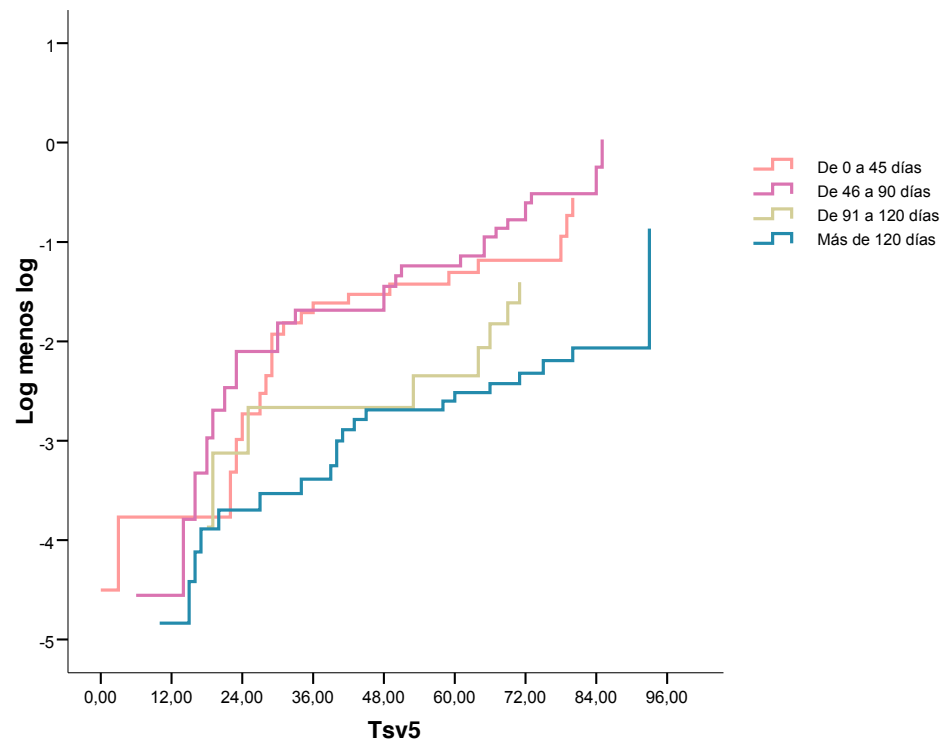
Función LML estratificada por realizar autoexploración, últimos 2 años.



Función LML estratificada por frecuencia con la que se autoexploraba.

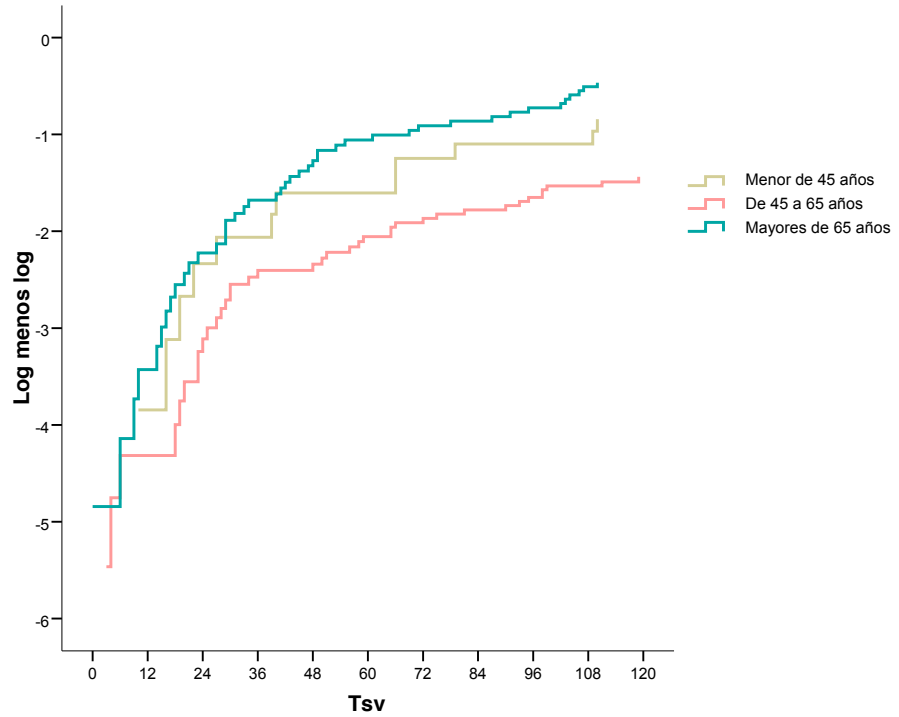


Función LML estratificada por retraso total.

