

**L'ANÀLISI DELS FACTORS PRONÒSTIC DEL CÀNCER DE MAMA EN UN
PROGRAMA DE CRIBRATGE POBLACIONAL**

MARISA BARÉ I MAÑAS

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

2005

**L'ANÀLISI DELS FACTORS PRONÒSTIC DEL CÀNCER DE MAMA EN UN
PROGRAMA DE CRIBRATGE POBLACIONAL**

DIRECTOR: XAVIER BONFILL I COSP

**Treball de recerca realitzat per Marisa Baré i Mañas per optar al títol de
Doctora en Medicina.**

**Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina
Preventiva
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)**

2005

*A totes elles, filles, mares, àvies, germanes....dones,
a qui, possiblement, el càncer de mama
les ha fet sentir més vulnerables.*

AGRAÏMENTS

Em sento agraïda en primer lloc al Dr. Xavier Bonfill per haver acceptat dirigir aquesta tesi i per haver estat un exemple de tenacitat, compromís, capacitat de treball, lideratge, i amabilitat, durant els quatre anys que vaig tenir l'oportunitat de treballar al seu costat.

En segon lloc, vull fer esment de la professionalitat dels metges companys de la Unitat de Patologia Mamària de la Corporació Sanitària del Parc Taulí (CSPT), de l'Oficina Tècnica de Cribratge, i de la Unitat de Radiologia de la Mama de la UDIAT-CD, amb els quals he treballat durant aquests anys i he compartit aquest treball: Dr. Xavier Andreu, Dr. Ramon Florensa, Dr. Josep Font, Dr. M. Àngel Seguí, Dr. Joan Montes, Dra. Ampar Sáez, Dr. Melcior Sentís, Dr. Xavier Gallardo, Dra. Eva Castanyer, Dra. Lúdia Tortajada, Dra. Maite Villajos, Dr. Sergi Ganau, i Dr. Jaume Planas. Cal recordar l'estupenda tasca d'altres radiòlegs que han treballat també pel Programa de cribratge del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola, tant des de la UDIAT com des del CAP Sant Fèlix de l'Institut Català de la Salut, i la dels tècnics de la Unitat de Radiologia de la Mama de la UDIAT i del servei de Radiodiagnòstic del CAP II Sant Fèlix.

Vull expressar també el meu agraïment als professionals del Servei de Documentació i del Servei d'Admissions de la CSPT, als professionals dels Equips d'Atenció Primària i dels Programes d'Atenció a la Dona de l'àrea, i a tots els ginecòlegs de la CSPT, per la seva sempre bona acollida i la seva implicació en el Programa de cribratge. Cal recordar també la tasca de la Dra. Ma. Mercè Marzo, qui va ser un referent durant la seva posada en marxa sota la coordinació del Dr. Xavier Bonfill. També vull esmentar la Dra. Maria Luisa de la Puente i als companys de la Regió Sanitària Centre del Servei Català de la Salut perquè, durant els nou anys que he treballat per al Programa, sempre van deixar palesa la seva confiança en la qualitat del treball realitzat des del mateix.

Agraeixo la dedicació i la paciència dels companys que han treballat a l'Oficina Tècnica de Cribratge del Programa durant els anys que he tingut el plaer de coordinar-la: Conxita, Eva, Laura, Marta, Enric, Xavier, Emma, Mònica, Glòria, Àngels, Cristina, Ariadna, i especialment el Joan, amb qui he compartit moltes estones.

Dono les gràcies a la direcció de la UDIAT-CD, per les facilitats concedides per a realitzar aquesta tesi i per a fer difusió científica d'alguns resultats parcials de la mateixa.

Vull deixar constància novament del meu agraïment més sincer a tots els centres i els seus respectius Comitès Ètics d'investigació Clínica, a banda de la CSPT, amb els quals he establert contactes amb motiu d'aquest treball, i molt especialment als professionals que han tingut l'amabilitat d'atendre'm i donar-me accés a la informació que vaig sol·licitar: Dra. Teresa Puig i Dra. Maria Jesús Quintana (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau); Dr. Francesc Macià (Hospital del Mar); Dr. Antonio Segade (Hospital Sagrat Cor); Dr. Francisco Sanchis i Dr. Joan Carles Julià (Policlínica Platón); Dr. Antoni Trilla, Dr. Raimundo Lozano, Dra. Maria Jesús Bertran i Dr. Artur Conesa (Hospital Clínic); Dr. Josep Maria

Casanelles, Dra. Montse López, Sra. Anna Sobrado, Dr. Lluís Armadans i Dra. Pilar Solans (Hospital Vall d'Hebron); Sra. Teresa Soler i Dr. Esteve Picola (Hospital Mútua de Terrassa); Dr. Carlos Muñoz Ramos i Dr. Ángel Garcia (Hospital General de Catalunya); Sra. Iluminada de Tord, Dra. Rosa Delgado i Dr. Gerard Martí (Hospital de Barcelona); Dr. Joan Paloma, Dra. Ester Jovell i Dr. Jordi Sáez (Consoi Hospitalari de Terrassa); Dr. Rafel Fábregas i Dr. Nacho Rodríguez (Clínica Dexeus); Dr. Josep Alfons Espinàs (Servei de Prevenció, Institut Català d'Oncologia-ICO); Dra. Josepa Ribas i Sr. Jordi Gálvez (Registre de Tumors, ICO); Dr. Ramón Riera (Clínica Sagrada Família); Dra. Miravittles i Dra. Gallard (Clínica Teknon); i Dr. Modolell (Clínica Corachán).

Agraeixo a l' Alberto Ameijide i al Dr. Jaume Galceran del Registre de Càncer de Tarragona, i a la Dra. Nieves Ascunce, del Programa detecció precoç del càncer de mama de Navarra, la seva amabilitat i la seva col·laboració. També he d'agrair a la Teresa Pujol, a la Mireia Vilardell i a la Rut Balin la seva aportació a aquest treball, i al Marcos Catalán el seu bon servei en qualitat de documentalista. Finalment, agraeixo la bona predisposició dels meus companys de la Unitat d'Epidemiologia, el Joan, el Jordi, la Coloma, la Gemma, i l'Eva, i el bon tracte rebut per la Marga i la Salomé.

Tinc el plaer i el deure de fer especial menció del Dr. Josep Maria Bayas, el meu tutor durant els anys de resident de Medicina Preventiva i Salut Pública a l'Hospital Clínic de Barcelona entre 1990 i 1993, dels quals guardo un agradable record. El seu exemple d'enteresa davant moments difícils, i el seu càlid acolliment en tot moment, han estat sempre presents a la meva memòria. M'és grat recordar també els dos intensos anys en els que, coincidint amb la meva etapa de resident, vaig aprendre i vaig gaudir amb els meus companys i professors de la segona edició del Màster de Salut Pública, a l'Institut de Salut Pública.

Per a realitzar aquest treball s'ha disposat de l'ajuda de la Societat Espanyola d'Epidemiologia (SEE), a través del premi "I Ayuda a la investigación Salud y Mujer" que li va estar atorgat, fruit de la col·laboració entre la SEE i Merck Sharp and Dome. Però, sens dubte, aquest treball no hagués estat possible ni hagués tingut sentit sense les protagonistes, les dones, a les quals agraeixo haver accedit a la seva informació clínica i la cordialitat amb que han atès algunes trucades.

Finalment, haig d'agrair moltes coses als meus pares, el Josep i la Perpètua, i especialment el seu sacrifici i l'esforç per facilitar-me els mitjans per arribar a ser una professional de la medicina. Gràcies també a la meva germana Montse i a l'Esteve, qui sempre han estat al meu costat quan calia, i al Paco Baigorri, la Montse Vaqueiro i el Bernat Font, per la seva gran amistat.

I, tot i ser l'últim, el més important durant els últims cinc anys, haig de donar gràcies al meu fill Arnau pel seu amor i per haver estat l'estímul per arribar fins aquí.

ÍNDEX

ÍNDEX DE TAULES I FIGURES	8
INTRODUCCIÓ	12
1. La importància del càncer de mama en el nostre entorn	12
2. Factors de risc coneguts del càncer de mama i prevenció primària	13
3. Història natural de la malaltia i estratègies de prevenció secundària del càncer de mama	15
4. L'avaluació dels programes de detecció precoç del càncer de mama.	19
5. La importància de la distribució dels factors pronòstic dels tumors en l'avaluació.	22
HIPÒTESIS I OBJECTIUS	28
1. HIPÒTESIS OPERATIVES	28
2. OBJECTIUS	28
<i>Objectius principals</i>	28
<i>Objectius secundaris</i>	28
MÈTODE	29
1. Àmbit i disseny	29
1.1. <i>Descripció del Programa de detecció precoç del càncer de mama</i>	29
2. Població objecte d'estudi	33
2.1. <i>Criteris d'inclusió</i>	33
2.2. <i>Criteris d'exclusió</i>	33
2.3. <i>Classificació de les neoplàsies de mama</i>	33
2.4. <i>Període</i>	33
3. Identificació de les dones amb càncer de mama i obtenció de la informació	34
3.1. <i>Fonts d'informació</i>	34
3.2. <i>Identificació de les dones amb càncer</i>	34
3.3. <i>Obtenció de la d'informació</i>	36
4. Anàlisi de les dades	41
4.1. <i>Introducció i validació de les dades</i>	41
4.2. <i>Variables noves</i>	41
4.3. <i>Anàlisi estadística</i>	42
5. Distribució de tasques i aspectes ètics	45
RESULTATS	47
1. Descripció de les neoplàsies identificades i motius d'exclusió	47
2. Factors pronòstic de les neoplàsies de mama identificades	51
2.1. <i>Factors pronòstic de les neoplàsies de tipus invasiu</i>	57
3. El tractament de les neoplàsies i els factors associats	67
3.1. <i>Tipus de tractament quirúrgic en funció dels factors pronòstic i dels tractaments adjuvants</i>	71
3.2. <i>Tipus de tractament quimioteràpic en funció del nombre de ganglis afectats</i>	77
4. Les neoplàsies d'interval del Programa de detecció precoç del càncer de mama	78
5. Factors pronòstic de les neoplàsies del Programa de detecció precoç segons el tipus de cribratge (inicial o successiu)	82
6. El tractament de les neoplàsies del Programa de detecció precoç	86
6.1. <i>El tractament de les neoplàsies del Programa en funció del tipus de cribratge (inicial o successiu)</i>	86
6.2. <i>Tipus de tractament quirúrgic en relació als diferents factors pronòstic i als tractaments adjuvants</i>	87
7. Avaluació de l'edat en relació als factors pronòstic de les neoplàsies diagnosticades pel Programa	93

DISCUSSIÓ	95
1. Els factors pronòstic en funció de l'origen diagnòstic-----	95
2. Sobre el tractament i els factors associats -----	101
3. Sobre l'avaluació de les neoplàsies d'interval -----	104
4. Sobre la comparació dels factors pronòstic i el tractament de les neoplàsies diagnosticades en cribratge inicial i successiu -----	107
5. L'edat com a factor pronòstic en el Programa de detecció precoç -----	109
6. Limitacions i fortaleses de l'estudi -----	111
7. Contribució d'aquest treball al coneixement i rellevància del resultats-----	117
CONCLUSIONS	119
BIBLIOGRAFIA	122
ANNEXOS	137
Annex A: Resultats del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola, entre el 18-10-1995 i el 17-10-2003-----	138
Annex B: Àmbit geogràfic del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola -----	139
Annex C: Carta de sol·licitud als centres hospitalaris -----	139
Annex D: Carta de sol·licitud al CEIC dels centres -----	142
Annex E: Formulari de recollida i registre de dades de l'estudi -----	143
Annex F: Manual d'instruccions de recollida de dades de l'estudi-----	144
Annex G: Taules descriptives dels factors pronòstic de les neoplàsies del Programa en relació al grup d'edat -----	147
SÍNTESI DEL TREBALL DE RECERCA	149

ÍNDIX DE TAULES I FIGURES

TAULES	Pàg.
Taula 1: Factors de risc coneguts de càncer de mama	14
Taula 2: Risc relatiu de mortalitat per càncer de mama en les dones participants als programes de cribratge en relació a les no participants i segons grups d'edat. Resultats actualitzats dels assaigs clínics publicats sobre cribratge de càncer de mama.....	17
Taula 3: Indicadors d'avaluació de resultat intermedi d'acord a les recomanacions de les Guies Europees.....	21
Taula 4: Factors pronòstic en càncer de mama, identificats i revisats recentment pels diferents Comitès d'experts.....	23
Taula 5: Àmbit territorial del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola.....	29
Taula 6: Descripció de les variables recollides..	37
Taula 7: Distribució percentual dels factors pronòstic de les neoplàsies incloses a l'estudi, i en relació a l'origen diagnòstic.....	53
Taula 8: Factors pronòstic de les neoplàsies de tipus invasiu, i en relació a l'origen diagnòstic.....	58
Taula 9: Mesures de tendència central i de dispersió de la mida tumoral de les neoplàsies de tipus invasiu en funció de l'origen del diagnòstic.....	61
Taula 10: Índex Pronòstic de Nottingham (IPN) en relació a l'origen diagnòstic dels tumors invasius, estratificat per grup d'edat en el moment del diagnòstic.....	65
Taula 11: Distribució percentual dels diferents tractaments en funció de l'origen diagnòstic de les neoplàsies incloses a l'estudi.....	67
Taula 12: Estratègia terapèutica segons l'origen diagnòstic de les neoplàsies de mama incloses a l'estudi, ordenat per freqüència total.....	71
Taula 13. Tipus de tractament quirúrgic en funció dels factors pronòstic i dels tractaments adjuvants.....	73
Taula 14: Factors pronòstic de les neoplàsies d'interval en funció de la seva classificació.....	80
Taula 15: Descripció dels factors pronòstic en relació al tipus de cribratge (inicial o successiu).....	84

TAULES	Pàg.
Taula 16: Tractament quirúrgic de les neoplàsies del Programa en relació als altres tractaments.....	86
Taula 17: Descripció del tractament aplicat a les neoplàsies del Programa, en relació al tipus de cribratge.....	87
Taula 18: Tipus de tractament quirúrgic de les neoplàsies del Programa en relació als factors pronòstic.....	88
Taula 19: Estratègia terapèutica en funció de la mida tumoral (en mm) dels tumors invasius detectats pel Programa, ordenades per freqüència total.....	91
Taula 20: Distribució percentual de l'Índex Pronòstic de Nottingham (IPN) dels tumors invasius del Programa, segons grup d'edat i tipus de cribratge.	94

FIGURES	Pàg.
Figura 1: Diagrama de les neoplàsies de mama identificades, de les exclusions i de les incloses a l'estudi	47
Figura 2: Font d'identificació de les 605 neoplàsies de mama incloses a l'estudi.....	48
Figura 3: Percentatge de neoplàsies diagnosticades segons any i origen del diagnòstic.....	49
Figura 4: Distribució percentual dels diferents grups d'edat en relació a l'origen diagnòstic de les neoplàsies de mama.....	50
Figura 5: Evolució anual dels estadis entre totes les neoplàsies identificades.....	55
Figura 6: Mida tumoral coneguda (mm) segons origen diagnòstic de les neoplàsies de tipus invasiu.....	60
Figura 7: Evolució anual dels estadis de les neoplàsies de tipus invasiu.....	63
Figura 8: Evolució anual del tipus de tractament quirúrgic de les neoplàsies de mama incloses a l'estudi.....	69
Figura 9: Tractament quirúrgic dels tumors invasius en relació a la mida tumoral.....	74
Figura 10: Tractament quirúrgic dels tumors invasius en funció del nombre de ganglis afectats.....	75
Figura 11: Tractament quirúrgic dels tumors invasius en funció de l'Índex Pronòstic de Nottingham.....	76
Figura 12: Tractament quimioteràpic dels tumors invasius en funció de la invasió ganglionar.	77
Figura 13: Classificació de les neoplàsies d'interval.....	78
Figura 14: Distribució anual dels diferents estadis de les neoplàsies diagnosticades a través del Programa.....	82
Figura 15: Evolució anual dels estadis de les neoplàsies detectades pel Programa.....	83
Figura 16: Tractament quirúrgic segons l' Índex Pronòstic de Nottingham de les neoplàsies de tipus invasiu del Programa.....	89

FIGURES	Pàg.
Figura 17: Tipus de tractament quirúrgic segons el nombre de ganglis afectats (d'acord a la classificació de l' IPN) dels tumors invasius del Programa.....	90

INTRODUCCIÓ

1. La importància del càncer de mama en el nostre entorn

El càncer de mama constitueix la neoplàsia més freqüent i la primera causa de mort per càncer entre les dones dels països desenvolupats.

La taxa d'incidència anual varia segons els països, essent més alta a Nordamèrica i al nord d'Europa, és a dir, en els països més industrialitzats o desenvolupats.¹ A Espanya, la taxa estandarditzada a la població mundial estimada a partir dels registres de càncer va ser de 49,63 casos per 100.000 dones durant el període 1998 mentre que a la Unió Europea durant el mateix període va ser de 67,5 casos per 100.000 dones.^{2,3} A Catalunya, el càncer invasiu de mama representa entre el 27 i el 31% de tots els càncers en dones.⁴ La taxa d'incidència ajustada a la població mundial del Registre de Càncer de Tarragona va ser de 59,3 per 100.000 dones durant el període 1993-1997 mentre que la del Registre de càncer de Girona va ser de 62,5 durant el període 1994-1997.¹ Aquesta incidència ha anat augmentant amb el temps, amb una lleugera estabilització observada des de 1994 i fins l'any 1997, tot i que es preveu un augment de la mateixa per als propers anys. Segons les dades més recents disponibles, una de cada 15 dones catalanes desenvolupa un càncer de mama abans dels 75 anys i es preveu que en el període 2004-2005 es diagnostiquin quasi bé 4000 casos nous de càncer de mama.⁵⁻⁶

Espanya presenta una de les taxes de mortalitat per càncer més baixes d'Europa. Tot i això, i de forma similar a d'altres països d'Europa⁷, fins l'any 1992 s'havia observat una lleugera tendència creixent de la mortalitat, moment a partir del qual es va observar un descens progressiu de la mateixa i un manteniment de la millora observada en la supervivència.⁸⁻¹⁰ En el conjunt de l'Estat, la mortalitat per càncer de mama ajustada a la població mundial va ser de 17,4 morts per 100.000 dones en el període 90-94. L'any 2002, 5914 dones van morir per càncer de mama, i la taxa ajustada de mortalitat va ser 15,9/100.000 dones.¹¹⁻¹²

A Catalunya, una de les comunitats autònomes amb major mortalitat per càncer de mama, aquest tumor representa al voltant del 20% de totes les morts per càncer i s'ha estimat que una de cada 31 dones morirà per càncer de mama abans dels 84 anys.¹³ Les dades disponibles més recents, de l'any 2003, indiquen que varen morir 969 dones per aquesta causa, amb una taxa ajustada a la població mundial de 15,2 morts per 100.000 dones, confirmant que continua essent la principal causa de pèrdua d'anys potencials de vida en les dones de menys de 71 anys.¹⁴

2. Factors de risc coneguts del càncer de mama i prevenció primària

S'han descrit diversos factors de risc associats al càncer de mama (veure taula 1).¹⁵⁻¹⁷ El càncer de mama afecta principalment a la dona i la seva incidència augmenta amb l'edat de forma progressiva a partir dels 30 anys. D'altra banda, hi ha factors socio-demogràfics que s'han relacionat amb l'aparició del càncer. Entre aquests, la classe social elevada sembla tenir una relació directa amb la seva aparició tot i que una vegada desenvolupat, el pronòstic és pitjor per a les dones de nivell socio-econòmic més baix. Així mateix, la raça o la religió també han estat apuntats com a possibles factors degut al seu paper en l'adopció de determinats estils de vida. Els antecedents personals o familiars incrementen el risc de patir un càncer de mama, tot i que sols un 15-20% de casos de càncer de mama presenten agregació familiar i sols un 5-10% tenen predisposició genètica.¹⁸ Altres factors endocrins, reproductius i hormonals podrien condicionar l'aparició del càncer. Entre aquests, l'aparició precoç de la menarquia, una menopausa tardana, un primer embaràs amb edats tardanes i la nul·liparitat s'han associat a un increment del risc de càncer de mama, mentre que la lactància natural tindria un efecte protector. Per la seva banda, el sobrepès corporal podria tenir un efecte perjudicial tant per a l'aparició del càncer com per al pronòstic de la malaltia. Els estudis sobre estils de vida, en relació als hàbits tòxics com el tabac i l'alcohol no han mostrat una relació clara amb el càncer de mama, mentre que l'activitat física s'ha associat a una reducció del risc del mateix, possiblement per un efecte hormonal. Finalment, sembla ser que hi ha una associació entre l'exposició a radiacions ionitzants d'intensitat considerable i durant períodes perllongats i el càncer de mama. En relació a

d'altres factors ambientals com ara altres tipus de radiacions, traumatismes o les pròtesi mamàries encara no hi ha prou estudis epidemiològics que aportin evidències clares al respecte.

Taula 1. Factors de risc coneguts de càncer de mama.

Factor	Direcció de l'efecte ^a
<i>Associació basada en dades robustes i consistents</i>	
Major edat	++
Sexe femení	++
Història prèvia de càncer de mama	++
Malaltia benigna prèvia a les mames	++
Història familiar de càncer de mama o predisposició genètica (BRCA)	++
Menarquia precoç (<12 anys)	+
Menopausa tardana (>54 anys)	+
Primer embaràs en edats tardanes (> 30 anys)	++
Absència d'embaràs previ (nulípara)	++
Elevat nivell d'estrògens endògens	++
Mames mamogràficament denses	++
Lactància perllongada	-
Elevat Índex de Massa Corporal (per dones post-menopàusiques)	+
Utilització de Tractament Hormonal Substitutiu (THS)	+
Exposició a radiacions ionitzants	++
Elevat consum d'alcohol	+
<i>Associació probable</i>	
Ús de contraceptius	+
Fer exercici físic	-
Tabac	+

^a ++: risc moderat a elevat; +: risc baix a moderat; -: efecte protector

Adaptat de Hankinson SE, 2004 i Veronesi U, 2005

Tot i aquests factors de risc, cal tenir en compte que unes tres quartes parts dels càncers de mama es desenvolupen en dones sense factors de risc identificables. Degut a aquest motiu i a la difícil o nul·la possibilitat de modificació dels factors apuntats mitjançant mesures de prevenció primària, s'han estudiat i desenvolupat alternatives de prevenció secundària per a reduir l'impacte socio-sanitari del càncer de mama a la població.

3. Història natural de la malaltia i estratègies de prevenció secundària del càncer de mama

La neoplàsia maligna de mama s'origina en el teixit mamari per un fracàs de la reparació de lesions cromosòmiques produïdes per un factor desencadenant. Així, una lesió maligna pot aparèixer a nivell dels ductes, a nivell dels lobul·lets o a l'arèola, donant lloc a les diverses tipologies histològiques conegudes.¹⁹ Una de les possibles explicacions en la història natural del desenvolupament del càncer de mama, que no l'única, vindria donada per la transició d'una lesió benigna a un càncer *in situ* (premaligna) i d'aquest a un tumor invasiu. Tot i això, es desconeix el risc de l'una respecte de l'altre, però sí es pot afirmar que no totes les lesions benignes es convertiran en lesions premalignes i que no totes les lesions preinvasives sense tractament poden generar un càncer invasiu. Es pot afirmar, però, que existeix un període de latència des que apareix una lesió premaligna o maligna en el teixit mamari fins que la malaltia s'expressa clínicament, anomenat període asimptomàtic (*sojourn time* en anglès) i que aquest període varia en funció de les característiques histològiques del tumor.

Diverses tècniques diagnòstiques no invasives, com ara la mamografia, l'ecografia, la ressonància magnètica, presenten una considerable sensibilitat en la identificació de signes (calcificacions, imatges nodulars mal delimitades, patrons específics,...) ja detectables en les fases precoces de la malaltia neoplàsica.²⁰⁻²¹

S'han descrit i avaluat a través d'assaigs clínics tres tècniques de prevenció secundària o de detecció precoç del càncer de mama: l'examen clínic de les mames fet per un professional, l'autoexploració mamària i la mamografia. Les dues primeres tècniques, aplicades com a mètode de cribratge, amb un alt component de subjectivitat i variabilitat, han estat poc avaluades i no s'ha demostrat la seva eficàcia per reduir la mortalitat per càncer de mama de forma aïllada.²²⁻²⁴ En relació a la mamografia per sí sola, la seva sensibilitat en la detecció de lesions malignes, es situa entre el 53% i el 94%, depenent de si s'utilitza una o dues projeccions o del mètode de càlcul i la seva especificitat s'ha estimat quasi bé sempre superior al 95%.²⁰

D'altres tècniques diagnòstiques com ara la ressonància magnètica, la tomografia per emissió de positrons (PET), l'ultrassonografia,...han estat avaluades bàsicament en poblacions no candidates a *screening*, és a dir, en les quals hi ha manifestacions clíniques i, per tant, actualment no es poden considerar alternatives a la mamografia.^{20,25} Malgrat algunes tècniques (RM i ultrasons) han mostrat ser més sensibles que la mamografia en certes situacions clíniques, tenen limitacions bé sigui pel que fa al cost de les proves com a la variabilitat inter-observador.

La mamografia ha estat una de les tècniques de detecció precoç de càncer de mama més analitzada a través d'assaigs clínics controlats. Des de principis de la dècada dels setanta es van publicar resultats de diferents assaigs clínics portats a terme a Canadà, Estats Units i països del Nord d'Europa així com algunes revisions sistemàtiques d'aquests mateixos assaigs que demostraven l'eficàcia de la mamografia en determinats grups d'edat com a mètode de detecció precoç o cribratge per a reduir la mortalitat per càncer de mama.²⁶⁻²⁸

L'any 2000, Gotzsche i Olsen van publicar una nova revisió sistemàtica al respecte²⁹, que va ser actualitzada l'any 2001 pels mateixos autors³⁰, la qual va posar en qüestió la qualitat metodològica d'alguns d'aquells assaigs clínics i, per tant, la inclusió dels mateixos per a calcular els estimadors globals d'efecte, i que ha conduït a un profund i extens debat sobre l'eficàcia de la detecció precoç.³¹⁻³² Tanmateix, segons les darreres revisions sistemàtiques dels assaigs suecs, la mamografia seria capaç de reduir la mortalitat al voltant d'un 21% (RR: 0,79; IC95% 0,70-0,89) en les dones de 40 a 74 anys en conjunt i un 25% (RR: 0,75; IC 95% 0,67-0,85) en les dones de 50 a 69 anys.³³⁻³⁴ D'altra banda, i dintre del grup d'edat de 50 a 69 anys, s'ha estimat una menor reducció de la mortalitat per càncer de mama en les dones de 50-59 anys i especialment en les dones de 50-55 anys respecte de la de les dones de 60-69 anys, que podria ser atribuïble a les diferències en la mida tumoral dels tumors diagnosticats i a la diferent densitat mamogràfica.^{33,35}

Respecte al grup d'edat 40 a 49 anys o en edats superiors als 69 anys, l'evidència generada per aquells estudis no ha estat conclouent.³⁶⁻⁴⁰

L'actualització dels resultats d'aquells assaigs es mostren a la taula següent.

Taula 2. Risc relatiu de mortalitat per càncer de mama en les dones participants als programes de cribratge en relació a les no participants i segons grups d'edat. Resultats actualitzats dels assaigs clínics publicats sobre cribratge de càncer de mama.

Assaig i tècnica	Anys de seguiment	Edats incloses	Dones 40-49 a. RR (IC 95%)	Dones 40-74a. RR (IC 95%)	Dones 50-69 a. RR (IC 95%)
Mamografia					
Stockholm	14,9	40-65	1,01 (0,51-2,02)	0,90 (0,63-1,28)	0,65 (0,40-1,08)
Göteborg	13,3	40-59	0,56 (0,32-0,98)	0,78 (0,57-1,07)	0,91 (0,53-1,55)
Malmö	19,2	45-70	0,51 (0,22-1,17)	0,81 (0,66-1,00)	0,86 (0,64-1,16)
Kopparberg	20	40-74	0,67 (0,37-1,22)	0,59 (0,47-0,75)	0,67 (0,50-0,90)
Östergötland	17,4	40-74	1,02 (0,59-1,77)	0,89 (0,72-1,09)	0,75 (0,57-0,99)
Estudis suecs¹			0,80 (0,63-1,01)	0,79 (0,70-0,90)	0,75 (0,67-0,85)
Mamografia-CBE					
Canadà 1	13	40-49	1,14 (0,83-1,56)		
Canadà 2	13	50-59			1,02 (0,78-1,33)
HIP (New York)	18	40-64	0,77 (0,53-1,11)	0,78 (0,61-1,00)	0,68 (0,49-0,96)
Edinburg	12,6	45-64	0,81 (0,54-1,20)	0,78 (0,62-0,97)	0,85 (0,63-1,14)
Tots²		40-74	0,85 (0,73-0,99)³		0,78 (0,70-0,87)

Elaboració pròpia

RR: Risc relatiu; IC: Interval de confiança

¹ Evaluation model. Nyström L et al. The Lancet, 2002.

² Humphrey LL, 2002.

³ No s'hi inclou l'assaig d'Edinburg

La polèmica generada per aquella revisió, que posava en qüestió l'adequació de mantenir els programes implantats arreu del món, així com la publicació de dades actualitzades dels assaigs suecs, va conduir a organismes com l'European Society of Medical Oncology, la U.S. Preventive Task Force, i l'International Agency for Research on Cancer (IARC) a la revisió de les seves recomanacions respecte la mamografia com a tècnica de cribratge

poblacional.^{20, 40-43} Els principals canvis destacables d'aquestes recomanacions van estar lligats als grups d'edat a qui adreçar el cribratge poblacional i a la sensibilització sobre la necessitat de millorar la informació que es facilita a les dones per tal de prendre una decisió ben informada de participar o no al mateix.

Malgrat la controvèrsia generada al voltant de l'eficàcia del cribratge de càncer de mama, des de principis dels anys 90 el cribratge poblacional del càncer de mama mitjançant mamografia (*service screening programmes*) s'ha anat estenent a molts països d'Europa, i també a Estats Units, Austràlia, Japó, Llatinoamèrica i Canadà. Alguns d'aquests programes, que a Europa van constituir inicialment l' European Breast Cancer Network, també han anat publicant i comparant els seus resultats, els quals han aportat informació rellevant sobre l'efectivitat de la mamografia com a tècnica de detecció precoç.⁴⁴⁻⁴⁹ La majoria d'aquests programes de detecció precoç del càncer de mama estan adreçats a dones de 50-69 anys i utilitzen la mamografia amb periodicitat biennal, amb o sense exploració mamària, i el nombre de projeccions varia entre 1 i 2.⁵⁰ Com a la resta dels països Europeus, des de 1990 es van anar posant en funcionament programes a totes les Comunitats Autònomes del conjunt de l'Estat Espanyol.⁵¹⁻⁵⁴

A Catalunya, el primer programa pilot es va iniciar el 1992, i va ser a partir de 1995 quan es va iniciar l'extensió a d'altres territoris, tal i com establia el Pla de Salut de Catalunya.⁵⁵⁻⁵⁶ Aquests programes, consistents en la realització d'una mamografia de doble projecció amb periodicitat biennal, estan dirigits a les dones de 50 a 64 anys, realitzant-ne un seguiment fins els 69 anys.

El 18 d'octubre de 1995 es va posar en marxa el Programa poblacional de cribratge del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola.⁵⁷ Aquest programa va constituir un dels quatre primers programes posats en marxa a Catalunya. L'anàlisi de la situació prèvia a l'inici de la seva activitat mostrà que el territori que havia de cobrir gaudia d'una important activitat mamogràfica, que va ser estimada i publicada.⁵⁸⁻⁵⁹ Aquesta important activitat feia suposar una alta sensibilitat per la detecció precoç del càncer de mama part dels professionals i de les dones en general, però en realitat no existien mecanismes avaluadors que

permetessin estimar la idoneïtat de l'activitat, la cobertura mamogràfica de la població i, encara menys, l'impacte sobre la població. A l'annex A es descriuen els principals indicadors d'avaluació del Programa de Sabadell-Cerdanyola, i per a les quatre primeres rondes.

4. L'avaluació dels programes de detecció precoç del càncer de mama.

De fet, avaluar la idoneïtat i l'impacte d'un Programa de detecció precoç és una taxa complexa. L'objectiu final a assolir és la reducció de la mortalitat per càncer de mama.

Els motius que justifiquen la utilització de la mortalitat i no d'altres mesures de resultats com la supervivència estan relacionats amb l'avançament del diagnòstic i la detecció de les lesions de creixement lent en els successius cribratges. Per aquestes circumstàncies, el període de temps transcorregut entre el diagnòstic i el moment de la mort deguda a la malaltia és òbviament més perllongat. Per això, la mesura de la supervivència a partir del diagnòstic com a mecanisme d'avaluació de l'impacte o els beneficis del cribratge està subjecta a biaix: la millor supervivència observada en les dones diagnosticades a través del procés de cribratge podria ser deguda simplement a aquest avançament diagnòstic i no a un millor pronòstic. Aquesta és la raó per la qual es considera que la mortalitat (i específicament la deguda al càncer de mama) és no només una mesura no esbiaixada de l'impacte d'un programa de detecció precoç del càncer sinó l'indicador principal.

Tanmateix, la mortalitat específica per càncer de mama ve determinada tant per les característiques de la malaltia com per les actuacions terapèutiques. Les estimacions fetes en relació a l'esperada reducció de la mortalitat per càncer de mama a partir de la implantació de programes de detecció precoç i que han estat contrastades recentment per alguns programes europeus, posen de manifest la dificultat, però, de separar la reducció atribuïble al cribratge d'aquella atribuïble a les millores en els tractaments.^{47,49,60} D'altra banda, la possible reducció de la mortalitat no s'evidencia fins transcorreguts un nombre considerable d'anys des de l'inici del programa, la qual cosa dependrà de factors com ara el temps per

arribar a cobrir tota la població diana o l'assoliment d'experiència suficient per part dels professionals implicats en el procés. Finalment, els diferents mètodes per al seu càlcul en funció de la incorporació o no de les morts produïdes en dones amb càncer de mama diagnosticat després que el grup control finalitzés la primera ronda del programa (*evaluation model* o *follow-up model*) o en funció de la rigorositat en la identificació de la causa de mort, poden donar resultats diferents i de vegades esbiaixats.^{33,61}

Per tant, la mesura de l'impacte del cribratge en termes de mortalitat és un repte que planteja qüestions metodològiques de difícil solució sense el disseny d'estudis controlats que tinguin en compte els diferents factors lligats a la mortalitat per càncer de mama. Mentrestant, la mesura de resultats intermedis, com es veurà més endavant, constitueix l'alternativa clara per tal d'avaluar els beneficis d'un programa de detecció precoç del càncer de mama.

A més del seu possible impacte sobre la reducció de la mortalitat, la detecció precoç també produeix d'altres possibles beneficis. Així, en la mesura que una lesió maligna és diagnosticada en una fase menys avançada, les probabilitats que es pugui beneficiar d'un tractament menys agressiu són superiors. Un tumor infiltrant de mida petita i sense invasió d'estructures regionals ni a d'altres òrgans podrà ser tractat amb una tumorectomia i radioteràpia loco-regional mentre que un tumor que ha envaït més estructures adjacents requerirà possiblement l'extirpació de tota la glàndula mamària a més de tractaments adjuvants que allarguen el procés terapèutic i poden generar efectes secundaris considerables.⁶²

La detecció precoç del càncer de mama mitjançant mamografia, però, pot tenir també un impacte negatiu o efecte secundari en la població participant. Així, cal esmentar la generació d'angoixa que pot suposar per a la dona un resultat no concloent que requereix proves complementàries i que es pot repetir al llarg de successius cribratges (però que tanmateix no necessàriament implicarà insatisfacció o menor participació)⁶³⁻⁶⁶, la sensació de falsa seguretat davant d'un resultat que descarta malignitat (la mamografia no és sensible al 100%),...així com també la detecció i el consegüent tractament quirúrgic i mèdic de lesions

que podrien haver estat silencis, sense haver generat simptomatologia ni cap amenaça per a la vida. És l'anomenat sobrediagnòstic de lesions de creixement molt lent o susceptibles de ser vençudes pel sistema immune, conseqüència molt difícilment avaluable. La detecció de carcinomes ductals *in situ* (DCIS) seria una de les situacions on tindria lloc el sobrediagnòstic, atès que només una proporció d'aquests DCIS arribarien a convertir-se en lesions invasores i donar simptomatologia.²⁰

Així doncs, i segons les qüestions ja esmentades en relació a la mesura de la mortalitat, per a l'anàlisi dels beneficis dels programes de detecció precoç és recomanable avaluar d'altres indicadors intermedis. Aquests indicadors d'avaluació utilitzats així com els valors de referència es deriven, en la majoria dels programes, dels assaigs clínics publicats. En l'entorn europeu, aquests indicadors de resultat intermedi (*early surrogate*) han estat sintetitzats a les Guies Europees de garantia de qualitat en cribratge mamogràfic, les quals incorporen a més els valors de referència, tal i com es mostra a la taula següent.⁶⁷⁻⁶⁸

Taula 3. Indicadors d'avaluació de resultat intermedi d'acord a les recomanacions de les Guies Europees.

Indicador		Estàndard (50-64a)	
		Acceptable	Desitjable
Taxa de detecció	Cribratge inicial	3 x TI	>3 x TI
	Cribratge successiu	1,5 x TI	>1,5 x TI
Proporció de càncer <i>in situ</i>		10%	10-20%
Proporció de tumors invasius <10 mm	Cribratge inicial	≥ 20%	≥ 35%
	Cribratge successiu	≥ 25%	≥ 30%
Proporció de tumors sense invasió ganglionar	Cribratge inicial	70%	>70%
	Cribratge successiu	75%	>75%
Proporció de tumors en estadi avançat (II -IV)	Cribratge inicial	25%	<25%
	Cribratge successiu	20%	<20%
Taxa de càncer d'interval/incidència basal esperada	0-11 mesos	30%	<30%
	12-23 mesos	50%	<50%
Evolució de la mida tumoral, l'afecció de ganglis i el grau histològic del conjunt de tumors diagnosticats a la població diana		--	--

TI: Taxa d'incidència basal en absència de cribratge. Taxa d'incidència basal esperada segons el Registre de Càncer de Tarragona (estimacions per a l'any 2005): 1,9/1000 dones de 50-64 anys i 2/1000 dones de 50-69 anys.

