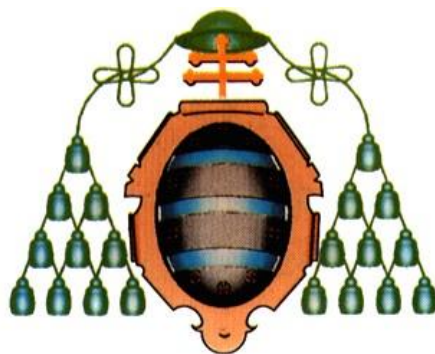




UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas

**REDES NEURONALES ARTIFICIALES COMO MODELO
PREDICTIVO EN UN PROGRAMA DE CRIBADO DE
CANCER DE MAMA POBLACIONAL**

TESIS DOCTORAL

AUTORA

Leticia Álvarez Menéndez

Enero 2010

DIRECTORES

**Dr. Francisco Ferrer Barriandos
Dr. Jose Antonio Alvarez Riesgo**

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Ferrer Barriendos y al Dr. Álvarez Riesgo por las atenciones, esfuerzo, apoyo y ayuda en la dirección de esta Tesis, sin cuyo concurso difícilmente hubiera podido realizarse.

Al Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), en las personas responsables de la autorización para disponer de la base de datos y en particular a la Dra. Carmen Natal por sus atenciones y rapidez en solucionar cuantas cuestiones le planteamos.

A la Fundación Hospital Avilés por su ayuda los aspectos clínicos y de gestión del programa de cribado de cáncer de mama en el Área Sanitaria III, y muy especialmente a su Director Gerente el Dr. José Menéndez Guerra.

Al Dr. Ingeniero Fernando Sánchez Lasheras, responsable del diseño del método de las Redes Neuronales Artificiales, pilar básico de este proyecto.

A todos aquellos que de alguna u otra manera han contribuido al desarrollo de ésta tesis doctoral.

INDICE

PAGINAS

I.- INTRODUCCION/DEFINICION DEL PROBLEMA	4
1.- Magnitud del cáncer de mama	
2.- Factores de riesgo	
3.- Estrategias de la Salud Pública	
II.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA	36
1.- Modelización y Salud	
1.1.-Modelos pronósticos	
1.2.-Redes neuronales artificiales y cáncer de mama	
III.-HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	55
1.- Definición de la hipótesis	
2.- Objetivos	
IV.-MATERIAL Y METODOLOGIA	58
1.- Ámbito y características del estudio.	
1.1. El cribado del cáncer de mama en Avilés.	
1.2. Captación de las mujeres participantes.	
1.3. Estrategia y protocolo de recogida de datos	
2.- Análisis estadístico	
2.1.-Estadística uni y bivalente	
2.2.-Análisis exploratorio	
2.3.-Redes neuronales	
V.-RESULTADOS	71
1.- Análisis descriptivo	
2.- Análisis exploratorio	
3.- Redes neuronales y cáncer de mama	
VI.-DISCUSION DE LOS RESULTADOS	102
1.- Del Análisis descriptivo de los hallazgos	
2.- Del Análisis exploratorio	
3.- De las Redes neuronales y cáncer de mama	
VII.-CONCLUSIONES	128
VIII.-BIBLIOGRAFIA	131

I.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

- 1.- Magnitud del cáncer de mama**
- 2.- Factores de riesgo**
- 3.- Las estrategias de la Salud Pública**

1.- MAGNITUD DEL CÁNCER DE MAMA

Incidencia

El cáncer de mama es una enfermedad en crecimiento con amplia variabilidad mundial, alcanzando sus tasas de incidencia más elevadas en los Estados Unidos de América (EUA) y en los países del norte de Europa (Althuis et al, 2005). Su frecuencia le ha hecho responsable de ser la primera causa de años potenciales de vida perdidos entre mujeres de nuestro medio (O'Lorcain et al, 2008). El perfil de la enfermedad es más aparente en mujeres de 50 a 69 años (Hery et al, 2008a), y en algunos casos por encima de los 70 años (Hery et al, 2008b). Su presentación más elocuente lo conforman las formas localizadas de la enfermedad (Anttila et al, 2008). La experiencia holandesa, de Eindhoven, muestra un crecimiento de la enfermedad en el periodo 1975-2004, especialmente entre mujeres jóvenes y con estadios más precoces (Lowman et al, 2008). Estos resultados han sido observados en el resto de países de la Unión Europea de acuerdo a las distintas publicaciones existentes.

