

# REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):201-213



## Cáncer de mama en la era genómica: ¿sirve de algo la detección precoz?

López-Ruiz José-Antonio <sup>a, b</sup>

(a) Grupo Radiológico Preteimagen. Área de diagnóstico e intervencionismo de Mama. Bilbao, España

(b) Sociedad Vasca de Patología Mamaria y Cáncer Ginecológico. Presidente. Bilbao, España

Recibido el 16 de septiembre de 2020; aceptado el 4 de marzo de 2021

### Resumen:

**Objetivos:** realizar una evaluación crítica sobre el papel actual de la detección precoz y la aportación de los métodos radiológicos en la misma.

**Métodos:** revisión bibliográfica que pretende abordar los siguientes aspectos: a) influencia de los paradigmas de Halsted y Fisher en la importancia y estrategia de la detección precoz; b) aportación y limitaciones de los diversos métodos radiológicos; c) impacto de la mamografía de cribado en la reducción de la mortalidad del cáncer de mama; c) importancia de una estrategia radiológica personalizada para la detección precoz.

**Resultados:** el 68% de los tumores detectados en cribado muestran un perfil génico de bajo riesgo (54% "ultra bajo"), que alcanza un 81% (63% "ultra bajo") en la ronda prevalente. La reducción de la tasa de mortalidad entre mujeres que participan asiduamente en los programas de cribado oscila entre el 12% y 65%, en función de los grupos de edad que participan y de la metodología aplicada. La sensibilidad promedio de la mamografía es del 79,9%, aunque se reduce hasta el 50% en patrones mamográficos "densos". Especialmente en mamas de tipo "denso", la adición de ecografía mamaria y resonancia magnética permite un incremento de las tasas de detección de hasta 4,4/1.000 y 28,6/1.000, respectivamente, aunque a costa de aumentar las tasas de falsos positivos.

**Conclusiones:** ante cualquiera de los paradigmas considerados, la detección radiológica precoz ofrece ventajas de cara a la supervivencia y la mortalidad. Para evitar falsas expectativas, resulta muy importante que la paciente asuma que la detección precoz no supone necesariamente buen pronóstico. La reducción de las tasas de mortalidad se fundamenta en la mejora de la detección precoz (gracias, sobre todo, a estrategias personalizadas, así como en los avances en la evaluación predictiva/pronóstica y en las mejoras terapéuticas).

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama.  
Imagen mamaria.  
Diagnóstico precoz.

## GILTZA-HITZAK

Bular minbizia.  
Bularreko Erradiologia.  
Detekzio goiztiarra.

### Bularreko minbizia era genomikoan: Baliorik al du detekzio goiztiarra?

#### Laburpena:

**Helburuak:** egungo detekzio goiztiarraren eta metodo erradiologikoen horren gaineko eraginaren ebaluazio kritikoa burutzea.

**Metodoak:** hurrengo gaietako buruzko azterketa bibliografikoa: a) Halsted eta Fisher-en paradigmen influentzia detekzio goiztiarraren estrategian; b) metodo erradiologiko ezberdinen mugak eta ekarpenak; c) bular minbiziaren hilkortasunaren gaineko baheketa-mamografiaren eragina eta d) pazientearen neurria sortutako estrategia erradiologikoaren garrantzia detekzio goiztiarran.

**Emaitzak:** baheketan aurkitutako tumoreen 68%ak arrisku txikiko profil genetikoa dauka (54%ak arrisku "ultraxikia" izanda), txanda prebalentean 81%ra ailegaten (63% talde "ultraxikian"). Eskuarki baheketa prosezuan parte hartzen duten emakumeen heriotza-tasaren jaitsiera 12-65%a da, ezarritako metodologiaren eta adin-taldearen arabera. Mamografiaren batez besteko sentsibilitatea 79,9%koa da, 50%a murrizten eredu mamografiko trinkoan. Azken eredu honetan batez ere, ekografiaren eta erresonantzia magnetikoaren eransketak aurkikuntza-tasaren igoera lor dezake, (4,4/1000-raino eta 28,6/1000-raino hurrenez hurren), positibo faltsuak igotzearen kontura.

**Ondorioak:** detekzio erradiologiko goiztiarrak bizirautearekiko eta heriotza-tasarekiko abantailak dakartza, edozein izanda paradigma kontsideratua. Itxaropen faltsuak saihesteko, oso garrantzitsua da pazienteak barneratzea detekzio goiztiarra ez dela pronostiko arinaren sinonimoa. Heriotza-tasaren txikitzea detekzio goiztiarraren hobekuntzan (batez ere estrategia egokitupei esker) eta ebaluaketa prediktibo/ pronostikoen aurrerapenean oinarritzen da.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

## KEYWORDS

Breast Neoplasms.  
Breast Imaging.  
Early diagnosis.

### Breast Cancer in the Genomic Age: Does Early Detection Help?

#### Abstract:

**Objectives:** to carry out a critical evaluation about the current role of early detection and the contribution of radiological methods to it.

**Methods:** bibliographic review that aims to address the following aspects: a) Influence of the Halsted and Fisher paradigms on the importance and strategy of early detection; b) Contribution and limitations of the various radiological methods; c) Impact of screening mammography in reducing breast cancer mortality; c) Importance of a personalized radiological strategy for early detection.

**Results:** 68% of the tumors detected in screening show a low risk gene profile (54% "ultra low"), which reaches 81% (63% "ultra low") in the prevalent round. The reduction in the mortality rate among women who participate regularly in screening programs ranges between 12% and 65%, depending on the age groups that participate and the methodology applied. The average sensitivity of mammography is 79.9%, although it is reduced to 50% in "dense" mammography patterns. Especially in "dense" type breasts, the addition of breast ultrasound and magnetic resonance imaging allows an increase in detection rates of up to 4.4 / 1,000 and 28.6 / 1,000, respectively, although at the cost of increasing the rates of False Positive.

**Conclusions:** given any of the paradigms considered, early radiological detection offers clear advantages in terms of survival and mortality. In order to avoid false expectations, it is very important for the patient to assume that early detection does not necessarily imply a good prognosis. The reduction in mortality rates is based on improved early detection (mainly thanks to personalized strategies, as well as advances in predictive / prognostic evaluation and therapeutic improvements.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

## Introducción

Es opinión casi generalizada que la detección precoz resulta fundamental para hacer frente al cáncer de mama y que el mejor método para ello es la realización periódica de mamografías, que contribuyen a la reducción de las tasas de mortalidad entre las mujeres que se las realizan periódicamente, básicamente mujeres de 40-74 años<sup>1</sup>. Sin embargo, nunca han faltado voces críticas<sup>2</sup> que cuestionan tales aspectos beneficiosos de las mamografías y el impacto positivo de la detección precoz en la supervivencia de las pacientes y en la reducción de la mortalidad. Voces progresivamente amplificadas gracias al asentamiento del Paradigma de Fisher<sup>3,4,5</sup>, que postula que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde su inicio y, por lo tanto, la detección precoz de pequeños tumores, sin afectación ganglionar axilar (objetivo perseguido con arreglo al paradigma de Halsted), no tendría la gran importancia que se le viene atribuyendo, de cara al pronóstico de las pacientes.