5. La importància de la distribució dels factors pronòstic dels tumors en l'avaluació.

Entre aquests indicadors de resultat intermedi, la taxa de detecció de càncer, la taxa de càncer d'interval (definit com aquell diagnosticat entre qualsevol dels controls habituals o rutinaris), el canvi en la distribució dels estadis dels tumors diagnosticats pel programa, així com l'evolució de la mida tumoral, l'afecció de ganglis i el grau histològic (factors pronòstic) en els tumors del conjunt de la població diana, es consideren indicadors especialment relacionats amb la mortalitat per càncer de mama i, per tant, vàlids cara a l'objectiu avaluador.

Tanmateix, mentre que la taxa de detecció de càncer i l'estadi dels tumors de les dones participants al programa es pot calcular o recollir sistemàticament sense grans dificultats i amb elevada fiabilitat, la taxa de càncer d'interval i l'evolució dels factors pronòstic en el conjunt de la població diana del territori només poden ser avaluats mitjançant un esforç exhaustiu de recollida d'informació de tots els tumors diagnosticats en la mateixa.

Així, identificar tots els tumors i les seves característiques és molt difícil en territoris com el del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola atès que, per una banda, no existeix un registre de càncer i, per d'altra, conflueix una àmplia oferta de centres sanitaris, dintre o fora de l'àrea que cobreix el programa, en els quals les dones poden ser ateses amb motiu d'un càncer de mama. Sense aquesta informació, és impossible determinar si el programa està comportant una millora del pronòstic a priori respecte del que està succeint en les dones de la població diana no cobertes pel mateix.

En relació a aquestes característiques tumorals anomenades factors pronòstic en càncer de mama, i que són determinants de la supervivència, l'experiència acumulada fins ara permet identificar-ne una considerable diversitat, recollida a la següent taula.⁶⁹⁻⁷²

Taula 4. Factors pronòstic en càncer de mama, identificats i revisats recentment.⁶⁹⁻⁷²

Factor associat a pitjor pronòstic	Grau de certesa *	Comitè d'experts
Menor edat	I	NIH (2000)**
Major mida tumoral	I	St Gallen (1998), ACP TNM (1999)***, NIH
Més ganglis afectats	I	St Gallen (1998), ACP, NIH
Grau histològic pobre	I	St. Gallen, ACP, NIH
Major Índex Pronòstic de Nottingham		
Tipus histològic	I	ACP, NIH
Receptors hormonals negatius	I	St. Gallen, ACP, NIH
Índex mitòtic elevat	I	ACP
c-erbB-2 (Her2-neu)	II	ACP, NIH
Índex de proliferació	II	ACP
Invasió vascular present	II	ACP, NIH
p-53	II	ACP, NIH
Ploidicitat del DNA	III	ACP
Angiogènesi	III	ACP, NIH
EGFr i TGF- α	III	ACP
bcl-2	III	ACP
pS2	III	ACP
Catepsina D	III	ACP
Micrometàstasi (ganglis axil·lars i moll d'os)		NIH
Altres (Ciclina, CA XII, ..)		

Elaboració pròpia.

* Grau de certesa: segons la classificació dels Comitès d'Experts. I: major, III: menor.

** NIH: National Institutes of Health

*** ACP: American College of Pathologists

Així, l'edat és un dels factors sobre els quals s'ha constatat la seva influència, i de forma aïllada, en el pronòstic de la malaltia: el pronòstic d'una neoplàsia de mama es preveu millor quan es diagnostica en edats més avançades de la vida.

D'altra banda, és reconegut el paper que hi juga la mida tumoral i la invasió ganglionar per cèl·lules tumorals, així com també el grau histològic, en el sentit que una major mida tumoral en el moment del diagnòstic, un major nombre de ganglis amb presència de metàstasi tumoral així com un pobre grau histològic s'associen a una menor supervivència i una menor supervivència lliure de malaltia, i de forma significativa. D'altra banda, la decisió sobre el tractament quirúrgic o mèdic de la malaltia vindrà condicionada per algun d'aquests factors. En funció del tractament recomanat, la dona afectada gaudirà d'una millor

qualitat de vida, en tant que es veurà reduït l'impacte psicològic i físic de la malaltia.

D'altres característiques del tumor com ara la invasió vascular, el tipus histològic, o l' estat dels receptors hormonals semblen jugar-hi un paper important encara que els resultats al respecte no són tan consistents. En els darrers anys s'han desenvolupat mecanismes per identificar d'altres trets tumorals detectables mitjançant tècniques immunohistoquímiques, que s'han relacionat també amb el pronòstic de la malaltia i el grau de resposta al tractament. Tanmateix, aquests tipus de marcadors no són encara rutinàriament determinats en el nostre ni d'altres entorns i es desconeix el seu paper exacte en l'evolució de la malaltia.^{70,73}

Amb la intenció de definir subgrups homogenis de pacients amb càncer de mama, en termes de probabilitat de supervivència, a partir d'aquests factors, l'any 1982 Haybittle i cols. del Nottingham City Hospital varen desenvolupar un índex pronòstic de supervivència en càncer de mama que va ser validat posteriorment i anomenat Índex Pronòstic de Nottingham (IPN).⁷⁴ Aquest índex, aplicable a tumors primaris invasius de mama, es construeix a partir de la mida tumoral mesurada de forma quantitativa contínua, el nombre de ganglis afectats i el grau histològic, és a dir, aspectes morfològics del tumor que encara continuen vigents com a factors pronòstic clars. L'homogeneïtat observada en la supervivència per a diferents valors de l' índex va permetre definir tres subgrups de pacients i transformar l'índex en una variable categòrica d'acord a les diferències observades en el pronòstic (bo, moderat i pobre). Aquest índex ha estat validat posteriorment amb diferents mostres de pacients amb càncer de mama al Regne Unit, Itàlia, Dinamarca, Holanda i Suècia, i també s'ha utilitzat amb l'objectiu de comparar la distribució en els tumors detectats per cribratge amb l' observada en aquells detectats al marge del mateix.⁷⁵

L'expressió d'aquests factors en els tumors dependrà, en alguns casos, de la fase evolutiva de creixement en la qual el tumor sigui diagnosticat, mentre que en d'altres ocasions aquests factors poden romandre invariables al llarg del temps. D'entre els tumors diagnosticats en fase simptomàtica o clínicament, és

important destacar els càncers d'interval, atès que diversos estudis han evidenciat que tenen major afecció de ganglis axil·lars, un grau histològic menys favorable i més expressió de determinats marcadors tumorals que els càncers detectats mitjançant detecció precoç i fins i tot que la resta de diagnosticats clínicament, característiques que denoten una major agressivitat i un creixement ràpid del tumor.⁷⁶⁻⁷⁸

Havent entès la importància de l'anàlisi dels factors pronòstic en l'avaluació d'un programa de detecció precoç del càncer de mama com a mesura de resultat intermedi, diversos autors en l'entorn europeu han avaluat la distribució dels factors pronòstic sobre els que existeix més grau de certesa en les neoplàsies detectades entre la població participant en els programes, i l'han comparat amb la dels tumors detectats al marge d'aquests, amb la finalitat d'estimar el benefici potencial de la detecció precoç.^{35, 47, 79-88}

Així, per exemple, Cowan i cols., l'any 1991 varen publicar la comparació dels factors pronòstic clàssics així com d'altres determinats immunohistoquímicament entre 111 carcinomes mamaris detectats mitjançant cribratge i 69 presentats clínicament (assistencials), observant diferències significatives. Crisp i cols, l'any 1993 van mostrar diferències en el mateix sentit, comparant les 131 neoplàsies detectades en la ronda de prevalència del Programa de detecció precoç de diferents districtes anglesos amb 71 tumors assistencials durant el mateix període.

L'any 1997, Norden i cols. varen comparar la invasió ganglionar entre els tumors detectats clínicament i aquells detectats a través del Programa de detecció precoç del comtat d' Uppsala en dones de 40 a 76 anys durant dos anys, ajustant per la mida tumoral, el grau histològic, i els receptors hormonals, observant un menor risc relatiu ajustat d'invasió en els tumors del programa (OR = 0,47; 0,28-0,78).

L'any 1999, Tabár i cols. varen publicar l'anàlisi dels tumors diagnosticats a l'assaig clínic dels dos comptats suecs (Swedish Two-County study). De les seves conclusions, i en relació als factors pronòstic, destaca que la detecció

precoç conduí a detectar lesions més petites, amb menys risc d'invasió ganglionar i de teixit histològic més diferenciat, i que aquests factors estaven relacionats amb la probabilitat de progressió i el risc de morir per càncer de mama.

Ernst i cols, del programa danès de detecció precoç, varen publicar l'any 2002 la comparació de les característiques dels 568 tumors invasius detectats per aquest en relació als 630 detectats clínicament en dones de 50 a 69 anys entre 1996 i 1999. Dels seus resultats destaquen la detecció de tumors més petits, amb menys invasió ganglionar i més positivitats als receptors hormonals en els tumors detectats pel primer. Tanmateix, les diferències observades varen perdre la seva significació estadística en el grup de tumors de més de 2 cm.

Enguany, de la Haba i cols. han publicat una revisió de tots els tumors malignes de mama atesos en un centre de Còrdova amb la finalitat de comparar les característiques i els tractaments entre els diferents grups d'edat, i abans i després de la posada en marxa del programa de detecció precoç de la seva província.⁸⁹ Malgrat no comparen l'origen diagnòstic de les neoplàsies i tot i tractar-se de la sèrie atesa en un centre, els autors destaquen l'increment del percentatge dels estadis I així com de la cirurgia conservadora des de la posada en marxa del mateix i per al grup diana (50-65 anys).

En definitiva, existeixen considerables dificultats inherents a l'avaluació de l'efectivitat d'un programa de detecció precoç del càncer de mama en termes de reducció de la mortalitat. Per això, l'anàlisi dels factors pronòstic de tots els càncers diagnosticats en les dones de la població diana i l'avaluació dels tumors d'interval com a mesures de resultat intermedi és la millor aproximació immediata per valorar els beneficis d'un programa d'aquestes característiques. No existeixen evidències publicades sobre l'anàlisi dels factors pronòstic en l'àmbit d'un programa poblacional a Catalunya ni a la resta d'Espanya quan, per altra banda, són qüestions de rellevància pràctica que haurien de ser a l'abast dels professionals i les dones.

Per tots aquestes motius exposats, es planteja aquest estudi sobre l'anàlisi dels factors pronòstic del càncer de mama en l'àmbit del Programa de detecció precoç de Sabadell-Cerdanyola.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

A més de necessari, és viable avaluar un programa de detecció precoç del càncer de mama a través dels seus resultats intermedis. Per això, es plantegen les següents hipòtesis operatives

1. HIPÒTESIS OPERATIVES

1.1. Els tumors diagnosticats a través d'un programa de detecció precoç del càncer de mama tenen uns factors pronòstic més favorables que aquells diagnosticats al marge del mateix i, per tant, es poden beneficiar en un major percentatge d'un tractament quirúrgic més conservador

1. 2. Els tumors d'interval presenten unes característiques de pitjor pronòstic respecte d'aquells tumors diagnosticats en el si d'un Programa de detecció precoç i de la resta de tumors diagnosticats al marge del mateix.

2. OBJECTIUS

Objectius principals

2.1. Descriure i comparar els factors pronòstic de les neoplàsies de mama

2.2. Descriure i comparar els tractaments aplicats en aquestes neoplàsies

2.3. Descriure i avaluar els tumors d'interval

Objectius secundaris

En relació a les neoplàsies diagnosticades en cribratge inicial i successiu,

2.4. Comparar els factors pronòstic i el seu tractament

2.5. Identificar la possible associació de l'edat amb els factors pronòstic

MÈTODE

1. Àmbit i disseny

Estudi observacional descriptiu, desenvolupat en l'àmbit del Programa poblacional de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola (PCCM).

1.1. Descripció del Programa de detecció precoç del càncer de mama

1.1.1. El Programa, que es va posar en funcionament el mes d'octubre de 1995, té una **àrea de cobertura o de referència** superposada a la de la Corporació Sanitària Parc Taulí, i està integrada per dotze municipis que sumen una població de prop de 400.000 habitants, ubicats a la comarca del Vallès Occidental (veure annex)

1.1.2. La **població diana** del programa està constituïda per totes les dones de 50 a 64 anys residents al territori de referència, amb seguiment fins els 69 anys.

La identificació de la població diana té lloc a través del Registre Central d'Assegurats del Servei Català de la Salut (CatSalut), el qual conté tota la informació de filiació de la població. Les actualitzacions anuals de la mateixa tenen lloc a partir de la mateixa font.

Taula 5. Àmbit territorial del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola, any 2001.

Municipi	Dones de 50-64 anys	Dones de 50-69 anys
Castellar del Vallès	1252	1609
Palau de Plegamans	788	981
Polinyà	291	368
Sabadell	15620	20895
Sant Llorenç Savall	162	225
Sant Quirze del Vallès	859	1058
Santa Perpètua de Mogoda	1492	1847
Sentmenat	440	580
Badia del Vallès	1323	1733
Barberà del Vallès	1980	2451
Cerdanyola del Vallès	4473	5449
Ripollet	2343	3023
TOTAL	31023	40219

Font de dades: Cens 2001. IDESCAT.

1.1.3. Estructura organitzativa: El programa, finançat pel CatSalut, està dirigit per un Comitè Directiu, on hi són representats l'entitat finançadora, els diferents proveïdors de la xarxa pública (Institut Català de la Salut i Corporació Sanitària Parc Taulí), així com el Coordinador del Programa, el coordinador assistencial i la coordinadora de l'Oficina Tècnica.

L'Oficina Tècnica, constituïda per personal administratiu i un epidemiòleg, i sota la responsabilitat de la coordinadora, porta a terme les activitats que li són pròpies i que es detallen a continuació:

1. Identificació de la població diana i depuració de les dades
2. Invitació i citació de les dones
3. Informació sobre el Programa a la població i als professionals
4. Processament i tramesa de resultats
5. Coordinació del Programa amb altres professionals sanitaris (metes d'AP, professionals del Programa d'atenció a la dona)
6. Garantia de coordinació entre les diferents unitats del programa (unitat de cribratge, unitat de diagnòstic i de tractament)
7. Monitoratge i avaluació del Programa
8. Difusió dels resultats del Programa

Per tal de discutir i acordar criteris d'organització així com problemes que poguessin anar sorgint durant la marxa del Programa es va constituir un Comitè Tècnic integrat per professionals responsables de les diferents especialitats o àmbits professionals participants directament o indirecta en un Programa d'aquestes característiques.

1. 1. 4. Criteris d'exclusió. La invitació i citació només té lloc en aquelles dones sobre les quals no es té constància prèvia de la seva defunció o de l'existència d'antecedents personals de càncer de mama o d'altre malaltia incapacitant.

Les fonts d'informació utilitzades per a la identificació dels criteris d'exclusió són el registre d'altres hospitalàries (on hi consta la data de defunció), i el registre de Patologia (a partir de les biòpsies de mama on hi consta un diagnòstic de malignitat) de l'hospital de referència.

1. 1. 5. Prèviament i de forma paral·lela al procés de citació, es duu a terme la identificació trimestral de les **mamografies realitzades entre la població diana** a través dels serveis sanitaris dels quals es té accés a la informació (Corporació Sanitària Parc Taulí, Servei de Radiodiagnòstic del CAPII Sant Fèlix de l'ICS, Centre Radiològic del Vallès), i es posposa la citació a aquelles dones que tenen una mamografia realitzada en els últims onze mesos.

1. 1. 6. Procés de citació i cronologia. El procés d'implantació del programa va ser gradual, es va iniciar el 18 d'octubre de 1995 i es va estendre fins a finals de l'any 2002, quan es van cobrir tots els municipis previstos. Els 2 primers anys de funcionament, d'octubre de 1995 a octubre de 1997 es va invitar a la població diana dels municipis de Sabadell i Sant Quirze del Vallès. Entre octubre de 1997 i octubre de 1999 es va oferir participar també a les dones dels municipis veïns de Castellar del Vallès i Santa Perpètua de Mogoda. A partir de l'any 2000 es van incorporar els municipis de Sentmentat, Sant Llorenç Savall, Palau de Plegamans, Polinyà, Barberà del Vallès i Badia (donant cobertura a aproximadament el 77% de la població diana) i posteriorment es va iniciar la invitació de Cerdanyola i Ripollet, que va finalitzar l'any 2002.

La invitació de la població té lloc mitjançant l'enviament d'una primera carta al domicili en la que es facilita informació relativa a la importància del càncer de mama, de la seva prevenció i de la mamografia, seguida d'una segona carta enviada a les tres setmanes aproximadament de la primera en la que s'ofereix un dia i una hora de citació en l'horari disponible per a la realització d'una mamografia de cribratge. Les unitats de cribratge corresponen al servei de Radiodiagnòstic del CAP Sant Fèlix i el de la Corporació Parc Taulí de Sabadell (actualment UDIAT-Centre Diagnòstic), les quals estan proveïdes de tècnics i radiòlegs experimentats en la realització i la interpretació de mamografies de cribratge respectivament. A partir de l'any 1999 totes les mamografies es realitzen a la UDIAT.

El mètode de citació en successius cribratges a les dones participants prèviament consisteix en una carta oferint el dia i hora del control previst.

L'hospital Corporació Sanitària del Parc Taulí és l'únic del territori del Programa de cribratge de càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola (392.034 habitants l'any 2004). L'any 2004 va generar 33.309 altes hospitalàries i disposava de 487 llits d'aguts i 282 sociosanitaris. Aquell mateix any, a l'hospital es varen diagnosticar 258 neoplàsies de mama i 174 van ser intervingudes quirúrgicament.

A partir de la taxa d'incidència anual estimada en absència del Programa de detecció precoç pel Registre de Càncer de Tarragona per als anys 1995-2002 ¹, i assumint una població anual de 38.470 dones de 50-69 anys a partir de la mitjana dels censos del 1996 i del 2001, s'estimava diagnosticar al voltant de 75 neoplàsies anuals en l'àmbit del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola, sense tenir en compte el possible increment de la incidència de càncer de mama deguda al Programa.

1. 1. 7. Tècnica de cribratge i possibles resultats. La tècnica de cribratge consisteix en una mamografia de doble projecció amb periodicitat biennal, excepte quan es recomana algun altre tipus de seguiment intermedi. Durant els primers dos anys es va realitzar doble lectura en un 30% de les mamografies aproximadament. En períodes posteriors la doble lectura, segons el criteri establert pel Comitè Tècnic del Programa, s'ha realitzat només quan no es disposa de mamografies prèvies. Per a les situacions de desacord s'utilitza el consens o la lectura per un tercer radiòleg.

La interpretació de la mamografia condueix a una valoració i una recomanació per part del radiòleg, bé sigui un nou control mamogràfic en un interval de temps determinat (generalment dos anys) o bé la realització d'alguna prova complementària (recitació) amb la finalitat de descartar l'existència de patologia suggestiva de malignitat, la qual és canalitzada al Comitè multidisciplinari de Patologia Mamària de l'hospital de referència fins a l'obtenció del resultat i la recomanació final. La informació generada mitjançant la lectura de les mamografies i els resultats de les proves complementàries es recollia en un formulari específic que era enregistrat posteriorment. A partir de l'any 2005, aquests processos són enregistrats directament a l'ordinador per part dels radiòlegs.

Davant un diagnòstic de malignitat la dona és atesa posteriorment per algun dels membres de la Unitat de Patologia Mamària de l'hospital de referència. El tractament quirúrgic i mèdic de la dona es realitza al mateix centre, mentre que la radioteràpia es realitza a l'Hospital General de Catalunya, centre de referència de la comarca del Vallès Occidental per a aquests tractaments. L'Oficina Tècnica registra sistemàticament aquelles variables més rellevants del procés diagnòstic i del tumor (mida tumoral, ganglis afectats, presència de metàstasi a distància, grau histològic, tractament realitzat i data de diagnòstic).

1. 1. 8. Activitats de difusió. Progressivament i en paral·lel amb el procés d'implantació del Programa i al procés de cribratge, es van dur a terme diverses activitats de difusió entre els professionals de les Àrees Bàsiques de Salut o Centres d'Atenció Primària, el *Programa d'Atenció a la Dona* de l'àrea i els ginecòlegs de l'hospital de referència, així com la facilitació de informació a la Regidoria de sanitat dels respectius ajuntaments. Així mateix, es va distribuir material imprès de difusió (pòsters i tríptics) en diversos àmbits públics del municipi i en tots els centres comentats.

1. 1. 9. Activitats per tal de millorar la informació del procés de cribratge. Les dones que acudien a la cita i hora indicats van ser acollides i entrevistades per personal de l'Oficina Tècnica de Cribratge amb la finalitat d'aplicar-les un qüestionari sobre les seves pràctiques preventives i alguns antecedents ginecològics, durant aproximadament els primers tres anys de funcionament. ⁹⁰ Respecte a les dones que no participen, es procedeix a fer un seguiment telefònic (si es disposa del seu número) a partir del dia següent a la cita proposada i en diferents horaris amb la finalitat d'identificar i registrar el motiu de no participació i proposar una nova cita adaptada a les seves necessitats i el més aviat possible. Qualsevol citació a partir d'una no participació es realitza telefònicament excepte en els cas que la dona referís haver-se realitzat

¹ Taxes calculades pel Registre de Càncer de Tarragona.

una mamografia recentment. Si durant aquest procés la dona refereix no estar interessada en participar en el Programa o en realitzar-se mamografies, tot i la informació facilitada pel personal administratiu de l'Oficina Tècnica, no se li torna a oferir cap cita. Així mateix, la identificació de qualsevol motiu d'exclusió o de mamografia recent implica l'exclusió de la dona o bé el registre d'una data prevista de nova citació respectivament.

1. 1. 10. Sistema d'informació. La informació generada a través del procés de cribratge és enregistrada en una base de dades específica del Programa. Aquesta base de dades no està connectada amb el sistema d'informació de cap dels centres sanitaris de la xarxa pública als quals s'ha fet referència.

Des del moment que una dona és donada d'alta en el Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola, aquesta és identificada amb un número exclusiu assignat de forma correlativa a l'ordre d'incorporació de les seves dades de filiació en el sistema d'informació. Aquest número d'identificació serveix per a qualsevol tipus de comunicació amb la dona. Així mateix, hi consta registrat el número d'història clínica de la dona assignat per l'hospital de referència així com l'Àrea Bàsica de Salut on està assignada.

2. Població objecte d'estudi

2.1. Criteris d'inclusió

Totes les dones de 50 a 69 anys amb diagnòstic de càncer de mama i residents al territori del PCCM, de les quals s'analitzen les seves neoplàsies de mama.

2.2. Criteris d'exclusió

1. Dones residents fora del territori de referència del Programa.
2. Dones amb diagnòstic de recidiva d'un càncer de mama.
3. Dones en les quals el diagnòstic es va confirmar abans de complir 50 anys o amb ≥ 70 anys.
4. Homes amb càncer de mama que s'hagués identificat en el decurs de l'estudi.

2.3. Classificació de les neoplàsies de mama

Les neoplàsies s'han classificat en funció de l'origen diagnòstic en tres categories mútuament excloents:

1. Cribratge: diagnosticada a partir de la participació de la dona en el Programa.
2. Assistencial: diagnosticada per la via assistencial habitual
3. Neoplàsia d'interval: diagnosticada entre qualsevol dels controls recomanats pel programa, després d'haver estat participant al mateix.

2.4. Període

S'han inclòs a l'estudi les dones que van ser diagnosticades de càncer de mama entre l'inici del Programa (18-10-1995) i el 31-12-2002.

3. Identificació de les dones amb càncer de mama i obtenció de la informació

3.1. Fonts d'informació

La informació ha procedit de diversos registres així com de la història clínica. Els centres de la comarca o de l'àrea metropolitana de Barcelona (públics i privats) on, amb més freqüència, podrien haver estat ateses les dones de la població diana i als quals es va sol·licitar informació han estat els següents: Corporació Sanitària del Parc Taulí, Hospital del Mar, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Clínica Sagrada Família, Hospital Clínic, Hospital Vall d' Hebron, Hospital Mútua de Terrassa, Hospital General de Catalunya, Hospital Sagrat Cor, Clínica Dexeus, Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital de Barcelona, Clínica Platón, Centre Mèdic Teknon, Clínica Corachán, i Institut Català d'Oncologia (Registre de Tumors).

La sol·licitud a aquests centres, excepte a la Corporació Sanitària del Parc Taulí, va consistir en una carta escrita on es detallava l'objectiu de l'estudi així com els criteris de selecció i la informació requerida sobre cada possible neoplàsia de mama identificada. En els centres que ho van requerir, es va sotmetre el protocol de l'estudi a l'aprovació per part del seu Comitè Ètic d'Investigació Clínica (veure annexes).

3.2. Identificació de les dones amb càncer

Per tal de localitzar les dones amb càncer que complissin els criteris d'inclusió s'han consultat diversos registres:

1. El registre informatitzat de totes les assistències de la pacient a la Corporació Sanitària Parc Taulí (CPT), on es troben registrades totes les visites a consultes externes i ingressos dels pacients a hospital així com els resultats de les proves radiològiques, anatomopatològiques i de laboratori.

2. El sistema d'informació del Programa de detecció precoç (GESCRI), on es registren totes les neoplàsies diagnosticades com a conseqüència de la participació de la dona en el Programa, així com les neoplàsies diagnosticades al marge del mateix, bé sigui per notificació de la pròpia dona, o per identificació a partir de les consultes mensuals realitzades al registre d'Anatomia Patològica (AP) del centre de referència. En aquest sistema d'informació es recullen sistemàticament la data de diagnòstic, l'origen del diagnòstic (cribratge inicial o successiu, d'interval, assistencial), la mida tumoral, els ganglis afectats, el grau histològic, la classificació TNM patològica, l'estadi a partir del TNM diagnòstic, el tipus de tractament realitzat, i la data d'èxitus si correspon.
3. El registre de la Unitat de Patologia Mamària de la CPT, on consten registrades totes les neoplàsies de mama diagnosticades al centre des de l'any 1990.
4. El registre del Conjunt Mínim Bàsic de Dades de l'Alta Hospitalària (CMBD-AH) de tots els centres, tant la CPT com els altres centres contactats, on es disposa dels diagnòstics i dels procediments codificats segons la Classificació Internacional de Malalties ⁹¹, el codi del municipi de residència, la data d'ingrés i d'alta, el destí, i la data de naixement i sexe de cada ingrés hospitalari.
5. Registres específics ubicats als centres contactats: registres de tumors o d'altres.

Aquests registres s'han contrastat, mitjançant el número d'història clínica o bé amb el nom i cognoms i la data de naixement, per tal d'identificar de forma exhaustiva les dones diagnosticades en el període contemplat i excloure'n aquelles que fossin residents fora de l'àrea.

3.3. Obtenció de la d'informació

3.3.1. Revisió de la història clínica

Les dades necessàries per a l'estudi s'han obtingut principalment a partir de la documentació present a la història clínica (HC) de la pacient (notes d'ingrés, curs clínic i tractaments prescrits, resultats de proves, informes d'alta hospitalària, informes quirúrgics). La informació de les HC del centre de referència va ser recollida per una infermera ensinistrada a tal efecte, amb una prova pilot de revisió conjunta amb la investigadora principal, mentre que la revisió d'HC de la resta de centres va ser realitzada per la investigadora principal amb la col·laboració de l'epidemiòleg pertanyent a l'Oficina Tècnica.

A tal efecte, es va dissenyar un formulari de recollida de dades que es pot consultar a l'annex.

La investigadora principal va dur a terme una revisió paral·lela d'una mostra de 25 històries clíniques (HC) del centre de referència per tal de verificar la correcta recollida de dades, així com la revisió de les HC dels casos on hi havia informació absent.

3.3.2. Revisió radiològica de les neoplàsies d'interval i classificació de les mateixes.

Per a cadascuna de les neoplàsies d'interval identificades i diagnosticades en el període inclòs a l'estudi s'ha intentat recuperar l'última mamografia realitzada a través del Programa i la mamografia realitzada immediatament abans del diagnòstic (en cas d'existir). Un panel de tres radiòlegs, lectors habituals del Programa, varen dur a terme novament i a cegues respecte dels altres lectors, la lectura de la mamografia del Programa, i la varen classificar d'acord a la classificació BI-RADS.⁹² Posteriorment, varen dur a terme una comparació d'aquesta mamografia amb aquella que va ser realitzada en el procés diagnòstic (quan ambdues estaven disponibles), identificant la/les lesió/ns corresponent/s al

tumor diagnosticat i classificant-lo d'acord a les recomanacions de la Guia Europea, tal i com es descriu més endavant.⁶⁷

3.3.3. Definició de variables

A la taula següent es detallen les variables recollides amb la seva corresponent definició:

Taula 6. Descripció de les variables recollides.

Variable	Definició
Número d' història clínica	Número d'identificació assignat a la dona a l'hospital
Codi del Programa de cribratge	Número d'identificació assignat a la dona dintre del Programa de detecció precoç del càncer de mama
Data de naixement	Segons consta al registre del CMBD-AH i/o a la història clínica (HC)
Motiu d'exclusió	<ol style="list-style-type: none"> 1. Home 2. Fora de l'àrea 3. Diagnòstic fora del període considerat 4. Confirmació del diagnòstic fora del rang d'edat de l'estudi 5. Recidiva tumoral, no neoplàsia primària 6. Absència de neoplàsia de mama tot i la sospita
Data de diagnòstic	Corresponent a la data de resultat de la biòpsia de mama confirmatòria del diagnòstic. En cas de no existir biòpsia de teixit mamari es procedí a registrar la primera data de diagnòstic clínic de càncer de mama o la data de confirmació a través d'una Ressonància Magnètica que constaven a la història clínica.
Origen diagnòstic de la neoplàsia	<ul style="list-style-type: none"> - No cribratge o assistencial: en una dona que no ha estat mai convidada o en una dona no participant (a la qual ja se li ha ofert realitzar-se mamografies a través del Programa però que ha refusat qualsevol de les cites) - Cribratge: en dona participant (a través del Programa, després d'acudir a la cita oferta pel mateix i a partir de les proves diagnòstiques recomanades posteriorment a la mamografia de cribratge) - Interval: diagnosticat entre qualsevol de les cites recomanades pel Programa. No s'hi inclouen els diagnòstics realitzats a partir d'un avançament de control als 6 o als 12 mesos, els quals s'han considerat del grup de cribratge.
Tipus de cribratge	<ul style="list-style-type: none"> -Inicial (també anomenat de prevalença, en absència de cribratge previ; condueix al diagnòstic de tumors que podien ser-hi presents fa molt temps) -Successiu (també anomenat d'incidència, condueix al diagnòstic de tumors de recent aparició que no eren

Variable	Definició
	presentes en el control realitzat 2 anys abans)
Síntomes o signes abans del diagnòstic	Només en cas de cribratge inicial: Sí (si constava a la HC la presència de tumor palpable, alteracions a la pell, telorrea,...) No
Lateralitat	D: Dreta E: Esquerra
Diàmetre màxim	Diàmetre màxim tumoral del component invasiu (en mil·límetres) registrat a l'informe d'AP. En cas de quimioteràpia prèvia o neoadjuvant a la cirurgia, i si no existia una estimació clínica prèvia a la cirurgia, es registrava la mida tumoral residual després de la mateixa i de la cirurgia
pT	El que constava a l'informe d'AP o a la HC, que es codifica seguint els criteris de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ⁹³ i la Unió Internacional Contra el Càncer (UICC). ⁹⁴ En cas de no cirurgia o de quimioteràpia prèvia es registrava el T clínic. Tis: <i>in situ</i> o intraductal (inclou m. Paget.) T1: ≤2 cm T2: >2-5 cm T3: >5cm T4: tumor extès a paret toràcia o pell, tumor inflamatori Tx: desconegut
Nombre de ganglis afectats	Segons l'informe d'AP. En cas de quimioteràpia prèvia a la cirurgia es recollen els identificats després de la mateixa, a partir de la cirurgia.
pN	Estadi ganglionar, segons la mobilitat i la localització dels ganglis afectats, en el moment del diagnòstic, seguint els criteris de l'OMS i l'UICC. En cas no cirurgia o de quimioteràpia prèvia, es registrava l'estimació clínica en el moment del diagnòstic N0: sense ganglis N1: ganglis axil·lars mòbils ipsilaterals afectats N2: ganglis afectats no mòbils N3: afecció de la cadena mamària interna ipsilateral Nx: desconegut
M	Existència de metàstasi a distància segons l'estudi d'extensió realitzat en el moment del diagnòstic Sí No
Estadi	A partir del TNM en el moment del diagnòstic i segons la classificació de la UICC.
Grau histològic	Que constava a l'informe d'AP, el qual es codifica seguint els criteris d'Elston ⁹⁵ :

Variable	Definició
	1: I o bo 2: II o moderat 3: III o pobre Desc: Desconegut
Grau nuclear	Que constava al l'informe d'AP 1: I 2: II 3: III Desc: Desconegut
Invasió vascular	Segons constava a l'informe d'AP, i només si hi havia afecció ganglionar (>= 1 gangli) S: Sí N: No Desc: Desconeguda
Histologia	La que constava a l'informe d'AP, que es va classificar d'acord a les següents categories. 1. Ductal ' <i>in situ</i> ' o intraductal 2. Lobel.lar <i>in situ</i> 3. Ductal infiltrant (ductal NOS, medul.lar, col.loide, cribiforme, adenoide-quistic, ...) 4. Lobel.lar infiltrant 5. Desconegut
Receptors hormona estrogènics (RHE)	Segons constés als informes d'Immunohistoquímica (IHQ) o a la història clínica. 1: Negatiu 2: Positiu Desc: Desconeguts
Receptors hormona progestàgens (RHP)	Segons constés als informes d'Immunohistoquímica (IHQ) o a la història clínica. 1: Negatiu 2: Positiu Desc: Desconeguts
Tipus de tractament quirúrgic	Tractament quirúrgic definitiu de la neoplàsia, i segons les següents categories: R: Mastectomia C: Tumorectomia N: No Re: Rebuig Desc: No conegut
Quimioteràpia	S: Sí N: No Re: Rebuig Desc: No coneguda

Variable	Definició
Radioteràpia	S: Sí N: No Re: Rebuig Desc: No coneguda
Hormonoteràpia	S: Sí N: No Re: Rebuig Desc: No coneguda
Quimioteràpia prèvia a la cirurgia (neoadjunvant)	Només en tumors en estadi IIIb, 1: Sí
Classificació de la neoplàsia d'interval segons les troballes a l'última mamografia del programa i la del diagnòstic	1: vertadera (mamografia del programa sense signes que sí són presents a la mamografia del diagnòstic) 2: amb signes mínims inespecífics a la mamografia del programa 3: amb signes mínims específics a la mamografia del programa 4: amb resultat fals negatiu (signes clars presents a la mamografia del programa) 5: amb resultat fals negatiu (signes clars a la mamografia del programa i proves posteriors negatives) 6: no classificable (mamografia del programa i/o del diagnòstic no disponible) 7: oculta (mamografia del programa i diagnòstica negatives)

CMBD-AH: Conjunt Mínim Bàsic de dades de l'Alta Hospitalària
AP: Anatomia Patològica

4. Anàlisi de les dades

La informació recollida es va enregistrar en una base de dades dissenyada amb el programa ACCESS.

4.1. Introducció i validació de les dades

Inicialment s'han revisat els criteris d'exclusió, identificant aquells casos que fossin una recidiva d'un tumor primari, o una neoplàsia en un home, o una neoplàsia en una dona amb residència fora de l'àrea, o un diagnòstic confirmat fora del període inclòs o que no fos una neoplàsia de mama. En tots els casos s'ha registrat el motiu.

S'ha dut a terme la detecció d'incongruències o absències d'informació o de valors incorrectes. En cas de detectar-se'n alguna, s'ha procedit a una revisió del formulari de recollida de dades i, si va ser possible, a una segona revisió de les dades originals. Així mateix, s'ha revisat la concordància entre les dades apuntades al formulari i les dades enregistrades a la base de dades.

4.2. Variables noves

S'han generat tot un seguit de variables a partir de les recollides:

1. *Edat* en el moment del diagnòstic: (data de diagnòstic-data de naixement)/365,25
2. *Càncer invasiu o no invasiu (in situ, estadío 0)*
3. *Nombre de ganglis (categòrica)*: 1= sense ganglis; 2= 1-3 ganglis positius; 3= >3 ganglis axil.lars positius o pN2 o pN3
Si no es coneixia el nombre de ganglis però el pN era 1, es va assignar la categoria '2'.
4. *Index Pronòstic de Nottingham (IPN)¹*: (0.2 x mida tumoral (cm)+ grau histològic (1-3) + ganglis amb invasió tumoral (1-3))
5. *IPN categòric⁹⁶*: Bo (<3,4); moderat (3,4-5,4); pobre (>5,4)

En cas de no haver-se pogut calcular l'IPN per absència d'alguna de les variables que el componen, es va calcular l'IPN a assolir amb les variables disponibles i assignant el mínim valor a les variables 'missing' per tal d'identificar aquells tumors en els quals, amb aquestes circumstàncies, ja quedava clara la seva classificació en una categoria independentment del valor que preguessin dites variables no conegudes. D'aquesta manera, algun tumor sense el valor numèric de l'IPN es va poder classificar en la categoria corresponent.

6. *Any de diagnòstic*: a partir de l'any de la data de diagnòstic
7. *Grup d'edat*: 50-54, 55-59, 60-64, 65-69
8. *Mida tumoral categòrica* (mm): ≤ 9 , 10-14, 15-19, 20-29, 30-49, ≥ 50 , desconeguda.
9. *Neoplàsia d'interval*: Interval pròpiament dita (vertadera, oculta o amb signes mínims); amb resultat fals negatiu; no classificable.
10. Neoplàsia del Programa (cribratge) o neoplàsia diagnosticada al marge del Programa (interval + assistencial)

¹ IPN: Aquest índex no és aplicable per a tumors *in situ* o *no invasius*.