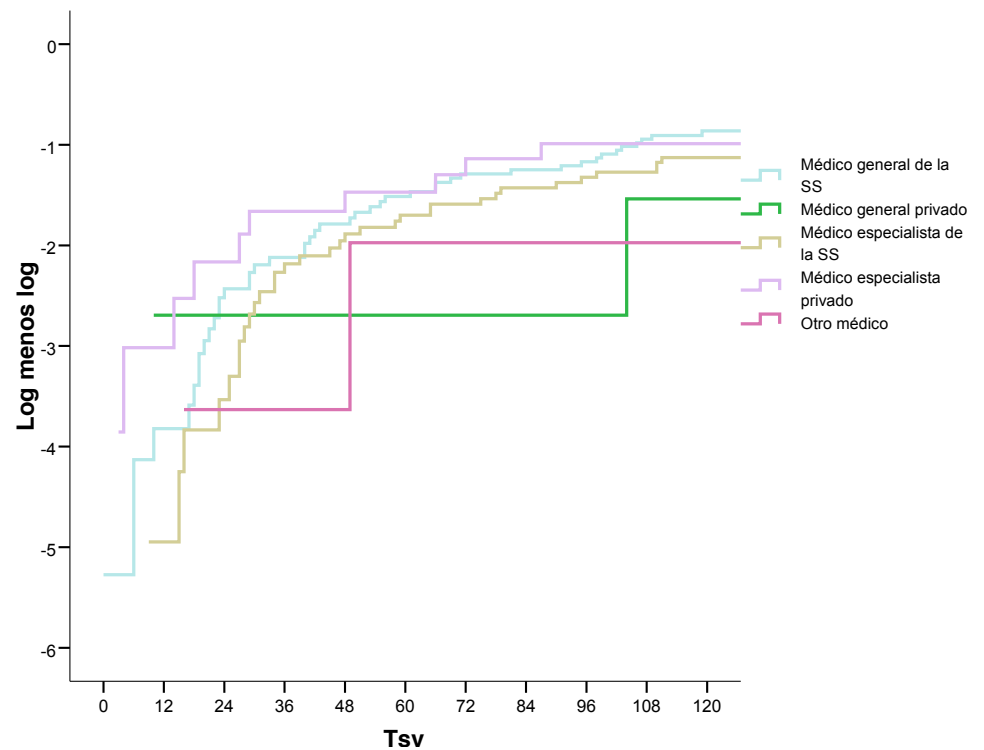


ANEXO Vc. SUPERVIVENCIA ABSOLUTA A LOS DIEZ AÑOS.

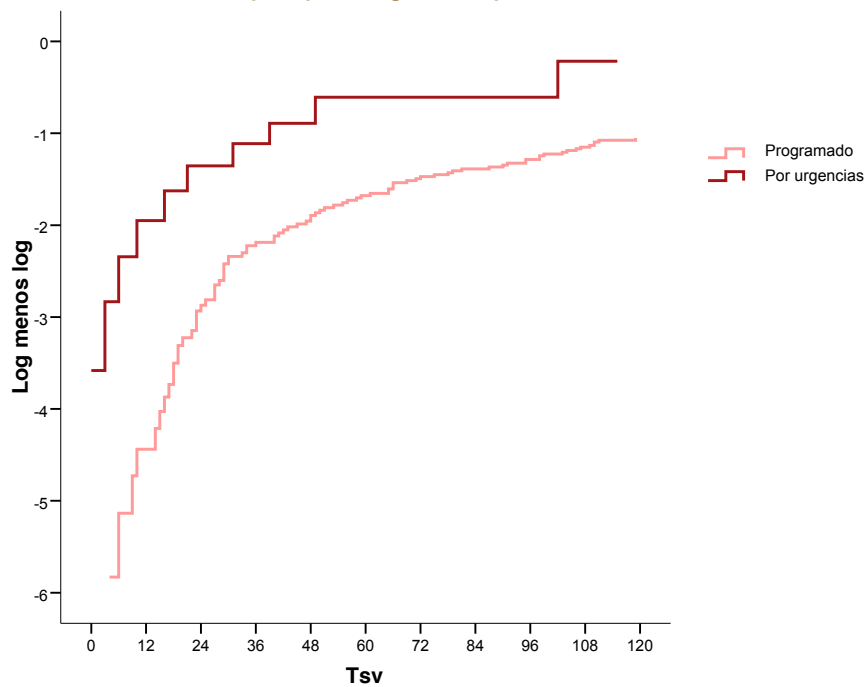
Función LML estratificada por edad.