Por otro lado, la sensibilidad variable del test mamográfico (del orden de un 80% como promedio<sup>6</sup>) y, por lo tanto, los Falsos Negativos (FN) de las mamografías, alimentan la creencia de que los resultados obtenidos con la detección precoz no responden a las expectativas de algunos médicos y pacientes, entre otras razones por el desconocimiento de las limitaciones de la mamografía, método que sin embargo viene siendo la piedra radiológica angular de la detección precoz.

Pero entre los colegas radiólogos especializados eran ya conocidas las limitaciones de la mamografía (MRx), por lo que muchos autores propusieron, especialmente en mujeres con factores de riesgo (entre los cuales figura la elevada densidad radiológica<sup>7</sup>), la realización complementaria de otros procedimientos tales como Tomosíntesis (TMRx)<sup>8,9</sup>, Ecografía (US)<sup>8,10,11,12</sup> o Resonancia Magnética Mamaria (RMM)<sup>9,13</sup>, con resultados en general satisfactorios, con incremento de las tasas de detección de tumores aunque a costa de incrementar la tasa de Falsos Positivos (FP). Con objeto de encontrar el mejor balance coste/eficacia, algunos<sup>14</sup> opinan que la clave es diseñar estrategias personalizadas de detección precoz mediante diversas técnicas radiológicas (no sólo MRx), y que tanto médicos prescriptores como pacientes sean conscientes de las limitaciones diagnósticas y efectos adversos de cada técnica. De este modo, aumenta la tasa de detección de tumores aunque a expensas de un mayor gasto sanitario.

El paulatino cambio de paradigma (Fisher vs. Halsted) y el asentamiento de la era genómica invitan a reflexionar, nuevamente aunque desde otro punto de vista, acerca de la vigencia de la detección precoz como herramienta clave para reducir las tasas de mortalidad del cáncer de mama. Y la presente revisión pretende arrojar algo de luz al respecto.

## El cambio de paradigma: de Halsted a Fisher

El 8 de Mayo de 1907, ante la Asociación Americana de Cirugía<sup>5</sup>, el célebre cirujano norteamericano, William Stewart Halsted (1852-1922), explicó la teoría (que pronto se convirtió en paradigma) del crecimiento y diseminación del cáncer de mama. W.S. Halsted fue uno de los médicos norteamericanos que durante el siglo XIX viajaron a Eu-

ropa para adquirir conocimientos y formación<sup>5</sup>. Ello probablemente propició su conocimiento de los trabajos del polifacético médico alemán Rudolf Virchow (1821-1902), en concreto de los tres principios de la patología celular, el primero de los cuales (principio de la localización) rezaba: "No hay enfermedades generales, todo proceso morboso se halla anatómicamente localizado"<sup>15</sup>.

En base a tal principio, W.S. Halsted concibió una estrategia quirúrgica para el tratamiento del cáncer de mama basada en el concepto de "escalonamiento", según el cual la afectación ganglionar axilar ocurre a partir de cierto tamaño tumoral mamario y la diseminación metastásica (principal causa de muerte en las pacientes<sup>3</sup>) ocurre una vez hayan sido invadidos los ganglios axilares. De este modo, el conocido como "Paradigma de Halsted" (basado en el Principio de Virchow) ha condicionado el tratamiento local y sistémico del cáncer de mama hasta nuestros días.

Y el sistema TNM<sup>16</sup> (cuya primera edición vio la luz en 1977), basado en el paradigma de Halsted, ha constituido la base principal en la que se sustentaba la estrategia de la detección precoz, la planificación quirúrgica y la evaluación pronóstica. Parece sencillo comprender que, si se detecta un cáncer de mama de pequeño tamaño, sin afectación ganglionar axilar, y por lo tanto sin afectación metastásica, es segura la curación del paciente. Y este mensaje se ha venido repitiendo continuamente desde hace décadas, impactando claramente en la conciencia ciudadana y condicionando el abordaje diagnóstico/terapéutico.

Sin embargo, la evidencia de que casi un tercio de pacientes con tumores "N0" (sin afectación ganglionar) desarrollaba enfermedad metastásica y de que un tercio de pacientes con afectación ganglionar permanecía libre de enfermedad sistémica al menos diez años tras la terapia local<sup>3</sup>, invitó a cuestionar la validez del paradigma halstediano, la validez pronóstica del sistema TNM y, por lo tanto, el papel "curativo" de la detección precoz.

Desde 1960 y durante la década de los 70, tuvieron lugar diversas observaciones clínicas y de laboratorio, en especial el Ensayo Randomizado NSABP ("National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project", B-04), después de que el cirujano norteamericano Bernard Fisher y su hermano, el patólogo Edwin R. Fisher, iniciaran un extenso estudio acerca de las metástasis del cáncer de mama que desembocaron a formular la teoría, que abanderó B. Fisher (1918-2019), de que el cáncer de mama es en realidad una enfermedad sistémica desde el principio, y de que existe la probabilidad de diseminación de células tumorales (por lo tanto, probabilidad de metástasis) incluso antes del diagnóstico clínico/radiológico del tumor primario<sup>5</sup>.

De este modo, el denominado paradigma de Fisher parecía explicar mejor el comportamiento biológico tumoral en algunos casos. Y no solo eso, también permitió cuestionar la utilidad de los procedimientos quirúrgicos locales radicales para el control sistémico de la enfermedad.

Y es que, como se viene demostrando durante los últimos años, el cáncer de mama es en realidad una enfermedad heterogénea y los tradicionales marcadores pronósticos (basados en el sistema TNM) tan sólo son capaces de estimar atinadamente el pronóstico en aproximada-

mente un 30% de pacientes. Para identificar el 70% restante se necesitan nuevos biomarcadores<sup>3</sup>.

En el año 2000, Perou C.M. et al.<sup>17</sup>, conscientes de que el cáncer de mama era una enfermedad heterogénea cuyo curso clínico era difícil de predecir/pronosticar con los biomarcadores disponibles hasta la fecha, dieron a conocer diversos subtipos moleculares de tumores con variable comportamiento biológico y diferentes implicaciones predictivas/pronósticas, independientes del sistema TNM.

Si bien la primera descripción hacía referencia a cinco subtipos, la práctica posterior ha consolidado sólo cuatro: LUMINAL A, LUMINAL B, HER2 y BASAL (TRIPLE NEGATIVO). Tales subtipos se obtienen de manera subrogada, a partir de diversas determinaciones inmunohistoquímicas: receptores de estrógeno y de progesterona, oncogén HER2 y el factor de proliferación celular Ki67.

La descripción de los subtipos moleculares subrogados supuso un notable avance hacia un mejor conocimiento biológico tumoral. El problema es que algunas determinaciones inmunohistoquímicas (como Ki67, sobre todo) suelen ser fundamentalmente cualitativas, pueden ser "subjetivas"<sup>18,19</sup>, y el punto de corte que diferencia un tumor de comportamiento biológico poco agresivo de otro más agresivo, que requiere una terapia sistémica en consonancia (LUMINAL A vs LUMINAL B, por ejemplo) no parece totalmente consensuado (¿14%?, ¿20%?)<sup>19,20</sup>.