4.3. Anàlisi estadística

La unitat d'anàlisi ha estat la neoplàsia o tumor, no la dona, atès que una dona podia tenir més d'una neoplàsia diagnosticada en el període considerat, i amb factors pronòstic i tractament diferent per a cadascuna d'elles.

L'anàlisi duta a terme ha contemplat els següents apartats:

1. Anàlisi descriptiva del conjunt de tumors malignes identificats i segons l'origen diagnòstic (cribratge, no cribratge o assistencial, d'interval) i segons el tipus de cribratge només per als tumors diagnosticats a través del Programa. Per a les variables qualitatives s'han descrit freqüències i per a les quantitatives els estimadors de tendència central i de dispersió habituals.

2. Anàlisi bivariant per tal de comparar els factors pronòstic entre els tres grups segons l'origen diagnòstic, i separatament per a tots els tumors i posteriorment per als invasius solament. S'han aplicat tests estadístics per a mesures qualitatives (χ^2 o el test exacte de Fisher) o quantitatives (Kruskal-Wallis) segons correspongui. S'han calculat les *Odds Ratio* (OR), sense ajustar, i els seus intervals de confiança, per tal d'estimar la força de l'associació entre l'origen diagnòstic i els diferents factors pronòstic.

El nombre de tumors esperat en el període considerat a l'estudi en 7,2 anys (530) permetia estimar una OR per sobre o igual a 1,8, assumint un risc alfa del 5% i un risc beta del 20%, amb un nombre equivalent entre els dos grups de comparació, amb un 25% d'un dels grups de tumors amb la presència de la característica o factor a estudiar, i una pèrdua d'informació en el 5 % dels tumors.

3. Només per als tumors invasius, s'ha dut a terme una estratificada per tal de comparar l'IPN entre els grups definits segons l'origen diagnòstic i ajustant per l'edat categoritzada en quinquenis d'edat. S'ha aplicat el test exacte de Fisher.
4. S'ha dut a terme una comparació del tipus de tractament en funció de l'origen del diagnòstic, així com del tipus de cirurgia entre els diferents grups d'edat, els diferents factors pronòstic, l'IPN (només per als tumors invasius) i d'altres tractaments mèdics concomitants, aplicant tècniques de χ^2 o el test exacte de Fisher.
5. Per a les neoplàsies diagnosticades a través del Programa, s'ha dut a terme una anàlisi descriptiva dels factors pronòstic en funció del grup d'edat i una anàlisi dels factors pronòstic i del tipus de tractament en funció del tipus de cribratge (inicial o successiu), aplicant tècniques de χ^2 o el test exacte de Fisher.

6. També per a les neoplàsies del Programa s'ha analitzat la relació entre el tipus de tractament quirúrgic i els grups d'edat, els factors pronòstic i el tipus de tractament concomitant, aplicant el test de χ^2 o l'exacte de Fisher.
7. Finalment, i només per a les neoplàsies del Programa, s'ha analitzat la relació entre l'IPN segons el tipus de cribratge (inicial o successiu) i ajustant per edat, mitjançant una anàlisi estratificada aplicant el test exacte de Fisher.

En totes les estimacions s'ha assumit un risc alfa del 5% per a tests bilaterals.

Totes les anàlisis s'han portat a terme amb el programa SPSS 11.0 per a Windows i Stata 8.0.

5. Distribució de tasques i aspectes ètics

La concepció, disseny i execució del projecte, les gestions necessàries per tal d'identificar les dones amb càncer de mama, la supervisió i execució parcial de les tasques de revisió d'històries clíniques, així com l'anàlisi de les dades, han estat duts a terme per la mateixa investigadora principal.

En l'obtenció de dades al centre de referència del programa hi va participar una infermera ensinistrada a tal efecte.

En els centres que ho van requerir, es va sotmetre el protocol de l'estudi, on s'especificaven les garanties de confidencialitat, a l'aprovació per part del seu Comitè Ètic d'Investigació Clínica. Els contactes inicials van consistir en una petició escrita dirigida al responsable de la Unitat de Patologia Mamària, Radioteràpia, Oncologia o Ginecologia segons correspongués, seguida de contactes telefònics o per correu electrònic a fi de verificar la petició i establir els canals d'actuació en cada cas. A continuació es detallen els centres i les persones amb qui es van mantenir els contactes:

Dra. Teresa Puig, Dra. Maria Jesús Quintana (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau),

Dr. Antonio Segade (Hospital Sagrat Cor),

Dr. Francisco Sanchís i Dr. Joan Carles Julià (Policlínica Platón),

Dr. Francesc Macià (Hospital del Mar),

Dr. Antoni Trilla, Dr. Raimundo Lozano, Dr. Artur Conesa (Hospital Clínic),

Dr. Josep Maria Casanelles, Dra. Montse López, Sra. Anna Sobrado, Dra. Pilar Solans (Hospital Vall d' Hebron),

Sra. Teresa Soler, Dr. Esteve Picola (Hospital Mútua de Terrassa),

Dr. Carlos Muñoz Ramos, Dr. Ángel Garcia (Hospital General de Catalunya),

Sra. Iluminada de Tord, Dra. Rosa Delgado i Dr. Gerard Martí (Hospital de Barcelona),

Dra. Miravittles, Dra. Gallard (Clínica Teknon),

Dr. Modolell (Clínica Corachán),

Dr. Joan Paloma, Dra. Ester Jovell (Consorci Hospitalari de Terrassa),

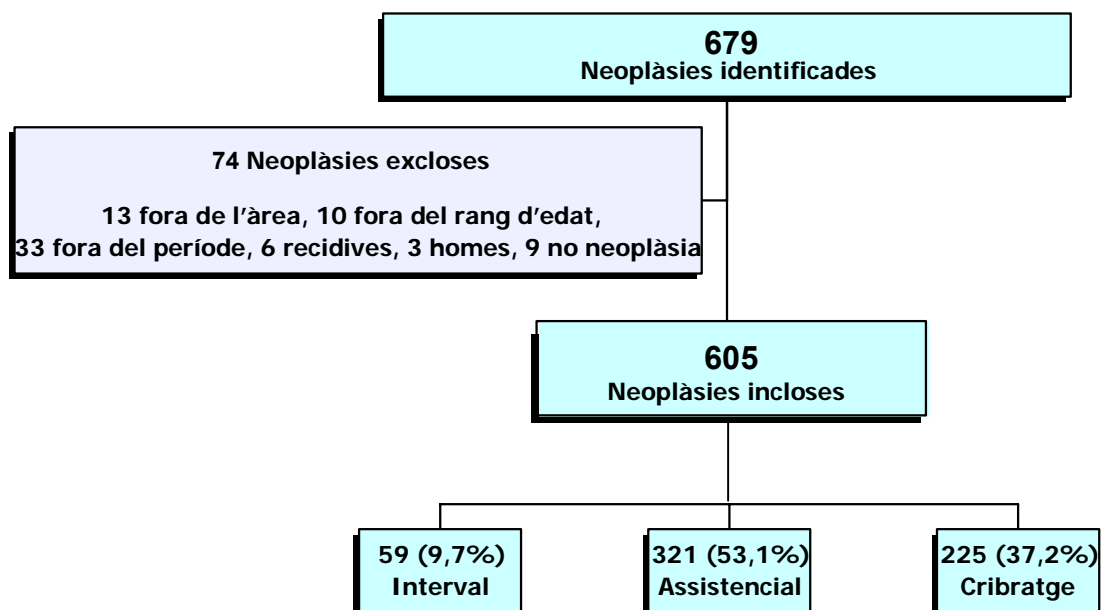
Dr. Rafel Fàbregas, Dr. Nacho Rodríguez (Clínica Dexeus),
Dr. Ramon Riera (Clínica Sagrada Família),
Dr. Josep Alfons Espinàs (Servei de Prevenció, Institut Català d'Oncologia),
Dra. Josepa Ribas i Sr. Jordi Gálvez (Registre de Tumors, Institut Català
d'Oncologia).

RESULTATS

1. Descripció de les neoplàsies identificades i motius d'exclusió

En el període estudiat, entre el 18 d'octubre de 1995 i el 31 de desembre de 2002, es van identificar 679 possibles neoplàsies de mama. D'aquestes se'n varen excloure 74 per diferents motius (veure figura 1). Finalment, es varen incloure 605 neoplàsies de mama diagnosticades en 588 dones diferents. Així, durant el període analitzat, es van diagnosticar 59 (9,7%) neoplàsies d'interval, 321 (53,1%) neoplàsies van estar diagnosticades per la via assistencial habitual, i 225 (37,2%) a partir del Programa de detecció precoç (cribratge).

Figura 1. Diagrama de les neoplàsies de mama identificades, de les excloses i de les incloses a l'estudi.



Tal i com s'observa a la figura 2, de les 605 neoplàsies de mama incloses a l'estudi, només 51 neoplàsies (8,4%) es van identificar a través del contacte amb els centres aliens a l'àrea de referència del Programa, mentre que aquests contactes varen servir per completar les dades en 46 neoplàsies més (7,6%) ja identificades prèviament.

A la figura 3 es presenta la distribució de les 605 neoplàsies identificades en funció de l'any i en relació a l'origen del diagnòstic. Tal i com es pot observar, la proporció anual dels diagnòstics realitzats a través del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola ha estat cada vegada superior. Així mateix, a partir de l'any 1997 es van identificar les primeres neoplàsies d'interval.

Figura 2. Font d'identificació de les 605 neoplàsies de mama incloses a l'estudi.

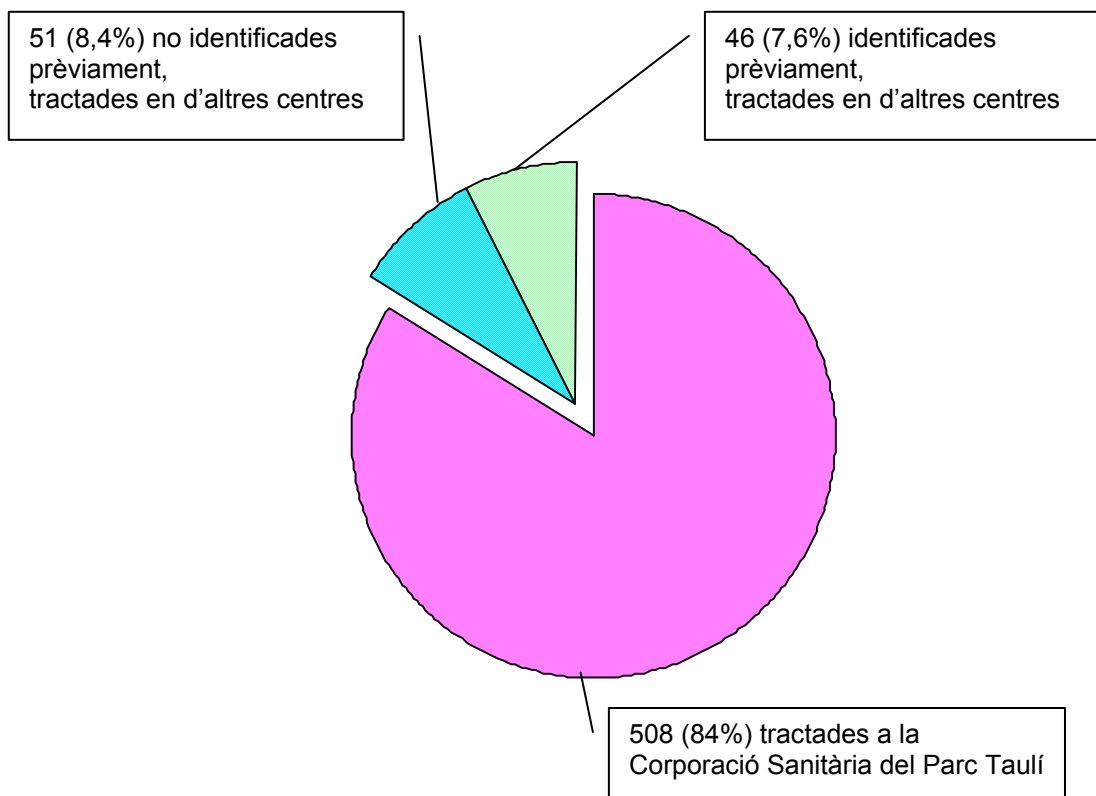
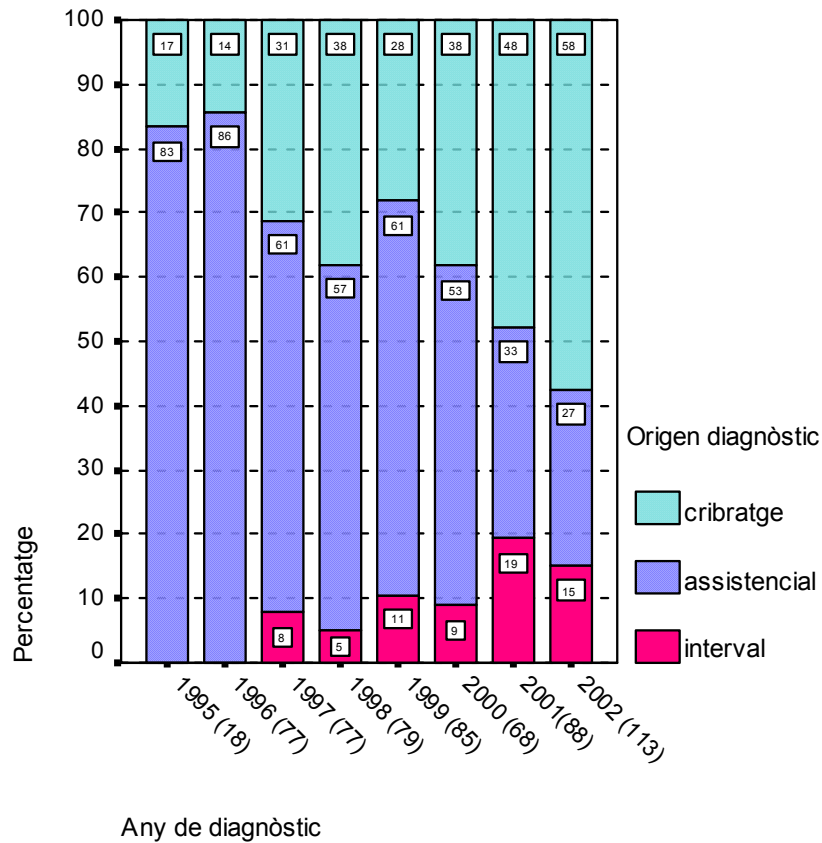


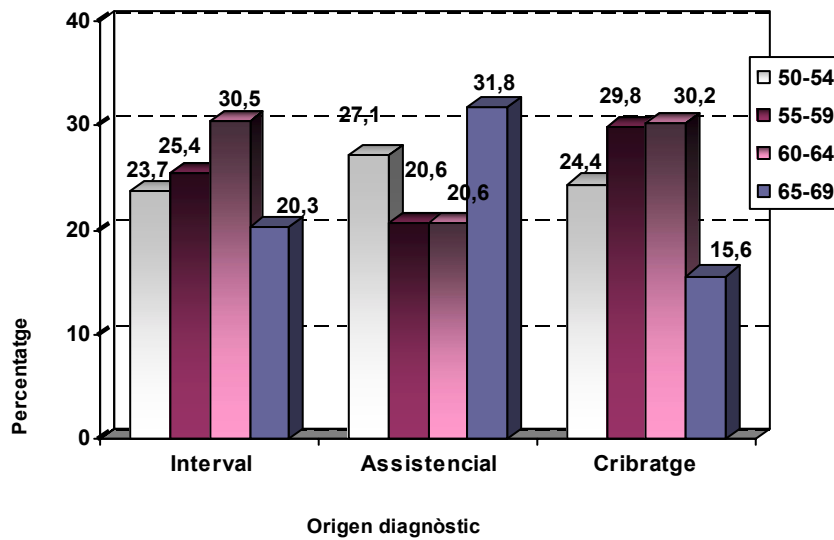
Figura 3. Percentatge de neoplàsies diagnosticades segons l'any i l'origen del diagnòstic.



L'edat mitjana de les dones incloses a l'estudi va ser de 59,3 anys ($\pm 5,8$).

A la figura 4 es descriu el grup d'edat de les dones en funció de l'origen diagnòstic i s'hi pot observar una major proporció del grup d'edat 65-69 anys entre els càncers d'origen assistencial.

Figura 4. Distribució percentual dels diferents grups d'edat en relació a l'origen diagnòstic de les neoplàsies de mama.



En 303 dones (51,5%) es va diagnosticar la neoplàsia a la mama dreta i 17 (3%) van presentar neoplàsia bilateral en el mateix període, de les quals 13 (76,5%) van ser sincròniques, és a dir, diagnosticades alhora, i 4 (23,5%) van ser metacròniques, però ambdues neoplàsies amb data de diagnòstic durant el període analitzat.

Una vegada descrites les característiques més generals de les neoplàsies identificades, es descriuen a continuació els factors pronòstic de les mateixes, la qual cosa fa referència al primer objectiu d'aquest treball.

2. Factors pronòstic de les neoplàsies de mama identificades

A la taula 7 es mostra la distribució percentual dels diferents factors pronòstic avaluats en les neoplàsies identificades i en relació a l'origen del diagnòstic. A la mateixa taula també es mostra la significació estadística de l'associació dels factors avaluats en relació a l'origen diagnòstic i l'estimació de la força de l'associació amb els seus respectius intervals de confiança. A continuació, es comenta cadascun dels factors pronòstic.

Mida tumoral (T)

Es varen identificar 72 (12%) tumors *in situ*, mentre que 531 (87,8%) neoplàsies van ser lesions invasores i dues no es van poder classificar. Un 50% de les neoplàsies es van diagnosticar amb mides tumorals ≤ 2 cm (T1).

Segons aquestes dades, es va observar una associació estadísticament significativa entre l'origen diagnòstic i la mida tumoral. Així, entre els tumors diagnosticats a través del Programa de cribratge, quasi bé el 19% van estar tumors *in situ*, mentre que aquest percentatge va ser sensiblement inferior als altres grups. Mentre que el 61% de les neoplàsies del Programa van ser T1, aquest percentatge va ser del 46% a les assistencials i del 34,5% a les d'interval. Les probabilitats que un tumor diagnosticat al marge del Programa tingués una mida >2 cm (T2) va ser vuit vegades superior als tumors d'interval i quatre vegades superior als assistencials. Així mateix, el percentatge de tumors T3 o T4 va ser molt superior a les neoplàsies d'interval i les assistencials respecte de les del Programa, amb percentatges del 29,3%, del 19,8% i del 6,3% respectivament.

Taula 7. Distribució percentual dels factors pronòstic de les neoplàsies incloses a l'estudi, i en relació a l'origen diagnòstic.

Factor		Origen diagnòstic						Total (N=605)	p ¹	OR (IC 95 %) Interv./Crib.	OR (IC 95 %) Assis./Crib.	OR (IC 95 %) Interv/Assis.	
		Interval (n=59)		Assistencial (n=321)		Cribatge (n=225)							
		n	%	n	%	n	%						N
T	Tis	3	5,2	27	8,6	42	18,8	72	11,9	0,000			
	T1	20	34,5	145	46,3	137	61,4	302	49,9		2,0 (0,6-7,2)	1,6 (1-2,8)	1,2 (0,3-4,5)
	T2	18	31,0	79	25,2	30	13,5	127	21,0		8,4 (2,3-31,1)	4,1 (2,2-7,8)	2,0 (0,6-7,5)
	T3	0		11	3,5	4	1,8	15	2,5		-	4,3 (1,2-14,8)	-
	T4	17	29,3	51	16,3	10	4,5	78	12,9		23,8 (5,8-97,3)	7,9 (3,4-18,2)	3,0 (0,8-11,1)
	Tx	1		8		2		11	1,8				
N	N0	35	60,3	176	56,6	162	73,6	373	61,7	0,001 ²			
	N1	19	32,8	118	37,9	53	24,1	190	31,4		1,7 (0,9-3,1)	2,0 (1,4-3,0)	0,8 (0,4-1,5)
	N2	4	6,9	15	4,8	3	1,4	22	3,6		6,2 (1,3-28,8)	4,6 (1,3-16,2)	1,3 (0,4-4,3)
	N3	0		2	0,6	2	,9	4	,7		-	0,9 (0,1-6,6)	-
	Nx	1		10		5		16	2,6				
Núm. de ganglis	0	35	61,4	176	58,5	164	74,5	375	62,0	0,002			
	1-3	11	19,3	72	23,9	37	16,8	120	19,8		1,4 (0,6-3)	1,8 (1,1-2,8)	0,8 (0,4-1,6)
	>3	11	19,3	53	17,6	19	8,6	83	13,7		2,7 (1,2-6,2)	2,6 (1,5-4,6)	1,0 (0,5-2,2)
	Desconegut	2		20		5		27	4,5				
Metàstasi	No	53	89,8	303	94,4	222	98,7	578	95,5	0,005			
	Sí	6	10,2	18	5,6	3	1,3	27	4,5		8,4 (2,0-34,6)	4,4 (1,3-15,1)	1,9 (0,7- 5,0)
Estadi	0	3	5,1	27	8,6	42	19,0	72	11,9	0,000			
	I	18	30,5	100	31,7	102	46,2	220	36,4		2,5 (0,7-8,8)	1,5 (0,8-2,7)	1,6 (0,4-6)
	Ila	12	20,3	76	24,1	48	21,7	136	22,5		3,5 (0,9-13,2)	2,5 (1,3-4,5)	1,4 (0,4-5,4)
	Ilb	7	11,9	44	14,0	13	5,9	64	10,6		7,5 (1,7-33,4)	5,3 (2,4-11,5)	1,4 (0,3-6,0)
	IIla	0		10	3,2	5	2,3	15	2,5		-	3,1 (0,9-10,1)	-
	IIlb	13	22,0	40	12,7	8	3,6	61	10,1		22,7 (5,2-98,5)	7,8 (3,2-19,1)	3,0 (0,8-11,2)
	IV	6	10,2	18	5,7	3	1,4	27	4,5		28 (4,6-171,9)	9,3 (2,5-34,7)	3,0 (0,7-13,6)
	X	0		6		4		10	1,7				

		Origen diagnòstic											
		Interval (n=59)		Assistencial (n=321)		Cribatge (n=225)		Total (N=605)		p ¹	OR (IC 95 %) Interv./Crib.	OR (IC 95 %) Assis./Crib.	OR (IC 95 %) Interv/Assis.
Factor		n	%	n	%	n	%	N	%				
Grau histològic	Bo	3	6,7	53	20,1	44	21,0	100	16,5	0,095			
	Moderat	11	24,4	80	30,3	65	31,0	156	25,8		2,5 (0,6-9,4)	1,0 (0,6-1,7)	2,4 (0,7-9,1)
	Pobre	31	68,9	131	49,6	101	48,1	263	43,5		4,5 (1,3-15,5)	1,1 (0,7-1,7)	4,2 (1,2-14,3)
	Desconegut	14		57		15		86	14,2				
Inv. Vascular³	Sí	6	42,8	43	44,3	17	33	66	32,5	0,379	1,5 (0,5-5,2)	1,6 (0,8-3,3)	0,9 (0,3-2,9)
	No	8	57,2	54	55,7	35	67	97	47,8				
	Desconegut	8		28		4		40	19,7				
Grau nuclear	I	3	9,7	17	10,2	22	12,8	42	6,9	0,610			
	II	7	22,6	48	28,7	56	32,6	111	18,3		0,9 (0,2-3,9)	1,1 (0,5-2,3)	0,8 (0,2-3,6)
	III	21	67,7	102	61,1	94	54,7	217	35,9		1,6 (0,5-5,9)	1,4 (0,7-2,8)	1,2 (0,3-4,3)
	Desconegut	28		154		53		235	38,8				
RHE	Negatiu	17	35,4	71	27,4	43	21,5	131	21,7	0,100	2,0 (1,0-3,9)	1,4 (0,9-2,1)	1,4 (0,7-2,8)
	Positiu	31	64,6	188	72,6	157	78,5	376	62,1				
	Desconegut	11		62		25		98	16,2				
RHP	Negatiu	25	52,1	103	39,9	69	34,5	197	32,6	0,072	2,0 (1,1-3,9)	1,3 (0,9-1,8)	1,6 (0,9-3,0)
	Positiu	23	47,9	155	60,1	131	65,5	309	51,1				
	Desconegut	11		63		25		99	16,4				
RH	No	15	31,3	55	21,2	35	17,5	105	17,4	0,103	2,1 (1,0-4,4)	1,3 (0,8-2,0)	1,7 (0,8-3,3)
	Sí	33	68,8	204	78,8	165	82,5	402	66,4				
	Desconegut	11		62		25		98	16,2				
Histologia	in situ	3	5,3	27	8,7	42	18,8	72	11,9	0,000			
	Ductal infiltrant	46	80,7	254	81,9	175	78,1	475	78,5		3,7 (1,1-12,4)	2,3 (1,3-3,8)	1,6 (0,5-5,6)
	Lobel·lar infiltrant	8	14,0	29	9,4	7	3,1	44	7,3		16 (3,4-75,3)	6,4 (2,5-16,8)	2,5 (0,6-10,3)
	Desconegut	2		11		1		14	2,3				

¹ Test de χ^2 amb les neoplàsies amb valor no desconegut per a la variable en qüestió; ² Test exacte de Fisher; ³ Només si ganglis afectats (N=203)

OR: Odds Ratio; IC: Interval de confiança; Inv.: invasió; RHE: receptors hormonals estrogènics; RHP: receptors hormonals progestàgens; RH: receptors hormonals

Afecció ganglionar (N i nombre de ganglis)

Quasi bé un 62% de les neoplàsies no van presentar afecció ganglionar, la qual cosa està associada a l'origen diagnòstic: mentre que el percentatge de neoplàsies del Programa sense afecció ganglionar va ser de quasi bé el 74%, aquest percentatge va ser pròxim al 60% a la resta de neoplàsies. Així mateix, la probabilitat que una neoplàsia diagnosticada al marge del Programa tingués ganglis axil·lars afectats i fixes (N2) va ser significativament superior.

De la mateixa manera, també es va observar aquesta relació amb el nombre de ganglis afectats: mentre que el percentatge de neoplàsies del grup de cribratge amb afecció de més de 3 ganglis va ser del 8,6%, aquest percentatge va ser del 19,3% i del 17,6% a les d'interval i assistencials respectivament.

Metàstasi (M)

Un 4,5% (27/605) de les neoplàsies tenien metàstasi a distància identificada en el moment del diagnòstic: mentre que solament un 1,3% de les neoplàsies del Programa tenien metàstasi, aquest percentatge va ser del 10,2% a les d'interval i del 5,6% a les assistencials.

Estadi

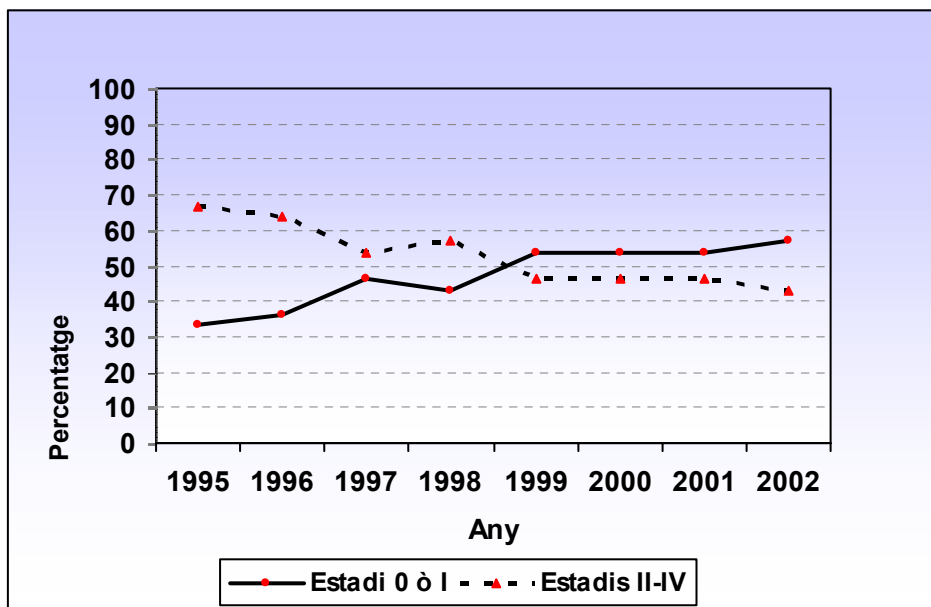
El 48,3% (292 neoplàsies) es van diagnosticar en estadi precoç (0 ò I). D'acord amb els factors explicats anteriorment, es va observar una associació estadísticament significativa entre l'estadi i l'origen diagnòstic. Pel que fa a alguns estadis en concret, gaire bé un 50% de les neoplàsies del Programa es van diagnosticar en estadi I, mentre que aquest percentatge va estar al voltant del 30% a la resta de neoplàsies. En relació a l'estadi IIa les diferències absolutes dels percentatges varen ser pràcticament inapreciables de la mateixa manera que no es van observar diferències significatives en els percentatges de neoplàsies en estadi IIIa en funció de l'origen diagnòstic. Per a l'estadi IIb les diferències varen ser superiors i significatives: mentre que solament un 5,9% de les neoplàsies del Programa es van diagnosticar en estadi IIb, aquest

percentatge va ser de quasi bé el 12% a les neoplàsies d'interval i d'un 14% a les assistencials. En canvi, el percentatge d'estadis IIIb va ser del 22% a les neoplàsies d'interval, del 12,7% a les d'origen assistencial i solament del 3,6% a les de cribratge.

Pel que fa a l'estadi IV, ja ha estat comentat a l'apartat de les metàstasi.

D'altra banda, es va observar un canvi en la proporció dels estadis precoços (0 ò I) en relació als estadis avançats (II-IV) al llarg del període avaluat, tal i com es pot observar a la figura 5. Així, hi va haver una proporció superior de tumors detectats en estadi 0 ò I en relació als diagnosticats en estadis avançats a partir de l'any 1999 i, per altra banda, el percentatge de tumors en estadis precoços va estar proper al 60% a partir d'aquell moment.

Figura 5. Evolució anual dels estadis en totes les neoplàsies identificades.



Grau histològic

Un 43,5% dels tumors van presentar grau histològic III (pobre). Tot i que la diferència no va assolir significació estadística, es va observar un major percentatge de neoplàsies d'interval amb grau III (68,9%) respecte de les d'origen assistencial (49,6%) i les de cribratge (48,1%).

Invasió vascular

En gaire bé una tercera part de les neoplàsies amb ganglis afectats (203 neoplàsies) es va objectivar invasió vascular o limfàtica, sense assolir diferències estadísticament significatives en relació a l'origen diagnòstic.

Grau nuclear

En més d'una tercera part de les neoplàsies no es va poder recollir aquesta variable. En els tumors on sí que es va recollir, s'observa que el percentatge de tumors amb grau III al marge del cribratge va estar al voltant del 60-67%, mentre que aquest percentatge va ser del 54,7% a les neoplàsies de cribratge.

Receptors hormonals

Un 66,4% dels tumors van tenir algun receptor hormonal positiu. Entre els dos tipus de receptors, el estrogènics van ser positius en un 62% dels tumors mentre que el percentatge de receptors progestàgens positius va ser del 51,1%. La positivitat dels receptors hormonals va ser inferior a les neoplàsies d'interval (68,8%) respecte de les neoplàsies del Programa (82,5%), tot i que les diferències no van assolir significació estadística.

Histologia

El tipus histològic més freqüent va ser el ductal infiltrant (78,5%), mentre que un 7,3% van ser lobel·lars infiltrants i, com ja s'ha comentat, un 11,9% van ser tumors intraductals o *in situ*. En relació a l'origen diagnòstic, es varen observar

lleugeres diferències en el percentatge de tumors ductals infiltrants. En canvi, el percentatge de tumors lobel·lars infiltrants va ser significativament superior a les neoplàsies diagnosticades al marge del Programa de cribratge: mentre que un 14% de les neoplàsies d'interval fou lobel·lar infiltrant, aquest percentatge va ser del 9,4% a les d'origen assistencial i solament del 3,1% a les de cribratge. Com ja ha estat comentat prèviament, els percentatges de lesions intraductals també van ser considerablement diferents.

2.1. Factors pronòstic de les neoplàsies de tipus invasiu

Com ja s'ha comentat, 531 (87,8%) neoplàsies incloses a l'estudi van ser lesions invasores. La distribució percentual dels seus factors pronòstic i en relació a l'origen diagnòstic es descriu a la taula 8. A la mateixa taula també es mostra la significació estadística de l'associació dels factors avaluats en relació a l'origen diagnòstic i l'estimació de la força de l'associació amb els seus respectius intervals de confiança. Seguint el mateix ordre que a l'apartat anterior, a continuació es comenta cadascun dels factors pronòstic descrits a la taula 8.

Mida tumoral (T i mida tumoral en mm)

Més de la meitat dels tumors invasius tenien una mida ≤ 2 cm (T1). Entre les neoplàsies de cribratge, tres quartes parts van presentar mides tumorals ≤ 2 cm i només el 5,5% es van diagnosticar amb gran afecció local (T4). Contràriament, per a les neoplàsies d'interval i assistencial aquests percentatges van ser del 30,9% i del 17,8% respectivament.

Taula 8. Factors pronòstic de les neoplàsies de tipus invasiu, i en relació a l'origen diagnòstic.

Factor		Origen diagnòstic						OR (IC 95 %) Interv./Crib.	OR (IC 95 %) Assis./Crib.	OR (IC 95 %) Interv/Assis.	p ¹
		Interval (n=56)		Assistencial (n=292)		Cribatge (n=183)					
		n	%	n	%	n	%	N	%		
T	T1	20	36,4	145	50,7	137	75,7	302	56,8	0,000	
	T2	18	32,7	79	27,6	30	16,6	127	24,0	4,1 (1,9-8,7)	
	T3	0		11	3,8	4	2,2	15	2,8	-	
	T4	17	30,9	51	17,8	10	5,5	78	14,7	11,6 (4,7-29)	
	Tx	1		6		2		9	1,7	4,8 (2,3-9,9)	
N	N0	32	58,2	149	52,5	121	68,0	302	57,0	0'013 ²	
	N1	19	34,5	118	41,5	52	29,2	189	35,6	1,4 (0,7-2,7)	
	N2	4	7,3	15	5,3	3	1,7	22	4,1	5 (1,1-23,7)	
	N3	0		2	0,7	2	1,1	4	,7	-	
	Nx	1		8		5		14	2,6	0,8 (0,1-5,8)	
Núm. de ganglis	0	32	59,3	149	54,4	123	69,1	304	57,2	0,021	
	1-3	11	20,4	72	26,3	37	20,8	120	22,6	1,1 (0,5-2,5)	
	>3	11	20,4	53	19,3	18	10,1	82	15,4	2,3 (1,0-5,5)	
	Desconegut	2		18		5		25	4,7	2,4 (1,3-4,4)	
Metàstasi	No	50	89,3	274	93,8	180	98,4	504	94,9	0,012	
	Sí	6	10,7	18	6,2	3	1,6	27	5,1	7,2 (1,7-29,8)	
Estadi	I	18	32,1	100	34,7	102	57,0	220	41,4	0,000	
	Ila	12	21,4	76	26,4	48	26,8	136	25,6	1,4 (0,6-3,2)	
	Ilb	7	12,5	44	15,3	13	7,3	64	12,1	3,0 (1,1-8,7)	
	IIla	0		10	3,5	5	2,8	15	2,8	-	
	IIlb	13	23,2	40	13,9	8	4,5	61	11,5	2,0 (0,7-6,2)	
	IV	6	10,7	18	6,3	3	1,7	27	5,1	9,2 (3,3-25,4)	
Grau histològic	Bo	3	7,1	51	20,6	39	22,0	93	17,5	0,106	
	Moderat	11	26,2	74	30,0	58	32,8	143	27,0	2,5 (0,6-9,4)	
	Pobre	28	66,7	122	49,4	80	45,2	230	43,3	4,5 (1,3-15,9)	
	Desconegut	14		45		6		65	12,2	1,2 (0,7-1,9)	

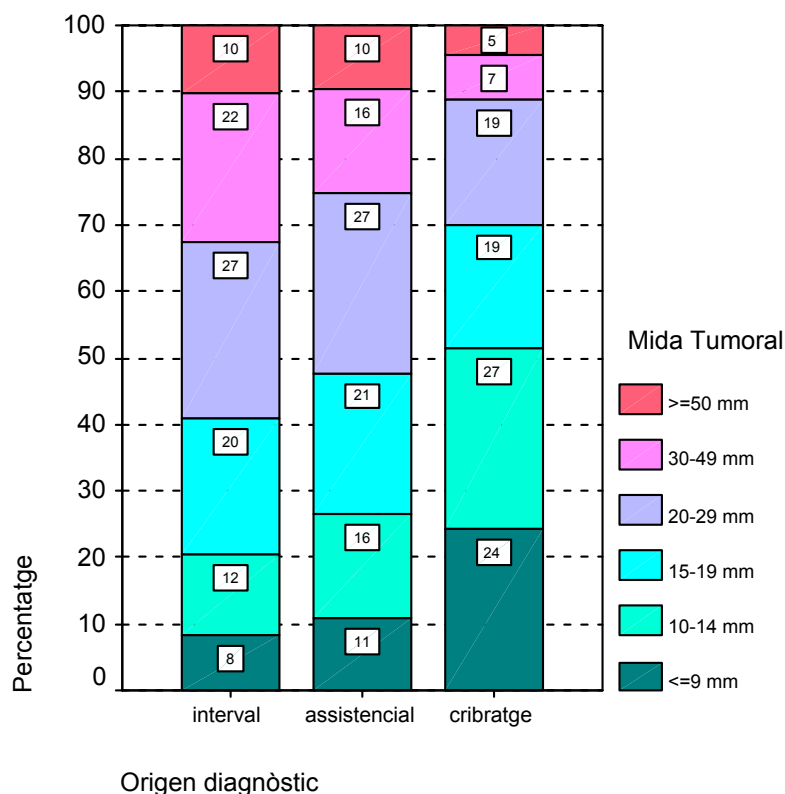
Factor		Origen diagnòstic						Total (N=531)		p ¹	OR (IC 95 %) Interv./Crib.	OR (IC 95 %) Assis./Crib.	OR (IC 95 %) Interv/Assis.
		Interval (n=56)		Assistencial (n=292)		Cribatge (n=183)							
		n	%	n	%	n	%	N	%				
Inv. Vascular ³	Sí	6	42,9	43	44,3	17	32,7	66	32,5	0,379	1,5 (0,5-5,2)	1,6 (0,8-3,3)	0,9 (0,3-2,9)
	No	8	57,1	54	55,7	35	67,3	97	47,8				
	Desconegut	8		28		3		39	19,7				
Grau nuclear	I	3	9,7	17	10,4	21	12,7	41	7,7	0,621	0,9 (0,2-3,8)	1,0 (0,5-2,3)	0,8 (0,2-3,6)
	II	7	22,6	48	29,3	55	33,1	110	20,8				
	III	21	67,7	99	60,4	90	54,2	210	39,5				
	Desconegut	25		128		17		170	32,0				
RHE	Negatiu	15	32,6	68	27,4	35	20,1	118	22,2	0,109	1,9 (0,9-3,9)	1,5 (0,9-2,4)	1,3 (0,6-2,5)
	Positiu	31	67,4	180	72,6	139	79,9	350	66,0				
	Desconegut	10		44		9		63	11,9				
RHP	Negatiu	24	52,2	99	40,1	61	35,1	184	34,6	0,101	2,0 (1,0-3,9)	1,2 (0,8-1,8)	1,6 (0,9-3,1)
	Positiu	22	47,8	148	59,9	113	64,9	283	53,3				
	Desconegut	10		45		9		64	12,1				
RH	No	14	30,4	53	21,4	29	16,7	96	18,1	0,106	2,2 (1,0-4,6)	1,4 (0,8-2,2)	1,6 (0,8-3,2)
	Sí	32	69,6	195	78,6	145	83,3	372	70,0				
	Desconegut	10		44		9		63	11,9				
IPN	Bo	8	19,0	66	28,1	68	39,1	142	26,7	0,004	2,1 (0,9-5,1)	1,4 (0,9-2,1)	1,5 (0,6-3,7)
	Moderat	22	52,4	117	49,8	87	50,0	226	42,6				
	Pobre	12	28,6	52	22,1	19	10,9	83	15,6				
	Desconegut	14		57		9		80	15,1				
Histologia	Ductal infiltrant	46	85,2	254	89,8	175	96,2	475	89,4	0,011	4,3 (1,5-12,6)	2,8 (1,2-6,7)	1,5 (0,6-3,5)
	Lobel·lar infiltrant	8	14,8	29	10,2	7	3,8	44	8,3				
	Desconegut	2		9		1		12	2,3				

¹ Test de χ^2 amb els tumors amb valor no desconegut per a la variable en qüestió; ² Test exacte de Fisher; ³ Només si ganglis afectats (N=202)

OR: Odds Ratio; IC: Interval de confiança; Inv.: invasió; RHE: Receptor hormonal estrogènic; RHP: Receptor hormonal progestagen; RH: Qualsevol receptor hormonal; IPN: Índex Pronòstic de Nottingham

A la figura 6 es mostra la mida tumoral en mm de les 486 neoplàsies de tipus invasiu de les quals es disposà del valor (91,5%), en funció de l'origen diagnòstic. Tal i com es pot observar, el grup de cribratge presentà un percentatge superior de tumors invasius menors de 10 mm (24%) i de tumors de 10 a 14 mm (27%) i uns percentatges inferiors de mides més grans en comparació als altres dos grups (assistencial i interval), diferències que van ser estadísticament significatives. De la mateixa manera, en comparar la mida tumoral de forma quantitativa entre els tres orígens diagnòstics (veure taula 9), les diferències van ser també estadísticament significatives.