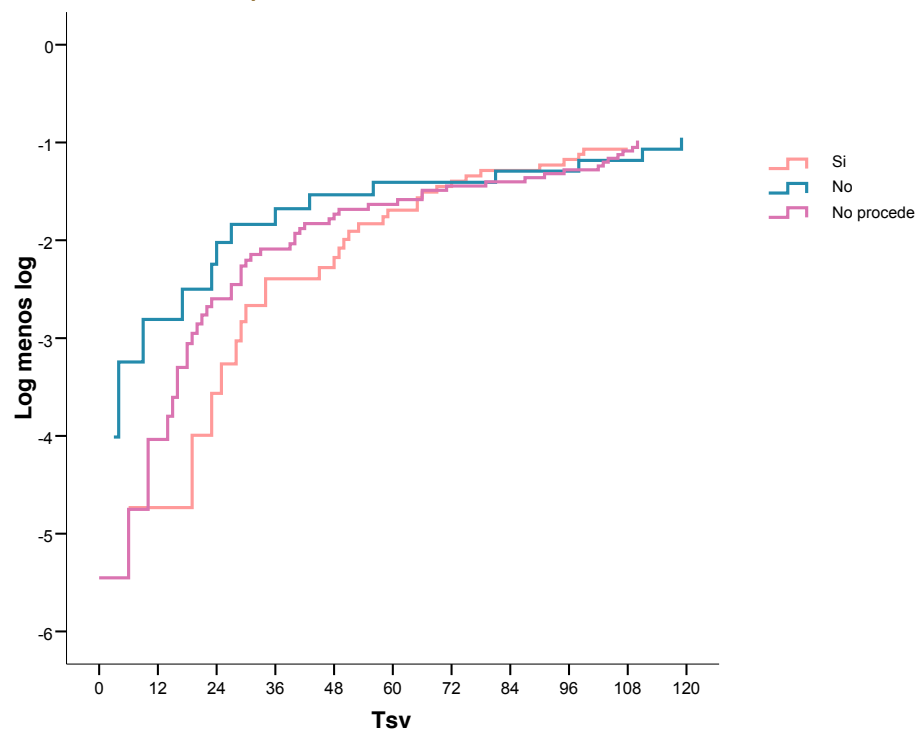
Función LML estratificada por médico consultado en la 1ª consulta.



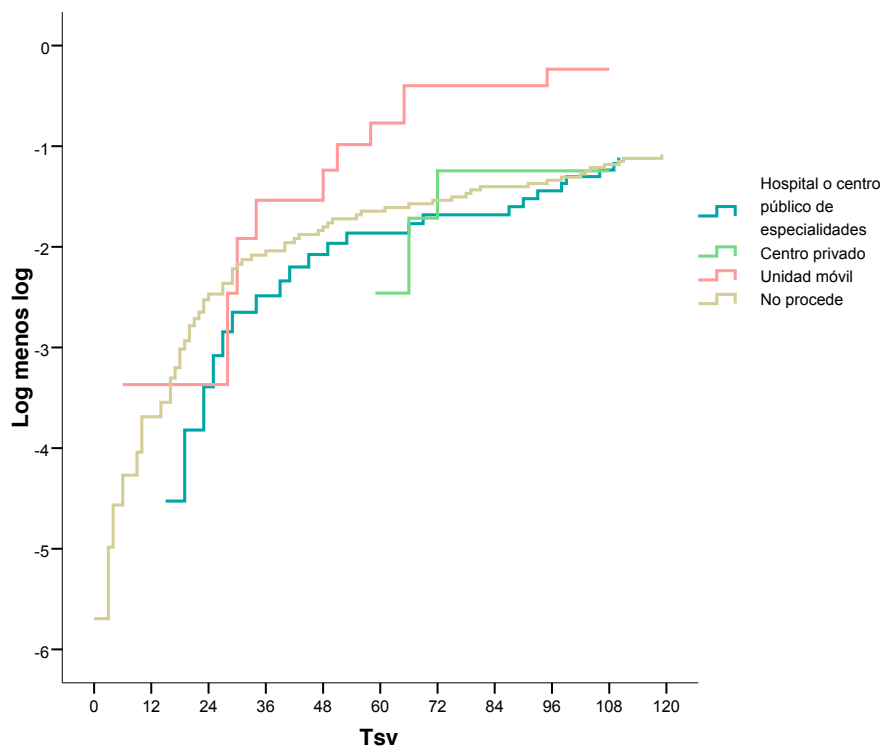
Función LML estratificada por tipo de ingreso hospitalario.