Como consecuencia, la evaluación clínica del riesgo de enfermedad metastásica, incluso basada en los subtipos moleculares subrogados, puede resultar errónea en diversas situaciones. Era necesario avanzar más y mejor para conocer de manera más fiable el comportamiento biológico del tumor (en especial el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica), por lo que pronto aparecieron en escena las determinaciones de material genético tumoral (a partir del ADN/ARN, principalmente) mediante diversas técnicas, fundamentalmente PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y "microarrays"<sup>3,21</sup>.

En este sentido, en el año 2002 van de Vijver M. J., et al.<sup>22</sup> dieron a conocer el primer estudio de validación clínica de una conocida y pionera plataforma de expresión génica (la denominada por algunos, firma holandesa de 70 genes), como método para evaluar el comportamiento biológico tumoral, que confirmó su importancia práctica años después, tras la realización y posterior análisis de uno de los proyectos prospectivos de referencia obligada (MINDACT).

Entre las conclusiones del proyecto MINDACT<sup>23</sup>, figuraba el dato de que la clásica evaluación clínica del riesgo de enfermedad metastásica (basada en parámetros histopatológicos, inmunohistoquímicos y subtipos moleculares subrogados) sobrestimaba el riesgo de enfermedad metastásica en más del 46% de los pacientes, y lo subestimaba en el 17,74%, con el consiguiente riesgo de sobretratamiento e infratratamiento sistémico quimioterápico, respectivamente.

En la actualidad, se encuentran disponibles diversas plataformas comerciales que permiten evaluar, con eficacia variable, el comportamiento biológico tumoral, aunque en general con mayor precisión que los clásicos parámetros clínicos<sup>3</sup>.

Podría concluirse que, en la actualidad, el sistema TNM sigue siendo útil para la planificación terapéutica local/regional, pero la planificación de la terapia sistémica debería fundamentarse, principalmente, en la información suministrada por una plataforma de expresión génica eficaz, incluso en pacientes con afectación ganglionar axilar (fenómeno no siempre de significado infausto), como contempla la firma holandesa de 70 genes. De hecho, la última edición (8ª) del sistema TNM<sup>16</sup> (en la que, por cierto, han desaparecido de la portada las siglas TNM), recoge la aportación predictiva y pronóstica aportada por las plataformas de expresión génica.

### **Aportación de la mamografía a la detección precoz y a la reducción de las tasas de mortalidad**

A principios de la década de 1960 (en plena vigencia del paradigma de Halsted), el cáncer de mama había llegado a sensibilizar notablemente a la sociedad norteamericana y europea (especialmente en los países nórdicos)<sup>24</sup>. Tengamos en cuenta que hacia 1945 el cáncer era ya la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares. Por aquél entonces, diversas organizaciones y sociedades médicas, como la "American Cancer Society" (ACS) comenzaron a resaltar la importancia de realizar una detección precoz (del cáncer en general) como necesaria para la curación, lo cual causó una predisposición positiva entre la sociedad norteamericana<sup>24</sup>.

Llegados a este punto, el interés se dirigió a una técnica hasta entonces postergada, la mamografía (MRx), cuyas primeras imágenes, sobre especímenes quirúrgicos/patológicos, fueron divulgadas por el cirujano alemán A. Salomon (1883-1976), allá por 1913 (¡los rayos-X se descubrieron en 1895!), mediante la publicación '*Beitrag zur pathologie und klinik der mammakarzinome*' (Contribución a la patología y clínica del cáncer de mama). No se conocen datos bibliográficos adicionales con respecto a la mamografía hasta 1927<sup>24,25</sup>.

Entre 1930 y 1950 se produjeron mejoras en la técnica mamográfica a través de S. L. Warren (Nueva York), J. Gershon-Cohen (Filadelfia) y R. Leborgne (Uruguay), si bien no fue hasta los últimos años de la década de 1950 cuando se obtuvieron importantes mejoras técnicas gracias al radiólogo R.E. Egan (Houston)<sup>24,25</sup>. Entre 1956 y 1959, R. E. Egan y sus colegas del M. D. Anderson Cancer Hospital obtuvieron imágenes de 1.000 mujeres con diversa patología mamaria (aunque sin síntomas clínicos de cáncer de mama), entre las que se encontraron 345 tumores confirmados quirúrgicamente. De ellos, la mamografía identificó 283, 19 correspondientes a mujeres totalmente asintomáticas<sup>24</sup>.

La técnica de Egan fue el pilar en el que se sustentaron las sucesivas mejoras tecnológicas que desembocaron en la fabricación, en Europa (Estrasburgo, Charles M. Gros, 1965), del primer equipo radiológico específico (¡hasta entonces se utilizaban equipos radiológicos convencionales!) para la realización de mamografías<sup>25</sup>. Ello permitió la obtención de imágenes mamográficas de calidad nunca vista hasta entonces por lo que, una vez disponibles los equipos específicos capaces de obtener imágenes de calidad adecuada, se planteó abiertamente la posibilidad de

poner en marcha campañas de detección precoz mediante mamografía.

En 1971 se publicaron los resultados de uno de los primeros programas de cribado, el 'Health Insurance Plan of Greater New York' (HIP), promovido por el radiólogo Phillip Strax. El programa se había iniciado en 1963, con la randomización de 62.000 mujeres de entre 40 y 64 años de edad, mediante exploración clínica y mamografía anuales, durante cuatro años. Uno de los resultados más reseñables consistió en la reducción de la tasa de mortalidad del 30-40% entre las mujeres participantes, en relación al grupo de control<sup>24</sup>.

A continuación, se pusieron en marcha otros proyectos, como el "Breast Cancer Detection Demonstration Project" (BCDDP) en 1973, promovido por la "American Cancer Society" (ACS) y el "National Cancer Institute" (NCI), en el que participaron 270.000 mujeres de 35-74 años, y que estuvo sujeto a varios incidentes y cambios metodológicos, amén de diversas críticas mediáticas. El BCDDP finalizó en 1980 con resultados discutidos entre diversas sociedades científicas<sup>24</sup>, inaugurando un debate sobre el papel de la mamografía que perdura hasta nuestros días, probablemente no exento de diversos y contrapuestos intereses<sup>26</sup>. Uno de los

hitos principales, en cuanto a controversias, fue la conocida publicación de Peter C. Gøtzsche y Ole Olsen<sup>2</sup>, en la que, tras revisar diversos programas de cribado realizados hasta entonces, los autores concluían que no había evidencia de que la mamografía redujera las tasas de mortalidad en ningún grupo de edad.

A pesar de la publicación de otros trabajos críticos y de diversas presiones mediáticas (a favor y en contra), diversas instituciones y organizaciones, atendiendo al paradigma de Halsted, han seguido recomendando los programas de cribado mamográfico hasta nuestros días, si bien con criterios no siempre consensuados en cuanto a la edad de inicio/fin del cribado y la periodicidad de los controles.