Figura 6. Mida tumoral coneguda (mm) segons origen diagnòstic de les neoplàsies de tipus invasiu.



Test de χ^2 ; p=0,000

Taula 9. Mesures de tendència central i de dispersió de la mida tumoral de les neoplàsies de tipus invasiu en funció de l'origen del diagnòstic. ¹

Origen	N	% col.	Mitjana	Mediana	Mínim	Màxim	Rang	Desv. típ.
Interval	49	10,1	2,7	2,3	,5	10	9,5	2,0
Assistencial	260	53,5	2,5	2,0	,25	14	13,7	1,9
Cribratge	177	36,4	1,7	1,4	,3	8	7,7	1,3
	486	100	2,2	1,8	,25	14	13,7	1,75

¹ Test de Kruskal-Wallis; p= 0,000 (la variable mida tumoral no seguí una distribució normal segons el test de Kolmogorov-Smirnov)

Afecció ganglionar (N i nombre de ganglis)

El 57% de les neoplàsies no presentaven afecció ganglionar en el moment del diagnòstic. Aquest percentatge va ser significativament superior a les neoplàsies de cribratge (68%) respecte de les neoplàsies d'interval (58,2%) i de les assistencials (52,5%). Així mateix, la probabilitat que una neoplàsia diagnosticada al marge del Programa tingués ganglis axil·lars afectats i fixes (N2) va ser significativament superior.

Les neoplàsies d'interval van tenir una probabilitat dues vegades superior de presentar més de 3 ganglis afectats (20,4%) que les neoplàsies de cribratge (10,1%), i similar probabilitat que les d'origen assistencial.

Metàstasi (M)

De la mateixa manera que als resultats observats a l'apartat anterior sobre els factors pronòstic en les 605 neoplàsies, un 5,1% de les neoplàsies invasores tenien metàstasi a distància identificada en el moment del diagnòstic, i es van observar diferències estadísticament significatives segons l'origen diagnòstic: mentre que solament un 1,6% de les neoplàsies del Programa tenien metàstasi, aquest percentatge va ser del 10,7% a les d'interval i del 6,2% a les assistencials.

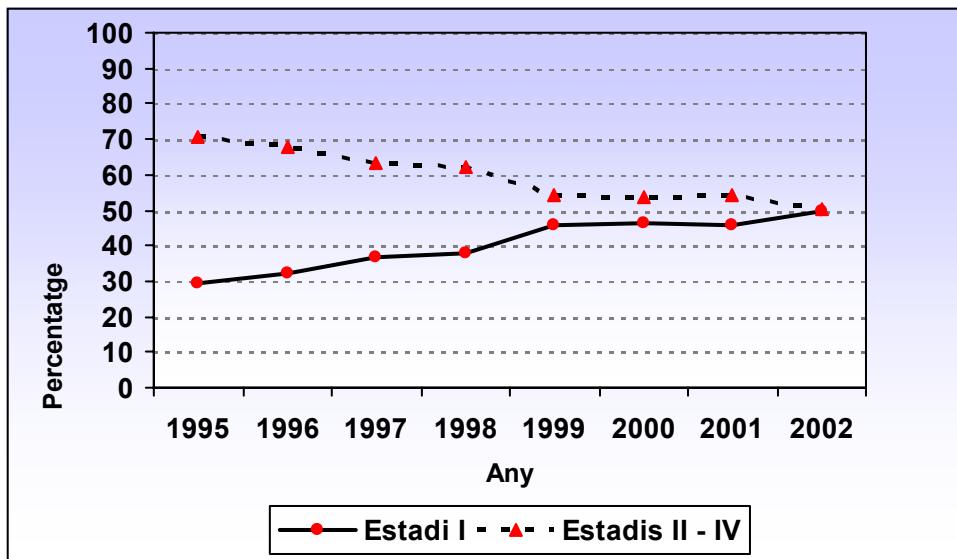
Estadi

Poc més d'un 40% (220) de les neoplàsies de tipus invasor es van diagnosticar en estadi I. A la mateixa taula 8 es pot observar que l'estadi es va associar a l'origen diagnòstic i que les diferències observades entre els percentatges van ser més acusades en alguns dels estadis. Així, un 57% de les neoplàsies del Programa es van diagnosticar en estadi I, mentre que aquest percentatge va estar al voltant del 32-35% a la resta de neoplàsies. En relació a l'estadi IIa i IIIa es varen observar percentatges més similars. Pel que fa a l'estadi IIb, les diferències varen ser superiors i significatives: mentre que un 7,3% de les neoplàsies del Programa es van diagnosticar en estadi IIb, aquest percentatge va ser del 12,5% a les neoplàsies d'interval i d'un 15,3% a les assistencials. També es varen observar diferències a l'estadi IIIb: el percentatge va ser del 23,2% a les neoplàsies d'interval, del 13,9% a les d'origen assistencial i solament del 4,5% a les de cribratge.

Pel que fa a l'estadi IV, ja ha estat comentat a l'apartat de les metàstasi.

La figura 7 mostra l'evolució temporal del percentatge de neoplàsies en estadi precoç (I) respecte del percentatge de neoplàsies en estadis avançats (II-IV). Cap a finals del període avaluat s'observa una convergència entre el percentatge de tumors en estadi precoç i el de tumors en estadis avançats.

Figura 7. Evolució anual dels estadis de les neoplàsies de tipus invasiu.



Grau histològic

En relació a aquest factor, tot i no identificar associació estadísticament significativa, es varen observar diferències notables en la distribució dels percentatges: mentre que un 43% de les 531 neoplàsies tenien un grau histològic III (pobre), percentatge molt similar al de les neoplàsies d'origen assistencial i de cribratge, dues tercers parts de les neoplàsies d'interval tenien aquest grau. De la mateixa manera, solament un 7,1% de les neoplàsies d'interval tenien grau I (bo), mentre que aquest percentatge va estar al voltant del 20-22% a les neoplàsies d'origen assistencial i a les de cribratge.

Invasió vascular

Les observacions en relació a aquest factor són similars a les realitzades per al total de 605 neoplàsies, atès que es tracta pràcticament de les mateixes neoplàsies amb afecció ganglionar. Així, en gaire bé una tercera part dels tumors amb ganglis afectats es va objectivar invasió vascular, sense haver-se identificat diferències estadísticament significatives en relació a l'origen diagnòstic.

Grau nuclear

En quasi bé una tercera part de les neoplàsies invasores no es va poder recollir aquesta variable i, per altra banda, les diferències observades segons l'origen diagnòstic no van ser acusades ni van assolir significació estadística.

Receptors hormonals

Un 70% dels tumors invasius van tenir algun receptor hormonal positiu. Un 66% dels receptors estrogènics van ser positius mentre que el percentatge de receptors progestàgens positius va ser del 53,3%. La negativitat dels receptors hormonals va ser superior a les neoplàsies d'interval (30,4%) respecte de les de cribratge (16,7%), però aquestes diferències no van assolir significació estadística.

Índex Pronòstic de Nottingham (IPN)

Quasi bé un 27% de les neoplàsies van mostrar un Índex Pronòstic de Nottingham (IPN) <3,5 (el qual és l'índex de millor pronòstic segons l'IPN) i un 42,6% van assolir valors entre 3,5 i 5,4 (moderat), mentre que el 15,6% tenien un IPN >5,4 (pitjor pronòstic), i per a un 15,1% no es va poder calcular per no disponibilitat d'alguns dels ítems que el componen (mida tumoral, ganglis o grau histològic). Els tumors d'interval i els assistencials van presentar un major percentatge d' IPN >5,4 (28,6% i 22,1% respectivament) en relació als tumors del Programa de cribratge (10,9%), diferències que van assolir significació estadística.

En analitzar les categories de l'IPN d'aquests tumors invasius en relació a l'origen diagnòstic, i estratificat pel grup d'edat de la dona, l'associació va ser estadísticament significativa només al grup d'edat més avançada (veure taula 10). En els altres grups d'edat també s'observa una tendència a un millor pronòstic en el grup de cribratge, però sense assolir significació estadística. És a dir, només en el grup d'edat més avançada (65-69 anys) es va diagnosticar una

proporció significativament superior de tumors de millor pronòstic (segons l'IPN) a través del cribratge en relació als altres orígens diagnòstics.

Taula 10. Índex Pronòstic de Nottingham (IPN) en relació a l'origen diagnòstic dels tumors invasius, estratificat per grup d'edat en el moment del diagnòstic.

Edat i origen diagnòstic		IPN						N	p ¹
		Bo		Moderat		Pobre			
		n	% fila	n	% fila	n	% fila		
50-54	Interval	1	10,0	6	60,0	3	30,0	10	0,583
	Assistencial	11	18,3	30	50,0	19	31,7	60	
	Cribratge	11	26,8	22	53,7	8	19,5	41	
		23	20,7	58	52,3	30	27,0	111	
55-59	Interval	2	15,4	8	61,5	3	23,1	13	0,578
	Assistencial	12	24,5	25	51,0	12	24,5	49	
	Cribratge	14	30,4	27	58,7	5	10,9	46	
		28	25,9	60	55,6	20	18,5	108	
60-64	Interval	4	30,8	5	38,5	4	30,8	13	0,172
	Assistencial	13	27,7	25	53,2	9	19,1	47	
	Cribratge	28	48,3	24	41,4	6	10,3	58	
		45	38,1	54	45,8	19	16,1	118	
65-69	Interval	1	16,7	3	50,0	2	33,3	6	0,046
	Assistencial	30	38,0	37	46,8	12	15,2	79	
	Cribratge	15	51,7	14	48,3			29	
		46	40,4	54	47,4	14	12,3	114	

¹ Test exacte de Fisher

Histologia

Finalment, i tal i com ja s'havia observat en analitzar tots els tumors, el percentatge de neoplàsies lobel·lars infiltrants va ser significativament inferior en el grup de cribratge (3,8%) respecte dels altres dos orígens, assistencial (10,2%) i interval (14,8%).

Després d'haver avaluat els factors pronòstic, a continuació es descriu i compara el tipus de tractament de les neoplàsies entre els diferents orígens diagnòstics així com en relació als factors pronòstic, resultats que corresponen al segon objectiu d'aquest treball.

3. El tractament de les neoplàsies i els factors associats

De les 605 neoplàsies identificades, el 95% van ser sotmeses a tractament quirúrgic, un 55% van ser sotmeses a tumorectomia, un 70% van rebre radioteràpia, un 63% van rebre quimioteràpia i un 69% van rebre hormonoteràpia (veure taula 11).

Taula 11. Distribució percentual dels diferents tractaments en funció de l'origen diagnòstic de les neoplàsies incloses a l'estudi.

Tractament		Origen							
		Interval (n=59)		Assistencial (n=321)		Cribratge (n=225)		Total (N=605)	
		n	% col.	n	% col.	n	% col.	N	% col.
Cirurgia ¹	Tumorectomia	22	37,3	151	47,0	160	71,1	333	55,0
	No cirurgia	5	8,5	21	6,5	4	1,8	30	5,0
	Mastectomia	32	54,2	148	46,1	61	27,1	241	39,8
	Rebuig	0		1	,3	0		1	,2
Radioteràpia	No	20	33,9	97	30,2	54	24,0	171	28,3
	Sí	39	66,1	216	67,3	170	75,6	425	70,2
	Rebuig	0		2	,6	1	,4	3	,5
	Desconegut	0		6	1,9	0		6	1,0
Quimioteràpia ²	No	13	22,0	103	32,1	101	44,9	217	35,9
	Sí	45	76,3	213	66,4	121	53,8	379	62,6
	Rebuig	1	1,7	0		3	1,3	4	,7
	Desconegut	0		5	1,6	0		5	,8
Hormonoteràpia ³	No	25	42,4	94	29,3	60	26,7	179	29,6
	Sí	34	57,6	221	68,8	163	72,4	418	69,1
	Rebuig	0		0		1	,4	1	,2
	Desconegut	0		6	1,9	1	,4	7	1,2

¹ Test exacte de Fisher; p =0,000. Per al test, s'ha exclòs la categoria 'Rebuig'.

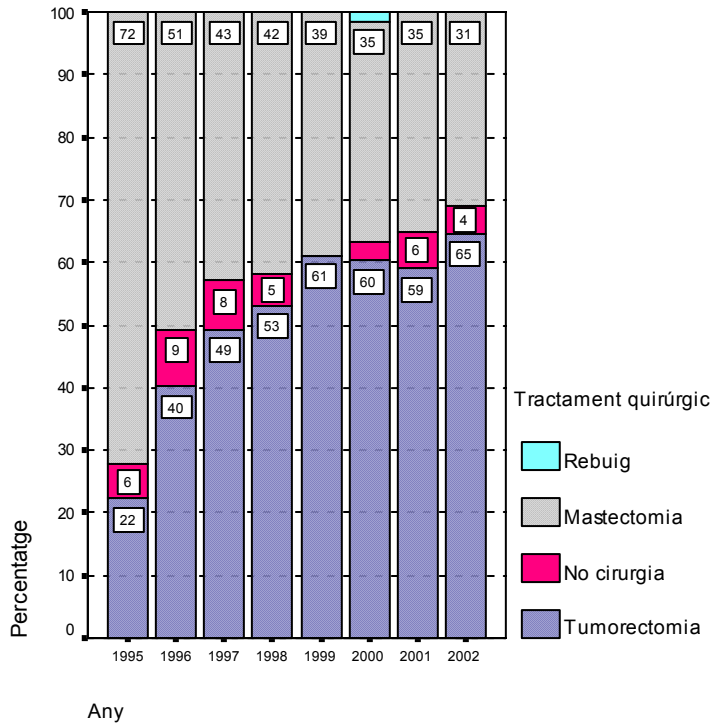
² Test del χ^2 ; p =0,001. Per al test, s'ha exclòs la categoria 'Rebuig'

³ Test del χ^2 ; p =0,070. Per al test, s'ha exclòs la categoria 'Rebuig'

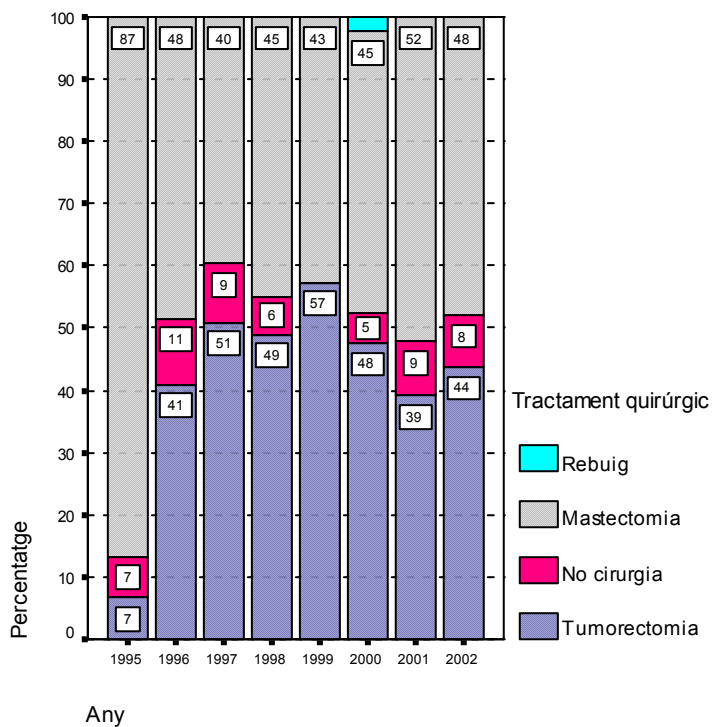
A la figura 8 es pot observar l'evolució del tipus de tractament quirúrgic. A la figura 8 (A) es mostra aquesta evolució per a les 605 neoplàsies, mentre que a la figura 8 (B) s'analitza la mateixa incloent només les 380 neoplàsies diagnosticades al marge del Programa (321 assistencials + 59 d'interval). Segons la figura 8 (A), el percentatge de tumors tractats amb tumorectomia va anar augmentant progressivament fins l'any 1999, i a partir d'aquest període s'estabilitzà. Tanmateix, a la figura 8 (B) s'observa que el percentatge de tumorectomies a les neoplàsies diagnosticades al marge del Programa no va seguir un increment progressiu sinó que va augmentar també fins l'any 1999 i després es va reduir.

Figura 8. Evolució anual del tipus de tractament quirúrgic de les neoplàsies de mama incloses a l'estudi. A: totes les neoplàsies. B: neoplàsies diagnosticades al marge del Programa (321 assistencials i 59 d'interval).

A) Totes les neoplàsies; N=605



B) Neoplàsies diagnosticades al marge del Programa; N=380 (321 assistencials + 59 d'interval)



Tal i com s'ha il·lustrat també a la taula 11, el percentatge de tumorectomies va ser significativament superior en els tumors diagnosticats a través del cribratge (71,1%) respecte dels d'origen assistencial (47%) i les neoplàsies d'interval (37,3%). Contràriament, la mastectomia va ser el tractament quirúrgic més freqüent en les neoplàsies d'interval (54,2%) mentre que un 8,5% no van ser sotmeses a cap intervenció quirúrgica. Un 6,5% de les neoplàsies assistencials no van ser sotmeses a cirurgia, mentre que aquest percentatge va ser solament de l'1,8% en les diagnosticades pel cribratge.

Respecte als tractaments adjuvants i també en relació a l'origen diagnòstic, la radioteràpia va ser lleugerament més freqüent en les neoplàsies diagnosticades pel Programa (75,6%). La quimioteràpia va ser significativament més freqüent entre les neoplàsies d'interval (76,3%) i les d'origen assistencial (66,4%), respecte de les neoplàsies diagnosticades pel Programa (53,8%). Un 73,4% de les neoplàsies diagnosticades a través de cribratge es van tractar amb hormonoteràpia, mentre que la van rebre un 57,6% de les neoplàsies d'interval, però la diferència no va assolir significació estadística.

A la taula 12 es descriuen les estratègies terapèutiques de les 605 neoplàsies i també en funció de l'origen diagnòstic. L'estratègia terapèutica més freqüent va ser la tumorectomia amb tots els altres tractaments (quimioteràpia, radioteràpia i hormonoteràpia), fet que també es va donar entre les neoplàsies diagnosticades a través del Programa i les d'origen assistencial. Contràriament, en els tumors d'interval la més freqüent (17%) va ser la mastectomia amb tots els altres tractaments adjuvants o neo-adjuvants alhora.

Taula 12. Estratègia terapèutica segons l'origen diagnòstic de les neoplàsies de mama incloses a l'estudi, ordenat per freqüència total.

Estratègia terapèutica	Origen							
	Assistencial		Cribratge		Interval		Total	
	n	% col.	n	% col.	n	% col.	N	% col.
Tumorectomia + RT + QT + HT	65	20,3	62	27,6	8	13,6	135	22,4
Tumorectomia + RT + HT	34	10,6	53	23,6	6	10,2	93	15,4
Mastectomia + RT + QT + HT	45	14,1	12	5,3	10	16,9	67	11,1
Mastectomia + QT + HT	32	10,0	16	7,1	5	8,5	53	8,8
Tumorectomia + RT + QT	22	6,9	16	7,1	6	10,2	44	7,3
Tumorectomia + RT	21	6,6	17	7,6	1	1,7	39	6,5
Mastectomia + HT	22	6,9	10	4,4	1	1,7	33	5,5
Mastectomia	13	4,1	11	4,9	4	6,8	28	4,6
Mastectomia + QT	15	4,7	5	2,2	6	10,2	26	4,3
Mastectomia + RT + QT	13	4,1	7	3,1	5	8,5	25	4,1
Tumorectomia + HT	2	,6	9	4,0	0		11	1,8
RT + QT	5	1,6	4	1,8	2	3,4	11	1,8
Tumorectomia + QT + HT	4	1,3	2	,9	1	1,7	7	1,2
QT + HT	4	1,3			2	3,4	6	1,0
Mastectomia + RT + HT	5	1,6			1	1,7	6	1,0
Altres	5	1,5					5	0,8
QT	3	,9			1	1,7	4	,7
Tumorectomia	2	,6		,4			3	,5
Mastectomia + RT	3	,9					3	,5
RT + QT + HT	3	,9					3	,5
No identificable	3	,9					3	,5
TOTAL	321	100	225	100	59	100	605	100

RT: Radioteràpia; QT: Quimioteràpia; HT: Hormonoteràpia

3.1. Tipus de tractament quirúrgic en funció dels factors pronòstic i dels tractaments adjuvants

Com ja s'ha comentat anteriorment, el tipus de tractament quirúrgic més freqüent va ser la tumorectomia (55%), i la seva freqüència va resultar associada a l'origen diagnòstic.

En relació al factors pronòstic (veure taula 13 més endavant), el tipus de tractament quirúrgic va resultar associat i de forma estadísticament significativa amb l'edat, la mida tumoral, el nombre de ganglis afectats, l'estadi i el tipus histològic, mentre que no es va associar al grau histològic.

Així, la tumorectomia va ser més freqüent (63,3%) en el grup de 55-59 anys mentre que la mastectomia va ser més freqüent entre els grups d'edat extrems

(50-54 anys i 65-69 anys) i un 11,2% de les dones de 60-64 anys no van ser sotmeses a tractament quirúrgic, fet menys freqüent en els altres grups d'edat.

De la mateixa manera, es va observar una associació entre la mida tumoral (T) i el tipus de cirurgia. Un 37,5% dels tumors *in situ* es van tractar amb mastectomia, percentatge superior a l'observat per als tumor T1 (23,5%). En els tumors T2 a T4, el tractament més freqüent va ser la mastectomia: 61,4% als T2, 80% als T3 i 66,2% als T4. En aquests últims, més d'una quarta part dels tumors no es varen tractar quirúrgicament.

Taula 13. Tipus de tractament quirúrgic en funció dels factors pronòstic i dels tractaments adjuvants.

Factors i tractaments		Tipus de tractament quirúrgic*					
		Tumorectomia (n=333)		No cirurgia (n=30)		Mastectomia (n=241)	
		n	% fila	n	% fila	n	% fila
Origen ¹	Interval	22	37,3	5	8,5	32	54,2
	Assistencial	151	47,2	21	6,6	148	46,3
	Cribratge	160	71,1	4	1,8	61	27,1
Edat ¹	50-54	83	53,2	3	1,9	70	44,9
	55-59	93	63,3	2	1,4	52	35,4
	60-64	82	53,9	17	11,2	53	34,9
	65-69	75	50,3	8	5,4	66	44,3
T ¹	T/s	45	62,5	0		27	37,5
	T1	230	76,2	1	0,3	71	23,5
	T2	47	37,0	2	1,6	78	61,4
	T3	3	20,0	0		12	80,0
	T4	5	6,5	21	27,3	51	66,2
	Tx	3	27,3	6	54,5	2	18,2
Ganglis ¹	0	251	66,9	4	1,1	120	32,0
	1-3	57	47,5	1	,8	62	51,7
	>3	21	25,3	10	12,0	52	62,7
	Desconegut	4	15,4	15	57,7	7	26,9
Estadi ¹	0	45	62,5	0		27	37,5
	I	171	77,7	1	0,5	48	21,8
	Ila	81	59,6	0		55	40,4
	IIb	21	32,8	0		43	67,2
	IIIa	1	6,7	1	6,7	13	86,7
	IIIb	7	11,7	7	11,7	46	76,7
	IV	0		20	74,1	7	25,9
	X	7	70,0	1	10,0	2	20,0
Grau histològic ²	Bo	62	62,0	3	3,0	35	35,0
	Moderat	87	55,8	0		69	44,2
	Pobre	153	58,4	5	1,9	104	39,7
	Desconegut	31	36,0	22	25,6	33	38,4
Histologia ³	<i>in situ</i>	45	62,5	0		27	37,5
	Ductal infiltrant	269	56,6	23	4,9	182	38,5
	Lobel·lar infiltrant	15	34,1	1	2,3	28	63,6
	Desconegut	4	28,6	6	42,9	4	28,6
QT prèvia ⁴	Sí	5	12,2	1	2,4	35	85,4
Radioteràpia ¹	No	21	12,3	12	7,0	138	80,7
	Sí	309	72,9	16	3,8	99	23,3
	Rebuig	2	66,7	0		1	33,3
	Desconegut	1	16,7	2	33,3	3	50,0
Hormonoteràpia ⁵	No	86	48,0	16	8,9	77	43,0
	Sí	245	58,8	13	3,1	159	38,1
	Rebuig	1	100	0		0	
	Desconegut	1	14,3	1	14,3	5	71,4
Quimioteràpia ¹	No	145	66,8	5	2,3	67	30,9
	Sí	184	48,7	24	6,3	170	45,0
	Rebuig	3	75,0	0		1	25,0
	Desconegut	1	20,0	1	20,0	3	60,0

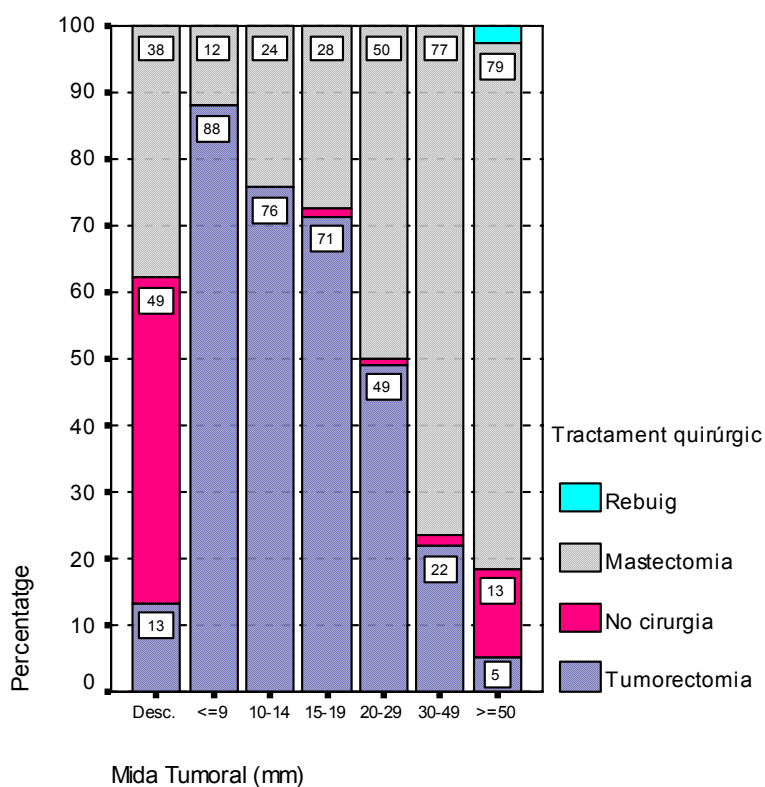
* S'ha exclòs de l'anàlisi 1 cas de rebuig de cirurgia i la categoria 'desconegut'.

¹ Test exacte de Fisher; p=0,000; ² Test exacte de Fisher; p=0,175; ³ Test exacte de Fisher; p=0,004;

⁴ Només si ha hagut quimioteràpia prèvia a la indicació de cirurgia (N=41); ⁵ Test exacte de Fisher; p=0,005

També, a la figura 9 es pot observar que el percentatge de mastectomies va ser considerablement superior en els tumors invasius \geq a 20 mm, i que en tumors menors de 10 mm el percentatge de tumorectomies va ser del 88%. D'altra banda, dels 45 tumors invasius de mida desconeguda (el 71% en estadis IIIb ò IV) solament 6 (13%) es van tractar amb tumorectomia.

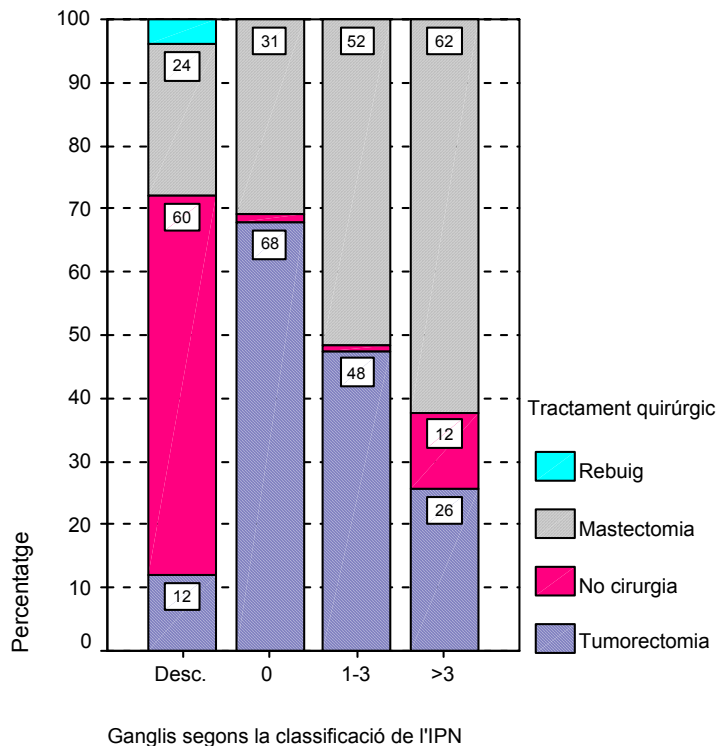
Figura 9. Tractament quirúrgic dels tumors invasius en relació a la mida tumoral.



Test de χ^2 ; p=0,000

A la mateixa taula 13 i a la figura 10, es pot observar que el tipus de tractament quirúrgic es va associar també al nombre de ganglis dels tumors invasius. Així solament el 25,3% de tots el tumors i el 26% dels tumors invasius amb més de 3 ganglis afectats (que inclou també les neoplàsies amb estadi ganglionar N2 o N3), es van tractar amb tumorectomia.

Figura 10. Tractament quirúrgic dels tumors invasius en funció del nombre de ganglis afectats.



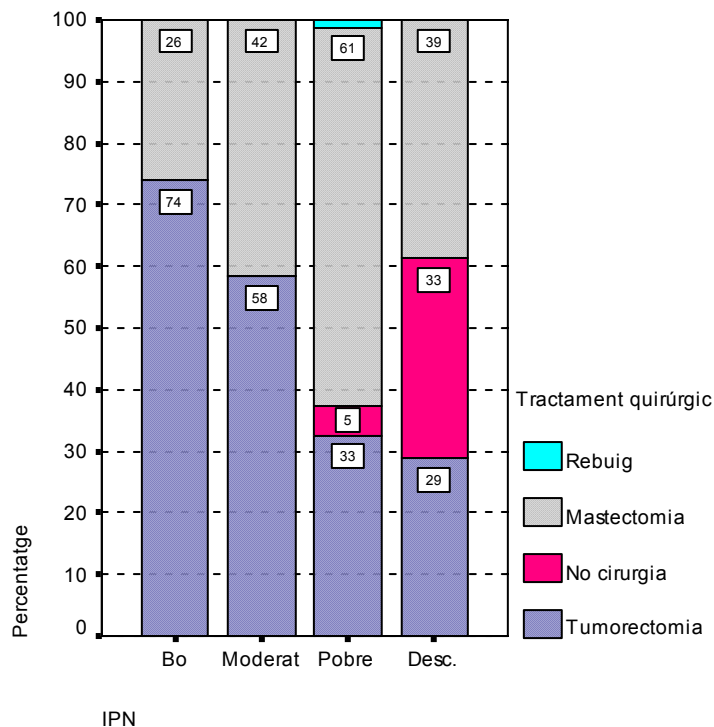
Test exacte de Fisher ; $p=0,000$
 IPN: Índex Pronòstic de Nottingham

En concordança amb les anteriors observacions, mentre que un 77,7% dels tumors en estadi I es van tractar amb tumorectomia, el percentatge de mastectomies s'incrementà considerablement i de forma gradual en estadis superiors. En canvi, entre els tumors en estadi IIIb el percentatge de mastectomies va ser menor que en els tumors en estadi IIIa degut a que entre els primers un 12% no varen rebre tractament quirúrgic.

El 62,5% dels tumors *in situ* es van tractar amb tumorectomia. Entre les neoplàsies lobel·lars infiltrants, la mastectomia va ser el tractament quirúrgic predominant (63,6%).

Es va observar una associació clara i estadísticament significativa de l'Índex Pronòstic de Nottingham dels tumors invasius amb el tipus de tractament quirúrgic, tal i com es pot observar a la figura 11. Així, el percentatge de tumorectomies en el grup de tumors amb IPN de pronòstic pobre (>5,4) va ser del 33%, i del 74% en el grup de millor pronòstic.

Figura 11. Tractament quirúrgic dels tumors invasius en funció de l'Índex Pronòstic de Nottingham (IPN).



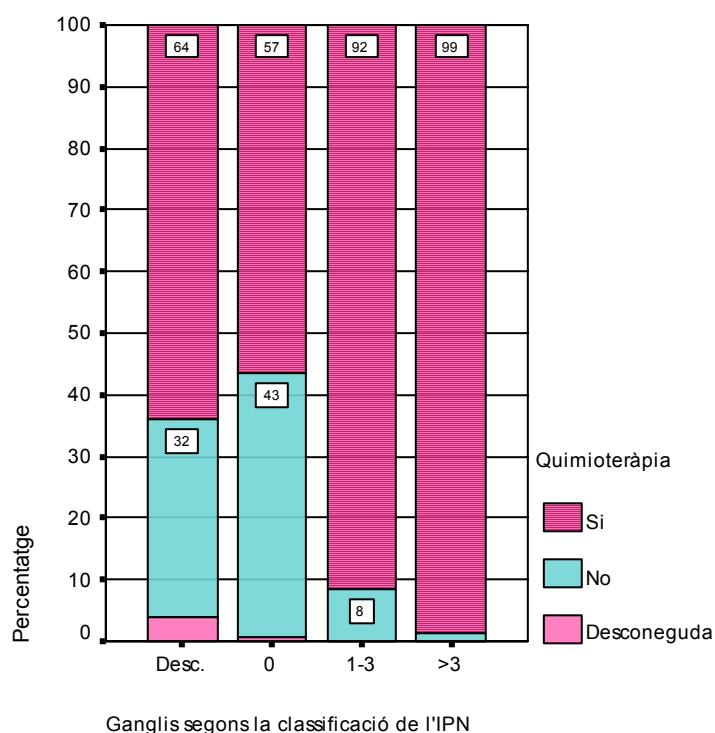
Test exacte de Fisher; $p=0,000$.

Finalment, a la mateixa taula 13 es pot observar que tots els tractaments adjuvants van estar associats significativament al tipus de tractament quirúrgic.