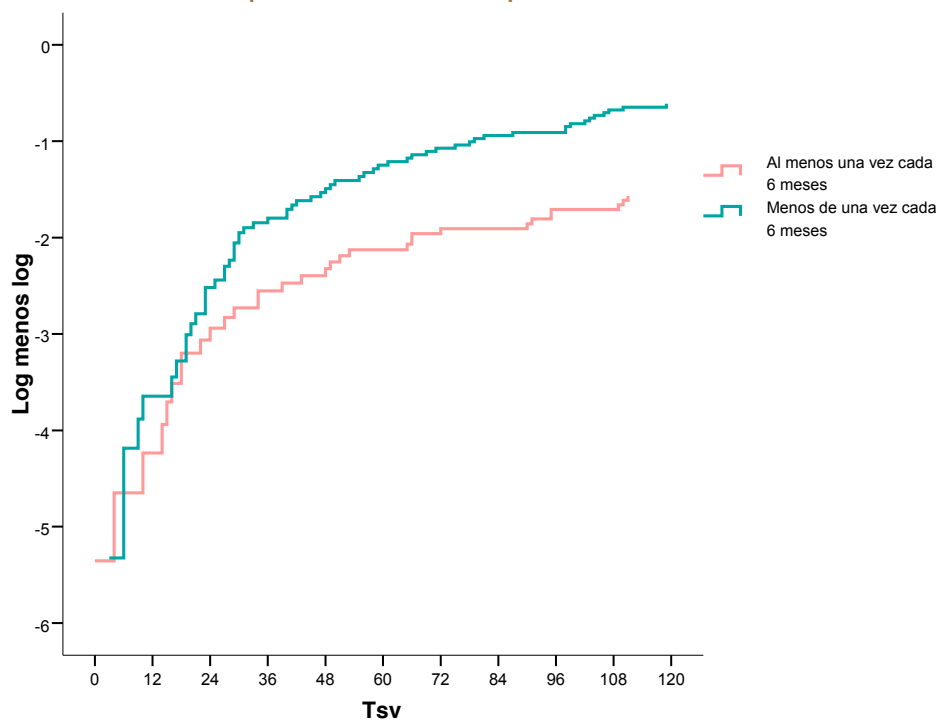
Función LML estratificada por haber recibido invitación al PDPCM.