El principal objetivo de los programas de cribado es reducir la mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres invitadas a participar<sup>1,9</sup> (usualmente, entre 50 y 64-69 años, o bien entre 40 y 74 años), y numerosos autores<sup>1,9,24,26,27,29,30-38</sup> encuentran reducciones variables en las tasas de mortalidad (Tabla I). Una reciente revisión europea<sup>38</sup> señala una reducción de la tasa en participantes vs. no participantes de 33%-43% (norte de Europa), 43-45% (sur de Europa) y 12-58% (Europa occidental).

**Tabla I**  
**Impacto del cribado mamográfico en las tasas de mortalidad**

Autor	Año	Reducción tasa de mortalidad
Strax Ph, et al. <sup>24</sup>	1971	30-40%
Duffy SW, et al. <sup>27</sup>	2002	30-45%
Mosquera J <sup>28</sup>	2010	20-30%
Tabár L, et al. <sup>29</sup>	2011	31%
Van Schoor G, et al. <sup>30</sup>	2011	65%
Vilapriño E, et al. <sup>31</sup>	2012	34,10%
Morrell S, et al. <sup>32</sup>	2012	60%
Hofvind S, et al. <sup>33</sup>	2013	43%
Coldman A, et al. <sup>1</sup>	2014	40%
Narod SA, et al. <sup>34</sup>	2015	34%
Heinävaara S, et al. <sup>35</sup>	2016	33%
Sardanelli F, et al. <sup>36</sup>	2016	40%
Beau AB, et al. <sup>37</sup>	2018	20%
Seely JM, et al. <sup>9</sup>	2018	40%
Zielonke N, et al. <sup>38</sup>	2020	43%-45%

Se ha discutido acerca del "mérito" concreto de la mamografía en la reducción de las tasas de mortalidad<sup>30</sup>, que algunos autores cifran porcentualmente en el 20,4%, frente al 15,8% de los tratamientos adyuvantes. Otros opinan que el mérito es fundamentalmente de los tratamientos<sup>37</sup>; Hay quienes creen<sup>14,37</sup> que los programas de cribado tie-

nen muy poca influencia en el descenso de las tasas de mortalidad. Finalmente, algunos autores<sup>37</sup> opinan que el "mérito" corresponde a ambos aspectos, opinión que el autor de este trabajo comparte. Como resulta fácilmente comprensible, la reducción de las tasas de mortalidad resulta más notable entre los grupos de edad invitadas a

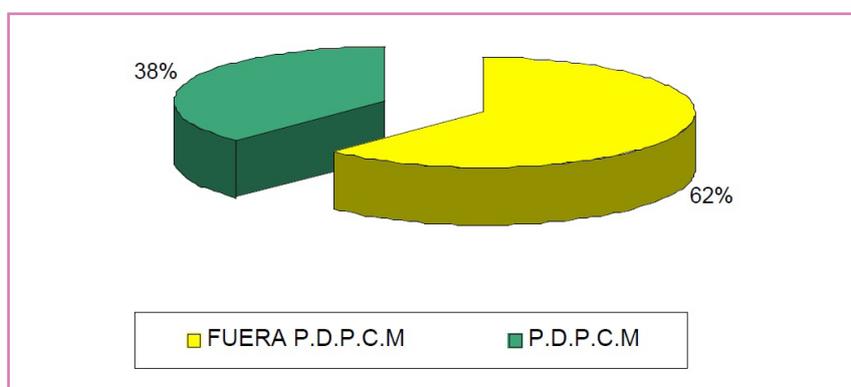
participar en los PDPCM, mientras que es menor entre los no invitados.

Sin embargo, el objetivo de reducir la Tasa de Mortalidad solo entre las mujeres invitadas a participar en los programas de cribado (habitualmente de 50 a 64-69 años) se antoja insuficiente, teniendo en cuenta que el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres a partir de los 30 años de edad<sup>39</sup>. Algunos autores<sup>40</sup> han reportado que el porcentaje de tumores detectados en los PDPCM no alcanza el 40% del total de casos/año diagnosticados en todos los grupos de edad (figura 1), con lo que la aportación de los usuales PDPCM en la reducción de la Tasa global de Mortalidad resulta modesta.

### La mamografía de cribado según los paradigmas de Halsted y Fisher

Con arreglo al paradigma halstediano y al sistema TNM, en el que se concede importancia pronóstica al tamaño tumoral y a la afectación ganglionar, así como al grado histológico, la mamografía de cribado parece haber demostrado sobradamente su aportación positiva entre las mujeres participantes en los programas de cribado (tabla II)<sup>41</sup>.

Sin embargo, resulta “sospechosa” la falta de diferencias significativas en cuanto al perfil inmunohistoquímico y la distribución de subtipos moleculares subrogados, entre tumores detectados en cribado y los diagnosticados en pacientes sintomáticas (tabla III)<sup>42</sup>, observación en consonancia con el paradigma de Fisher.



**Figura 1.** Distribución del cáncer de mama.

Si se concibe el cáncer de mama como arreglo al paradigma de Fisher (una enfermedad sistémica desde el inicio), y que el sistema TNM ofrece un escaso valor pronóstico, una deducción obvia sería que la detección precoz basada en métodos radiológicos no tiene sentido, y así pudiera pensarse dada la ausencia de diferencias pronósticas significativas en el perfil inmunohistoquímico (y por ende en el subtipo molecular subrogado) entre casos detectados en cribado y los diagnosticados en pacientes sintomáticas (tabla III)<sup>42</sup>.

El advenimiento de los perfiles de expresión génica, en efecto, ha invitado a reflexionar acerca de la verdadera utilidad de la detección precoz en la reducción de las tasas de mortalidad por cáncer de mama porque la detección de pequeños tumores sin afectación ganglionar no equivale necesariamente a buen pronóstico.

Sin embargo, el uso de los perfiles de expresión génica ha puesto de manifiesto que las campañas de cribado permiten la detección de tumores en su mayoría de “bajo riesgo” de enfermedad metastásica<sup>43</sup>, aunque más de un tercio de casos corresponden a tumores de alto riesgo, excepto los diagnosticados en la ronda prevalente (primera ronda), en cuyo caso el porcentaje se reduce a un 20% (figura 2).

Por lo tanto y desde el punto de vista genómico, los cánceres de mama detectados en las rondas prevalentes del cribado son mayoritariamente de bajo riesgo para desarrollar enfermedad metastásica y, por lo tanto, no requieren tratamiento sistémico mediante quimioterapia.

Sin embargo, casi un tercio de tumores precoces presenta alto riesgo de metástasis. Parece claro que el pronóstico no debe basarse en el tamaño tumoral ni en el estatus ganglionar, lo cual no supone prescindir de la detección precoz.

Pero hay otras importantes ventajas en la detección precoz en la era genómica. Desde hace algunos años se han descubierto (dentro de los tumores de bajo riesgo) una serie de tumores con una expresión génica de “ultra-bajo riesgo”, en pacientes que tal vez no requieran ningún tipo de terapia sistémica. Pues bien, algunos autores reportan porcentajes de hasta un 63% y 52% de tumores de “ultra-bajo” riesgo genómico en casos diagnosticados en la ronda prevalente e incidente, respectivamente<sup>43</sup>.