La interpretación de las tendencias es un proceso complejo, especialmente a corto plazo, dados las variables que interfieren, como son la introducción del cribado de cáncer poblacional, los cambios diagnósticos o de clasificación de las enfermedades, la exhaustividad de los registros de cáncer en la recogida precisa de la información, así como múltiples factores que incluyen los estilos de vida y la terapia hormonal, que impactan en lugares específicos (Ward et al, 2006).

La globalización contribuye a aproximar las enfermedades difuminando sus fronteras, en un proceso de occidentalización mundial (Hausauer et al, 2007). Así, por citar algunos ejemplos, el cáncer de mama ha aumentado paulatinamente en mujeres chinas en el período que discurre entre 1981-2000 (Wong et al, 2007; Song et al, 2008). Las estadísticas procedentes de registros de cáncer americanos difundidos a través del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), aprecian la aproximación de la casuística de la enfermedad entre mujeres coreanas americanas con su país de adopción y la persistencia de diferencias con las residentes en Asia (Lee et al, 2007). Aún así, en Dinamarca, persisten discrepancias

evidentes cuando se compara la frecuencia de la neoplasia entre las mujeres nativas y las procedentes de África y de los países árabes (Norredam et al, 2007).

A partir del año 2002, dos hechos se introducen en el debate de la tendencia del cáncer de mama en los EUA. De un lado, un cambio en la tendencia de la incidencia de la enfermedad, y del otro, el informe a cerca del Women's Health Initiative. En julio de 2002, la revista JAMA hace pública la asociación entre el uso de estrógenos y progestágenos y el incremento de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (Rossouw et al, 2002), dando lugar a recomendaciones sobre el abandono de la terapia hormonal. Las series americanas, al tiempo, aprecian una disminución en la incidencia de cáncer de mama en ese año y los sucesivos. Estas tendencias, imprevisibles, podrían indicar el final de un ciclo de incremento, durante décadas, de la enfermedad.

Previamente a la instauración del cribado de cáncer de mama, el patrón de incidencia de la enfermedad mostraba una distribución bimodal, en torno a los 50 y a los 70 años de edad. Esta situación se modificó con el despliegue del diagnóstico precoz mediante mamografía, pero el modelo precibado se recupera en el período 2000-2003 confirmando un efecto calendario (Anderson et al, 2007). En es sentido el descenso de la incidencia se ha asociado con la remoción de promotores de estrógenos y progestágenos productores de cáncer al disminuir el uso de terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas (Colditz, 2007). Resultados semejantes han sido publicados en Australia con identificación, a juicio de los autores, de idéntica causa responsable (Canfell et al, 2008).

No obstante, la revisión de 21 artículos publicados entre 1987 y 2007, sobre el efecto de la mencionada terapia hormonal, ofrecen resultados dispares e insuficientes (Krieger, 2008). Una investigación centrada en 13 registros de la SEER, cubriendo el período 1995-2004, observa una disminución de la incidencia del cáncer de mama a partir del año 2004, que los autores consideran más próxima a la saturación por el cribado, y en menor medida por la terapia hormonal (Li et al, 2007). Cuando se comparaban las estadísticas relativas al año 2001 frente al 2004, el descenso de la incidencia del cáncer de ama, en mujeres mayores de 50 años y con receptores de estrógenos positivos, fue de un 8,6% (Ravdin et al, 2007). Asimismo,

en California, la disminución de la incidencia era diferente entre los distintos condados, siendo más evidente en aquellos con baja tasa de utilización de terapia hormonal y sin modificaciones en las estrategias de cribado. Su conclusión fue que los cambios introducidos a partir del 2002, en el uso de estrógenos y progesterona, eran los responsables de la disminución de la incidencia de cáncer de mama en el periodo 2002-2003 (Robbins et al, 2007).

Aún así, entre 1999-2003, la tasa de incidencia de cáncer de mama invasivo ya venía disminuyendo en mujeres mayores de 45 años, siendo más evidente en aquellas que presentaban receptores de estrógenos positivos; en las mujeres entre 50 y 69 años esta tendencia se retrasa al periodo 2002-2003. En general, las conclusiones son semejantes a las obtenidas por Li et al (2003), que hallan un efecto periodo por saturación mamográfica y un beneficio temprano en el abandono de las terapias hormonales (Jemal et al, 2007).