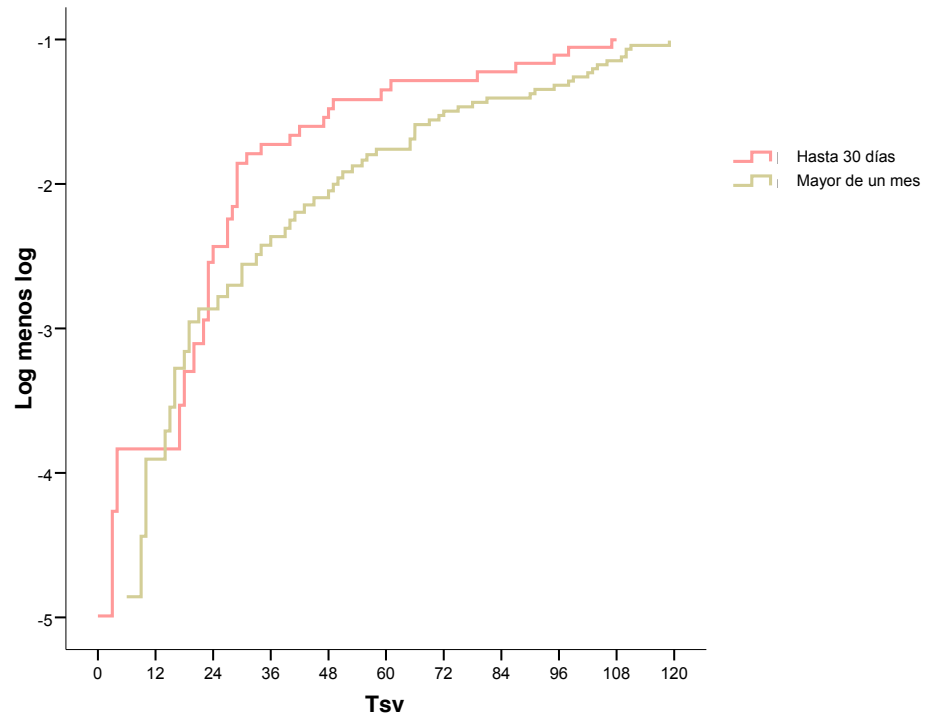
Función LML estratificada por lugar de la última mamografía.



Función LML estratificada por frecuencia de autoexploración.

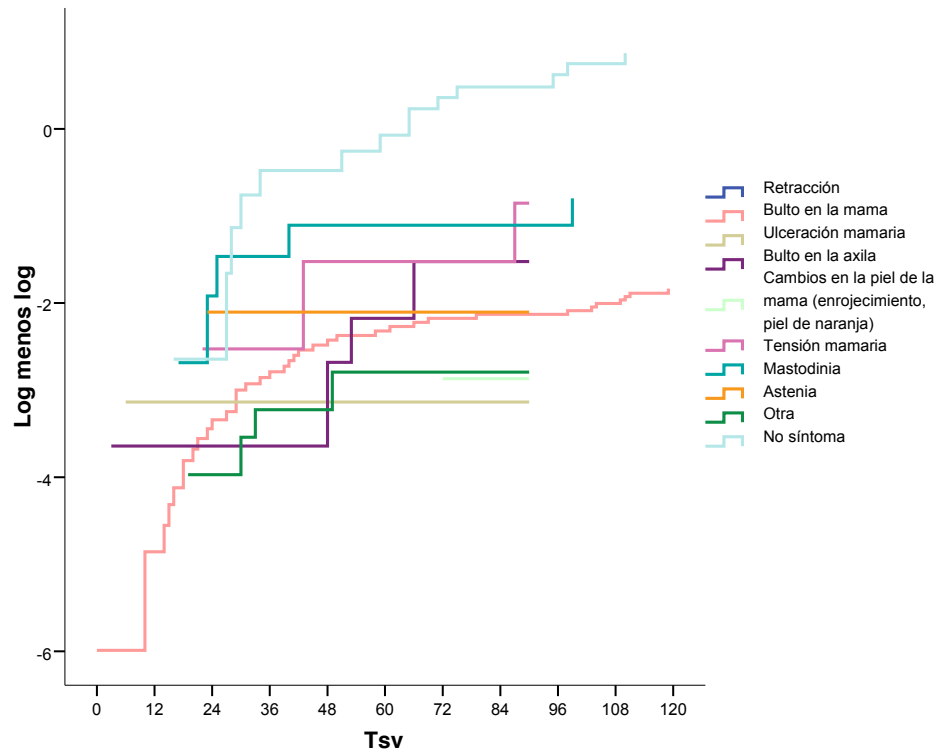


Función LML estratificada por retraso del sistema (R5).