3.2. Tipus de tractament quimioteràpic en funció del nombre de ganglis afectats

Tal i com es pot veure a la següent figura, es va observar associació entre l'afecció ganglionar dels tumors invasius i l'existència de tractament quimioteràpic, de manera que aquest últim va ser molt més freqüent als tumors amb invasió ganglionar.

Figura 12. Tractament quimioteràpic dels tumors invasius en funció de la invasió ganglionar.



Test de χ^2 ; $p=0,000$
 IPN: Índex Pronòstic de Nottingham

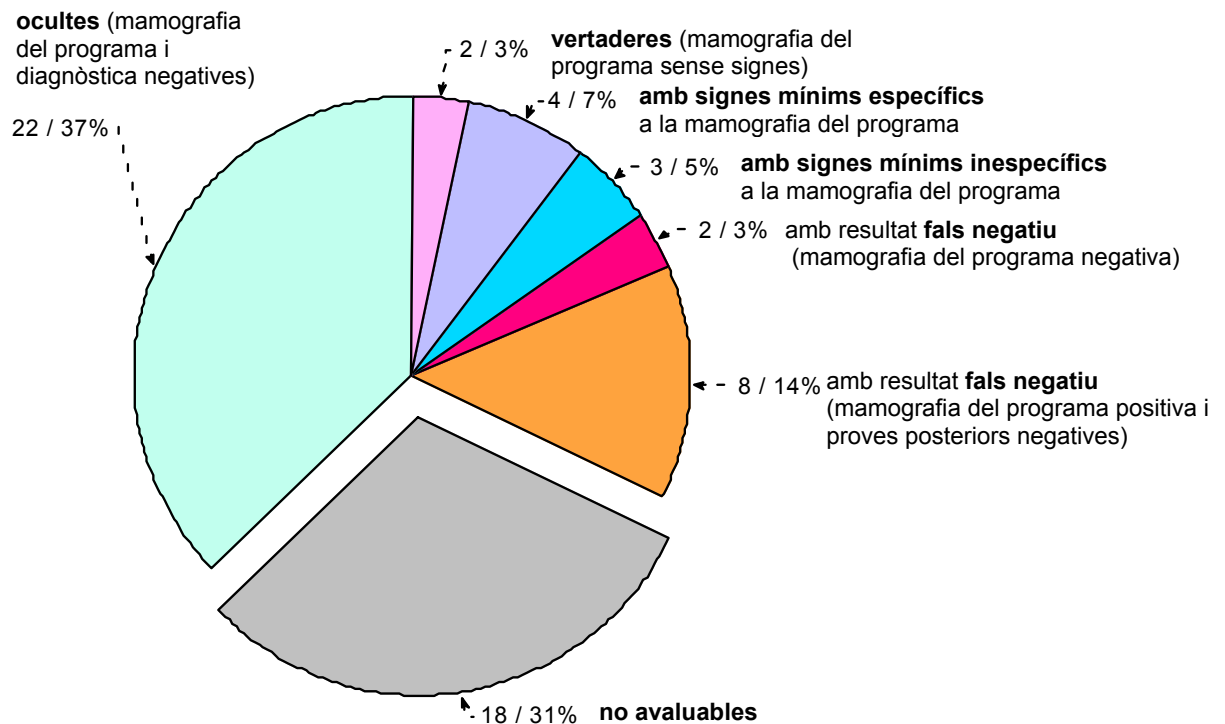
Una vegada desenvolupats els dos primers objectius del projecte, a continuació es mostren els resultats relacionats amb l'objectiu número 3, corresponent a l'avaluació de les neoplàsies d'interval del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola.

4. Les neoplàsies d'interval del Programa de detecció precoç del càncer de mama

Durant el període avaluat es van identificar 59 neoplàsies d'interval (que constitueixen un 20% del conjunt dels tumors del Programa i els tumors d'interval), és a dir, diagnosticats entre qualsevol dels controls recomanats pel Programa.

A la següent figura es mostra la classificació de les neoplàsies d'interval a partir d'haver avaluat posteriorment tant l'última mamografia del Programa com la del diagnòstic. Com es pot observar, 18 neoplàsies no van ser avaluades per no disposar de l'última mamografia dintre del Programa o de la mamografia realitzada en el procés diagnòstic posterior. De les 41 neoplàsies que es van poder valorar, 31 (75,6%) es van classificar d'interval pròpiament dita (oculta + vertadera + amb signes mínims) i 10 (24,4%) amb resultat fals negatiu.

Figura 13. Classificació de les neoplàsies d'interval.



A la següent taula es mostren els factors pronòstic d'acord a les tres categories següents: neoplàsia d'interval pròpiament dita (oculta, vertadera o amb signes mínims), resultat fals negatiu i no classificable. Les neoplàsies d'interval pròpiament dites es van diagnosticar amb més afecció ganglionar, més metàstasi, i van tenir més positivitats als receptors hormonals progestàgens, i, per altra banda, el tipus histològic *in situ* o el lobel·lar infiltrant van ser més freqüents entre els falsos negatius. En tot cas, però, les diferències no van assolir significació estadística.

Taula 14. Factors pronòstic de les neoplàsies d'interval en funció de la seva classificació. ^{1 2}

Factor		Neoplàsies d' interval					
		Interval (n=31)		Fals negatiu (n=10)		No classific. (n=18)	
		n	%	n	%	n	%
Edat	50-54	5	16,1	2	20	7	38,9
	55-59	10	32,3	1	10	4	22,2
	60-64	12	38,7	3	30	3	16,7
	65-69	4	12,9	4	40	4	22,2
T	Tis	1	3,2	1	10	1	5,6
	T1	11	35,5	3	30	6	33,3
	T2	10	32,3	2	20	6	33,3
	T3	0		0		0	
	T4	9	29	3	30	5	27,8
	Tx	0		1	10	0	
Mida Tumoral	<= 9	2	6,5	1	10	1	5,6
	10-14	3	9,7	1	10	2	11,1
	15-19	5	16,1	1	10	4	22,2
	20-29	7	22,6	1	10	5	27,8
	30-49	7	22,6	4	40	2	11,1
	>= 50	2	6,5	1	10	3	16,7
	Desconeguda	5	16,1	1	10	1	5,6
Ganglis	0	17	54,8	6	60	12	66,7
	1-3	5	16,1	2	20	4	22,2
	>3	8	25,8	1	10	2	11,1
	Desconegut	1	3,2	1	10	0	
Metàstasi	No	26	83,9	9	90	18	100
	Sí	5	16,1	1	10	0	
Estadi	0	1	3,2	1	10	1	5,6
	I	10	32,3	2	20	6	33,3
	Ila	6	19,4	2	20	4	22,2
	IIb	4	12,9	1	10	2	11,1
	IIIa	0		0		0	
	IIIb	5	16,1	3	30	5	27,8
	IV	5	16,1	1	10	0	
X	0		0		0		
Grau histològic	Bo	1	3,2	2	20	0	
	Moderat	6	19,4	0		5	27,8
	Pobre	17	54,8	5	50	9	50
	Desconegut	7	22,6	3	30	4	22,2
RHE	Negatiu	10	32,3	3	30	4	22,2
	Positiu	15	48,4	5	50	11	61,1
	Desconegut	6	19,4	2	20	3	16,7
RHP	Negatiu	11	35,5	6	60	8	44,4
	Positiu	14	45,2	2	20	7	38,9
	Desconegut	6	19,4	2	20	3	16,7
Histologia	<i>in situ</i>	1	3,2	1	10	1	5,6
	Ductal infiltrant	28	90,3	6	60	12	66,7
	Lobel·lar infiltrant	2	6,5	2	20	4	22,2
	Desconegut	0		1	10	1	5,6

¹ Test exacte de Fisher no significatiu comparant les tres categories i comparant interval vs fals negatiu; ² Test exacte de Fisher no significatiu en comparar les no classificables (18) amb la resta (41). RHE: Receptor hormonal estrogènic; RHP: Receptor hormonal progestagen.

A partir d'aquí, els resultats mostrats fan referència a les neoplàsies detectades pel Programa de detecció precoç, fent primer especial èmfasi en la comparació dels factors pronòstic i del tractament segons es tracti d'un tumor detectat en cribratge inicial o en cribratge successiu i, més endavant, s'avalua la relació de l'edat amb aquells mateixos factors pronòstic.

5. Factors pronòstic de les neoplàsies del Programa de detecció precoç segons el tipus de cribratge (inicial o successiu)

En el període d'estudi es van diagnosticar 225 neoplàsies entre 218 dones (3,1% bilaterals). D'aquestes neoplàsies, un 18,8% eren lesions *in situ*. Entre les 183 neoplàsies de tipus invasiu, un 76% (137 neoplàsies) van ser ≤ 2 cm i un 24,3% menors d'1 cm. Pràcticament tres quartes parts de tots els tumors i un 69% dels invasius no havien envaït estructures ganglionars. Un 1,3% (3 neoplàsies) havien generat metàstasi a distància identificada en el moment del diagnòstic. Quasi bé la meitat de les neoplàsies tenien un grau histològic pobre i un 55% un grau nuclear III. Un 82,5% tenien algun dels receptors hormonals positius.

A les figures 14 i 15 es pot observar l'evolució temporal dels estadis dels tumors diagnosticats durant el període avaluat. Hi va haver un increment progressiu de la proporció relativa de tumors en estadi 0 i I fins l'any 2000, mentre que a partir d'aleshores aquest percentatge semblà disminuir.

Figura 14. Distribució anual dels diferents estadis de les neoplàsies diagnosticades a través del Programa.

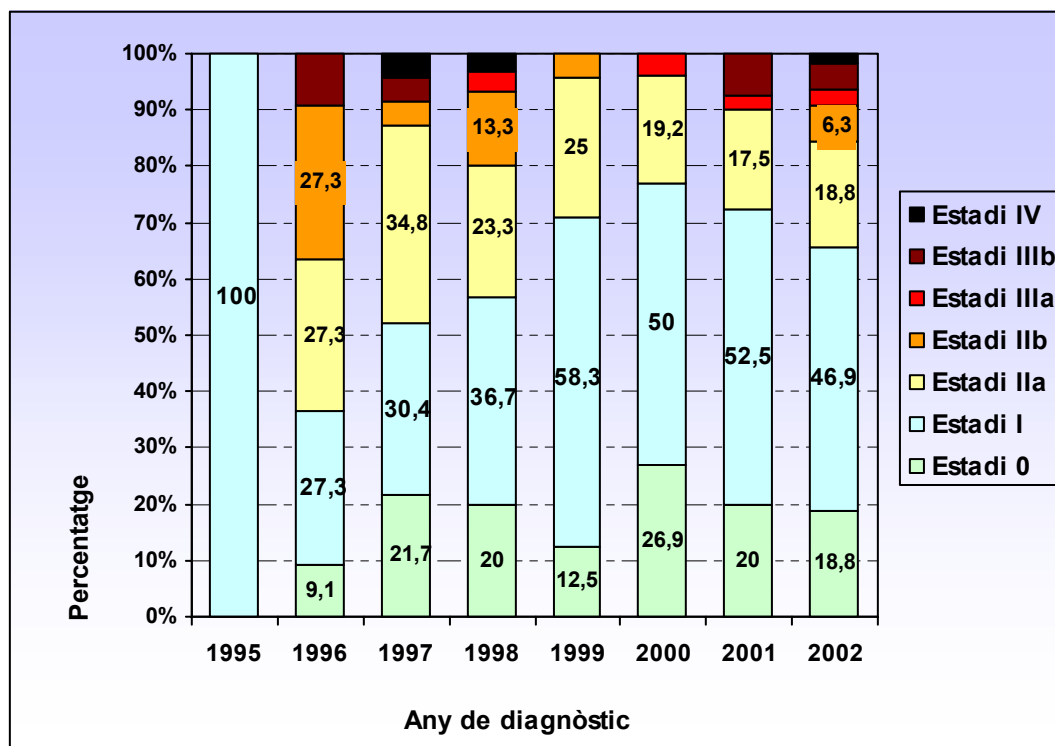
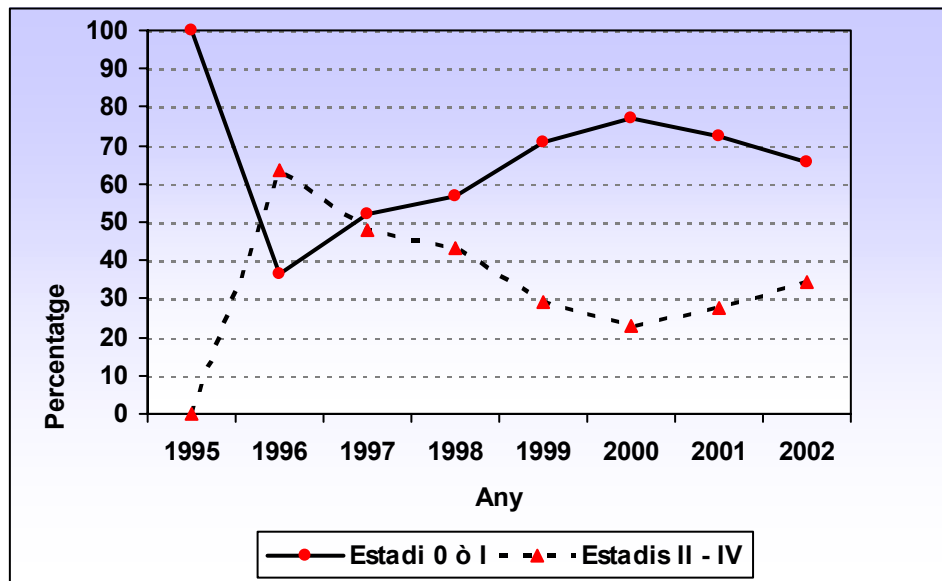


Figura 15. Evolució anual dels estadis de les neoplàsies detectades pel Programa.



A l'anàlisi dels factors pronòstic segons el tipus de cribratge (inicial o successiu) a partir del qual es va identificar el tumor (veure taula 15), es pot observar que els tumors diagnosticats en un cribratge successiu van ser més petits, van tenir menys afecció ganglionar, menys invasió vascular en cas d'afecció ganglionar, una lleugera major positivitat dels receptors hormonals, i un major grau nuclear (III) que aquells diagnosticats en un cribratge inicial. En tot cas, però, les diferències no van assolir significació estadística.

Dels 90 tumors diagnosticats en cribratge inicial, 7 (7,8%) es van diagnosticar amb presència de símptomes o signes abans de la mamografia.

Taula 15. Descripció dels factors pronòstic en relació al tipus de cribratge (inicial o successiu).

Factor		Tipus de cribratge					
		Successiu (n=135)		Inicial (n=90)		Total (n=225)	
		n	% col.	n	% col.	N	% col.
Edat ¹	50-54	26	19,3	29	32,2	55	24,4
	55-59	40	29,6	27	30,0	67	29,8
	60-64	40	29,6	28	31,1	68	30,2
	65-69	29	21,5	6	6,7	35	15,6
		135	100	90	100	225	100
T	T/s	26	19,4	16	18,0	42	18,8
	T1	89	66,4	48	53,9	137	61,4
	T2	15	11,2	15	16,9	30	13,5
	T3	1	,7	3	3,4	4	1,8
	T4	3	2,2	7	7,9	10	4,5
		134	100	89	100	223	100
Mida tumoral ²	<=9	28	25,9	15	21,7	43	24,3
	10-14	27	25,0	21	30,4	48	21,7
	15-19	25	23,1	8	11,6	33	18,6
	20-29	18	16,7	15	21,7	33	18,6
	30-49	7	6,5	5	7,2	12	6,8
	>=50	3	2,8	5	7,2	8	4,5
		108	100	69	100	177	100
N	N0	106	78,5	56	65,9	162	73,6
	N1	27	20,0	26	30,6	53	24,1
	N2	1	,7	2	2,4	3	1,4
	N3	1	,7	1	1,2	2	,9
		135	100	85	100	220	100
Ganglis	0	107	79,3	57	67,1	164	74,5
	1-3	20	14,8	17	20,0	37	16,8
	>3	8	5,9	11	12,9	19	8,6
		135	100	85	100	220	100
Metàstasi	No	134	99,3	88	97,8	222	98,7
	Sí	1	,7	2	2,2	3	1,3
		135	100	90	100	225	100
Estadi	0	26	19,3	16	18,6	42	19,0
	I	69	51,1	33	38,4	102	46,2
	Ila	29	21,5	19	22,1	48	21,7
	Ilb	6	4,4	7	8,1	13	5,9
	IIla	1	,7	4	4,7	5	2,3
	IIIb	3	2,2	5	5,8	8	3,6
	IV	1	,7	2	2,3	3	1,4
		135	100	86	100	221	100
Grau histològic	Bo	21	16,7	23	27,4	44	21,0
	Moderat	41	32,5	24	28,6	65	31,0
	Pobre	64	50,8	37	44,0	101	48,1
		126	100	84	100	210	100
Invasió vascular ³	No	21	80,8	15	55,6	36	67,9
	Sí	5	19,2	12	44,4	17	32,1
		26	100	27	100	53	100
Grau nuclear	I	11	10,8	11	15,7	22	12,8
	II	29	28,4	27	38,6	56	32,6
	III	62	60,8	32	45,7	94	54,7
		102	100	70	100	172	100

Factor		Tipus de cribratge					
		Successiu (n=135)		Inicial (n=90)		Total (n=225)	
		n	% col.	n	% col.	N	% col.
RHE	Negatiu	24	19,8	19	24,1	43	21,5
	Positiu	97	80,2	60	75,9	157	78,5
		121	100	79	100	200	100
RHP	Negatiu	38	31,4	31	39,2	69	34,5
	Positiu	83	68,6	48	60,8	131	65,5
		121	100	79	100	200	100
RH	No	19	15,7	16	20,3	35	17,5
	Sí	102	84,3	63	79,7	165	82,5
		121	100	79	100	200	100
IPN ²	Bo	38	35,5	30	44,8	68	39,1
	Moderat	60	56,1	27	40,3	87	50,0
	Pobre	9	8,4	10	14,9	19	10,9
		107	100	67	100	174	100
Histologia	<i>In situ</i>	26	19,3	16	18,0	42	18,8
	Ductal infiltrant	106	78,5	69	77,5	175	78,1
	Lobel·lar infiltrant	3	2,2	4	4,5	7	3,1
		135	100	89	100	224	100

¹ Test de χ^2 ; p=0,010

² Només tumors invasius

³ Només si ganglis afectats (n=56). Test exacte de Fisher; p= 0,077

6. El tractament de les neoplàsies del Programa de detecció precoç

Un 71,1% (160) de les neoplàsies diagnosticades es van tractar amb tumorectomia, el 76 % (170) amb radioteràpia, un 53,8% (121) amb quimioteràpia (121) i un 72,4% (163) amb hormonoteràpia.

Taula 16. Tractament quirúrgic de les neoplàsies del Programa en relació als altres tractaments.

Tractament		Tipus de tractament quirúrgic						Total (N=225)
		No cirurgia (n=4)		Tumorectomia (n=160)		Mastectomia (n=61)		
		n	% fila	n	% fila	n	% fila	
Radioteràpia	No	0		12	22,2	42	77,8	54
	Sí	4	2,4	147	86,5	19	11,2	170
	Rebuig	0		1	100	0		1
Quimioteràpia	No	0		80	79,2	21	20,8	101
	Sí	4	3,3	77	63,6	40	33,1	121
	Rebuig	0		3	100	0		3
Hormonoteràpia	No	4	6,7	34	56,7	22	36,7	60
	Sí	0		125	76,7	38	23,3	163
	Rebuig	0		1	100	0		1
	Desconegut	0		0		1	100	1
TOTAL		4	1,8	160	71,1	61	27,1	225

6.1. El tractament de les neoplàsies del Programa en funció del tipus de cribratge (inicial o successiu)

El tractament quirúrgic més freqüent de les neoplàsies diagnosticades en cribratge successiu va ser la tumorectomia (80%), i aquest resultat va ser significativament superior respecte al grup de cribratge inicial (57,8%). Pel que fa als altres tractaments adjuvants no es van observar diferències estadísticament significatives i els percentatges van ser similars (veure taula 17).

Taula 17. Descripció del tractament aplicat a les neoplàsies del Programa, en relació al tipus de cribratge.

Tractament		Tipus de cribratge					
		Successiu (n=135)		Inicial (n=90)		Total (N=225)	
		n	%	n	%	N	%
Cirurgia ¹	No	2	1,5	2	2,2	4	1,8
	Tumorectomia	108	80,0	52	57,8	160	71,1
	Mastectomia	25	18,5	36	40,0	61	27,1
Radioteràpia	No	30	22,2	24	26,7	54	24,0
	Sí	105	77,8	65	72,2	170	75,6
	Rebuig	0		1	1,1	1	,4
Quimioteràpia	No	60	44,4	41	45,6	101	44,9
	Sí	74	54,8	47	52,2	121	53,8
	Rebuig	1	,7	2	2,2	3	1,3
Hormonoteràpia	No	31	23,0	29	32,2	60	26,7
	Sí	104	77,0	59	65,6	163	72,4
	Rebuig	0		1	1,1	1	,4
	Desconegut	0		1	1,1	1	,4

¹ Test exacte de Fisher; p=0,001

6.2. Tipus de tractament quirúrgic en relació als diferents factors pronòstic i als tractaments adjuvants

La tumorectomia va ser lleugerament més freqüent en les dones del grup d'edat superior (veure taula 18). El tipus de tractament quirúrgic va estar associat estadísticament amb la mida tumoral, l'afecció ganglionar i l'existència de metàstasi i, en conseqüència, amb l'estadi. Així, gairebé tres quartes parts dels T1s es van tractar amb tumorectomia. El tractament quirúrgic conservador o tumorectomia va ser el tractament d'elecció en el 84% dels tumors T1, mentre que per a la resta de categories de la T el més freqüent va ser la mastectomia. Pràcticament un 80% dels tumors sense afecció ganglionar es van tractar amb tumorectomia, un 43,2% dels tumors amb afecció d'1-3 ganglis es van tractar amb mastectomia, mentre que un 52,6% dels tumors amb afecció de més de 3 ganglis varen ser sotmesos a mastectomia. Un 42,9% dels tumors del tipus lobel·lar infiltrant van ser sotmesos a mastectomia, mentre que aquest percentatge va ser pròxim al 26% a la resta de neoplàsies.

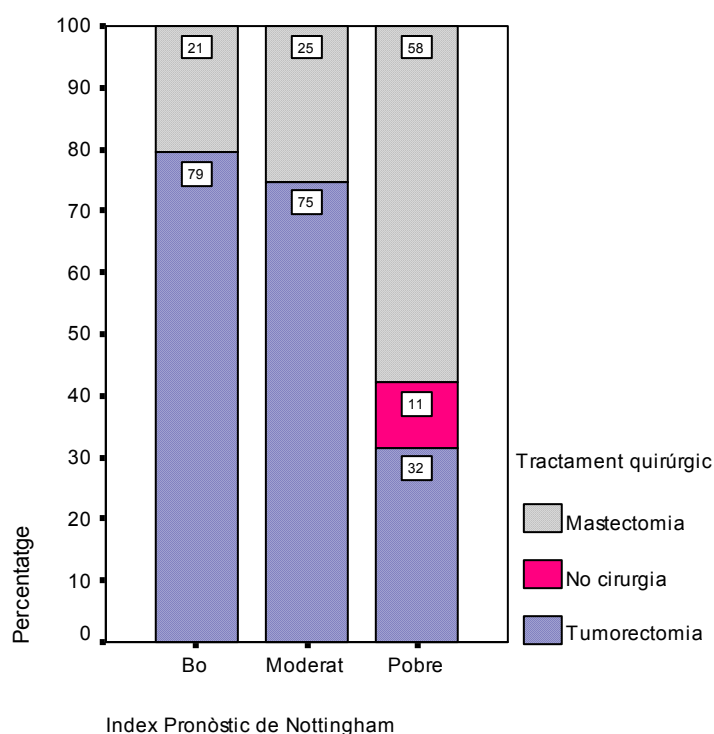
Taula 18. Tipus de tractament quirúrgic de les neoplàsies del Programa en relació als factors pronòstic.

Factor		Tipus de tractament quirúrgic						N
		No cirurgia (n=4)		Tumorectomia (n=160)		Mastectomia (n=61)		
		n	% fila	n	% fila	n	% fila	
Edat	50-54	0		40	72,7	15	27,3	55
	55-59	0		50	74,6	17	25,4	67
	60-64	4	5,9	42	61,8	22	32,4	68
	65-69	0		28	80,0	7	20,0	35
		4	1,8	160	71,1	61	27,1	225
T¹	Tis	0		31	73,8	11	26,2	42
	T1	0		115	83,9	22	16,1	137
	T2	0		14	46,7	16	53,3	30
	T3	0		0		4	100	4
	T4	3	30,0	0		7	70,0	10
		3	1,3	160	71,7	60	26,9	223
Mida Tumoral¹	<= 9	0		55	91,7	5	8,3	60
	10-14	0		42	80,8	10	19,2	52
	15-19	0		33	86,8	5	13,2	38
	20-29	0		19	48,7	20	51,3	39
	30-49	0		8	53,3	7	46,7	15
	>=50	1	12,5	0		7	87,5	8
		4	1,8	157	71,1	54	27,1	212
N¹	N0	0		129	79,6	33	20,4	162
	N1	1	1,9	26	49,1	26	49,1	53
	N2	1	33,3	0		2	66,7	3
	N3	0		2	100	0		2
		2	,9	157	71,4	61	27,7	220
Ganglis¹	0	0		129	78,7	35	21,3	164
	1-3	0		21	56,8	16	43,2	37
	>3	2	10,5	7	36,8	10	52,6	19
			2	,9	157	71,4	61	27,7
Metàstasi¹	No	1	,5	160	72,1	61	27,5	222
	Sí	3	100	0		0		3
		4	1,8	160	71,1	61	27,1	225
Estadi¹	0	0		31	73,8	11	26,2	42
	I	0		88	86,3	14	13,7	102
	Ila	0		33	68,8	15	31,3	48
	IIb	0		3	23,1	10	76,9	13
	IIIa	1	20,0	0		4	80,0	5
	IIIb	0		2	25,0	6	75,0	8
	IV	3	100	0		0		3
			4	1,8	157	71,0	60	27,1
Histologia	<i>in situ</i>	0		31	73,8	11	26,2	42
	Ductal infiltrant	3	1,7	126	72,0	46	26,3	175
	Lobel·lar infiltrant	1	14,3	3	42,9	3	42,9	7
			4	1,8	160	71,4	60	26,8
Grau histològic	Bo	0		32	72,7	12	27,3	44
	Moderat	0		47	72,3	18	27,7	65
	Pobre	2	2,0	73	72,3	26	25,7	101
			2	1,0	152	72,4	56	26,7

¹ Test exacte de Fisher; p=0,000

Tal i com es pot observar també a la figura 16, el tipus de tractament quirúrgic es va associar a l' IPN dels tumors invasius, i de forma estadísticament significativa. Així, el percentatge de mastectomia o no cirurgia entre el grup de pitjor pronòstic va ser del 69%, mentre que en el grup de millor pronòstic i el de pronòstic moderat aquest percentatge va ser del 21% i 25% respectivament.

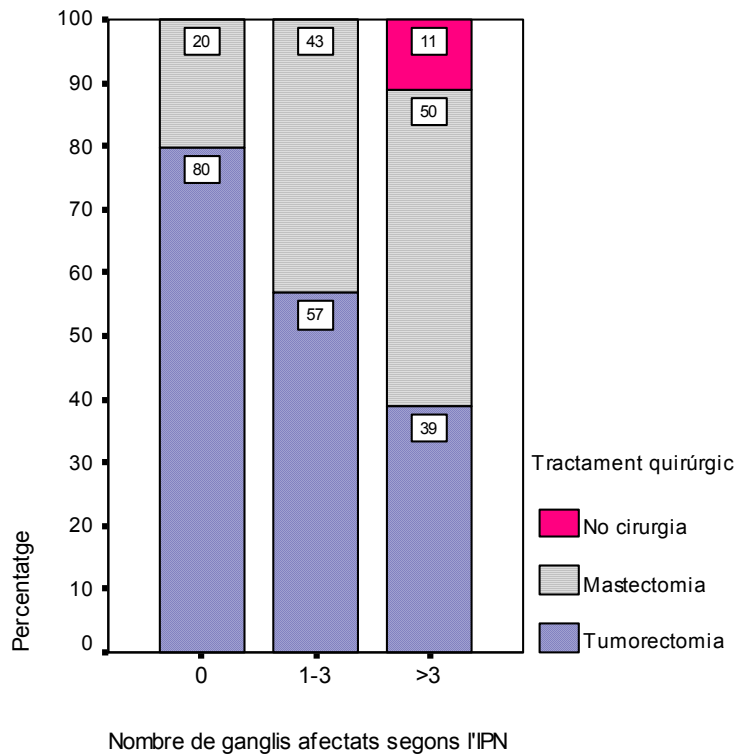
Figura 16. Tractament quirúrgic segons l' Índex Pronòstic de Nottingham de les neoplàsies de tipus invasiu del Programa.



Test exacte de Fisher; $p = 0,000$

S'observà també una associació estadísticament significativa amb el nombre de ganglis afectats dels tumors invasius, de manera que un 39% dels tumors amb més de 3 ganglis afectats es van tractar amb tumorectomia mentre un 80% dels tumors que no havien envaït estructures ganglionars es van poder beneficiar d'aquest tractament.

Figura 17. Tipus de tractament quirúrgic segons el nombre de ganglis afectats (d'acord a la classificació de l' IPN) dels tumors invasius del Programa.



Test exacte de Fisher; $p=0,000$
 IPN: Índex Pronòstic de Nottingham

A la taula 19 es descriuen les estratègies terapèutiques dels tumors invasius del Programa, en funció de la mida tumoral. L'estratègia terapèutica més freqüent (33%) va ser la tumorectomia amb tots els altres tractaments adjuvants. Tal i com es pot observar, entre els tumors més petits (≤ 9 mm) el tractament més freqüent va ser la tumorectomia amb radioteràpia i hormonoteràpia. Per a mides tumorals superiors, les estratègies utilitzades van ser diverses.

Taula 19. Estratègia terapèutica en funció de la mida tumoral (en mm) dels tumors invasius detectats pel Programa, ordenades per freqüència total.

Tipus de tractament	Mida Tumoral (mm)														Total	
	<=9		10-14		15-19		20-29		30-49		>=50		Desc.			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Tumorectomia + RT + QT+ HT	10	23,3	20	41,7	20	60,6	10	30,3	1	8,3	0		0		61	33,3
Tumorectomia + RT+ HT	18	41,9	13	27,1	4	12,1	1	3,0	2	16,7	0		0		38	20,8
Tumorectomia + RT + QT	3	7,0	4	8,3	2	6,1	3	9,1	4	33,3	0		0		16	8,7
Mastectomia + QT + HT	0		4	8,3	0		8	24,2	3	25,0	1	12,5	0		16	8,7
Mastectomia + RT + QT + HT	0		0		2	6,1	4	12,1	0		3	37,5	2	33,3	11	6,0
Mastectomia + HT	1	2,3	5	10,4	1	3,0	2	6,1	0		0		0		9	4,9
Mastectomia + RT + QT	0		0		1	3,0	1	3,0	2	16,7	3	37,5	0		7	3,8
Tumorectomia + RT	4	9,3	1	2,1	1	3,0	0		0		0		0		6	3,3
Tumorectomia + HT	5	11,6	0		0		1	3,0	0		0		0		6	3,3
Mastectomia + QT	0		1	2,1	0		3	9,1	0		0		1	16,7	5	2,7
RT + QT	0		0		0		0		0		1	12,5	3	50,0	4	2,2
Mastectomia	2	4,7	0		0		0		0		0		0		2	1,1
Tumorectomia + QT + HT	0		0		2	6,1	0		0		0		0		2	1,1
	43	100	48	100	33	100	33	100	12	100	8	100	6	100	183	100

Finalment, es descriuen els resultats de l'avaluació de l'edat en relació als factors pronòstic de les neoplàsies diagnosticades pel Programa de detecció precoç durant el període avaluat, aspectes que fan referència al cinquè i últim objectiu d'aquest treball.

7. Avaluació de l'edat en relació als factors pronòstic de les neoplàsies diagnosticades pel Programa

A l'annex G es pot observar la distribució percentual dels factors pronòstic de les neoplàsies diagnosticades pel Programa en funció del grup d'edat en el moment del diagnòstic. D'aquests resultats, destaca la major proporció de tumors T2 -T4 i de tumors amb afecció ganglionar en el grup d'edat més jove (50-54 anys). Així mateix, en els dos grups d'edat més jove (50-54 i 55-59) destaca un major percentatge de grau histològic pobre, percentatge que va disminuint a mesura que augmenta l'edat, essent un 50% inferior per al grup d'edat superior (65-69 anys), i aquesta associació va ser estadísticament significativa. Contràriament, la presència de metàstasi a distància en el moment del diagnòstic només es va identificar en el grup d'edat de 60-64 anys. Per a la resta de factors no s'observen diferències rellevants.

L' IPN dels tumors invasius va presentar una associació estadísticament significativa amb l'edat, tal i com s'observa al mateix annex. El percentatge de neoplàsies amb un IPN $<3,4$ (pronòstic bo segons aquest índex) va ser quasi bé el doble a les neoplàsies diagnosticades en dones ≥ 60 anys que a les de 50-59 anys. Així mateix, el percentatge de neoplàsies amb un IPN $>5,4$ (pitjor pronòstic) va ser del 19% en el grup d'edat de 50-54, anys mentre que aquest percentatge va ser d'un 11% en el grup de 55-59 anys, de poc més del 10% al grup de 60-64 i no es va diagnosticar cap tumor amb IPN $>5,4$ en el grup de 65-69 anys.

A la taula 20 es pot observar la relació entre el tipus de cribratge i l'IPN, estratificat en funció del grup d'edat. S'identifica un millor pronòstic a priori en cribratge inicial en el grup de 60-64 i 65-69 anys, tot i que sense assolir significació estadística.

Taula 20. Distribució percentual de l'Índex Pronòstic de Nottingham (IPN) dels tumors invasius del Programa, segons grup d'edat i tipus de cribratge.

Edat i tipus de cribratge		IPN						Total	p ¹
		Bo		Moderat		Pobre			
		n	% fila	n	% fila	n	% fila	N	
50-54	Successiu	5	25,0	12	60,0	3	15,0	20	0,770
	Inicial	6	28,6	10	47,6	5	23,8	21	
		11	26,8	22	53,7	8	19,5	41	
55-59	Successiu	9	31,0	19	65,5	1	3,4	29	0,114
	Inicial	5	29,4	8	47,1	4	23,5	17	
		14	30,4	27	58,7	5	10,9	46	
60-64	Successiu	13	37,1	17	48,6	5	14,3	35	0,139
	Inicial	15	65,2	7	30,4	1	4,3	23	
		28	48,3	24	41,4	6	10,3	58	
65-69	Successiu	11	47,8	12	52,2	0		23	0,651
	Inicial	4	66,7	2	33,3	0		6	
		15	51,7	14	48,3	0		29	

¹ Test exacte de Fisher

DISCUSSIÓ

La discussió dels resultats s'estructura en funció de les principals troballes d'acord als objectius del mateix, amb unes consideracions finals relatives a les limitacions i fortaleces de l'estudi, la rellevància dels resultats i les possibles línies de recerca que se'n poden derivar.

1. Els factors pronòstic en funció de l'origen diagnòstic

Els principals resultats d'aquest treball apunten que les neoplàsies del Programa de cribratge del càncer de mama (PCCM) han estat diagnosticades amb un menor diàmetre tumoral, amb menys afecció ganglionar, menys proporció de metàstasi a distància en el moment del diagnòstic, i amb una diferent distribució del tipus histològic. D'altra banda, tot i no haver assolit significació estadística en conjunt, també ha estat més freqüent la positivitat als receptors horminals. L'associació observada entre aquests factors i l'origen diagnòstic ha estat encara més forta en comparar algun d'aquests factors entre les neoplàsies del PCCM i les neoplàsies d'interval.

Atès que la detecció precoç del cribratge de càncer de mama condueix a diagnosticar més lesions pre-invasives, és a dir, *in situ*, i que aquest fet augmenta les diferències en els anomenats factors pronòstic, s'ha dut a terme una anàlisi independent dels tumors invasius per tal d'identificar les possibles diferències només en aquest grup. Així, l'associació observada entre la mida tumoral, els ganglis afectats, la presència de metàstasi, el tipus histològic, i la positivitat dels receptors horminals, i l'origen diagnòstic, ha estat generalment més forta en comparar les neoplàsies del PCCM i les d'interval, i en algunes comparacions no s'ha assolit significació estadística pel baix nombre de casos en aquest últim grup. Tal com s'ha pogut observar a la taula 8, la probabilitat que un tumor invasiu diagnosticat al marge del PCCM es diagnosticués amb extensió a la paret toràcica, la pell o amb caràcter inflamatori (T4), ha estat quasi 5 vegades superior en els tumors classificats assistencials i 12 vegades superior en els d'interval. De la mateixa manera, la probabilitat que un tumor diagnosticat al marge del PCCM presentés més de 3 ganglis afectats ha estat més de dues

vegades superior. La probabilitat que un tumor assistencial es diagnosticués amb metàstasi a distància va ser quasi quatre vegades superior respecte de la del Programa de cribratge i set vegades en els d'interval respecte dels del PCCM. Finalment, la probabilitat que un tumor fos del tipus lobel·lar infiltrant va ser més de quatre i tres vegades superior en els tumors d'interval i els assistencials, respectivament, en relació als del PCCM.