En Europa, las diferencias apreciadas entre los registros de cáncer en Holanda y Ginebra, muestran una mayor proporción de cáncer de mama lobular, en la ciudad suiza, en consonancia con una utilización más extendida de la terapia hormonal, sin efecto en ambos de los programas de cribado (Verkooijen et al, 2008).

En Asturias, los últimos datos publicados para el periodo 1991-2000, muestran una tendencia creciente para la incidencia del cáncer de mama (Argüelles y cols, 2006). En el año 2000, se aprecia un aumento, en relación con los años anteriores, coincidente con la generalización del programa de cribado en nuestra región. En el citado periodo se han diagnosticado 4937 nuevos casos de cáncer de mama, que conforman el 24,60% de las neoplasias identificadas en mujeres. El riesgo de padecer un cáncer de mama en mujeres asturianas en el año 2004, a la edad de 74 años, era del 5,93%, o lo que es lo mismo, una de cada 16 mujeres desarrollaba un cáncer de mama en Asturias en esa epoca, (Figura 1).

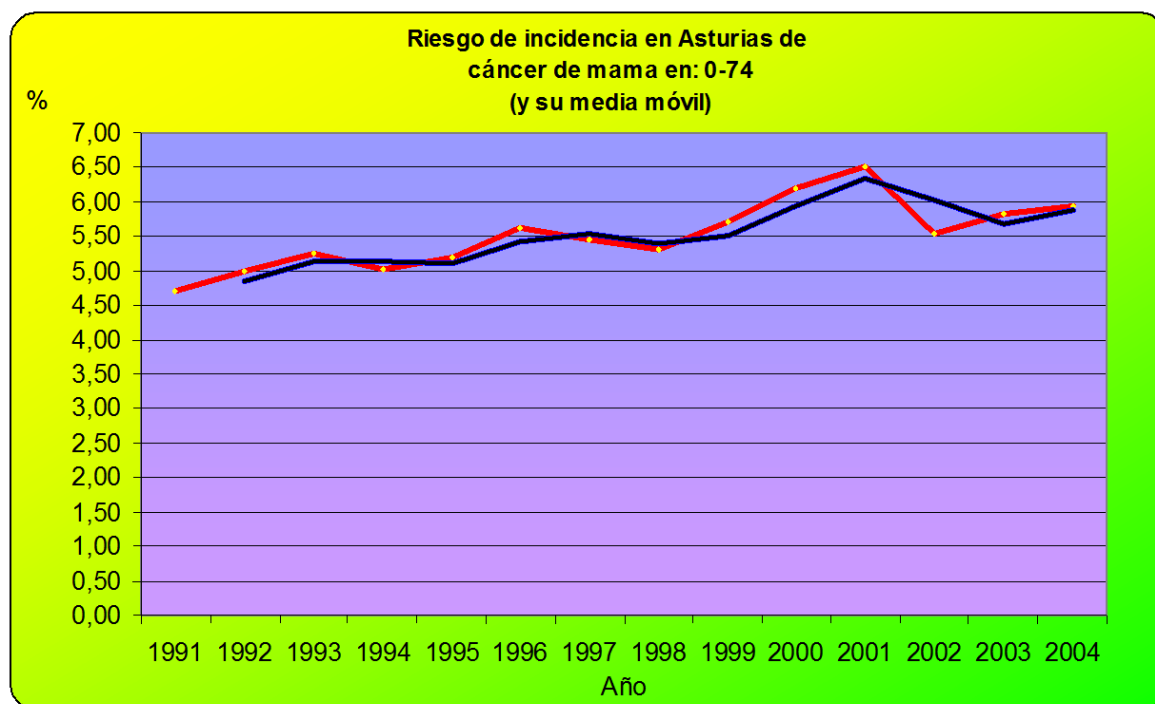


Figura 1. Riesgo de incidencia acumulada de padecer cáncer de mama (0-74 años)

Mortalidad

La mortalidad consecuentemente y especialmente en los países desarrollados, se ha visto influenciada por las políticas de cribado, la evolución tecnológica y la instauración de terapias adyuvantes (Botha et al, 2003). Así, en diversos países sajones, a pesar de la disparidad existente, se apreció un descenso en la mortalidad tanto en las mujeres de 35 a 49 años (Hery et al, 2008a), como en aquellas que se encontraban entre los 50 y 69 años (Hery et al, 2008b).