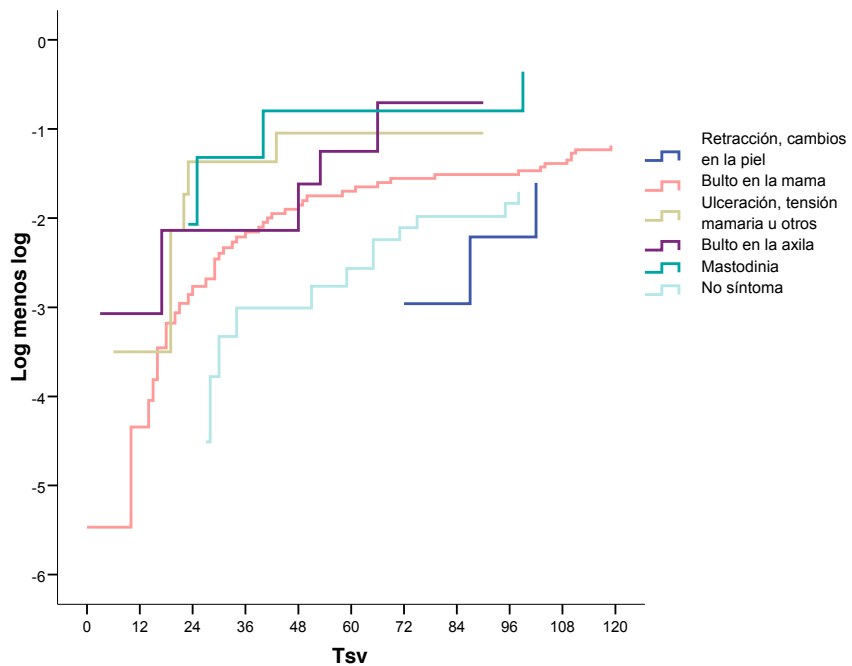


ANEXO Vd. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA A LOS DIEZ AÑOS

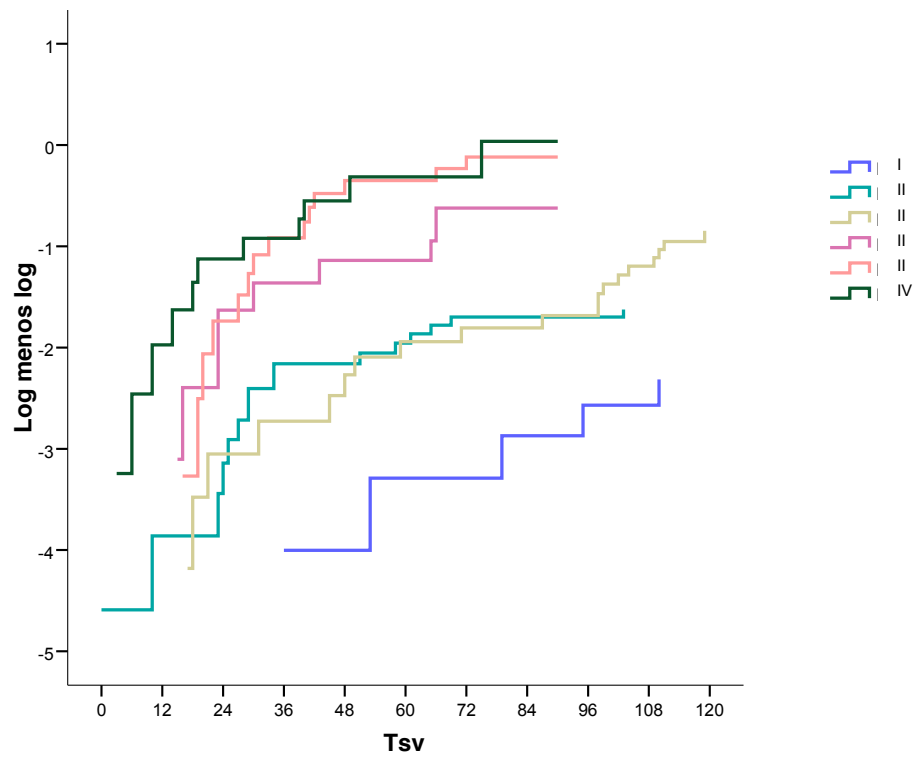
Función LML estratificada por primer síntoma según paciente.