La clave, pues, radica en diagnosticar los tumores preferentemente durante primera ronda (prevalente), para lo cual la estrategia radiológica ha de ser muy eficaz, más de lo que viene siendo habitual (restringida a ciertos grupos de edad, basada sólo en la mamografía y de manera no personalizada).

**Tabla II**  
**Estadio "TN", grado histológico e índice de Nottingham,**  
**según el modo de detección del tumor**

Modo de detección	Cribado	Sintomática	S.E.
Número de pacientes	7.737	11.674	
Edad (media) al diagnóstico	57,2	56,8	
Tamaño tumoral medio (mm)	16,5	26,1	p<0,0001
Ganglios positivos	27,00%	48,10%	p<0,001
Ganglios negativos	73,00%	51,90%	p<0,001
Grado histológico:			p<0,001
1	31,90%	12,60%	
2	47,40%	42,70%	
3	20,70%	44,70%	
Índice de Nottingham:			p<0,001
Excelente	24,70%	7,70%	
Bueno	33,30%	18,40%	
Moderado 1	23,70%	25,80%	
Moderado 2	11,20%	24,60%	
Pobre	7,10%	23,50%	

S.E. = Significación Estadística.

Basada y adaptada de: Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O'Sullivan E, Tappended N, Wallis MG, et al. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2011; 104:1680-5.

En resumen, y asumiendo la teoría sistémica (paradigma de Fisher), la detección precoz sigue teniendo sentido, especialmente si se realiza de manera personalizada<sup>14</sup>.

#### **Estrategias radiológicas personalizadas y detección precoz**

La MRx no es una técnica infalible. Incluso utilizando las modernas tecnologías digitales, se estima que los FN alcanzan aproximadamente un 20%, como promedio<sup>9</sup>, y las causas son diversas. Una de las principales<sup>9</sup> es la dependencia de su sensibilidad (para detectar tumores precoces sin calcificaciones, que suponen aproximadamente las dos terceras partes del total) con respecto al patrón radiológico de fondo<sup>44,45</sup>, del que existen términos descriptores en el sistema de nomenclatura BI-RADS (figura 3). Se describen<sup>46,47</sup> cuatro tipos de patrones: a, b, c y d, que se correlacionan con patrones poco "densos" (a, b) y "densos"<sup>46</sup> (c,d). En patrones "densos" la Sensibilidad promedio de la MRx es del 50%, lo cual limita considerablemente su capacidad para detectar tumores (no calcificados) de manera precoz. Por otro lado, se postula la presencia de un patrón denso como factor independiente de riesgo para padecer cáncer de mama<sup>7,45</sup>. Además, la sensibilidad de la MRx para detectar calcificaciones asociadas a cáncer mamario,

verificadas posteriormente en anatomía patológica, es del 45,5%<sup>48</sup>. Por otro lado, tan sólo un tercio de tumores detectados en cribado presenta calcificaciones visibles en la MRx<sup>49</sup>. De modo que la presencia de patrones densos supone un serio inconveniente para detectar tumores sin calcificaciones acompañantes, que son la mayoría.

Tales limitaciones e implicaciones debieran ser conocidas por los facultativos prescriptores, por las propias mujeres y, obviamente, por los radiólogos responsables de la calidad y lectura de la mamografía, quienes debieran hacer constar tal información en sus informes radiológicos<sup>46</sup>, algo que ya es preceptivo por ley en algunos países como EEUU (desde 2009, 37 Estados y Washington DC requieren notificar al paciente el patrón mamográfico de fondo)<sup>12</sup>, para que paciente y prescriptor sean conscientes del grado de fiabilidad del test mamográfico. Otros países, como Reino Unido, Australia, Francia, Alemania, Grecia y Austria, avanzan en la misma línea y facilitan/indican la realización de ecografía mamaria ante mamas densas<sup>45</sup>.

Es creencia general que la presencia de patrones "densos" tiende a observarse en mujeres premenopáusicas, aunque en realidad eso no es totalmente cierto<sup>50</sup> (tabla IV). Probablemente, el acotar la parti-

**Tabla III**  
**Perfil inmunohistoquímico y subtipos moleculares,**  
**según el modo de detección del tumor**

Modo de detección		Cribado	Sintomática	S.E.
Número de pacientes		114	334	
<hr/>				
Inmunohistoquímica				
R. estrógenos				p 0,11
	Positivos	77,20%	70,70%	
	Negativos	22,80%	29,30%	
R. Progesterona				p 0,04
	Positivos	78,10%	68,00%	
	Negativos	21,90%	32,00%	
<hr/>				
Ki67				p 0,02
	<= 20%	57,10%	44,10%	
	> 20%	42,90%	55,90%	
HER2				p 0,96
	0, 1+	70,40%	70,10%	
	2+	14,80%	14,20%	
	3+	14,80%	15,70%	
<hr/>				
Subtipos moleculares				p 0,04
	LUMINAL A	68,50%	59,50%	
	LUMINAL B	16,70%	18,20%	
	HER2	13,00%	11,00%	
	BASAL	0%	4,90%	

S.E. = Significación Estadística.

Basada y adaptada de: Crispo A, Barba M, D'Aiuto G, De Laurentis M, Grimaldi M, Rinaldo M, et al. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. BMC Cancer. 2013. doi: 10.1186/1471-2407-13-15.

cipación de las mujeres en los programas de cribado, sólo con mamografía, a las de edades comprendidas entre los 50 y 69 años, se basa en una mayor sensibilidad de la MRx en mujeres en su mayoría menopáusicas, en teoría con patrones poco densos, lo cual tampoco se ajusta a la realidad<sup>50</sup>.

En la Tabla IV puede apreciarse que el porcentaje patrones "densos" (c, d) no baja del 36% en ninguno de los grupos de edad, y en el grupo que más asiduamente es invitado a las campañas de cribado (50-69 años) es, en el mejor de los casos, de casi un 21%<sup>44</sup>.

Es decir, la MRx no resulta ser un test de elevada sensibilidad en ningún grupo de edad, en términos generales, sino que depende de las características radiológicas mamarias de cada mujer. En algunas, la

MRx puede ser un test de alta sensibilidad, independientemente de su edad.

Un informe mamográfico "normal" ante una mama "densa" induce falsa seguridad en el prescriptor y la paciente. En estas situaciones, el radiólogo ha de hacer constar las limitaciones del test<sup>46</sup> y debiera plantear la realización de procedimientos radiológicos complementarios.