Aquests resultats han estat congruents amb aquells observats per altres autors, tot i que les comparacions amb d'altres treballs publicats poden ser difícils o àdhuc no apropiades degut a les diferències en la població objecte d'estudi, als períodes considerats i a la forma d'analitzar i presentar els resultats entre els diferents estudis publicats. Cowan i cols. varen analitzar 180 tumors diagnosticats consecutivament a l'hospital durant la ronda de prevalència del programa britànic de la seva àrea i varen observar que els tumors detectats precoçment tenien menys invasió ganglionar, una mida tumoral menor, i un grau i un tipus histològic més favorable, comparats amb els assistencials.⁷⁹ En una posterior publicació d'una sèrie més ampla i en la que es comparaven característiques morfològiques i immunohistoquímiques, el mateix autor va concloure que els tumors diagnosticats precoçment no diferien biològicament d'aquells que es diagnosticaven per la via assistencial (els autors els anomenaven diagnosticats clínicament), i que representaven lesions diagnosticades en un estadi precoç de la seva història natural.⁷⁷ En aquesta sèrie, un 20% i un 5% dels tumors detectats pel programa i dels assistencials, respectivament, eren lesions pre-invasives, mentre que en la nostra va ser del 19% i del 8,6%, respectivament (veure taula 7). Mentre que la sèrie de Cowan identificava un 23% de tumors invasius amb mida tumoral menor o igual a 10 mm entre el grup de cribratge i un 6% en els tumors assistencials, la nostra va identificar un 24% i al voltant d'un 11% de tumors ≤ 9 mm, respectivament, tal com s'ha mostrat a la figura 6. Així mateix, un 73,5% dels tumors invasius detectats precoçment i un 50% dels tumors assistencials no tenien afecció ganglionar, mentre que en el nostre estudi, i segons la taula 8, els percentatges van ser del 69% (123/178) i del 55% (149/274) respectivament.

L'any 1993, Crisp i cols. varen publicar els resultats de la comparació entre els tumors diagnosticats en el programa de varis districtes anglesos i els tumors diagnosticats assistencialment.⁸⁴ Entre els 131 tumors diagnosticats a través del Programa en aproximadament 2 anys, el percentatge de tumors *in situ* va ser del 19,8% mentre que va ser del 3% entre els 71 tumors assistencials (a la nostra els percentatges van ser del 18,8% i del 8,6%, respectivament). Entre ambdós grups també varen observar diferències en la invasió vascular, en la distribució de la mida tumoral, en l'afecció ganglionar i en el grau histològic.

Klemi i cols, l'any 1992, varen observar que els tumors invasius diagnosticats entre 1987-90 a la primera ronda del programa del sud-oest de Finlàndia en dones de 40 a 74 anys eren significativament més petits (46% menors o igual a 10 mm vs. 10%), tenien menys positivitat dels ganglis axil·lars (18% vs. 43%) i un grau histològic més favorable (38% grau I vs. 13%) que els assistencials.⁸⁰ En la nostra sèrie, que considera una franja d'edat més estreta, el percentatge de tumors diagnosticats pel programa amb una mida menor o igual a 9 mm va ser del 24% i de l'11% als assistencials, mentre que un 34,1% i un 47,5% dels tumors del programa en cribratge inicial i assistencials, respectivament, tenien afecció de ganglis. Així mateix, el percentatge de positivitat dels receptors hormonals dels tumors analitzats per Klemi va ser significativament superior entre els tumors diagnosticats pel cribratge, diferències que a la nostra sèrie no van assolir significació estadística. Aquests mateixos autors varen concloure que, tot i ajustar per la mida tumoral, els tumors diagnosticats per cribratge tenien unes característiques histològiques que suggerien una menor probabilitat de metastatitzar als ganglis axil·lars.

Nordén i cols. varen comparar la invasió ganglionar d'una sèrie de 318 tumors invasius de mama detectats al programa de cribratge d' Upssala i intervinguts quirúrgicament en dones de més de 50 anys amb la dels tumors assistencials.⁸¹ D'aquests últims, un 37% varen presentar metàstasi ganglionar, mentre que el percentatge va ser del 22% per als tumors detectats a través del programa. En ajustar per la mida tumoral, el grau o l' estat dels receptors hormonals, les diferències observades no varen assolir significació estadística (IC 95% OR: 0,33-1.01).

En analitzar una sèrie de 1029 tumors del Programa d' Edinburg, Anderson i cols. varen identificar un 8,7% de tumors *in situ* entre aquells diagnosticats a través del Programa i un 2,9% entre aquells diagnosticats clínicament (incloent-hi els tumors d'interval), percentatges força inferiors als observats a la nostra sèrie.⁸⁷ Aquests mateixos autors van descriure un 19,7% i 36,8% de tumors localment avançats o amb metàstasi a distància respectivament, mentre que en la nostra sèrie el percentatge va ser del 6,2% en el grup del Programa de cribratge, del 20,2% en els d'origen assistencial i de quasi el 34% en els d'interval (taula 8).

L'any 2002, Ernst i cols. van publicar les dades procedents de l'anàlisi de 1198 tumors invasius diagnosticats en dones de 50-69 anys entre 1996 i 1999, enregistrats al Registre de Tumors d' Eindhoven.⁸³ Aquests autors van identificar diferències estadísticament significatives en la mida tumoral, el percentatge d'afecció ganglionar i la positivitat dels receptors hormonals entre el dos grups que van definir segons el mètode de diagnòstic (cribratge o clínicament). Els seus resultats en relació a les característiques comentades són força similars als presentats en aquest treball tot i que, després d'estratificar per la mida tumoral, la majoria de les diferències observades varen desaparèixer. Aquests mateixos autors, l'any 2004, van comparar l'afecció ganglionar i la distribució per estadis dels tumors invasius diagnosticats entre 1992 i 1999, i van observar diferències estadísticament significatives tant pel que fa a l'afecció ganglionar com a la distribució per estadis entre els tumors de cribratge, els tumors d'interval i els tumors assistencials.⁹⁷ Dels seus resultats destaca que un 79% dels tumors invasius diagnosticats per cribratge no tenien afecció ganglionar, percentatge superior a l'observat en aquest estudi (68%), mentre que en els càncers d'interval i els assistencials els percentatges varen ser del 54% i del 46% respectivament (a la taula 8 del nostre treball els percentatges mostrats varen ser del 58% i del 52,5% respectivament). En relació a l'estadi, el percentatge de tumors en estadi I per al grup de cribratge, interval i assistencial va ser del 63%, 33% i 29% respectivament, percentatges propers als descrits en aquest treball (57%, 32% i 35%, respectivament).

Un altre resultat rellevant d'aquest estudi en relació als factors pronòstic ha estat l'evolució temporal del percentatge de tumors diagnosticats en estadi precoç (0 ò I) en relació al percentatge en estadi avançat. Així, a partir de l'any 1999 es va començar a observar un predomini de neoplàsies en estadi precoç entre tots els tumors (figura 5) i a l'any 1998 entre els tumors diagnosticats pel PCCM (veure figura 15). Aquests fets poden ser deguts a que el PCCM va cobrir totalment una bona part del territori a partir d'aleshores (aproximadament un 70% de la població diana) i perquè, d'altra banda, el PCCM ja iniciava la tercera ronda per a una part considerable d'aquests territoris ja invitats. Un altre fet que explicaria aquest predomini de les lesions en estadi precoç amb el pas del temps pot ser l'experiència assolida pels radiòlegs lectors durant els primers 4 anys del PCCM o també la introducció de certs canvis organitzatius. Tanmateix, a partir de l'any 2000 el PCCM va ampliar la cobertura territorial a la resta de municipis no coberts i, aleshores, el nombre de tumors detectats va augmentar però, fins al final del període avaluat, és a dir, l'any 2002 (figura 7), no es va observar un augment del percentatge de lesions invasores en estadi precoç a tot el territori independentment del seu origen diagnòstic. El PCCM no va assolir la cobertura de tota la població diana fins l'any 2002, pel que hi va haver un predomini de tumors assistencials fins l'any 2001. Per aquesta raó, el percentatge de lesions invasores diagnosticades entre totes les dones residents de 50 a 69 anys en estadis avançats va ser sempre superior al percentatge de lesions invasores en estadi I fins que es va equiparar al 2002.

Els programes de detecció precoç haurien de conduir, amb els anys, a un predomini cada vegada superior de lesions diagnosticades en estadis precoços en el territori on estan implantats, fins assolir l'estàndard del 75-80% establert per la Guia Europea entre els tumors diagnosticats per un programa poblacional.⁶⁷ El Programa avaluat en aquest estudi va arribar quasi bé a un 80% l'any 2000, però aquest percentatge va disminuir a posteriori, coincidint amb l'extensió del programa a nous territoris no coberts, fins assolir el 66,5% l'any 2002. És per aquestes raons que, possiblement, la reducció significativa de la mortalitat per càncer de mama atribuïble al PCCM tingui lloc més enllà del que seria esperable si el programa hagués cobert totalment la població diana des de la seva posada en marxa. En relació a aquest indicador, no hi ha dades de caire

poblacional dels programes implantats a Espanya o a Catalunya que es puguin comparar directament amb els nostres resultats. Tanmateix, els indicadors de resultat del Programa de Navarra dels anys 1990-2002 mostraren un 15,7% de tumors *in situ* a la primera ronda i un pic del 24,3% a la tercera ronda, amb un lleuger descens posterior, així com un 75,61% de tumors *in situ* o T1 a la primera ronda i un 87,11% a l'última.⁹⁸⁻⁹⁹ A l'anàlisi de l'evolució dels estadis dels tumors detectats pel Programa de Barcelona entre 1996 i 2002, que ha estat publicada recentment, es descriu un 65% de neoplàsies de mama en estadi precoç (0 ò I) al 1996 i un 70% al 2002.¹⁰⁰ Comparativament, en aquesta mateixa anàlisi es descriu un 43,2% de neoplàsies en estadi precoç diagnosticades al 2002 als 4 hospitals que gestionen l'activitat del Programa. D'entre els programes de Barcelona, el Programa de l' IMAS es va posar en marxa coincidint amb el nostre Programa. Pel que fa als territoris que han finalitzat la quarta ronda, i segons dades facilitades pel propi Programa, el programa de l' IMAS hauria diagnosticat un 64,9% de tumors en estadi precoç (0 ò I) els anys 1996-1997, percentatge que va ser del 60,4% durant el període 2002-2003.¹⁰¹

L' Index Pronòstic de Nottingham va ser construït amb l'objectiu d'estimar la probabilitat de morir per càncer de mama en lesions invasores sense metàstasi a distància, i està essent utilitzat pels programes poblacionals de cribratge de càncer de mama a Europa per a descriure els seus resultats.⁷⁵ Classifica els tumors en tres grups de diferent pronòstic, a partir de la mida tumoral, el nombre de ganglis afectats i el grau histològic, els únics factors que van resultar significatius a les anàlisis multivariades dutes a terme pels seus creadors. El seu ús en aquest projecte ha permès estratificar els tumors invasius inclosos agrupant factors pronòstic clàssics i descriure aquest resultat intermedi davant l'absència d'un període suficientment llarg de seguiment per avaluar resultats finals en termes de mortalitat o de supervivència. Segons aquest índex, i per al conjunt dels anys analitzats, els tumors invasius diagnosticats en aquest estudi al marge del PCCM (assistencials) tindrien quasi 3 vegades més probabilitat de tenir un pronòstic pobre (IPN>5,4), valors encara superiors en els tumors d'interval (taula 8). El pronòstic pobre s'ha associat a una supervivència als 10 anys d'un 20-25% i al voltant del 60% per a IPN moderats.^{96, 102-103} Un dels avantatges de l' IPN respecte de d'altre mètodes d'agrupació o estadificació com

el TNM és la consideració de la mida tumoral com una variable contínua que permet tenir en compte l'impacte de la detecció precoç en el diagnòstic de lesions invasores que es mouen en rangs més estrets de mides tumorals. Així, la majoria de les neoplàsies invasores detectades en un programa de detecció precoç, com s'ha pogut comprovar en aquest estudi i en d'altres, tindran mides que no arriben a 2 cm i, per altra banda, s'ha observat que tant les decisions terapèutiques com el pronòstic dels tumors de mama poden ser fins i tot més favorables en lesions que no arriben a superar 1 cm dintre del mateix grup d'edat i davant l'absència de metàstasi ganglionar.¹⁰⁴ Una altra diferència de l'IPN respecte de la classificació TNM és que té en compte el nombre de ganglis, i no només el nivell d'afecció (axil·lar o cadena mamària interna) o la mobilitat dels mateixos.

2. Sobre el tractament i els factors associats

Com s'ha pogut observar en l'apartat de resultats, al voltant de la meitat dels tumors analitzats es van tractar amb tumorectomia i aquesta proporció va ser significativament diferent segons l'origen diagnòstic. Aquesta constatació es va poder comprovar atès que el percentatge de tumorectomies a les neoplàsies del Programa va ser del 71,1% mentre que el mateix va ser del 47% i del 37,3% per a les neoplàsies assistencials i d'interval respectivament (taula 11). És més, el 80% dels tumors diagnosticats en successius cribratges es varen tractar amb tumorectomia. Aquests resultats són congruents amb els pocs treballs que han comparat el tipus de tractament quirúrgic dels càncers detectats a través d'un programa de cribratge amb la resta de tumors.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ D'altres autors han descrit la diferència en la satisfacció i la qualitat de vida del tractament quirúrgic amb tumorectomia en relació a la mastectomia.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ En aquest tipus de patologia, l'afecció psicològica associada a un diagnòstic de càncer es veu agreujada per la distorsió de la pròpia imatge que la dona experimenta davant d'un tractament mutilant.

Com ja ha estat apuntat, la participació en el PCCM podria anar associada a un menor risc de presentar lesions de pitjor pronòstic i, per tant, a rebre tractaments més conservadors. No seria recomanable comparar les neoplàsies

diagnosticades en dones participants amb aquelles diagnosticades en dones no participants. Tanmateix, i com s'exposarà més endavant, solament un 17% dels tumors assistencials han estat diagnosticats en dones no participants, per la qual cosa el possible biaix atribuïble a aquest fet es pot considerar poc important.

A partir dels resultats observats emergeixen diverses qüestions en relació a l'estratègia terapèutica: podria haver estat condicionada per l'origen diagnòstic o per diferències de criteri entre els professionals o entre els protocols dels centres, o per una tendència cap a la utilització d'un tractament quirúrgic més conservador al llarg del temps. La figura 8 (A), que descriu l'evolució anual del tipus de tractament quirúrgic per al conjunt de tumors, mostrà un increment progressiu del percentatge de tumorectomies, amb una possible estabilització en els darrers anys. En canvi, en els tumors diagnosticats al marge del PCCM, és a dir, assistencials i d'interval (figura 8 (B)), no s'observa aquesta mateixa tendència. Per tant, a partir d'aquestes observacions, no sembla que hi hagi hagut una tendència general cap a la pràctica de més tractaments conservadors en general sinó un increment associat a la detecció de tumors en estadi precoç. Aquesta observació concorda amb la de d'altres autors.¹¹⁰ Ernst i cols varen observar que un 68% dels tumors en estadi I - IIIa del programa del sud-est d'Holanda havien estat tractats amb tumorectomia comparat amb un 54% dels tumors diagnosticats al marge del mateix però, globalment, no s'havia observat un increment en la proporció de tumorectomies a partir de la posada en marxa del programa.¹¹¹ Per altra banda, i al marge dels factors pronòstic que s'han comentat, d'altres factors que no s'han considerat en aquest estudi i que han estat analitzats per d'altres autors, poden també haver estat determinants, com per exemple el component intraductal, el tipus de provisió (pública o privada) i el nivell socio-econòmic de la dona, el volum d'intervencions anuals dels centres que han atès les dones amb càncer, el cirurgià que ha realitzat la intervenció, l'especialització en cirurgia oncològica, i les pròpies preferències de les pacients.¹¹²

Atès que més de tres quartes parts dels tumors diagnosticats a través del PCCM tenien algun receptor hormonal positiu, és lògic haver observat un percentatge similar de tractament hormonal. D'altra banda, el tractament adjuvant amb

quimioteràpia va ser significativament més freqüent entre els tumors diagnosticats al marge del PCCM, els quals tenen un pitjor pronòstic (taula 11). En congruència amb els resultats observats en relació als factors pronòstic dels tumors d'interval, el tractament més freqüent per a aquests tumors ha estat la mastectomia amb tractament adjuvant. Tot i haver-se observat una associació del tipus de tractament quirúrgic amb l'edat, no sembla existir un patró clar que faci suposar una tendència en l'elecció del tractament quirúrgic dintre de les edats contemplades en aquest estudi, malgrat sí que ha estat descrit en edats més avançades.¹¹³ D'altra banda, el tractament quirúrgic s'ha mostrat associat clarament amb la mida tumoral, el nombre de ganglis aïllats i el tipus histològic, tal i com s'ha mostrat a la taula 13. Dos d'aquests factors formen part de l'IPN, per la qual cosa l'associació observada entre aquest i el tractament quirúrgic és consistent amb els resultats anteriors.

S'ha arribat a afirmar que el cribratge podria induir un excés de cirurgia i altres tractaments degut a que diagnostica tumors *in situ* que, deixats evolucionar naturalment, és possible que no haguessin evolucionat cap a un tumor invasiu. De fet, treballs publicats recentment han intentat donar resposta a aquestes qüestions.¹¹⁴⁻¹¹⁵ Segons el present estudi (taula 13), un 37,5% dels tumors *in situ* es van tractar amb mastectomia. També s'ha apuntat que hi ha lesions invasores amb poc potencial de creixement i d'expansió que, sense tractament, no haurien provocat simptomatologia i que, per tant, la seva detecció a través de programes poblacionals induiria un sobrediagnòstic.¹¹⁶⁻¹¹⁷ De fet, però, no hi ha cap estimació que permeti saber quins tumors invasors en estadi precoç haguessin evolucionat d'aquesta manera sense tractament.

En definitiva, entre els tumors diagnosticats en el si del PCCM, el tractament quirúrgic ha estat menys agressiu i el quimioteràpic menys freqüent que a la resta de tumors. Així doncs, el PCCM podria haver implicat una reducció dels tractaments amb més impacte negatiu per a les dones.

3. Sobre l'avaluació de les neoplàsies d'interval

Entre les neoplàsies diagnosticades en dones participants al PCCM en el període analitzat, el 20% (59/284) van ser tumors d'interval, d'acord a la definició adoptada. Com ja ha estat descrit per d'altres autors, les neoplàsies d'interval han presentat unes característiques diferents de les neoplàsies diagnosticades pel PCCM, que es poden considerar de pitjor pronòstic, atès que quasi una tercera part es van diagnosticar amb gran afecció local (T4), un 10% presentaven metàstasi a distància en el moment del diagnòstic, i unes dues terceres parts presentaven un grau histològic pobrement diferenciat o pobre, tal i com s'ha mostrat a la taula 7. Així mateix, tot i no assolir significació estadística pel baix nombre de tumors que representen, aquest grup de neoplàsies presentava més invasió vascular, més negativitat als receptors hormonals i més proporció de tumors lobel·lars infiltrants, un tipus de tumor difícilment detectable mitjançant la mamografia convencional. Tanmateix, pel que fa a l'afecció ganglionar o a la invasió vascular no sembla haver-hi diferències importants respecte les neoplàsies d'origen assistencial.

En el nostre estudi, els tumors d'interval tenen unes característiques àdhuc de pitjor pronòstic que els assistencials. En canvi, alguns autors han observat que els tumors d'interval tenen unes característiques intermèdies entre els tumors detectats per un Programa i aquells detectats a través del circuit assistencial en dones que no havien participat prèviament en programes de detecció precoç.^{97,118} Un fet que explicaria aquesta discrepància seria l'existència d'un procés de cribratge previ entre els tumors d'origen assistencial. És a dir, l'existència d'una considerable activitat mamogràfica en la nostra àrea, prèviament i en paral·lel a la posta en marxa del PCCM, adreçada a dones fins i tot menors de 50 anys, recomanada amb una freqüència més o menys regular, pot haver suposat que els diagnòstics assistencials siguin deteccions precoces en una proporció gens menyspreable, però realitzades al marge del programa organitzat. De fet, un estudi publicat pel nostre grup l'any 2003, on es descriuen els antecedents de les pràctiques preventives del càncer de mama en les dones de la població diana prèviament a l'inici del programa de detecció precoç de Sabadell-Cerdanyola, mostra resultats que recolzen aquesta afirmació.⁹⁰ Un altre

factor explicatiu de les diferències observades respecte de d'altres autors vindria donat per la pròpia definició de neoplàsia d'interval. En aquest sentit, en el present estudi un tumor detectat en un control intermedi o avançat (*early recall*) entre els controls biennals rutinaris no ha estat considerat una neoplàsia d'interval sinó que ha estat considerat una neoplàsia detectada pel propi Programa. De fet, existeix certa discrepància en la definició de neoplàsia d'interval entre autors europeus, aspecte que ha estat recollit a les Guies Europees de control de qualitat.⁶⁷ Així, en alguns programes de detecció precoç les neoplàsies detectades en un control intermedi són classificades com neoplàsies d'interval. En qualsevol cas, si s'espera que aquestes últimes presentin unes característiques intermèdies entre les neoplàsies detectades pel Programa i les d'origen assistencial, el fet d'haver inclòs les neoplàsies diagnosticades als controls avançats dintre de la categoria de neoplàsies detectades pel Programa pot haver conduït a una subestimació de les diferències reals.

Tanmateix, d'altres autors coincideixen amb algunes de les observacions del nostre treball. Per exemple, Frisell i cols. varen descriure els tumors d'interval del programa d' Stockholm i varen observar que els vertaders intervals presentaven majors mides tumorals i més afecció ganglionar que els d'origen assistencial i els del Programa.¹¹⁹ Així mateix, Ganry i cols. varen observar el mateix en un programa francès.¹²⁰

La majoria dels tumors d'interval representen tumors de ràpid creixement, amb una major agressivitat i, d'acord a les Guies Europees, s'estima que només al voltant d'una quarta part són tumors que ja estaven presents a l'últim control mamogràfic dintre del programa de detecció precoç, és a dir, que l'última mamografia del Programa ja presentés signes clars sospitosos de lesió maligna però es recomanés un nou control mamogràfic posterior (fals negatiu). En el nostre estudi, un 24% dels tumors que es varen poder avaluar varen ser falsos negatius. De fet, l'aparició d'aquests últims està molt relacionada amb la sensibilitat de la lectura mamogràfica. A l'entorn europeu, especialment en els programes amb una organització descentralitzada de les unitats mamogràfiques, es recomana la doble lectura mamogràfica per tal d'incrementar la sensibilitat de

la mamografia, especialment en cribratge de prevalença. Tanmateix, l'increment de sensibilitat deguda a la doble lectura dependrà també de la qualitat de la primera lectura, i s'han descrit increments de la taxa de detecció que varien entre l'1,5% i el 15%.¹²¹ En el nostre programa es realitza doble lectura només quan no existeixen mamografies anteriors, criteri que no coincideix amb el recomanat. A una anàlisi de les 7836 dobles lectures realitzades fins el 31 de desembre de 2001 (dades no mostrades) es va observar un increment absolut de la sensibilitat de l'1,9% i un lleuger increment de la taxa de recitació (proves complementàries) atribuïble a la doble lectura.

Quan s'han comparat els factors pronòstic dels tres grups de neoplàsies definits a l'estudi (interval pròpiament dita, amb resultat fals negatiu i no classificable) a la taula 14, no s'han identificat diferències significatives. Tot i no assolir significació estadística, entre els tumors d'interval pròpiament dit, un 26 % varen presentar afecció ganglionar important (més de tres ganglis o N2 o N3), mentre que el mateix percentatge va ser del 10% en els falsos negatius. La presència de metàstasi a un altre òrgan va ser superior en els d'interval, i els tumors *in situ* foren menys freqüents, mentre que un 30% dels falsos negatius es van diagnosticar en estadi IIIb. Tanmateix, una tercera part de les neoplàsies d'interval no es va poder classificar per no tenir accés a les mamografies i, per altra banda, els percentatges poden fluctuar de forma important amb petits canvis en els nombres absoluts quan el volum d'efectius és petit, per la qual cosa és difícil emetre conclusions no esbiaixades respecte a aquestes comparacions.

A banda d'una distribució dels estadis tumorals favorable a aquells detectats mitjançant un PCCM, un altre requisit indispensable per reduir la mortalitat per càncer de mama en la població diana està relacionat amb la reducció de la incidència dels tumors d'interval, és a dir, diagnosticats entre els controls del Programa. El monitoratge portat a terme des del Programa va permetre estimar la seva proximitat als valors esperables. Es va realitzar una anàlisi amb les dades disponibles dels primers 6 anys de funcionament i es va calcular la incidència relativa de tumors d'interval diagnosticats abans dels 12 mesos des del control mamogràfic, en relació a la incidència basal esperada a Catalunya

per a les dones de 50 a 69 anys (dades no mostrades). La incidència relativa va ser fins i tot inferior al 30% recomanable segons les Guies Europees. Cal tenir en compte, però, que les taxes basals utilitzades, procedents del Registre de Càncer de Tarragona 1994-1997, són molt sovint inferiors a les de d'altres registres de càncer com el de Girona i que, per aquest motiu, la incidència relativa podria ser realment inferior a l'estimada. Aquest indicador hauria assolit l'estàndard recomanat malgrat l'aplicació d'uns criteris de doble lectura diferents als recomanats per les Guies Europees tal i com s'ha comentat anteriorment.

L'absència d'un registre de tumors amb cobertura poblacional a tot el territori català podria dificultar l'anàlisi dels indicadors relatius als tumors d'interval al llarg del temps. Tanmateix, l'exhaustiu treball d'identificació de neoplàsies de mama dut a terme en aquest treball no ha conduït a identificar cap neoplàsia d'interval que no hagués estat detectada prèviament mitjançant el seguiment sistemàtic de la població diana participant. Per aquesta raó, les estimacions fetes en relació als aspectes avaluats sobre els tumors d'interval són, de ben segur, molt pròximes a la realitat.

4. Sobre la comparació dels factors pronòstic i el tractament de les neoplàsies diagnosticades en cribratge inicial i successiu

Els tumors identificats en cribratge inicial difereixen d'aquells diagnosticats en cribratge successiu en algunes característiques, com s'ha pogut deduir de les dades mostrades a la taula 15. En cribratge inicial es va observar una major proporció de tumors invasius amb afecció ganglionar (42% vs. 26%) i de diàmetre tumoral més gran, atès que el 47% presentaven un estadi I mentre que en el successiu aquest percentatge va ser del 63%, tot i que aquestes diferències no van assolir significació estadística. De fet, aquests resultats són congruents amb la identificació d'un 7,8% de tumors de cribratge inicial que anaven acompanyats de simptomatologia en el moment de l'exploració clínica i l'anamnesi. Aquests resultats difereixen, però, dels publicats per Holland l'any 1996 sobre una sèrie de tumors detectats entre 1993-1994¹²², atès que varen observar una situació inversa. Així mateix, Hakama i cols., l'any 1995 varen publicar l'anàlisi de les característiques dels tumors detectats entre 1982 i 1990 a

tres programes pilot de Finlàndia, en funció de l'origen diagnòstic (primera ronda, ronda successiva, càncer d'interval i no participants).¹²³ Segons els seus resultats, els tumors detectats a la primera ronda (primer cribratge) tenien un menor potencial de malignitat, atès que més del 75% eren T1 - N0 i un 16% van ser intraductals o *in situ*, mentre que els detectats en cribratge successiu eren similars als tumors d'interval. Una possible explicació de les diferències dels tumors diagnosticats a través del nostre programa respecte dels estudis esmentats vindria donada pels antecedents previs de mamografia recent en les dones de cribratge inicial de la nostra àrea, per la qual cosa entre el grup de cribratge inicial es poden considerar inclosos molts tumors que serien realment d'incidència i no de prevalença i, per tant, de més ràpid creixement.⁹⁰ Per altra banda, és cert que la invasió ganglionar i la mida tumoral estan relacionats amb l'agressivitat biològica del tumor i el seu temps d'evolució, afirmació que ha estat contrastada per alguns autors.^{81,124-125} Per tant, que els tumors invasius diagnosticats en cribratge inicial hagin presentat majors mides tumorals i més invasió ganglionar pot estar relacionat amb una fase pressimptomàtica més llarga i amb un menor temps d'avançament del diagnòstic (*lead time*) atribuïble al cribratge de prevalença.

La invasió ganglionar ha estat descrita com el factor pronòstic més important d'invasió tumoral a distància, de mortalitat a causa de la malaltia, i del tipus de tractament. De fet, entre els tumors diagnosticats en cribratge inicial el percentatge de mastectomies va ser de 40%, mentre que en cribratge successiu no va arribar al 20% (veure taula 17). Aquest percentatge de mastectomia en cribratge inicial difereix lleugerament del descrit per d'altres autors. L'anàlisi realitzada per Dillon MF i cols, en la que comparen els factors pronòstic i el tractament quirúrgic entre els tumors detectats clínicament (assistencials) i els diagnosticats a la ronda de prevalença del programa de cribratge irlandès de la seva àrea, mostra una taxa de mastectomia del 32% en aquests últims i del 47% als primers.¹⁰⁶ Tot i que en el seu estudi alguns dels factors pronòstic dels tumors detectats per cribratge són molt similars als observats al nostre, cal tenir en compte que varen excloure els tumors amb quimioteràpia neoadjuvant i els lobel·lars *in situ*, fet que limita la comparabilitat d'ambdós treballs.

El tractament amb mastectomia va ser molt més freqüent quan es va detectar afecció d'1 a 3 ganglis i encara superior en els tumors amb més de 3 ganglis afectats. De la mateixa manera, una major mida tumoral es va associar al tractament amb mastectomia, especialment en tumors ≥ 2 cm. És lògic, per tant, haver observat a la figura 16 una clara associació entre l'IPN dels tumors invasius i el tipus de tractament quirúrgic, degut a la gran diferència en el percentatge de tumorectomia i de mastectomia del grup de pronòstic més pobre respecte dels altres grups de l'IPN, independentment del seu origen diagnòstic, tal i com ja s'havia observat en el conjunt dels tumors invasius de l'estudi.

5. L'edat com a factor pronòstic en el Programa de detecció precoç

En el rang d'edat cobert pel programa poblacional (50-69 anys), i a l'anàlisi estratificada segons els quinquennis d'edat, s'han diagnosticat lesions tumorals amb més invasió ganglionar i grau histològic més pobre en edats més joves (50-59 anys). En conseqüència, l'IPN dels tumors invasius ha mostrat una distribució més desfavorable per a aquests grups d'edat, especialment en el grup de 50-54 anys i fins i tot en el de 55-59 anys (taula 20 i annex G). Cal destacar que el millor pronòstic dels tumors invasius en el grup d'edat de 65-69 anys es va observar tant en cribratge inicial com successiu, fet que recolza la hipòtesi del millor pronòstic dels tumors que es diagnostiquen en edats més avançades. Per altra banda, també s'ha pogut observar un IPN més favorable en edats més avançades, i amb diferències significatives segons l'origen diagnòstic en les dones de 65-69 anys en concret, quan s'ha fet una anàlisi estratificada per edat de l'IPN de tots els tumors invasius de l'estudi en funció de l'origen diagnòstic (taula 10).

En relació a aquesta qüestió, Jonsson H i cols., l'any 2001 varen publicar l'avaluació de la mortalitat per càncer de mama en dones de 50-69 anys a les àrees de Suècia on s'havien posat en marxa programes poblacionals (*service screening programmes*).¹²⁶ Tot i les possibles limitacions d'aquell treball apuntades pels mateixos autors i l'absència d'una reducció significativa de la mortalitat –estimada en el 16-20%–, varen observar una reducció més pronunciada en el grup de dones de 60-69 anys. També, Nyström i cols., a la

revisió dels assaigs suecs publicada l'any 2002, varen observar les mateixes tendències: la reducció de la mortalitat va ser significativa a partir dels 55 anys i superior en les dones que varen incorporar-se al programa a l'edat de 60 a 69 anys (OR 0.67, IC 95% 0,53-0,84).³³ Per altra banda, l'efecte en el grup de 50-54 anys es va considerar petit i no significatiu (OR 0,95, IC 95% 0,72-1,25), resultats que van ser similars als observats per Alexander F i cols a l'anàlisi de l'assaig d' Edinburg, publicada l'any 1999 i congruents amb les observacions realitzades a l'anàlisi de la mortalitat del programa de Copenhagen.¹²⁷⁻¹²⁸ Un estudi publicat per Tábar l'any 1999, ja apuntava que els tumors de mama tenien una fase preclínica més curta quan es desenvolupaven en dones de 50 a 59 anys en comparació amb les dones de 60 a 69 anys.¹²⁹

L'estratificació dels resultats segons els quinquennis d'edat en aquest estudi segueix un criteri uniforme amb les recomanacions de les Guies Europees. Tanmateix, és possible que les diferències observades en el grup d'edat més jove no comencin bruscament als 50 anys sinó que s'iniciïn de forma progressiva, de la mateixa manera que la taxa d'incidència de càncer de mama augmenta de forma contínua amb l'edat a partir dels 30 anys. Michaelson i cols. han publicat un treball l'any 2004, l'objectiu del qual era identificar l'efecte del cribratge sobre la reducció de la mida dels tumors invasius detectats, utilitzant dades procedents de tres centres de l'àrea, i comparant els resultats amb els assaigs suecs, el canadencs i una altra àmplia sèrie publicada prèviament.³⁵ Aquests autors descriuen menors mides tumorals en el cribratge independentment de l'edat, tot i que apunten que els beneficis poden ser lleugerament superiors en dones de 60-69 anys respecte de les dones de 50-59 anys, tant en termes de reducció de mida tumoral com en termes de reducció de mortalitat. També, en un recent treball publicat sobre l'anàlisi dels tumors detectats pel programa poblacional de Victòria, Austràlia, entre 1993 i 2000, els autors conclouen que els tumors invasius detectats tenen menor afecció ganglionar i són més diferenciats a mesura que augmenta l'edat, diferències que es fan més paleses a partir dels 75 anys.¹³⁰

Fruit dels resultats del nostre estudi, congruents amb els treballs esmentats, i davant l'absència de diferències importants en la distribució de l' IPN en relació a

l'origen diagnòstic en els grups d'edat més jove, es podria qüestionar la idoneïtat de la regularitat biennal de la mamografia de cribratge en les edats més joves de la franja d'edat considerada en els Programes de cribratge poblacional. De fet, mentre que algun autor suggereix que el benefici de reduir l'interval entre mamografies és imperceptible en dones amb més de 50 anys¹³¹, d'altres recomanen una regularitat anual o cada 18 mesos de la mamografia en edats inferiors als 50 anys, i fins i tot alguns fan extensiva aquesta recomanació per a dones en edats superiors als 50 anys.⁴¹

Al marge de qualsevol consideració relativa a la relació cost-efectivitat en funció de l'interval entre mamografies, els resultats observats suggereixen l'existència d'un menor benefici del cribratge biennal en les dones més joves d'aquest Programa.

6. Limitacions i fortaleces de l'estudi

El present estudi s'ha centrat en la comparació dels factors pronòstic i del tipus de tractament en funció de l'origen diagnòstic i de l'edat a les neoplàsies identificades a la població diana d'un programa de detecció precoç del càncer de mama. El monitoratge continu i exhaustiu que caracteritza el nostre programa ha permès disposar d'informació rellevant en l'avaluació d'alguns resultats intermedis d'un programa d'aquestes característiques. Així, des del PCCM es revisa i registra sistemàticament la informació anatomopatològica més rellevant de tots els tumors diagnosticats, així com aspectes relatius al procés diagnòstic i la categoria segons es tracti d'un cribratge inicial, un successiu, o una neoplàsia d'interval. Tanmateix, tot i disposar d'un únic hospital de referència en el territori, no es podia garantir l'exhaustivitat en la identificació dels tumors assistencials i d'interval, i dels seus factors pronòstic, sense un plantejament de caire poblacional, el qual ha permès una aproximació a la realitat menys esbiaixada.

El disseny retrospectiu d'aquest estudi comporta, però, possibles dificultats metodològiques que podrien qüestionar la validesa de les seves conclusions. Així, en primer lloc, el seu caire poblacional ha requerit posar a prova l'accessibilitat i flexibilitat dels sistemes d'informació dels centres sanitaris,

públics i privats, a l'hora d'interrogar-los per tal d'identificar persones amb un diagnòstic determinat segons l'edat i el lloc de residència. De fet, el CMBD-AH de cada centre, en absència d'un registre de tumors poblacional u hospitalari que identifiqués, a més, el codi de residència, ha estat el registre per excel·lència per tal de localitzar els tumors objectes d'estudi. Tanmateix, en algun centre es disposava d'algun registre específic que feia viable la seva consulta aplicant els criteris de selecció.

En segon lloc, es varen haver de superar certes dificultats en algun dels centres per facilitar les dades sol·licitades relacionades amb els mecanismes per gestionar les qüestions ètiques lligades a sol·licituds d'informació amb objectius de recerca. En d'altres centres, però, els mecanismes varen ser clars des del principi i varen seguir el circuit habitual, reflectint, sens dubte, l'experiència en aquestes qüestions. Tot i aquests possibles obstacles, tan sols dos centres de provisió privada als quals es va demanar informació no van accedir a facilitar la informació necessària.

En tercer lloc, existeixen també altres qüestions en relació a la qualitat de les dades que cal tenir en compte. Tot i les mesures de control de qualitat de les dades que s'esmenten més endavant, el fet de tractar-se d'un estudi poblacional amb la participació de molts centres pot comportar certa heterogeneïtat en els criteris de determinació d'alguna de les variables considerades. Així, per exemple, no es pot descartar, tot i els estàndards acceptats⁶⁹, certa variabilitat en la mesura del diàmetre màxim tumoral o en el nombre de ganglis afectats entre diferents centres. El biaix induït per aquests fets sens dubte pot portar a una subestimació o a una supraestimació de les diferències observades en els factors pronòstic, fet que, per altra banda, pot qüestionar la predicció sobre els efectes en la mortalitat per càncer de mama basada en aquestes mesures intermèdies de resultat, però aquesta dificultat o limitació només seria salvable amb un disseny prospectiu que contemplés un sistema de recollida de dades homogeni, o bé a partir de la informació d'un registre poblacional que recollís, a més, totes les variables d'interès per a l'estudi.¹³² Per altra banda, algunes variables han presentat valor desconegut degut a la no disponibilitat del seu resultat en els informes anatomopatològics o en el curs clínic, com s'ha posat en

evidència en analitzar el grau nuclear o els receptors hormonals. Respecte a aquests últims, molt possiblement la seva determinació es va establir com a pràctica rutinària, i de forma general a tots els centres, cap a la meitat del període avaluat.