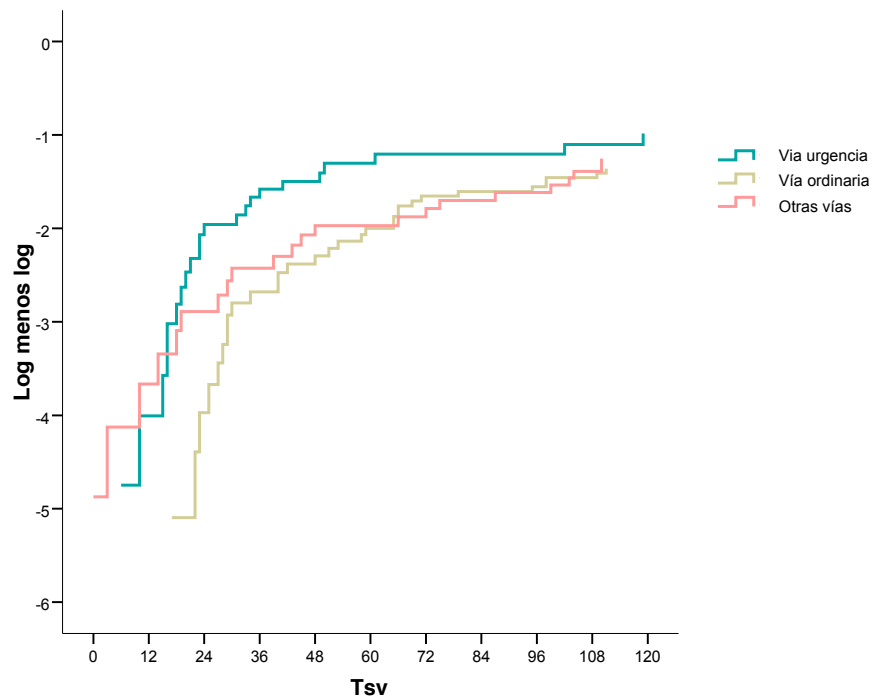
Función LML estratificada por primer síntoma según médico.



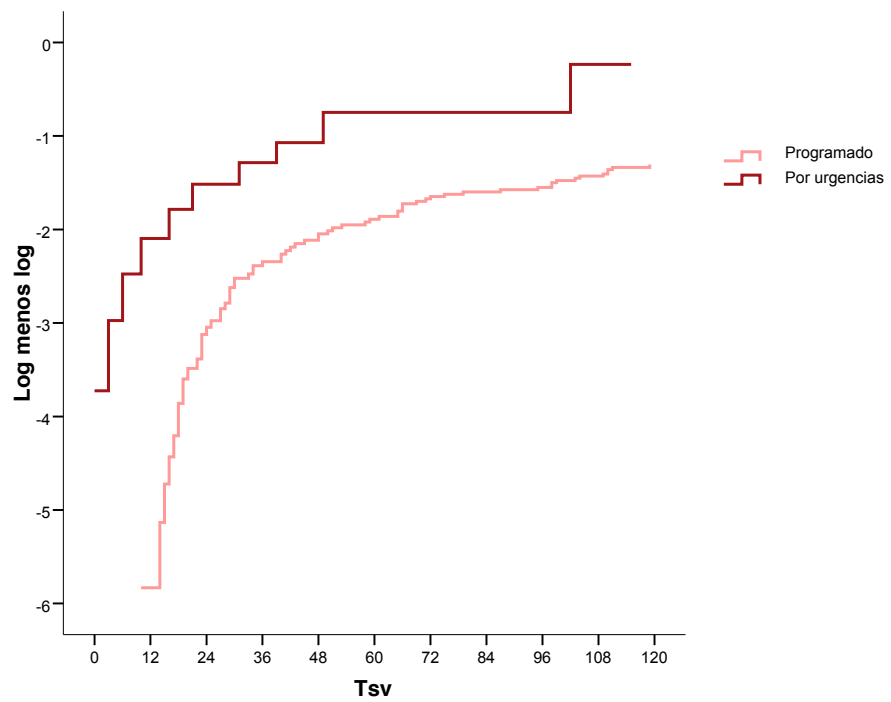
Función LML estratificada por estadio tumoral.