En los EUA, la mortalidad se mantuvo estable hasta principios de los años 90 del pasado siglo en que inició su descenso (Bosetti et al, 2008), siendo más notable en mujeres con receptores estrógenos positivos que en negativos y presencia importante del uso de mamografía (Jatoi et al, 2007).

En nueve registros americanos, la mortalidad desciende después de ajustar el efecto de la edad, raza y el estadio tumoral (Du et al, 2008). Otros estudios establecen diferencias entre las mujeres blancas y las de raza negra, especialmente

en el caso de éstas últimas, en función del estado de residencia (DeSantis et al, 2007) y del estatus económico de las pacientes (Chu et al, 2007). Hallazgos semejantes se presentan en Nueva Zelanda (Sarfati et al, 2006) y en la australiana Nueva Gales del Sur (Yu et al, 2006). En Brasil, las mujeres japonesas muestran cifras intermedias de mortalidad entre las mujeres del país de adopción y las nativas niponas (Iwasaki et al, 2008).

En la Unión Europea, el cáncer de mama fue la primera causa de muerte entre mujeres en el periodo 1980-2002 (Levi et al, 2007) y responsable del 30% de los fallecimientos (Boyle and Ferlay, 2005). La casuística, de todos modos, muestra una amplia diversidad. En Holanda (Lowman et al, 2008) y en Finlandia (Anttila et al, 2008), se constata una disminución de la mortalidad, especialmente entre mujeres de 50-69 años, del 11% y 7%, respectivamente, que asocian con el uso de la terapia adyuvante (Vervoort et al, 2004). Esta tendencia también se ha apreciado en Gran Bretaña, afirmándose que tales resultados eran aparentes antes de la instauración de políticas de cribado, y asociado al uso de terapias adyuvantes (Kobayashi et al, 2004). En diez nuevos países de la UE, también se aprecia tal comportamiento (Tyczynski et al, 2004). Aunque, en Rusia y Ucrania, existen dos modelos diferentes, un incremento en la mortalidad de las cohortes de mayor edad, y un descenso en mujeres jóvenes, probablemente asociado al tratamiento disponible (Hirte et al, 2007).

En España parece cumplirse idéntica tendencia en las estadísticas elaboradas para el período 1977-2001 (Cleries et al, 2006). Los autores observan un crecimiento de la mortalidad hasta el año 1991 y un descenso a partir del año siguiente. No obstante, pronostican por métodos bayesianos, un crecimiento de la mortalidad en el horizonte del 2016, que imputan al incremento en la incidencia de la enfermedad, el envejecimiento de la población y a las poblaciones inmigrantes. Los resultados publicados para Cataluña (Fernández et al, 2001), también encuentran un descenso en la mortalidad por cáncer de mama, aunque observan discrepancias en función del estatus socioeconómico (Fernández et al, 1999). En Andalucía, los resultados para el periodo 1975-2003, recogen un descenso en la mortalidad con significación estadística a partir del año 1993 (Ruiz-Ramos y Expósito, 2007). En Navarra, el programa de cribado de cáncer de mama para mujeres entre 45 y 65 años se

introdujo en el año 1990, comprobándose que la mortalidad, al comparar el período previo 1987-1989 con el de 2002-2004, se redujo en un 36%, a favor de este último, con una disminución temporal evidente desde el año 1994, especialmente en mujeres de 50-69 años. (Ascunce et al, 2007).

En Asturias, la mortalidad por cáncer de mama, estimada para el período 1979-1994, mostró un crecimiento por edad, período y generación de estudio, influenciada por los cambios en los factores etiológicos (Álvarez-Riesgo, 2000). Las estadísticas de mortalidad publicadas por la Administración Regional, relativas al último quinquenio disponible (2002-2006), no ofrecen variaciones de interés en sus tasas ajustadas con relación al período previo a la introducción del cribado de cáncer de mama generalizado en el año 1999.