En este sentido, la TMRx<sup>8,9,12</sup>, la US<sup>8,9,10,12</sup> o la RMM<sup>9,14,45</sup> pueden jugar un papel fundamental, al incrementar las tasas de detección de tumores, aunque a costa de un incremento de falsos positivos (sobre todo si falta una lectura integrada de hallazgos entre los diversos procedimientos realizados). Especialmente en mamas de tipo "denso", la adición de

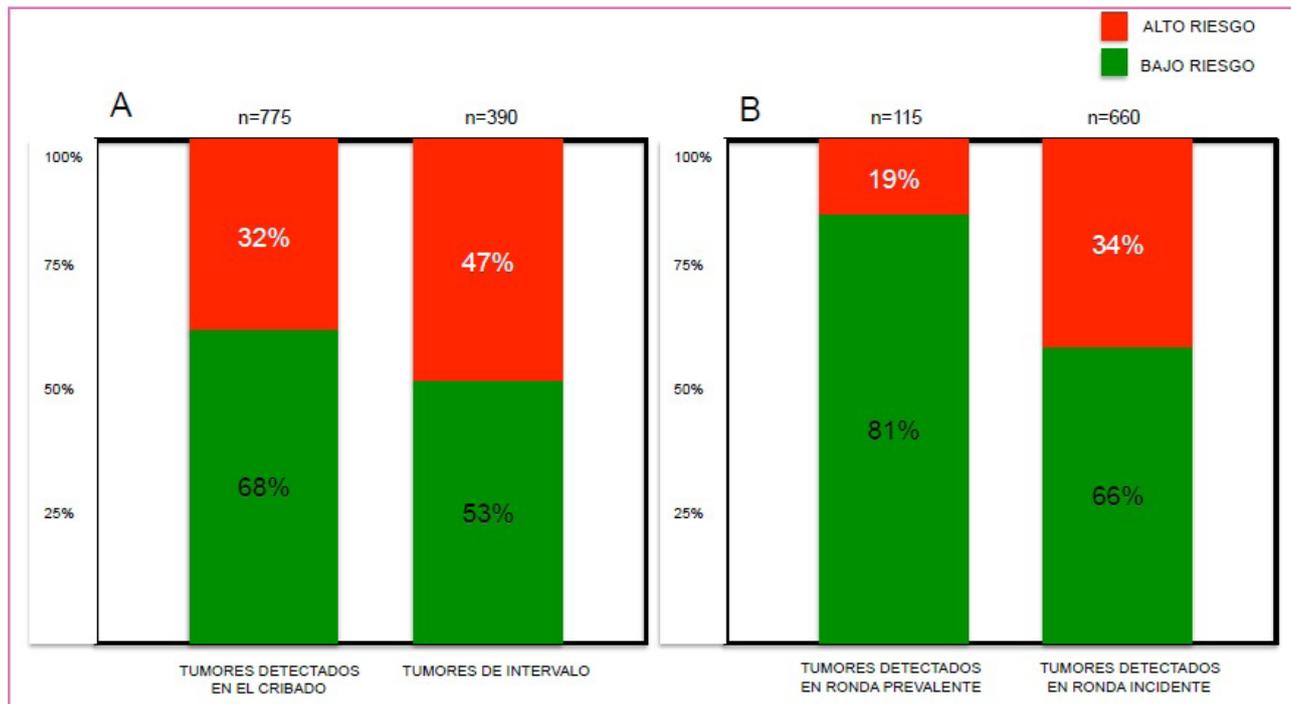


Figura 2. Porcentaje de tumores de alto riesgo.

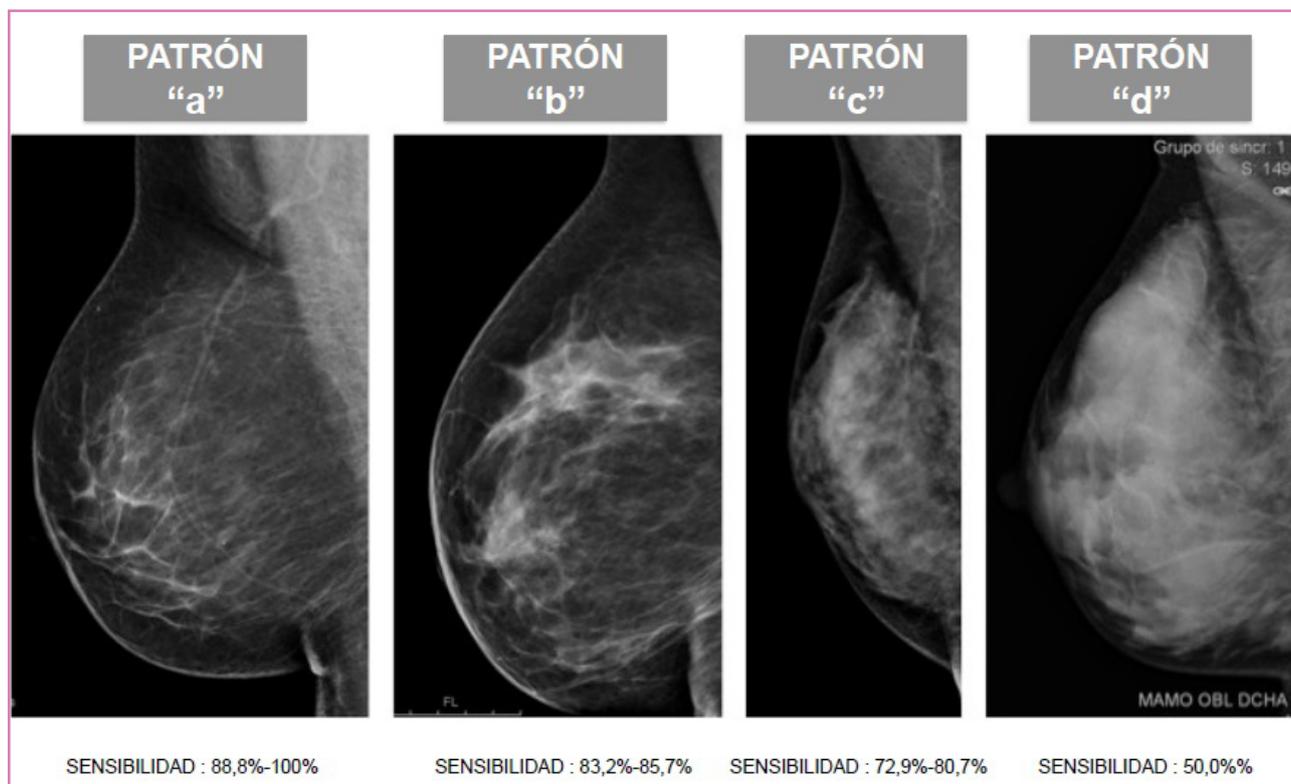


Figura 3. Comparación de patrones radiológicos.

**Tabla IV**  
**Tipos y distribución de los patrones mamográficos,**  
**según grupos de edad**

Grupos de edad <sup>a</sup>	a	b	c	d	c+d
< 40 años	1%	18%	51%	30%	81%
40-49 años	3%	23%	57%	17%	74%
50-59 años	6%	37%	49%	8%	57%
60-69 años	12%	43%	41%	4%	45%
70-79 años	13%	51%	32%	4%	36%
>80 años	13%	46%	34%	7%	41%

Grupo de edad <sup>b</sup>	a	b	c	d	c+d
50-69 años	24,70%	54,70%	14,00%	6,60%	20,60%

(a) Adaptado y modificado de: Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: Implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:W292-5.

(b) Basado en: Posso M, Louro J, Sánchez M, Román M, Vidal C, Sala M, et al. Mammographic breast density: How it affects performance indicators in screening programmes?. *Eur J Radiol.* 2019;110:81-7.

ecografía mamaria y resonancia magnética permite un incremento de las tasas de detección de hasta 4,4/1.000 y 28,6/1.000, respectivamente. Algunos autores<sup>45</sup> reportan que la TMRx incrementa la tasa de detección de tumores de la MRx digital, aunque otros no encuentran diferencias significativas en mamas densas<sup>8,45</sup> y, por otro lado, no permite eliminar la realización de US en muchos casos<sup>8</sup>.