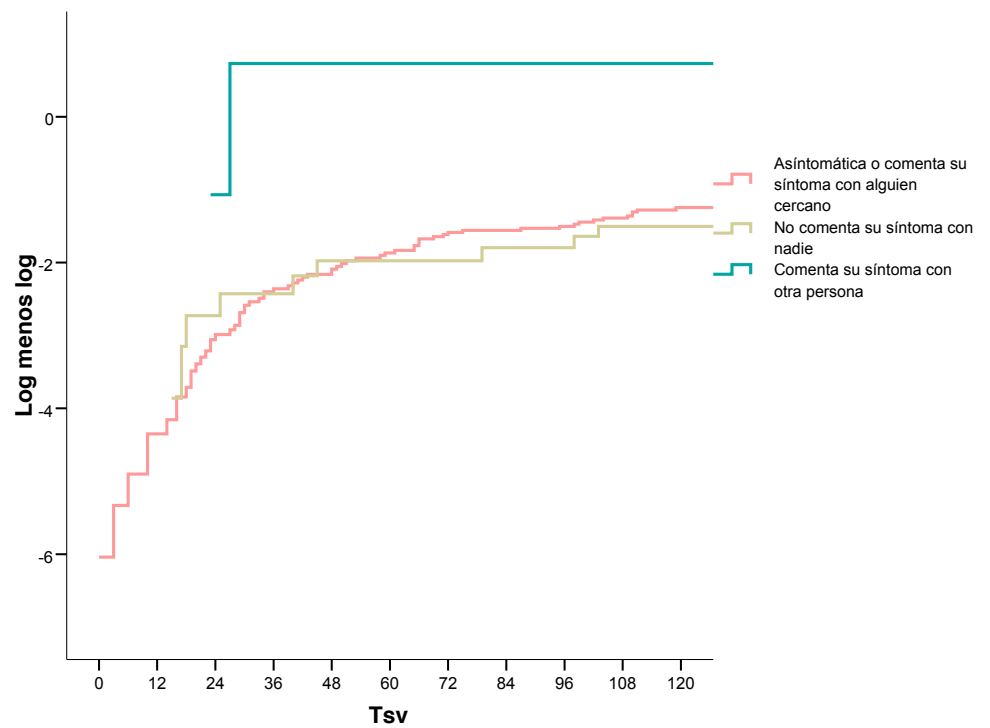
Función LML estratificada por tipo de primera visita al especialista.



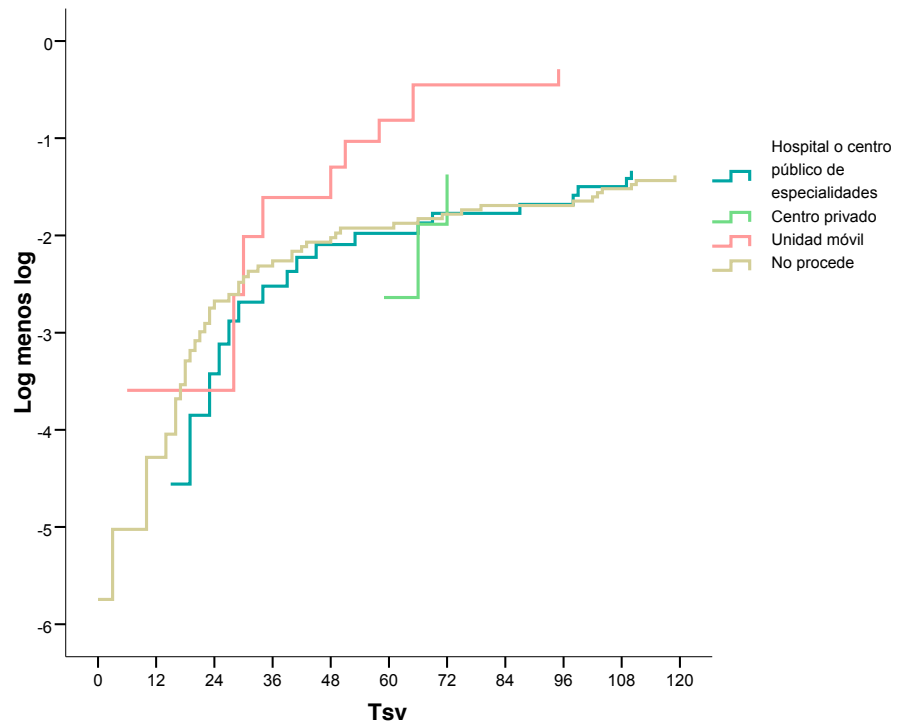
Función LML estratificada por tipo de ingreso hospitalario.



Función LML estratificada por comentar los síntomas con alguien.



Función LML estratificada por lugar donde realiza la última mamografía.



Función LML estratificada por retraso del sistema.