En quart lloc, atès que una tercera part no es varen poder classificar, ha quedat palesa la limitació per a dur a terme la revisió radiològica per tal d'avaluar les neoplàsies d'interval, degut a les dificultats de recuperar tant l'última mamografia del programa com la que va permetre el diagnòstic del tumor. De fet, un 20% de les neoplàsies d'interval varen ser ateses fora del centre de referència del Programa i aquest fet dificulta en gran mesura la disponibilitat de les mamografies.

En cinquè lloc, i en relació a la validesa del disseny de l'estudi pel que fa als objectius plantejats, no va ser factible disposar d'un grup ideal de comparació dels tumors del PCCM – és a dir, tumors detectats en un territori similar però amb absència de cribratge organitzat. Com a alternativa, no seria recomanable la utilització del grup de dones no participants com a grup de comparació a efectes d'avaluar els beneficis del PCCM, degut a que s'ha argumentat que la consciència de risc o el propi risc de tenir càncer està associat a la participació.¹³³ Tanmateix, dintre de la categoria de tumors assistencials d'aquest estudi s'hi han inclòs les dones que encara no havien estat convidades pel Programa però que pertanyien a la població diana i només algunes dones no participants: entre les 321 neoplàsies assistencials, s'han diagnosticat 266 (83%) neoplàsies en dones qui mai havien estat convidades pel Programa o en les quals el diagnòstic va ser anterior o simultani a la invitació, i només 55 (17%) en dones que havien rebutjat la invitació, per tal de fer els seus controls mamogràfics en d'altres centres o per no tenir interès en el Programa. Per tant, el possible biaix induït per la utilització d'un grup de comparació (neoplàsies assistencials) que inclou un 17% de neoplàsies diagnosticades en dones que no havien volgut participar al Programa, tot i no poder-se quantificar, es pot considerar poc important.

Tanmateix, tot i aquestes possibles limitacions, hi ha certs aspectes positius del treball que mereixen menció específica. Així, i en primer lloc, és notable l'esforç realitzat per tal de garantir la màxima exhaustivitat en la identificació de neoplàsies entre la població diana, que han conduït a disposar de pràcticament la totalitat de les neoplàsies diagnosticades al període analitzat. Hi ha algunes observacions que permeten corroborar aquesta afirmació. Com ja s'ha esmentat prèviament, en cap dels centres amb els quals es va contactar s'ha identificat un nou tumor d'interval que no hagués estat conegut prèviament des de la mateixa Oficina Tècnica de Cribratge, tot i que sí s'han completat o verificat les dades de neoplàsies ja identificades prèviament.

Una altra observació que permet estimar aquesta considerable exhaustivitat és el nombre de neoplàsies incloses a l'estudi en relació a les altes que es van identificar al CMBD-AH de tota Catalunya per al període 1996-2002, considerant el codi de la Classificació Internacional de Malalties '174' o '233' en qualsevol dels camps dels diagnòstics (principals o secundaris) i només per a dones amb algun dels codis dels municipis de l'estudi.¹³⁴ Així, durant aquell període es van produir 682 altes hospitalàries amb diagnòstic de càncer de mama en dones de 50-69 anys i residents al territori del Programa (de les quals 670 van tenir lloc a hospitals de les antigues Regions Sanitàries Centre i Barcelona, i 535 a l'hospital de referència del Programa). A l'estudi es van identificar 679 possibles neoplàsies, de les quals 605 (89%) van complir criteris d'inclusió. Aplicant el 89% a les 682 altes s'obtenen 607 altes hospitalàries que també complirien els criteris d'inclusió. Així, assumint que cada alta hospitalària fos equivalent a una nova neoplàsia primària, s'esperarien unes 607 neoplàsies entre 1996 i 2002 (l'estudi n'ha identificat 587). Per tant, l'estudi hauria obtingut una sensibilitat del 97% (587/607) en la identificació de neoplàsies. Tanmateix, cal tenir en compte que el CMBD-AH no té per objectiu identificar malalties incidents, en aquest cas neoplàsies de mama incidents, sinó episodis d'hospitalització d'aguts i, per altra banda, els criteris d'ingrés d'una neoplàsia de mama poden variar entre els diferents hospitals mentre que també ho poden fer els criteris i l'exhaustivitat de la codificació de malalties.

També en relació a l'exhaustivitat cal subratllar que de les 135 neoplàsies identificades a d'altres centres aliens a la Corporació Sanitària del Parc Taulí, 97 van ser incloses per complir els criteris d'inclusió. Entre les mateixes, de 51 (8,4% sobre 605) no es coneixia de la seva existència prèviament i de les altres 46 (7,6%) ja es coneixia el diagnòstic a través del seguiment de la població diana. Sens dubte, el contacte amb els centres de l'àrea metropolitana ha permès incrementar la informació com a mínim en un 19% respecte de la que ja es disposava sense la cerca a d'altres centres. Cap d'aquelles 51 neoplàsies va ser d'interval.

El segon punt fort d'aquest treball, tot i el caràcter retrospectiu de l'estudi amb revisió de la història clínica, han estat les mesures aplicades per garantir al màxim la qualitat de la informació analitzada. En primer lloc, es va definir un qüestionari estandarditzat i un protocol de recollida de dades, dels quals es va verificar la seva idoneïtat en una petita prova pilot amb algunes neoplàsies del centre de referència, fet que va conduir a l'adequació d'aquells instruments. En segon lloc, s'ha disposat d'una única revisora per a les dades del centre de referència (infermera) que va treballar sota la supervisió directa de la investigadora principal, i de dos revisors metges per als tumors de d'altres centres (investigadora principal i metge encarregat habitualment de la recollida de dades del Programa de Cribratge). En tercer lloc, s'ha disposat d'un patòleg consultor integrant de l'equip de recerca per a resoldre els dubtes sorgits en el procés de recollida de dades i s'ha consultat amb d'altres professionals involucrats en el procés d'atenció a les dones quan així es va creure necessari. En quart lloc, es va procedir a contrastar la informació del formulari d'algunes neoplàsies amb aquella continguda a la història clínica, tant al principi de l'estudi com una vegada finalitzat, per tal de verificar la qualitat de la recollida de dades. En cinquè lloc, en més de la meitat dels casos es va comprovar la coincidència entre la informació apuntada al formulari i aquella registrada a la base de dades. Finalment, i en el procés d'anàlisi, es varen identificar les dades absents o incongruents i es va procedir a una nova revisió de la història clínica en els casos necessaris o es va establir contacte telefònic amb la pacient per tal de completar algunes qüestions relatives a la lateralitat de la lesió o al tractament,

fet que, d'altra banda, ha estat molt ben acceptat per les dones o familiars amb qui es va parlar.

En tercer lloc, el nombre de neoplàsies analitzat permetia tenir potència estadística suficient per detectar diferències relativament petites entre els diferents grups considerats, especialment entre el grup de cribratge i l'assistencial, com així ha estat.

Finalment, un dels avantatges dels estudis que s'han realitzat amb un disseny observacional, com el que s'ha descrit, és la teòricament elevada validesa externa dels seus resultats per la possibilitat d'extrapolació dels mateixos, sempre que es garanteixi la qualitat metodològica. Per tant, els resultats observats en aquest treball serien una fotografia fidedigna d'un programa poblacional de detecció precoç en condicions reals, al marge de situacions controlades. A més, cal tenir en compte que els Programes de detecció precoç del càncer de mama de Catalunya, inclòs el Programa de Sabadell-Cerdanyola, es regeixen per uns criteris bastant homogenis d'organització basats en les Guies Europees.^{56, 67} En conseqüència, si bé és cert que les comparacions entre programes poblacionals (*service screening programmes*) s'han de fer amb cautela¹³⁵⁻¹³⁶, es pot afirmar que les conclusions d'aquest treball d'investigació, desenvolupat en l'àmbit d'un programa poblacional de detecció precoç a Catalunya, poden ser extrapolables en gran mesura a d'altres programes de Catalunya, d'Espanya i àdhuc de la resta d'Europa.

7. Contribució d'aquest treball al coneixement i rellevància del resultats

Els resultats observats han conduït al coneixement exhaustiu dels resultats d'un programa de detecció precoç de càncer de mama i, per tant, es poden contrastar alhora amb els resultats de d'altres programes de l'entorn espanyol, català i europeu que hagin publicat dades similars. Així també, mitjançant l'anàlisi de totes les neoplàsies diagnosticades a la població diana s'ha contribuït al coneixement de la història natural del càncer de mama en les dones de 50 a 69 anys en objectivar les diferències observades en alguns factors pronòstic segons el tipus de cribratge i entre els grups d'edat analitzats.

Per altra banda, i donant resposta als objectius principals d'aquest treball, s'ha pogut quantificar i estimar la contribució del programa en la millora dels factors pronòstic dels tumors diagnosticats a la població diana, amb una perspectiva de temporalitat, així com avaluar l'impacte de l'origen del diagnòstic en el tractament, qüestions que recolzen el manteniment d'un programa de detecció precoç d'aquestes característiques. A més, la identificació i avaluació de tots els tumors d'interval apareguts amb posterioritat a la participació de les dones al Programa ha suposat un exercici d'autoavaluació per part dels radiòlegs, que hauria de permetre establir mecanismes per tal de disminuir la incidència dels tumors amb un resultat fals negatiu en el cribratge del càncer de mama mitjançant mamografia.

Un altre dels valors afegits d'aquest estudi és la disponibilitat d'una cohort d'àmbit poblacional que, per una banda permetrà estimar la incidència de càncer de mama entre les dones de la franja d'edat esmentada i per al període considerat en aquest treball i, per altra banda, afavorirà el desenvolupament de futures línies de recerca.

Finalment, cal destacar que, tot i que des de principis de la dècada dels noranta existeixen programes poblacionals de detecció precoç de càncer de mama a Espanya i a Catalunya, fins ara no s'ha publicat cap estudi tan integrat com aquest. Per tant, el treball que s'ha presentat constitueix la primera experiència

avaluadora dels resultats intermedis d'un programa en el nostre entorn des d'una perspectiva poblacional.

Les evidències obtingudes en aquest estudi, juntament amb aquelles procedents de la bibliografia publicada, haurien d'estar a l'abast dels professionals sanitaris de l'àmbit de l'atenció primària i l'hospitalària per tal de millorar, en allò que fos possible, la seva pràctica.

En el futur, la disponibilitat de la cohort de neoplàsies de mama avaluades en aquest treball permetrà abordar d'altres qüestions relatives al càncer de mama en el nostre entorn, com ara l'anàlisi de la supervivència en relació als factors pronòstic i al tractament, i l'anàlisi de la mortalitat general i específica per càncer de mama segons els diferents orígens diagnòstics. D'aquesta manera, s'aprofundirà en l'avaluació dels resultats de la pràctica mèdica i en el coneixement de la història natural de la malaltia en un grup específic d'edat.

Com ja s'ha comentat, la identificació de tots els tumors incidents en un àmbit territorial concret és el primer pas per a l'estimació de les taxes d'incidència anuals i acumulades de càncer de mama. Per altra banda, es podrà concloure l'anàlisi sobre la incidència de neoplàsies d'interval per als diferents grups d'edat i els tipus de cribratge, amb la seguretat d'haver garantit una estimació gens esbiaixada de la mateixa.

Així mateix, i atesa la discrepància ja esmentada sobre la definició de neoplàsia d'interval, serà interessant dur a terme una anàlisi comparativa dels factors pronòstic entre les neoplàsies d'interval d'acord a la definició contemplada en aquest estudi i les neoplàsies diagnosticades en controls intermedis a través del Programa.

CONCLUSIONS

Aquest treball inèdit ha assolit els seus objectius gràcies a un important esforç adreçat a identificar exhaustivament les neoplàsies de mama d'un àmbit territorial molt ampli que no disposa d'un registre de càncer poblacional. Els seus resultats han evidenciat notables diferències segons l'origen diagnòstic de les neoplàsies (cribratge, assistencial i interval), les quals han estat de vegades congruents amb els resultats dels diferents treballs publicats per altres autors en l'entorn de programes poblacionals i, en d'altres ocasions, contradictòries. D'altra banda, la millora dels factors pronòstic en la població diana del Programa ha estat clarament perceptible al final del període avaluat. Així mateix, ha quedat objectivat un menor percentatge de mastectomies i dels tractaments més agressius en general a les neoplàsies del Programa respecte dels altres grups (assistencial i interval). Finalment, també s'ha pogut evidenciar una associació clara de l'edat amb el pronòstic de les lesions invasores.

El conjunt d'aquests resultats permeten concloure que el Programa de cribratge de càncer de mama està assolint un impacte positiu en la salut de les dones de la nostra àrea en relació al càncer de mama, la qual cosa apuntaria a una probable efectivitat de la intervenció. Tanmateix, caldrà confirmar aquesta tendència favorable amb l'avaluació a llarg termini del possible efecte del cribratge sobre la reducció de la mortalitat.

De manera més concreta, aquest treball permet formular les següents conclusions:

En relació a l'objectiu 1: Descriure i comparar els factors pronòstic de les neoplàsies de mama.

1. Entre les dones de la població diana del Programa de cribratge de càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola (PCCM) i en el període de l'estudi (del 18 d'octubre de 1995 al 31 de desembre de 2002) es varen diagnosticar 605 neoplàsies de mama, de les quals el 37% ho varen ser a través del PCCM, i el 63% al marge del PCCM. D'aquestes últimes, 59 van ser neoplàsies d'interval.

Les neoplàsies del Programa han estat més freqüentment *in situ* i amb menys freqüència lobel·lars infiltrants, han tingut menors mides tumorals, han presentat menor invasió loco-regional (pell, paret toràcica, ganglis...) o a distància, així com també un millor Índex Pronòstic de Nottingham que la resta de neoplàsies.

En relació a l'objectiu 2: Descriure i comparar els tractaments aplicats en aquestes neoplàsies.

2. El Programa de cribratge de càncer de mama (PCCM) ha suposat una reducció del risc de rebre un tractament més agressiu per a les dones, atès que s'ha observat una proporció significativament inferior de mastectomies i quimioteràpia, i una proporció significativament superior de tumorectomies a les neoplàsies diagnosticades pel PCCM.

En relació a l'objectiu 3: Descriure i avaluar els tumors d'interval.

3. Les neoplàsies d'interval han presentat uns factors pronòstic més desfavorables que les neoplàsies assistencials i especialment que les diagnosticades pel PCCM. Degut a les limitacions derivades de la dificultat per classificar algunes neoplàsies d'interval a partir de la revisió de les mamografies, les diferències observades en comparar els factors pronòstic entre els dos subgrups definits (fals negatiu i interval vertader) podrien estar esbiaixades.

En relació a l'objectiu 4: Per a les neoplàsies diagnosticades en cribratge inicial i successiu, comparar els factors pronòstic i el seu tractament.

4. En cribratge inicial es va observar una major proporció de neoplàsies amb invasió de ganglis, amb invasió vascular i de diàmetre tumoral més gran respecte del cribratge successiu, així com una proporció significativament superior de neoplàsies tractades amb mastectomia.

En relació a l'objectiu 5: Per a les neoplàsies diagnosticades en cribratge inicial i successiu, identificar la possible associació de l'edat amb els factors pronòstic.

5. Les dones més joves (50-59 anys) del Programa de cribratge han presentat unes neoplàsies de mama amb uns factors pronòstic més desfavorables respecte de les dones de 60-69 anys, la qual cosa s'ha traduït en un pitjor Índex Pronòstic de Nottingham.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB eds (2002). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon, IARC, 2002.
2. European Network for Cancer Registries. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Incidence, mortality and prevalence in the European Union (1998 estimates). EUCAN DATABASE - Version 5.0.. Accessible a URL: <http://www.enrc.com/fr/dbdown.htm> (consultat al març de 2004).
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Incidence and Mortality in Spain. Technical report nº 36. Lyon: IARC, 2000.
4. Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Galceran J, Gispert R, et al. Càncer. Catalunya 2001. L'Hospitalet de Llobregat: Institut Català d'Oncologia. Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2002.
5. Borràs JM, Borràs J, Viladiu P. Bosch FX. Epidemiología y prevención del cáncer en Catalunya 1975-1992. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 1997.
6. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Pla Director d'Oncologia 2001-2004. Barcelona: Institut Català d'Oncologia, 2001.
7. Bray F, McCarron P, Maxwell Parkin D. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Res. 2004; 6:229-239.
8. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Caída de la mortalidad por cáncer de mama en Europa. Eur J Cancer. 2001; vol 1: 477-480.
9. Fernández E, González JR, Borràs JM, Sánchez V, Moreno V, Peris M. Evolución de la mortalidad por cáncer en Cataluña (1975-1998). Med Clin (Barc). 2001; 116: 605-609.

10. International Agency for Research on Cancer (IARC). Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publication n°151. Lyon: Berrion F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A, 1999.
11. Instituto Nacional de Estadística (INE). Mortalidad por cáncer en España. Accessible a URL: <http://www.ine.es>. (consultat al juny de 2005)
12. GLOBOCAN 2002, IARC. Accessible a URL: http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/Table2_sel.htm. (consultat al juny de 2005)
13. Moreno V, Sánchez V, Galceran J, Borràs JM, Borràs J, Bosch FX. El riesgo de enfermar y de morir de cáncer en Catalunya. Med Clin (Barc). 1998; 110: 86-93.
14. Mortalitat a Catalunya, 2003. Barcelona: Servei d'Informació i Estudis. Direcció General de Recursos Sanitaris, 2005.
15. Doll R, Peto R. The causes of cancer. New York: Oxford University Press, 1981.
16. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer aetiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. Breast Cancer Res. 2004; 6: 213-218.
17. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. The Lancet. 2005; 365: 1727-1741.
18. Genetics and public health in the 21st century. Using genetic information to improve health and prevent disease. Houry MJ, Bourke W, Thomson EJ, editors. New York: Oxford University Press, 2000.
19. DeVita VT et al. Cancer: Principles & Practice of Oncology: 2 vols. Philadelphia: Lippincott, 1993.
20. International Agency for Research on Cancer, IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol 7: Breast Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2002.

21. Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer*. 2004; 90: 2118-2122.
22. Mckenna RJ, Greene P, Winchester DP, Baines CJ, Foster RS, Chempron V. Breast-self examination and breast physical examination. *Cancer*. 1992; 69 (Supl): 2003-2004.
23. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Alison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst Spectrum*. 2002; 94: 1445-57.
24. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian national breast screening study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59- years. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92 (18): 1490-1499.
25. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2005; 293: 1245-1256.
26. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the international workshop on screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85 (20): 1644-1656.
27. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*. 1995; 273 (2):149-154.
28. De Koning H.J. Current controversies in cancer. Is mass screening for breast cancer cost-effective? *Eur J Cancer*. 1996; 32:1835-1844.
29. Gotzsche P, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *The Lancet*. 2000; 355:129-134.
30. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *The Lancet*. 2001; 358:1340-1342.
31. Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol*. 2004; 33:43-55.

32. Gotzsche PC. On the benefits and harms of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol.* 2004; 33:56-64.
33. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *The Lancet.* 2002; 359:909-919.
34. Tabar L, Yen M-F, Vitak B, Chen H-HT, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients. 20-year follow-up before and after introduction of screening. *The Lancet.* 2003; 361:1405-1410.
35. Michaelson J, Satija S, Kopans D, Moore R, Silverstein M, Comengo A, et al. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumour size and death rate. *Cancer.* 2003; 98:2114-2124.
36. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials.* 1993; 2: Doc. 32.
37. Hendrik RE, Smith RA, Rutledge III JH, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: A new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monographs.* 1997; 22:87-92.
38. Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, Hoerger T, Siu A, Atkins D, et al. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2003; 139:835-842.
39. Barratt AL, Les Irwing M, Glasziou PP, Salkeld GP, Houssami N. Benefits, harms and costs of screening mammography in women 70 years and over: a systematic review. *Med J Aust.* 2002; 176: 266-271.
40. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast cancer screening: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137 (5 part 1):347-360.
41. Boyle P. Global summit on mammographic screening. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1159-1160.

42. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W (for the High-Risk Work Group), Costanza ME (for the Screening Older Women Work Group), Evans III WP (for the Mammography Work Group), et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53:141-169.
43. Global Summit on Mammographic Screening. European Institut of Oncology. Milan, 3-5 juny 2002. Accessible a URL: http://www.iew.it/inglese/didattica/state_1.htm.
44. Broeders MJM, Scharpantgen A, Ascunce N, Gairard B, Olsen AH, Mantellini P et al. on behalf of the European Breast Cancer Network (EBCN). Comparison of early performance indicators for screening projects within the European Breast Cancer Network: 1989-2000. *Eur J Cancer Prev.* 2005; 14:107-116.
45. Otto SJ, Fracheboud J, Looman C, Broeders M, Boer R, Hendriks J, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *The Lancet.* 2003; 361:1411-1417.
46. Vejborg I, Olsen A H, Jensen M-B, Rank F, Tange U B, Lynge E. Early outcome of mammography screening in Copenhagen 1991-99. *J Med Screen.* 2002; 9:115-119.
47. Threlfall AG, Collins S, Woodman CBJ. Impact of NHS breast screening on advanced disease and mortality from breast cancer in the North West of England. *Br J Cancer.* 2003; 89:77-80.
48. Fielder H, Rogers C, Gower-Thomas K, Monypenny I, Dallimore N, Brook D, et al. Results from 10 years of breast screening in Wales. *J Med Screen.* 2001; 8:21-23.
49. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ.* 2000; 321:665-669.

50. Shapiro S, Coleman EA, Broeders M, Codd M, Konong-de H, Fracheboud J, et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int J Epidemiol.* 1998; 27:735-742.
51. Rodríguez Blas MC, Villar Álvarez F. Cribado poblacional de cáncer de mama en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998.
52. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo. Uso de la mamografía y de la citología de papanicolau para la detección precoz del cáncer de mama y de cérvix uterino en España. Madrid: AETS -Instituto de Salud Carlos III, 2002.
53. Ascunce N, Moral-del A, Murillo A, Alfaro C, Apesteguia L, Ros J, et al. Early detection programme for breast cancer in Navarra, Spain. *Eur J Cancer Prev.* 1994; 3 (Supl. 1):41-48.
54. Situación de los programas de cáncer de mama en España. Año 2003. Accessible a URL: <http://www.programascancerdemama.org>.
55. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Pla de Salut de Catalunya 1993-1995. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 1994.
56. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Servei Català de la Salut. Programa de detecció precoç del càncer de mama de Catalunya. Criteris generals i d'organització. Barcelona: Servei Català de la Salut, 2004.
57. Proposta del pla organitzatiu i microplanificació del Programa de cribratge del càncer de mama de Sabadell. Sabadell, 1995.
58. Bonfill X, Marzo M, Sentís M, Rossell R, Gallardo X, Florensa R, et al. Evaluation of the regular practice of breast cancer screening in a health area. *Int J Technol Assess Health Care.* 1996; 12:388-394.
59. Bonfill X. Anàlisi d'alguns aspectes rellevants del control del càncer al Vallès Occidental. [Tesi]. Bellaterra: UAB, 1992.

60. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005; 365: 1687-1717.
61. Rijnsburger AJ, van Oortmarssen GJ, Boer R, Draisma G, To T, Miller AB, et al. Mammography benefit in the Canadian National Breast Screening Study-2: a model evaluation. *Int J Cancer*. 2004; 110:756-762.
62. OncoGuia de mama. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat social. Generalitat de Catalunya. Novembre 2003 (OG04/2003).
63. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Eng J Med*. 1998; 338 (16):1089-96.
64. Hofvind S, Thorensen S, Tretli S. The cumulative risk of false-positive recall in the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer*. 2004; 101: 1501-1507.
65. Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA*. 2004; 291: 71-78.
66. Lampic C, Thurfjell E, Sjöden PO. The influence of false-positive mammogram on a woman's subsequent behavior for detecting breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 1730-1737.
67. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S. European guidelines for quality assurance in mammography screening. 3rd ed. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities, 2001.
68. Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. Brussels-Luxembourg: European Commission. European against cancer programme, 2000.
69. Fitzgibbons PL, Page DL, Eaver D, Thor AD, Craig D, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 966-978.

-
70. Walker RA. Prognostic and predictive factors in breast cancer. London: Martin Dunitz, 2003.
71. Dominguez MA, Marcos M, Meiriño R, Villafranca E DM, Arias F, Martinez E. Factores pronóstico y predictivos en el cáncer de mama temprano. *Ann Sist Sanit Navarra*. 2001; 24 (Supl.1):99-110.
72. Coradini D, Daidone MG. Biomolecular prognostic factors in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004; 16:49-55.
73. García LM, Merinero MD, Herrera M, Argüelles M, Ojeda F, López A. Cáncer de mama: utilidad pronóstica de los nuevos marcadores tumorales. *Rev Senología y Patol Mam*. 2003; 16:58-65.
74. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doule PJ, Campbell FC, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982; 45:361-366.
75. Blamey RW. Estimation of prognosis of the individual with primary breast cancer and its applications. *Scand J Surg*. 2002; 91:273-278.
76. Burrell HC, Sibbering DM, Wilson ARM, Pinder SE, Evans AJ, Yeoman LJ, et al. Screening interval breast cancers: mammographic features and prognostic factors. *Radiology*. 1996; 199:811-817.
77. Cowan WK, Kelly P, Cunliffe WJ, Henry L, Higgs M, Lunt LG, et al. The pathological and biological nature of screen-detected breast carcinomas: a morphological and immunohistochemical study. *J Pathol*. 1997; 182:29-35.
78. Anttinen J, Kuopio T, Nykanen M, Torkkeli H, Saari U, Juhola M. Her-2/Neu oncogene amplification and protein over-expression in interval and screen-detected breast cancers. *Anticancer Res*. 2003; 23:4213-4218.
79. Cowan WK, Angus B, Henry J, Corbett IP, Reid WA, Horne CHW. Immunohistochemical and other features of breast carcinomas presenting clinically compared with those detected by cancer screening. *Br J Cancer*. 1991; 64:780-784.

80. Klemi PJ, Joensuu H, Toikkanen S, Tuominen J, Räsänen O, Tyrkkö J, et al. Aggressiveness of breast cancers found with and without screening. *BMJ*. 1992; 304:467-469.
81. Norden T, Thurfjell E, Hasselgren M, Lindgren A, Norgren A, Bergström R, et al. Mammographic screening for breast cancer. What cancers do we find? *Eur J Cancer*. 1997; 33:624-628.
82. Tabár L, Duffy W S, Chen H-H, Prevost T. The natural history of breast carcinoma. What have we learned from screening? *Cancer*. 1999; 86:449-462.
83. Ernst M, Roukema J, Coebergh J-W, van Driel R, van beek M, van der Sangen M, et al. Breast cancers found by screening: earlier detection, lower malignant potential or both? *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 76:19-25.
84. Crisp WJ, Higgs MJ, Cowan WK, Cunliffe WJ, Liston J, Lunt LG, et al. Screening for breast cancer detects tumours at an earlier biological stage. *Br J Surg*. 1993; 80:863-865.
85. Olivotto IA, Mates D, Kan L, Fung J, Samant R, Burhenne LW. Prognosis, treatment, and recurrence of breast cancer for women attending or not attending the Screening Mammography Program of British Columbia. *Breast Cancer Res Treat*. 1999; 54:73-81.
86. Kricker A, Farac K, Smith D, Sweeny A, McCredie M, Armstrong B. Breast cancer in New South Wales in 1972-1995: tumour size and the impact of mammographic screening. *Int J Cancer*. 1999; 81:877-880.
87. Anderson TJ, Alexander FE, Lamb J, Smith A, Forrest APM. Pathology characteristics that optimize outcome prediction of breast screening trial. *Br J Cancer*. 2000; 83 (4):487-492.
88. Kuru B, Camlibel M, Ali Gulcelik M, Alagol H. Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas. *J Surg Oncol*. 2003; 83:167-172.

-
89. De la Haba JR, Chamorro RM, Vidal MJM, Blanch RS, Beltran LT, Benito MA, et al. Breast cancer screening: another point of view. *Eur J Cancer Prev.* 2005; 14: 1-5.
90. Baré ML, Montes J, Florensa R, Sentis M, Donoso L. Factors related to non-participation in a population-based breast cancer screening programme. *Eur J Cancer Prev.* 2003; 23: 487-94.
91. Generalitat de Catalunya. Classificació internacional de malalties 9a revisió, modificació clínica (CIM-9-MC). Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1993.
92. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston, Va: © American College of Radiology; 2003. Pàg: 193-197.
93. World Health Organization. Histological Typing of Breast Tumours. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1981.
94. International Union Against Cancer-UICC. TNM Classification of malignant tumours. Hermanek P and Sobin LH Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
95. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991; 19:403-410.
96. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 22:207-219.
97. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JWW, Roukema JA. Breast carcinoma diagnosis, treatment, and prognosis before and after the introduction of mass mammographic screening. *Cancer.* 2004; 100:1337-1344.
98. Ascunce N, Barcos A, Ederra M, Erdozain N, Murillo A, Osa A, et al. Programa de detecció precoz de càncer de mama. Resultados de proceso e indicadores de impacto (1990-2002). *Ann Sist Sanit Navarra.* 2004; 27 (3):293-410.

-
99. Programa de detecció precoz del càncer de mama de Navarra. Dades facilitades el juliol de 2005.
100. Programa de detecció precoç del càncer de mama de Barcelona. Document marc 2004. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Consorci Sanitari de Barcelona, 2005.
101. Programa de detecció precoç de l'Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS). Barcelona. Dades facilitades el juliol de 2005.
102. Chollet P, Amat S, Belembaogo E, Curé H, de Latour M, Dauplat J, et al. Is Nottingham prognostic index useful after induction chemotherapy in operable breast cancer? *Br J Cancer*. 2003; 89:1185-1191.
103. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler R, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen Ht. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat*. 1994; 32: 281-290.
104. 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.
105. Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ, Carmalt HL, Janu NC, Rickard MT et al. Screen-detected breast cancer compared to symptomatic presentation: an analysis of surgical treatment and end-points of effective mammographic screening. *ANZ J Surg*. 2001; 71: 398-402.
106. Dillon MF, Hill ADK, Quinn CM, O'Doherty A, Crown J, Fleming FJ, et al. Surgical intervention in screen-detected patients versus symptomatic patients with breast cancer. *J Med Screen*. 2004; 11:130-134.
107. Lantz PM, Janz NK, Fagerlin A, Schwartz K, Liu L, Lakhani I, et al. Satisfaction with surgery outcomes and the decision process in a population-based sample of women with breast cancer. *Health Services Research*. 2005; 40: 745-768.

-
108. Dorval M, Maunsell E, Deschenes L, Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer*. 1998; 83: 2130-2138.
109. Engel J, Kerr J, Schelesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J*. 2004; 10:223-231.
110. Paci E, Duffy SW, Giorgi D, Zappa M, Crocetti E, Vezzosi V et al. Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? Observational study. *BMJ*. 2002; 325:418.
111. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JWW, Repelaer van Driel OJ, Roukema JA. The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in southeast Netherlands. *Eur J Cancer*. 2001; 37:2435-2440.
112. Hiotis K, Ye W, Sposto R, Skinner KA. Predictors of breast conservation therapy. *Cancer*. 2005; 103:892-899.
113. Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L, Hudis C. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003; 46:121-126.
114. Yen MF, Tabár L, Vitak B, Smith RA, Chen HH, Duffy SW. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2003; 39:1746-1754.
115. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer*. 2005; 103: 2481-2484.
116. Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ*. 2004; 328:921-924.

-
117. Rayter Z, Kutt E. Overdiagnosis of breast cancer in screening. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30:711-712.
118. Schroën A, Wobbes T, Van der Sluis RF. Interval carcinomas of the breast: a group with intermediate outcome. *J Surg Oncol.* 1996; 63:141-144.
119. Frisell J, Eklund G, Hellström L, Somell A. Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat.* 1987; 9:219-225.
120. Ganry OF, Peng J, Raverdy NL, Dubreuil AR. Interval cancers in a French breast cancer-screening programme (Somme Department). *Eur J Cancer Prev.* 2001; 10:269-274.
121. Baré M. La doble lectura radiològica en el cribratge poblacional del càncer de mama. (dissertació). IV Jornada anual de la secció de ginecologia oncològica i mastologia de la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia. Sabadell: Hotel Verdi, 2002.
122. Holland PA, Walls J, Boggis CRM, Knox F, Baildam AD, Bundred NJ. A comparison of axillary node status between cancers detected at the prevalence and first incidence breast screening rounds. *Br J Cancer.* 1996; 74:1643-1646.
123. Hakama M, Holli K, Isola J, Kallioniemi O-P, Kähkönen A, Visakorpi T, et al. Aggressiveness of screen-detected breast cancers. *The Lancet.* 1995; 345:221-224.
124. Heimann R, Munsell M, McBride R. Mammographically detected breast cancers and the risk of axillary lymph node involvement: is it just the tumor size? *Cancer.* 2002; 8: 276-281.
125. Bucchi L, Barchielli A, Ravaioli A, Federico M, De Lisi V, Ferretti S, et al. Screen-detected vs clinical breast cancer: the advantage in the relative risk of lymph node metastases decreases with increasing tumour size. *Br J Cancer* 2005; 92:156-161.

126. Jonsson H, Nyström L, Törnberg S, Lenner P. Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: effects on mortality from breast cancer. *J Med Screen*. 2001; 8:152-160.
127. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest APM, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *The Lancet*. 1999; 353:1903-1908.
128. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ*. 2005; 330:220-223.
129. Tabár L, Duffy WS, Vitak B, Chen H-H, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma. What have we learned from screening? *Cancer*. 1999; 86:449-462.
130. Erbas B, Amos A, Fletcher A, Kavanagh AM, Gertig DM. Incidence of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in a screening program by age: should older women continue screening? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13:1569-1573.
131. White E, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Geller BM, Rosenberg RD, Kerlikowske K, et al. Biennial versus annual mammography and the risk of late-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:1832-1839.
132. Morrison AS. Intermediate determinants of mortality in the evaluation of screening. *Int J Epidemiol*. 1991; 20:642-650.
133. Duffy WS, Hill C, Estève J. Quantitative methods for the evaluation of cancer screening. New York: Oxford University Press Inc, 2001.
134. Registre del CMBD-AH. Departament de Salut. CatSalut. Barcelona, 2004.
135. Klabunde C, Bouchard F, Taplin S, Scharpantgen A, Ballard-Barbash R, for the International Breast Cancer Screening Network (IBSN). Quality assurance for screening mammography: an international comparison. *J Epidemiol Comm Health*. 2001; 55:204-212.

136. Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Rennert G, Wang H, Fracheboud J, et al. International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen*. 2004; 11:187-193.

ANNEXOS

Annex A: Resultats del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola, entre el 18-10-1995 i el 17-10-2003

Indicador	1 ^a ronda	2 ^a ronda	3 ^a ronda	4 ^a ronda
	95-97	97-99	99-01	01-03
Població diana (a principis del període)	18.031	20.853	34.145	44.156
Població diana corregida (sense les excloses durant la ronda)	17.500	20.597	32.796	42.491
Dones en cribatge inicial (% sobre convocades)	100%	33,7%	50,6%	45%
Dones convocades (% sobre població diana corregida)	16.298 (93%)	15.865 (77%)	27.523 (84%)	33.351 (78%)
Dones amb mamografia en els 12 mesos anteriors (% sobre població diana corregida)	1.484 (8,4%)	1.206 (5,8%)	1.674 (5,1%)	1.691 (4%)
Dones participants (% sobre les convocades)	11.897 (73%)	14.209 (89,6%)	23.716 (86,2%)	29.164 (87,4%)
Dones no participants (% sobre les convocades)	4.401 (27%)	1656 (10,4%)	3.807 (13,8%)	4.187 (12,6%)
Recitacions per a proves complementàries (% sobre mamografies realitzades)	5,8%	3,9%	5,2%	5,6%
Controls intermedis o avançats (%)	9,6%	11,3%	11,1%	10,5%
Biòpsies obertes benignes per 1.000 dones cribades	0,17	0,4	0,04	0,1
Neoplàsies diagnosticades en el PCCM per 1.000 dones cribades	47 (4,2)	48 (3,6)	66 (2,8)	137 (4,7)
Carcinoma <i>in situ</i> en relació a tots els càncers (%)	14,9%	21%	21,2%	20,4%
Neoplàsies detectades en estadi II+ (%)	23 (49%)	17 (35,4%)	16 (24,2%)	45 (33%)
Càncers invasius <= 10 mm (%)	35%	34,2%	44%	26,6%
Neoplàsies detectades en el PCCM amb tractament quirúrgic conservador (%)	51,1%	75%	75%	80%
Neoplàsies d'interval per 1.000 dones cribades amb resultat negatiu	14 (1,2)	13 (0,9)	30 (1,3)	33 (1,1)*

Font: Oficina Tècnica de Cribatge. Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola. UDIAT-CD. Corporació Sanitària del Parc Taulí.

Elaboració pròpia.

PCCM: Programa de cribatge del càncer de mama.

* Taxa calculada amb dades actualitzades fins el 29 d'abril de 2005.

Annex C: Carta de sol·licitud als centres hospitalaris

A: Responsable Patologia Mamària
De: Dra. Marisa Baré

Benvolgut/da,

Com ja sabeu, CatSalut ha propiciat la posta en marxa de Programes de detecció precoç del càncer de mama mitjançant mamografia adreçats a les dones de 50 a 69 anys del territori català. Així, des de l'any 1995 està en funcionament el Programa de Sabadell-Cerdanyola, que té com a territori de referència el mateix que cobreix la Corporació Parc Taulí.

Des del Programa i la Unitat de Patologia Mamària de la Corporació es va posar en marxa un projecte de recerca, aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació del centre, l'objectiu del qual és identificar i descriure tots els càncer de mama diagnosticats en les dones de la població diana del Programa.