Múltiples estudios muestran que la realización de US en mamas densas incrementa en un 1,8-4,6/1.000 la tasa de detección tumoral y reduce el porcentaje de cánceres de intervalo<sup>45</sup>. También se ha evaluado<sup>8</sup> el papel de la US como método complementario a la MRx y la TMRx, sin que se hayan observado diferencias en la tasa de detección de tumores entre ambas opciones, si bien la adición de US puede incrementar los falsos positivos hasta un 15,1%.

La RMM es habitualmente recomendada en mujeres con factores de alto riesgo, y la presencia de un patrón mamográfico denso podría ser considerado uno de ellos<sup>7</sup>. Combinada con la MRx alcanza una sensibilidad del 94%<sup>45</sup>. Por sí sola, origina una tasa de falsos positivos del 10%<sup>45</sup>. También se ha evaluado<sup>45</sup> su papel en mujeres de riesgo medio, con un incremento de la tasa de detección tumoral de 15,5/1.000.

Los FP constituyen uno de los factores adversos del cribado radiológico. Algunos estudios muestran<sup>14</sup> que, en el plazo de diez años de cribado, el 50% de mujeres tendrán un falso positivo, efecto más notable con el advenimiento de las técnicas mamográficas digitales, cuyo impacto más positivo se focaliza principalmente en mujeres con mamas densas y/o de edad menor de 50 años<sup>14</sup>.

Pero quede claro que, hasta la fecha y a pesar de sus limitaciones, no debe prescindirse de la MRx, dado que permite detectar signos radiológicos (pequeños acúmulos de calcificaciones sin masa asociada, por ejemplo) no claramente visualizados incluso con otros sofisticados métodos<sup>51</sup>, aunque en muchos casos tales hallazgos correspondan a carcinomas *in situ*.

La disponibilidad de diversos procedimientos posibilita el diseño de estrategias personalizadas de detección precoz<sup>14</sup>, dado que una misma estrategia, aplicada a todas las mujeres, reduce notablemente la eficacia para diagnosticar tumores precoces. Parámetros tales como la existencia de factores de riesgo, la edad de la mujer, o el tipo de patrón mamográfico, han de tenerse en cuenta a la hora de diseñar una estrategia radiológica personalizada. Y dicho diseño debiera consensuarse entre el facultativo prescriptor, el radiólogo y la propia mujer, teniendo en cuenta que el radiólogo es el que mejor conoce las ventajas y limitaciones de cada método.

Según palabras de algunos autores<sup>14</sup>, la detección precoz representa las dos caras de una misma moneda, pues por un lado posibilita tratamiento menos agresivos y reducción de la mortalidad y, por otro, puede conducir a sobretratamiento (caso del carcinoma ductal *in situ*). Por lo tanto, habría que colocar en la balanza socio-sanitaria el impacto positivo de incrementar las tasas de detección de pequeños tumores, por un lado, y el lastre negativo que supone el gasto sanitario, así como los efectos "adversos" de los falsos positivos/negativos y del sobrediagnóstico/sobretratamiento<sup>9,14,26</sup>. Y este ejercicio de equilibrio

ha de ser sometido al juicio de los ciudadanos y autoridades sanitarias, teniendo en cuenta cuestiones tales como prioridades de gasto sanitario y el impacto socio-sanitario que supone el cáncer de mama en mujeres situadas en la cúspide de su desempeño social, profesional y familiar.

En todo caso, es altamente probable que las tareas de diagnóstico del cáncer de mama, incluyendo la detección precoz, se basen en otras herramientas, no radiológicas, en un próximo futuro<sup>52</sup>. En este sentido, los avances en biomateriales, tales como los “nanobiodetectores”, permitirán detectar ínfimos fragmentos de material tumoral en diversos fluidos corporales<sup>53</sup>, con lo que los métodos radiológicos sólo tendrían cabida para el estudio de los casos “positivos”. De este modo, el debate acerca del papel de los procedimientos radiológicos en el diagnóstico precoz y en la reducción de las tasas de mortalidad pasará a integrar un capítulo más en la Historia de la Medicina.

### Conclusiones

- Incluso en la era genómica, la detección precoz mediante métodos radiológicos sigue siendo fundamental, dado que permite el diagnóstico de un elevado porcentaje de tumores de comportamiento biológico poco agresivo, con bajo riesgo de enfermedad metastásica. No obstante, la paciente debiera ser oportunamente informada de que la detección precoz no presupone, necesariamente, un buen pronóstico en todos los casos. Se vislumbra, a medio plazo, un diagnóstico precoz basado en métodos de laboratorio que relegará a los métodos radiológicos a un segundo plano.
- Excepto ante patrones mamográficos “no densos” (a,b), la mamografía ofrece una sensibilidad bastante reducida para la detección de tumores sin calcificaciones asociadas. El radiólogo debiera hacer constar en sus informes el tipo de patrón mamográfico y las limitaciones diagnósticas que ello supone. La estrategia radiológica para la detección precoz ha de ser personalizada, en función de diversos parámetros: edad, patrón mamográfico y, en general, la existencia de factores de riesgo. Ha de ser diseñada de manera consensuada entre la mujer, el facultativo prescriptor y el radiólogo, tras considerar las ventajas y limitaciones de cada método.
- Para mejorar la reducción de la tasa de mortalidad tan importante resulta una detección precoz personalizada como una terapia asimismo personalizada, lo cual probablemente requiera la determinación del perfil de expresión génica en la mayoría de los casos, incluso con afectación ganglionar.

### Agradecimientos

La presente revisión es fruto de una reflexión multidisciplinar en la que han colaborado varios colegas a los que deseo agradecer sus puntos de vista no ra-

diológicos. Deseo destacar, sobre todo y por orden cronológico, a:

Dr. Ignacio Zabalza Estévez, jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Galdakao, que me ayudó a comprender la importancia de la correlación radio-patológica mamaria.

Dr. Juan Antonio Mieza Arana, “ginecólogo-oncólogo”, del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Cruces, quien me dio a conocer la importancia pronóstica de la “firma genética” del tumor, y las herramientas para obtenerla.

Dra. María del Mar Vivanco, experta bióloga y referente internacional en investigación básica en cáncer de mama, que desarrolla actualmente su labor en CICbioGUNE, Parque Tecnológico de Bizkaia, a quien debo una mayor y mejor comprensión de los mecanismos biológicos implicados en los procesos neoplásicos mamarios.

También deseo agradecer al Dr. Andoni López Maseda su supervisión lingüística en los resúmenes en inglés y euskera.