És per aquest motiu que agrairia que em facilitéssiu informació de totes aquelles dones de 50 a 69 anys, dels municipis inclosos a la nostra àrea, que hagin estat diagnosticades o ateses al seu centre per motiu d'una neoplàsia de mama (amb el codi diagnòstic 174 o 233.0 o un resultat maligne anatomopatològic de mamella) des del 18-10-1995 i fins el 31-12-2002. Els municipis de l'àrea, amb el seu codi, són:

8 051 Castellar del Vallès
8 156 Palau de Plegamans
8 167 Polinyà
8 187 Sabadell
8 223 Sant Llorenç Savall
8 238 Sant Quirze del Vallès
8 260 Santa Perpètua de Mogoda
8 267 Sentmenat

8 904 Badia del Vallès
8 252 Barberà del Vallès
8 266 Cerdanyola del Vallès
8 180 Ripollet

De cada dona identificada seria necessari obtenir: CIP, nom, cognoms, data de naixement, municipi, histologia, pTNM, mida màxima tumoral, ganglis afectats, grau histològic, invasió vascular, receptors hormonals, data de diagnòstic i, si és possible, tipus de tractament rebut (mastectomia o tumorectomia, quimioteràpia, radioteràpia, hormonoteràpia) i data de cirurgia.

Així mateix, agrairia que, si ho creieu necessari, ens donéssiu accés per tal d'obtenir les dades requerides a partir de la documentació clínica.

Donem totes les garanties necessàries de confidencialitat d'acord amb el que estableix la Llei 21/2000, de 29 de desembre, sobre els drets d'informació concernent a la salut i l'autonomia del pacient i la documentació clínica.

Per qualsevol qüestió podeu posar-vos en contacte amb mi mateixa per correu electrònic (mbare@cspt.es) o als telèfons següents: 93 723 87 79 o 93 745 84 51.

Agraint-vos per endavant la vostra atenció, aprofitem per a saludar-vos ben cordialment,

Dra. Marisa Baré
Coordinadora de l'Oficina Tècnica
Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola
UDIAT-CD
Corporació Sanitària Parc Taulí- Institut Universitari-UAB
Correu electrònic: mbare@cspt.es

Sabadell, novembre de 2004.

Annex D: Carta de sol·licitud al CEIC dels centres

Benvolgut/da,

Li trameto el protocol sobre l'AVALUACIÓ DELS FACTORS PRONÒSTIC EN LA DETECCIÓ PRECOÇ DEL CÀNCER DE MAMA', de la Investigadora Dra. Marisa Baré (Corporació Sanitària del Parc Taulí) per tal de ser valorat pel seu Hospital, i poder procedir a l'obtenció de les dades necessàries per a completar l'estudi.

Així mateix, us demanem el vostre vist-i-plau per tal de poder dur a terme la revisió de les històries clíniques de les pacients diagnosticades i/o tractades en el vostre hospital, donant-vos totes les garanties necessàries de confidencialitat d'acord amb el que estableix la Llei 21/2000 de 29 de desembre sobre els drets d'informació concernent la salut i l'autonomia del pacient i la documentació clínica.

Resto a la seva disposició per a qualsevol aclariment al respecte.

Us agraeixo per endavant el vostre interès.

Ben cordialment,

Dra. Marisa Baré
Investigadora principal del projecte

Sabadell, desembre de 2004.

Annex E: Formulari de recollida i registre de dades de l'estudi

Microsoft Access - [neop 1995-2002]

ESTUDI SOBRE ELS FACTORS PRONÒSTIC DEL CÀNCER DE MAMA EN DONES DE 50-69 ANYS
(octubre 1995-desembre 2002). (Dra. Baré-Corperació Parc Taulí)

codi: 526 not_ex

HC: 255552 PCCM COGNOM_1 COGNOM_2 NOM:

DATA_NAIX: 21-08-1932 DATA DIAG UPM: 06-05-2002

DATA DIAGNÒSTIC: 16-04-2002 símptomes abans de la mamografia si procedència=1

LATERALITAT: E

Diagnòstic d'AP [cal còpia en paper]

DIAMETRE MÀXIM: 2

NUM. GANGLIS AFECTATS: 00/17

M: N

TNM: 5 ESTADI: 1

HISTOLOGIA: 2

GRAU: 3

Invasió vascular: N Grau nuclear: 3

RRHH_EST: 1 RRHH_PRO: 1

Cirurgia: C Data cir.: 06-05-2002

Radio: S

Químio: S Químio prèvia:

HormoT: N

Revisio_H: Altre centre:

Registres: 147 de 727

Vista Formulari NUM

neosuprioribatge199... neos 1995-2002 10:44

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANT, GRAU II, DE 2 cm DE DIÀMETRE, AMB ESCAS COMPONENT INTRADUCTAL D'ALT GRAU.
- MARGES AMPLIATS DE TUMORECTOMIA LLIBRES DE LESIÓ.
- ESTADI ONCOLÒGIC: pT1c pNo.

Annex F: Manual d'instruccions de recollida de dades de l'estudi**ESTUDI SOBRE ELS FACTORS PRONÒSTIC DEL CÀNCER DE MAMA EN DONES DE 50-69 ANYS (OCTUBRE 1995- DESEMBRE 2002).****INSTRUCCIONS GENERALS DE COMPLIMENTACIÓ DEL QÜESTIONARI**

- Cada neoplàsia genera un registre. Si hi ha una dona amb neo bilateral simultània (sincrònica) o bé metacrònica es generarà un registre per cada neoplàsia.
- Cal imprimir o fotocopiar l'informe/els informes d'Anatomia Patològica (AP) d'on s'extreu la informació o fer una fotocòpia del que consta a la història clínica (HC) en cas de dubte.

INSTRUCCIONS ESPECÍFIQUES

MOT_EX: Motiu d'exclusió, amb els següents codis:

1. Home
2. Fora de l'àrea
3. Diagnòstic fora del període considerat
4. Confirmació del diagnòstic fora del rang d'edat de l'estudi
5. Recidiva tumoral, no neoplàsia primària
6. Absència de neoplàsia de mama tot i la sospita

HC_CHPT: número d'història clínica a l'hospital.

PCCM: correspon al número de referència que té la dona al Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola (PCCM).

DATA_NAIX : data de naixement.

DATA DIAGNÒSTIC: haurà de constar la data de sortida de la primera biòpsia o citologia d'Anatomia Patològica en que es confirma l'existència de càncer de mama.

SÍMPTOMES ABANS DE LA MAMOGRAFIA: només per a tumors diagnosticats en la primera mamografia del Programa de detecció precoç. Es farà constar sí en cas que revisant la història clínica de la primera visita de ginecologia, cirurgia o oncologia s'expliciti l'existència d'autopalpació o de signes a l'exploració: telorràgia, retracció mugró, pell alterada, retracció teixits, augment considerable de la mida del pit,.....

LATERALITAT: D (dreta); E (esquerra).

DIÀMETRE MÀXIM: diàmetre màxim tumoral del component invasiu (en mil·límetres) registrat a l'informe d'AP. En cas de quimioteràpia prèvia i sense una estimació clínica es registrarà la mida tumoral residual després de la mateixa

NOMBRE DE GANGLIS AFECTATS: en cas de tumor *in situ* o no invasiu el nombre de ganglis sol estar en blanc. En cas de quimioteràpia prèvia es farà constar els identificats després de la mateixa, a partir de la cirurgia.

TNM.

T: en cas de no cirurgia es fa constar aquell que clínicament es va estimar i que consti a la HC. En cas de quimioteràpia primària es recull el T clínic.

Tis: *in situ* (inclou m. Paget.)

T1: ≤2 cm

T2: >2-5 cm

T3: >5cm

T4: tumor extès a paret toràcia o pell, tumor inflamatori

Tx: desconegut

N: estadi ganglionar, segons el nombre i la localització dels ganglis afectats en el moment del diagnòstic. En cas de quimioteràpia prèvia es recull l' 'N' en el moment del diagnòstic.

N0: sense ganglis

N1: ganglis axil·lars mòbils ipsilaterals afectats

N2: ganglis afectats no mòbils

N3: afecció de la cadena mamària interna ipsilateral

Nx: desconegut

M: es posarà 'S' si hi ha metàstasi a distància (en una altre òrgan) en el moment del diagnòstic a partir de l'estudi d'extensió, i 'N' si no n'hi ha o no consta a la HC.

ESTADI: es registrarà el codi numèric que correspongui segons el TNM.

0: *in situ*

1: I

2: IIa

3: IIb

4: IIIa

5: IIIb

6: IV

8: Desconegut

Diagnòstic d'AP: és una còpia aproximada de l'informe d' AP només per als tumors tractats a la Corporació Sanitària del Parc Taulí.

HISTOLOGIA: es registrarà el codi numèric del tipus de teixit que correspongui segons l'informe d'AP (consultar taula auxiliar amb el nom N_DIA).

1. Ductal *in situ* o intraductal

2. Lobel·lar *in situ*

3. Ductal infiltrant (ductal NOS, medul·lar, col·loide, cribiforme, adenoide-quistic, ...)

4. Lobel·lar infiltrant

5. Desconegut

GRAU: és el grau de diferenciació o grau histològic que consti a l'informe d'AP.

I: Ben diferenciat

II: Moderadament diferenciat

III: Mal diferenciat

Desconegut

INVASIÓ VASCULAR: es mirarà a l'informe d' AP si hi ha invasió vascular o limfàtica, només en tumors amb ≥ 1 gangli afectat.

Sí
No
Desconeguda

GRAU NUCLEAR: segons l'informe d'AP.

I
II
III
Desconegut

RRHH_EST I RRHH_PRO: Corresponen als resultats dels receptors hormonaux estrogènics i progestàgens, de l'informe d' AP o a la història clínica. Es posarà 1 si són negatius i un 2 si són positius.

TIPUS DE TRACTAMENT QUIRÚRGIC: Es farà constar el tipus definitiu.

C: tumorectomia (només es treu el tumor, amb o sense buidament axil·lar)
R: mastectomia (es treu tot el pit)
Re: rebuig
N: no
D: desconegut

RADIOTERÀPIA:
S: sí
N: no
Re: rebuig
D: desconeguda

QUIMIOTERÀPIA:
S: sí
N: no
Re: rebuig
D: desconeguda

HORMONOTERÀPIA :
S: sí
N: no
Re: rebuig
D: desconeguda

Annex G: Taules descriptives dels factors pronòstic de les neoplàsies del Programa en relació al grup d'edat

Annex G.1. Distribució percentual dels factors pronòstic de les neoplàsies diagnosticades a través del Programa en relació al grup d'edat.

Factor		Grup d'edat									
		50-54 (n=55)		55-59 (n=67)		60-64 (n=68)		65-69 (n=35)		Total (N=225)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Origen	Successiu Inicial	26	47,3	40	59,7	40	58,8	29	82,9	135	60
		29	52,7	27	40,3	28	41,2	6	17,1	90	40
T	T/s	13	23,6	18	26,9	6	9,1	5	14,3	42	18,8
	T1	27	49,1	41	61,2	47	71,2	22	62,9	137	61,4
	T2	9	16,4	6	9,0	9	13,6	6	17,1	30	13,5
	T3	3	5,5	1	1,5	0	0	0	0	4	1,8
	T4	3	5,5	1	1,5	4	6,1	2	5,7	10	4,5
Mida Tumoral	<= 9	11	20,0	18	26,9	20	29,4	11	31,4	60	26,7
	10-14	13	23,6	15	22,4	15	22,1	9	25,7	52	23,1
	15-19	10	18,2	16	23,9	9	13,2	3	8,6	38	16,9
	20-29	9	16,4	11	16,4	12	17,6	7	20,0	39	17,3
	30-49	3	5,5	3	4,5	5	7,4	4	11,4	15	6,7
	>= 50	4	7,3	2	3,0	1	1,5	1	2,9	8	3,6
N	N0	35	63,6	49	76,6	50	75,8	28	80	162	73,6
	N1	18	32,7	14	21,9	14	21,2	7	20	53	24,1
	N2	2	3,6	0	0	1	1,5	0	0	3	1,4
	N3	0	0	1	1,6	1	1,5	0	0	2	,9
Ganglis	0	36	65,5	49	76,6	50	75,8	29	82,9	164	74,5
	1-3	10	18,2	10	15,6	11	16,7	6	17,1	37	16,8
	>3	9	16,4	5	7,8	5	7,6	0	0	19	8,6
Metàstasi	No	55	100	67	100	65	95,6	35	100	219	97,3
	Sí	0	0	0	0	3	4,4	0	0	3	1,3
Estadi ¹	0	13	23,6	18	28,1	6	9,0	5	14,3	42	19,0
	I	19	34,5	28	43,8	37	55,2	18	51,4	102	46,2
	Ila	12	21,8	12	18,8	15	22,4	9	25,7	48	21,7
	Ilb	5	9,1	4	6,3	3	4,5	1	2,9	13	5,9
	IIla	4	7,3	0	0	1	1,5	0	0	5	2,3
	IIlb	2	3,6	2	3,1	2	3,0	2	5,7	8	3,6
	IV	0	0	0	0	3	4,5	0	0	3	1,4
Grau histol. ²	Bo	10	19,2	13	21,0	11	17,2	10	31,3	44	21,0
	Moderat	11	21,2	14	22,6	28	43,8	12	37,5	65	31,0
	Pobre	31	59,6	35	56,5	25	39,1	10	31,3	101	48,1
Grau nuclear	I	5	11,6	5	10,6	7	13,0	5	17,9	22	12,8
	II	11	25,6	17	36,2	21	38,9	7	25,0	56	32,6
	III	27	62,8	25	53,2	26	48,1	16	57,1	94	54,7
RH	No	8	16,3	9	15,8	12	19,4	6	18,8	35	17,5
	Sí	41	83,7	48	84,2	50	80,6	26	81,3	165	82,5
Histologia	<i>In situ</i>	13	24,1	18	26,9	6	8,8	5	14,3	42	18,8
	Ductal infiltrant	38	70,4	48	71,6	60	88,2	29	82,9	175	78,1
	Lobel·lar infiltrant	3	5,6	1	1,5	2	2,9	1	2,9	7	3,1

¹ Test de χ^2 ; p=0,052; ² Test de χ^2 ; p=0,027; RH: Receptors horomals

Annex G. 2. Factors pronòstic de les neoplàsies de tipus invasiu del Programa en relació al grup d'edat.

Factor		Grup d'edat									
		50-54 (n=42)		55-59 (n=49)		60-64 (n=62)		65-69 (n=30)		Total (N=183)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
T	T1	27	64,3	41	83,7	47	78,3	22	73,3	137	75,7
	T2	9	21,4	6	12,2	9	15,0	6	20,0	30	16,6
	T3	3	7,1	1	2,0	0		0		4	2,2
	T4	3	7,1	1	2,0	4	6,7	2	6,7	10	5,5
Mida Tumoral	<= 9	6	14,3	11	22,4	18	29,0	8	26,7	43	23,5
	10-14	11	26,2	13	26,5	15	24,2	9	30,0	48	26,2
	15-19	9	21,4	12	24,5	9	14,5	3	10,0	33	18,0
	20-29	7	16,7	9	18,4	12	19,4	5	16,7	33	18,0
	30-49	3	7,1	2	4,1	3	4,8	4	13,3	12	6,6
	>=50	4	9,5	2	4,1	1	1,6	1	3,3	8	4
N	N0	23	54,8	31	67,4	44	73,3	23	76,7	121	68,0
	N1	17	40,5	14	30,4	14	23,3	7	23,3	52	29,2
	N2	2	4,8	0		1	1,7	0		3	1,7
	N3	0		1	2,2	1	1,7	0		2	1,1
Ganglis	0	24	57,1	31	67,4	44	73,3	24	80,0	123	69,1
	1-3	10	23,8	10	21,7	11	18,3	6	20,0	37	20,8
	>3	8	19,0	5	10,9	5	8,3	0		18	10,1
Metàstasi	No	42	100	49	100	59	95,2	30	100	180	96,7
	Sí	0		0		3	4,8	0		3	1,6
Grau histol.	Bo	10	24,4	10	20,4	11	19,0	8	27,6	39	22,0
	Moderat	8	19,5	12	24,5	26	44,8	12	41,4	58	32,8
	Pobre	23	56,1	27	55,1	21	36,2	9	31,0	80	45,2
RH	No	6	15,0	7	15,2	11	18,6	5	17,2	29	16,7
	Sí	34	85,0	39	84,8	48	81,4	24	82,8	145	83,3
IPN¹	Bo	11	26,2	14	28,6	28	45,2	15	50,0	68	37,2
	Moderat	22	52,4	27	55,1	24	38,7	14	46,7	87	47,5
	Pobre	8	19,0	5	10,2	6	9,7	0		19	10,4
	Desc.	1	2,4	3	6,1	4	6,5	1	3,3	9	4,9
Histologia	Ductal infiltrant	38	92,7	48	98,0	60	96,8	29	96,7	175	96,2
	Lobel·lar infiltrant	3	7,3	1	2,0	2	3,2	1	3,3	7	3,8

¹ Test exacte de Fisher; p=0,041

RH: Receptors hormonaals; IPN: Índex Pronòstic de Nottingham

SÍNTESI DEL TREBALL DE RECERCA

INTRODUCCIÓ

El càncer invasiu de mama és la primera causa de mort per càncer en dones a Catalunya. Degut a que unes tres quartes parts dels càncers de mama es desenvolupen en dones sense factors de risc identificables i a la difícil o nul·la possibilitat de modificació dels factors apuntats mitjançant mesures de prevenció primària, s'han estudiat i desenvolupat alternatives de prevenció secundària per a reduir l'impacte socio-sanitari del càncer de mama a la població. Des de principis de la dècada dels setanta es van publicar resultats de diferents assaigs clínics així com algunes revisions sistemàtiques d'aquests mateixos assaigs que demostraven l'eficàcia de la mamografia en dones de 50 a 69 anys per reduir la mortalitat per càncer de mama, tot i que, dintre d'aquest grup d'edat, s'ha estimat una menor reducció de la mortalitat per càncer de mama en les dones més joves.

Des de principis des anys 90 el cribratge poblacional del càncer de mama mitjançant mamografia s'ha anat estenent a molts països. El 18 d'octubre de 1995 es va posar en marxa el Programa poblacional de cribratge del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola.

Avaluar la idoneïtat i l'impacte d'un Programa de detecció precoç és una taxa complexa. L'objectiu final a assolir és la reducció de la mortalitat per càncer de mama. A més del seu possible impacte sobre la reducció de la mortalitat, la detecció precoç també produeix d'altres possibles beneficis. Així, en la mesura que una lesió maligna és diagnosticada en una fase menys avançada, les probabilitats de que es pugui beneficiar d'un tractament menys agressiu són superiors.

Les estimacions fetes en relació a l'esperada reducció de la mortalitat per càncer de mama a partir de la implantació de programes de detecció precoç posen de manifest qüestions metodològiques de difícil solució. Mentrestant, la mesura de resultats intermedis constitueix l'alternativa clara per tal d'avaluar els beneficis d'un programa. En l'entorn europeu, aquests indicadors de resultat intermedi han estat sintetitzats a les Guies Europees de garantia de qualitat en cribratge mamogràfic: la taxa de detecció de càncer, la taxa de càncer d'interval, el canvi en la distribució dels estadis dels tumors diagnosticats pel programa, i l'evolució dels factors pronòstic en els tumors del conjunt de la població diana, es consideren indicadors especialment relacionats amb la mortalitat per càncer de mama i, per tant, vàlids cara a l'objectiu avaluador.

Mentre que la taxa de detecció de càncer i l'estadi dels tumors de les dones participants al programa es pot calcular o recollir sistemàticament sense grans dificultats i amb elevada fiabilitat, la taxa de càncer d'interval i l'evolució dels factors pronòstic en el conjunt de la població diana del territori només poden ser avaluats mitjançant un esforç exhaustiu de recollida d'informació de tots els tumors diagnosticats en la mateixa.

Entre els factors pronòstic més clars s'hi inclouen l'edat, la mida tumoral, l'afecció ganglionar, el grau histològic, el tipus histològic, els receptors hormonals, i l'Índex Pronòstic de Nottingham. D'entre els tumors diagnosticats en fase simptomàtica, és important destacar les neoplàsies d'interval, atès que diversos estudis han evidenciat que tenen una major agressivitat i un creixement més ràpid.

En conclusió, l'anàlisi dels factors pronòstic de tots els càncers diagnosticats en les dones de la població diana i l'avaluació dels tumors d'interval com a mesures de resultat intermedi és la millor aproximació per valorar els beneficis d'un programa d'aquestes característiques. Per aquest motiu es planteja aquest estudi sobre l'anàlisi dels factors pronòstic en l'àmbit del Programa de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola.

OBJECTIUS

Principals

- 2.1. Descriure i comparar els factors pronòstic de les neoplàsies de mama
- 2.2. Descriure i comparar els tractaments aplicats en aquestes neoplàsies
- 2.3. Descriure i avaluar els tumors d'interval

Secundaris

- En relació a les neoplàsies diagnosticades en cribratge inicial i successiu,
- 2.4. Comparar els factors pronòstic i el seu tractament
 - 2.5. Identificar la possible associació de l'edat amb els factors pronòstic

METODOLOGIA

Disseny i àmbit

Estudi observacional descriptiu, desenvolupat en l'àmbit del Programa poblacional de detecció precoç del càncer de mama de Sabadell-Cerdanyola (PCCM), de les neoplàsies de mama de les dones de 50 a 69 anys residents al territori del PCCM.

Criteris d'inclusió

S'han inclòs a l'estudi les dones que van ser diagnosticades de càncer de mama entre l'inici del Programa (18-10-1995) i el 31-12-2002.

Criteris d'exclusió

Dones residents fora del territori de referència del Programa. Dones amb diagnòstic de recidiva d'un càncer de mama. Dones en les quals el diagnòstic es va confirmar abans de complir 50 anys o amb ≥ 70 anys. Homes amb càncer de mama que s'hagués identificat en el decurs de l'estudi.

Classificació

Aquestes neoplàsies s'han classificat en funció de l'origen diagnòstic en tres categories mútuament exclòients: Cribratge (diagnosticada a partir de la

participació en el programa); Assistencial (diagnosticada per la via assistencial habitual); Neoplàsia d'interval (diagnosticada entre qualsevol dels controls recomanats pel programa, després d'haver estat participant al mateix)

Fonts d'informació

La informació va procedir de diversos registres així com de la història clínica dels centres de la comarca o de l'àrea metropolitana de Barcelona on, amb més freqüència, podrien haver estat ateses les dones de la població diana.

Per tal de localitzar les dones amb càncer que complissin els criteris d'inclusió es van consultar diversos registres: 1. El registre informatitzat de totes les assistències de la pacient a la Corporació Sanitària Parc Taulí (CPT) 2. El sistema d'informació del Programa de detecció precoç (GESCRI). 3. El registre de la Unitat de Patologia Mamària de la CPT. 4. El registre del Conjunt Mínim Bàsic de Dades de l'Alta Hospitalària (CMBD-AH) de tots els centres. 5. Registres específics ubicats als centres contactats: registres de tumors o d'altres.

Les dades necessàries per a l'estudi s'han obtingut principalment a partir de la documentació present a la història clínica de la pacient, per a la qual cosa es va dissenyar un qüestionari específic.

Per a cadascun des tumors d'interval identificats i diagnosticats en el període inclòs a l'estudi s'ha intentat recuperar l'última mamografia realitzada a través del Programa i la mamografia realitzada immediatament abans del diagnòstic, les quals han estat revisades novament per classificar el tumor en alguna de les categories d'acord a les recomanacions de la Guia Europea.

Anàlisi

La unitat d'anàlisi ha estat la neoplàsia o tumor, no la dona, atès que una dona podia tenir més d'una neoplàsia diagnosticada en el període considerat, i amb factors pronòstic i tractament diferent per a cadascuna d'elles.

S'ha dut a terme una anàlisi descriptiva del conjunt de tumors malignes identificats i segons l'origen diagnòstic (cribratge, assistencial, d'interval), així com també segons el tipus de cribratge o el grup d'edat només per als tumors del programa de cribratge. Per a les variables qualitatives s'han descrit freqüències i per a les quantitatives els estimadors de tendència central i de dispersió habituals.

També s'ha dut a terme una anàlisi bivariant per tal de comparar els factors pronòstic i el tipus de tractament entre els tres grups segons l'origen diagnòstic, entre els dos grups segons el tipus de cribratge, i entre els grups d'edat a les neoplàsies del Programa. S'han aplicat tests estadístics per a mesures qualitatives (χ^2 o el test exacte de Fisher) o quantitatives (Kruskal-Wallis) segons correspongui. S'han calculat les *Odds Ratio* (OR), sense ajustar, i els seus intervals de confiança, per tal d'estimar la força de l'associació entre l'origen diagnòstic i els diferents factors pronòstic.

RESULTATS

Característiques generals

En el període estudiat es van identificar 679 possibles neoplàsies de mama. D'aquestes se'n varen excloure 74 per diferents motius. Finalment, es varen incloure 605 neoplàsies de mama diagnosticades en 588 dones diferents. Així, durant el període analitzat, es van diagnosticar 59 (9,7%) neoplàsies d'interval, 321 (53,1%) neoplàsies van estar diagnosticades per la via assistencial habitual, i 225 (37,2%) van ésser diagnosticades a partir del Programa de detecció precoç (cribratge).

L'edat mitjana de les dones incloses a l'estudi va ser de 59,3 anys ($\pm 5,8$).

Factors pronòstic de les neoplàsies de mama identificades

Mida tumoral (T i mida tumoral en mm)

Es varen identificar 72 (12%) tumors *in situ*, mentre que 531 (87,8%) neoplàsies van ser lesions invasores i dues no es van poder classificar.

Es va observar una associació estadísticament significativa entre la mida tumoral (T) i l'origen diagnòstic. Així, entre els tumors diagnosticats a través del Programa de cribratge, quasi bé el 19% van estar tumors *in situ*, mentre que aquest percentatge va ser sensiblement inferior als altres grups. Mentre que el 61% de les neoplàsies del Programa van ser T1, aquest percentatge va ser del 46% a les assistencials i del 34,5% a les d'interval. Les probabilitats que un tumor diagnosticat al marge del Programa tingués una mida >2 cm (T2) va ser vuit vegades superior als tumors d'interval i quatre vegades superior als assistencials. Així mateix, el percentatge de tumors T3 o T4 va ser molt superior a les neoplàsies d'interval i les assistencials respecte de les del Programa, amb percentatges del 29,3%, del 16,3% i del 4,5% respectivament.

Es varen observar diferències estadísticament significatives en analitzar només els tumors invasius. El grup de cribratge presentà un percentatge superior de tumors menors de 10 mm (24%) i de tumors de 10-14 mm (27%) en comparació als altres dos grups (assistencial i interval).

Afecció ganglionar (N i nombre de ganglis)

Mentre que el percentatge de tumors del Programa de detecció precoç sense afectació ganglionar va ser quasi bé del 74%, aquest percentatge va ser pròxim al 60% a la resta de neoplàsies. Així mateix, la probabilitat que una neoplàsia diagnosticada al marge del Programa tingués ganglis axil·lars afectats i fixes (N2) va ser significativament superior.

De la mateixa manera, en considerar el nombre de ganglis afectats, es va mantenir aquesta relació: mentre que el percentatge de neoplàsies del grup de cribratge amb afecció de més de 3 ganglis va ser del 8,6%, aquest percentatge va ser del 19,3% i del 17,6% a les d'interval i assistencials respectivament.

Entre els tumors invasius es va observar el mateix tipus d'associació.

Metàstasi (M)

Un 4,5% (27/605) de les neoplàsies tenien metàstasi a distància identificada en el moment del diagnòstic: mentre que solament un 1,3% de les neoplàsies del Programa tenien metàstasi, aquest percentatge va ser del 10,2% a les d'interval i del 5,6% a les assistencials.

Estadi

El 48,3% (282 neoplàsies) es van diagnosticar en estadi precoç (0 ò I). D'acord amb els factors explicats anteriorment, es va observar una associació estadísticament significativa entre l'estadi i l'origen diagnòstic. Considerant solament les neoplàsies de tipus invasor, un 57% de les neoplàsies del Programa es van diagnosticar en estadi I, mentre que aquest percentatge va estar al voltant del 32-35% a la resta de neoplàsies. En relació a l'estadi IIa i IIIa es varen observar percentatges molt similars. En relació a l'estadi IIb les diferències varen ser superiors i significatives: mentre que un 7,3% de les neoplàsies del Programa es van diagnosticar en estadi IIb, aquest percentatge va ser del 12,5% a les neoplàsies d'interval i d'un 15,3% a les assistencials. El percentatge d'estadis IIIb va ser del 23,2% a les neoplàsies d'interval, del 13,9% a les d'origen assistencial i solament del 4,5% a les de cribratge.

D'altra banda, es va observar un canvi en la proporció dels estadis precoços en relació als estadis avançats (II-IV) al llarg del període avaluat. Així, es va observar un predomini de tumors detectats en estadi 0 ò I en relació als diagnosticats en estadis avançats a partir de l'any 1999 i, per altra banda, el percentatge de tumors en estadis precoços va estar proper al 60% a partir d'aquell moment.

Grau histològic

Un 43,5% dels tumors van presentar grau histològic III (pobre). Tot i que la diferència no va assolir significació estadística, es va observar un major percentatge de neoplàsies d'interval amb grau III (68,9%) respecte de les d'origen assistencial (49,6%) i les de cribratge (48,1%).

Invasió vascular i grau nuclear

No es varen observar diferències estadísticament significatives ni a la invasió vascular ni al grau nuclear.

Receptors hormonals

Un 66,4% dels tumors van tenir algun receptor hormonal positiu. Entre els dos tipus de receptors, el estrogènics van ser positius en un 62% dels tumors mentre que el percentatge de receptors progestàgens positius va ser del 51,1%. La

negativitat dels receptors hormonals va ser superior a les neoplàsies d'interval, tot i que les diferències no van assolir significació estadística.

Histologia

El tipus histològic més freqüent va ser el ductal infiltrant (78,5%), mentre que un 7,3% van ser lobel·lar infiltrant i un 11,9% van ser tumors intraductals. En relació a l'origen diagnòstic, es varen observar petites diferències en el percentatge de tumors ductals infiltrants. En canvi, el percentatge de tumors lobel·lars infiltrants va ser significativament superior a les neoplàsies diagnosticades al marge del Programa de cribratge: mentre que un 14% de les neoplàsies d'interval fou lobel·lar infiltrant, aquest percentatge va ser del 9,4% a les d'origen assistencial i solament del 3,1% a les de cribratge.

Índex Pronòstic de Nottingham

Quasi bé un 27% de les neoplàsies es van diagnosticar amb un Índex Pronòstic de Nottingham (IPN) <3,5 (el qual és l'índex de millor pronòstic segons l'IPN) i un 42,6% van assolir valors entre 3,5 i 5,4 (moderat), mentre que el 15,6% tenien un IPN >5,4 (pitjor pronòstic), i per a un 15,1% no es va poder calcular per no disponibilitat d'alguns dels ítems que el componen (mida tumoral, ganglis o grau histològic). Els tumors d'interval i els assistencials van presentar un major percentatge d' IPN >5,4 (28,6% i 22,1% respectivament) en relació als tumors del Programa de detecció precoç (10,9%), diferències que van assolir significació estadística.

En el grup d'edat més avançada (65-69 anys) es va diagnosticar una proporció significativament superior de tumors de millor pronòstic (segons l' IPN) a través del cribratge en relació als altres orígens diagnòstics.

El tractament de les neoplàsies i els factors associats

El 95% de les neoplàsies van ser sotmeses a tractament quirúrgic, un 55% van ser sotmeses a tumorectomia, un 70% van rebre radioteràpia, un 63% van rebre quimioteràpia i un 69% van rebre hormonoteràpia.

El percentatge de tumorectomies va ser significativament superior en els tumors diagnosticats a través del cribratge (71,1%) respecte dels d'origen assistencial (47%) i les neoplàsies d'interval (37,3%). Contràriament, la mastectomia va ser el tractament quirúrgic més freqüent en les neoplàsies d'interval (54,2%) mentre que un 8,5% no van ser sotmeses a intervenció quirúrgica. Un 6,5% dels tumors assistencials no van ser sotmesos a cirurgia, mentre que aquest percentatge va ser solament de l'1,8% en els tumors diagnosticats pel cribratge.

La radioteràpia i l'hormonoteràpia van ser més freqüents en les neoplàsies diagnosticades pel Programa. La quimioteràpia va ser significativament més freqüent entre les neoplàsies d'interval i les d'origen assistencial, respecte de les neoplàsies diagnosticades pel Programa.

El tipus de tractament quirúrgic es va associar significativament amb l'edat, la mida tumoral (T), el nombre de ganglis afectats, l'estadi i el tipus histològic, mentre que no es va associar al grau histològic. El percentatge de tumorectomies va ser del 33% en el grup de tumors amb IPN de pronòstic pobre (>5,4), i del 74% en el grup de millor pronòstic.

Les neoplàsies d'interval del Programa de detecció precoç del càncer de mama

Durant el període avaluat es van identificar 59 neoplàsies d'interval, és a dir, diagnosticats entre qualsevol dels controls recomanats pel Programa, de les quals 18 neoplàsies no van ser avaluades posteriorment per no disposar de l'última mamografia dintre del Programa o de la mamografia realitzada en el procés diagnòstic posterior. De les 41 neoplàsies que es van poder valorar, 31 (75,6%) es van classificar d'interval pròpiament dites (oculta + vertadera + signes mínims) i 10 (24,4%) amb resultat fals negatiu.

Les neoplàsies d'interval pròpiament dites es van diagnosticar amb més afecció ganglionar i més metàstasi que els falsos negatius, però les diferències no van assolir significació estadística.

Factors pronòstic de les neoplàsies del Programa de detecció precoç segons el tipus de cribratge

En el període d'estudi es van diagnosticar 225 neoplàsies entre 218 dones (3,1% bilaterals). D'aquestes, un 18,8% eren lesions *in situ*. Entre les 183 neoplàsies de tipus invasiu, un 76% (137 neoplàsies) van tenir una mida ≤ 2 cm i un 24,3% (43 neoplàsies) van ser menors d'1cm. Quasi tres quartes parts de tots els tumors i un 69% dels invasius no havien envaït estructures ganglionars. Un 1,3% havien generat metàstasi a distància identificada en el moment del diagnòstic. Quasi bé la meitat de les neoplàsies tenien un grau histològic pobre i un 55% un grau nuclear III. Un 82,5% tenien algun dels receptors hormonals positius.

Pel que fa a l'evolució temporal dels estadis dels tumors diagnosticats durant el període avaluat, la proporció de tumors en estadi 0 ò I es va incrementar fins l'any 2000, mentre que a partir d'aleshores aquest percentatge semblà disminuir.

El cribratge successiu va diagnosticar tumors més petits, amb menys afecció ganglionar, amb menys invasió vascular en cas d'afecció ganglionar, amb una lleugera major positivitat a receptors hormonals, amb major grau nuclear, però, en tot cas, les diferències no van assolir significació estadística.

El tractament de les neoplàsies del Programa de detecció precoç i els factors associats

Un 71,1% (160 neoplàsies) es van tractar amb tumorectomia, 170 (76%) amb radioteràpia, 121 (53,8%) amb quimioteràpia i 163 (72,4%) amb hormonoteràpia.

El tractament quirúrgic més freqüent entre les neoplàsies diagnosticades en cribratge successiu va ser la tumorectomia (80%), i aquest resultat va ser significativament superior respecte del grup de cribratge inicial (57,8%). Els percentatges dels tractaments adjuvants van ser similars.

El tipus de tractament quirúrgic va estar associat estadísticament amb la mida tumoral, el nombre de ganglis afectats, l'existència de metàstasi, i l'IPN.

Avaluació de l'edat en relació als factors pronòstic de les neoplàsies diagnosticades pel Programa

Es va observar una major proporció de tumors T2 -T4 i de tumors amb afecció ganglionar en el grup d'edat més jove (50-54 anys). Així mateix, en els dos grups d'edat més jove (50-54 i 55-59) va destacar un major percentatge de grau histològic pobre (III) i aquesta associació va ser estadísticament significativa. Per a la resta de factors no es varen observar diferències rellevants.

L'IPN dels tumors invasius va mostrar una associació estadísticament significativa en relació a l'edat, de manera que el percentatge de neoplàsies amb un IPN <3,4 (pronòstic bo segons aquest índex) va ser quasi bé el doble en dones ≥ 60 anys respecte de les de 50-59 anys. Així mateix, en el grup d'edat de 50-54 anys el percentatge de neoplàsies amb un IPN $>5,4$ (pitjor pronòstic) va ser del 19%, mentre que aquest percentatge va ser del quasi un 11% en el grup de 55-59 anys, de poc més del 10% al grup de 60-64 i no es va diagnosticar cap tumor amb IPN $>5,4$ en el grup de 65-69 anys.

Es va observar una millor distribució del pronòstic en primer cribratge en el grup de 60-64 i 65-69 anys, tot i que sense assolir significació estadística.

CONCLUSIONS

1. Les neoplàsies del Programa han estat més freqüentment *in situ* i amb menys freqüència lobel·lars infiltrants, han tingut menors mides tumorals, han presentat menor invasió loco-regional (pell, paret toràctica, ganglis...) o a distància, així com també un millor Índex Pronòstic de Nottingham que la resta de neoplàsies.
2. El Programa de cribratge de càncer de mama (PCCM) ha suposat una reducció del risc de rebre un tractament més agressiu per a les dones, atès que s'ha observat una proporció significativament inferior de mastectomies i quimioteràpia, i una proporció significativament superior de tumorectomies a les neoplàsies diagnosticades pel PCCM.
3. Les neoplàsies d'interval han presentat uns factors pronòstic més desfavorables que les neoplàsies assistencials i especialment que les diagnosticades pel PCCM. Degut a les limitacions derivades de la dificultat per classificar algunes neoplàsies d'interval a partir de la revisió de les mamografies, les diferències observades en comparar els factors pronòstic entre els dos subgrups definits (fals negatiu i interval vertader) podrien estar esbiaixades.
4. En cribratge inicial es va observar una major proporció de neoplàsies amb invasió de ganglis, amb invasió vascular i de diàmetre tumoral més gran respecte del cribratge successiu, així com una proporció significativament superior de neoplàsies tractades amb mastectomia.

5. Les dones més joves (50-59 anys) del Programa de cribratge han presentat unes neoplàsies de mama amb uns factors pronòstic més desfavorables respecte de les dones de 60-69 anys, la qual cosa s'ha traduït en un pitjor Índex Pronòstic de Nottingham.