### Bibliografía

1. Coldman A, Phillips N, Wilson Ch, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: doi: [10.1093/jnci/dju261](https://doi.org/10.1093/jnci/dju261).
2. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable?. *Lancet.* 2000;355:129-34.
3. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: Markers and models. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5:591-602.
4. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med.* 2013;274:113-26.
5. Chintamani. The paradigm shifts in the Management of breast cancer-have we finally arrived?. *Indian J Surg.* 2013;75:419-23.
6. Weigel S, Heindel W, Heidrich J, Hense HW, Heidinger O. Digital mammography screening: Sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol.* 2017;27:2744-51.
7. Ursin G, Qureshi SA. Mammographic density- a useful biomarker for breast cancer risk in epidemiologic Studies. *Norsk Epidemiologi.* 2009; 19:59-68.
8. Dibble EH, Singer TM, Jimoh N, Baird GL, Lourenco AP. Dense breast ultrasound screening alter digital mammography versus alter digital breast tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213:1397-1402.
9. Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018: What should we be doing today?. *Curr Oncol.* 2018;25(S1):115-24.
10. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:177-82.

11. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breast: A systematic review for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164:268-78.
12. Butler RS, Hooley RJ. Screening breast ultrasound: Update after 10 years of breast density notification laws. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214:1-12.
13. Mann RM, Khul CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18:1307-18.
14. Onega T, Beaber EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson ANA, et al. Breast screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer.* 2014;120:2955-64.
15. Historia de la Medicina (actualizada 4 abril 2020). Disponible en: [www.historiadelamedicina.org/virchow.html](http://www.historiadelamedicina.org/virchow.html).
16. Members of the Breast Expert Panel. AJCC cancer staging manual, eighth edition: part XI breast [Internet]. Chicago (IL): American College of Surgeons; 2018 [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferencias/Documents/AJCC%20Breast%20Cancer%20Staging%20System.pdf>.
17. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406:747-52.
18. Chung YR, Jang MH, Park SY, Gong G, Jung WH; Korean Breast Pathology Ki-67 Study Group. Interobserver variability of Ki-67 measurement in breast cancer. *J Pathol Transl Med.* 2016;50:129.
19. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes Ch, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1656-64.
20. Yábar A, Meléndez R, Muñoz S, Deneo H, Freire J, Domínguez V, et al. Effect of Ki-67 assessment in the distribution of breast cancer subtypes: Evaluation in a cohort of Latin American patients. *Mol Clin Oncol.* 2017;6:503-9.
21. Recio Conde JA, Vivancos Prellezo A. Introducción a la genética para oncólogos. En: Prat A y Cortés J, editores. *Perfiles de expresión génica en cáncer de mama.* 1ª Ed. Transworld Editors. 2015. p. 5-45.
22. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1999-2009.
23. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:717-29.
24. Lerner BH. "To see today with the eyes of tomorrow": A history of screening mammography. *Can Bull Med Hist.* 2003;20:299-321.
25. López Ruiz, JA. Evolución histórica del diagnóstico e intervencionismo de la mama. En: López Ruiz JA, Pina Insausti L, Editorial Médica Panamericana. *Manual de radiología mamaria.* 1ª Ed. 2016. P. 159-62.
26. Rasmussen K, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Citations of scientific results and conflict of interest: the case of mammography screening. *Evid Based Med.* 2013;18:83-9.
27. Duffy SW, Tabár L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer.* 2002;95: 458-69.
28. Mosquera Osés, J. Mamografía de cribado. Controversias. *Radiología.* 2010;52:3-6.
29. Tabár L, Vitak B, Chen THH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of mammography screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology.* 2011;260:658-63.
30. Van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer.* 2011;104:910-4.
31. Vilaprinyo E, Puig T, Rue M. Contribution of early detection and adjuvant treatments to breast cancer mortality reduction in Catalonia, Spain. *PLoS ONE.* 2012. Doi: [10.1371/journal.pone.0030157](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030157).
32. Morrell S, Taylor R, Roder D, Dobson A. Mammography screening and breast cancer mortality in Australia: an aggregate cohort study. *J Med Screen.* 2012;19:26-34.
33. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuødegard S, Møller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer.* 2013;119:3106-12.
34. Narod SA, Iqbal J, Miller AB. Why have breast cancer mortality rates declined?. *J Cancer Policy.* 2015;5:8-17.
35. Heinävaara S, Sarkeala T, Anttila A. Impact of organized mammography screening on breast cancer mortality in a case-control and cohort study. *Br J Cancer.* 2016;114:1038-44.
36. Sardanelli F, Aase H, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol.* 2017;27:2737-43.
37. Beau AB, Andersen PK, Vejborg I, Lynge E. Limitations in the effect of screening on breast cancer mortality. *J Clin Oncol.* 2018;36:2988-94.
38. Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, Anttila A, Segnan N, Ponti A, et al. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Eu-

- rope: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;doi: [10.1016/j.ejca.2019.12.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.010).
39. Izarzugaza MI, Martínez R, Audicana C, Larrañaga N, Hernández E, Tobalina MC, et al. El cáncer en el País Vasco: Incidencia, mortalidad, supervivencia y evolución temporal. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco. Primera edición. 2010.
  40. Aguirre Oloriz I. Cáncer de mama en la Comarca Interior de Bizkaia: Análisis epidemiológico y correlación clínico-radio-patológica. Leioa. Universidad del País Vasco. 2005; 109 p.
  41. Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O'Sullivan E, Tappend N, Wallis MG, et al. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2011;104:1680-5.
  42. 4Crispo A, Barba M, D'Aiuto G, De Laurentis M, Grimaldi M, Rinaldo M, et al. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. *BMC Cancer*. 2013. doi: [10.1186/1471-2407-13-15](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-15).
  43. Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJ, Cardoso F, Kerklikowske K, Esserman LJ, et al. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014. 144:103-11.
  44. Posso M, Louro J, Sánchez M, Román M, Vidal C, Sala M, et al. Mammographic breast density: How it affects performance indicators in screening programmes?. *Eur J Radiol*. 2019;110:81-7.
  45. Vourtsis A, Berg WA. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol*. 2019;29:1762-77.
  46. D'Orsi CJ, Sickles E, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, Va: American College of Radiology, 5th Edition. 2013.
  47. López Ruiz, JA. Sistema BI-RADS®. En : López Ruiz JA, Pina Insausti L, Editorial Médica Panamericana. Manual de radiología mamaria. 1ª Ed. 2016. P. 59-62.
  48. Mordang JJ, Gubern-Mérida A, Bria A, Tortorella F, Mann RM, Broeders MJM, et al. The importance of early detection of calcifications associated with breast cancer in screening. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167:451-58.
  49. Kayhan A, Aribal E, Sahin C, Tascci ÖC, Gürdal SÖ, Öztürk E, et al. Radiologic findings of screen-detected cancers in an organized population-based screening mammography program in Turkey. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22:508-13.
  50. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: Implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:W292-5.
  51. Rinaldi P, Buccheri C, Giuliani M, Bufi E, Romani M, Patrolecco F, et al. Sensitivity of breast MRI for ductal carcinoma in situ appearing as microcalcifications only on mammography. *Clin Imaging* 2016;40:1207-12.
  52. Zhang H, Li B, Zhao H, Chang J. The expression and clinical significance of serum miR-205 for breast cancer and its role in detection of human cancers. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3034-43.
  53. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostic*. 2015;5:1122-43.