Supervivencia

Esta disminución en la mortalidad ha favorecido el progreso de la supervivencia relativa por cáncer de mama que se puede apreciar al ajustar el efecto de otras causas de fallecimiento. Este incremento en la supervivencia observada por la SEER (Brenner et al, 2007), así como en sus proyecciones futuras (Mariotto et al, 2006), se acompaña de un incremento en la casuística de los carcinomas in situ y la persistencia de diferencias raciales (Joslyn, 2006). El hecho racial descrito en Nueva York precisa más explicaciones más allá de un mayor abandono terapéutico de las mujeres negras y con escasos recursos (Hershman et al, 2005). No obstante, una investigación en el Ministerio de Defensa americano, donde existe idéntica accesibilidad a los cuidados médicos, muestra menor supervivencia en mujeres negras que en blancas (Jatoi et al, 2003), contribuyendo a reforzar los criterios acerca de características intrínsecas a la biología tumoral descrita previamente en mujeres de color. En Canadá, durante el período 1976-2000, una parte del incremento de la supervivencia permanece inexplicable una vez considerado el estadio y la biología tumoral, así como las terapias empleadas (Berube et al, 2007).

En Europa, la supervivencia del cáncer de mama también ha conseguido mejoras, aunque persisten diferencias notables. En una investigación acometida en

el marco del Eurocare Study realizada sobre 83 registros de 23 países europeos, se apreció para el periodo 1995-1999 una mejora en la supervivencia del cáncer de mama. No obstante, aunque las diferencias se acortan, los países más pobres muestran los peores datos (Berrino et al, 2007). Este avance en supervivencia también se aprecia en otro estudio centrado en 12 registros europeos, aunque persisten peores expectativas para los países del este (Gondos et al, 2008). En los países más avanzados de Europa, la mejora en la supervivencia es evidente, a pesar de que un estudio inglés no halla diferencias entre las décadas de los años 80 y 90 del pasado siglo (Hughes et al, 2008). En Dinamarca, la expectativa de vida en mujeres con cáncer de mama se ha incrementado en las tres últimas décadas (Jensen et al, 2008), y en Holanda, estos resultados fueron más evidentes en el grupo de mujeres entre 50 y 69 años (Louwman et al, 2008).

En nuestro país, la supervivencia por cáncer de mama ha aumentado notablemente (Levi et al, 2005; Sant et al, 2006). A señalar que la comparación de las estadísticas de supervivencia entre registros o países, se efectúa mediante la técnica del cálculo de la supervivencia relativa tras corregir el efecto de otros riesgos competitivos de muerte. Para el cáncer de mama en Asturias, a los cinco años de diagnóstico, la estimación de supervivencia, para el periodo 1991-2000, fue del 80,7% (Arguelles y cols, 2006).

2.- FACTORES DE RIESGO

El riesgo de padecer cáncer de mama está determinado por factores ambientales y de estilo de vida, lo que se ha justificado por la variación geográfica en incidencia y mortalidad.

Aunque la etiología del cáncer de mama sea probablemente multifactorial, y última consecuencia de una serie de fenómenos celulares, desde un punto de vista preventivo es interesante el estudio de los factores de riesgo que puedan modificar la probabilidad de padecer esta enfermedad. Tal es así que en sociedades en las que

existía una baja incidencia de éste tipo de cáncer, su frecuencia está aumentando como consecuencia del cambio en los estilos de vida y otros factores socioeconómicos relacionados con la occidentalización de determinadas sociedades, como por ejemplo la nepalí (Bhattacharya et al, 2006). No obstante, en más de dos tercios de los cánceres de mama no se identifican ningún factor de riesgo al margen de ser mujer y envejecer, lo que viene a confirmar el hecho de que estos factores de riesgo no son etiológicos en sí mismos.

2.1.-La edad

El proceso de envejecimiento puede definirse como una pérdida de la entropía y fragilidad. En términos clínicos, la pérdida de entropía consiste en una reducción de la reserva funcional de diversos órganos y sistemas (Lipsitz, 2004). Por tanto, el envejecimiento celular puede asociarse con cambios típicos en estadios tempranos de la carcinogénesis que incluye cambios epigenéticos, tales como alteraciones en el ADN o translocaciones cromosómicas (Anisimov, 2005). En su apoyo, se observa que en las estadísticas de cáncer de mama, la mayor proporción de neoplasias muestra un riesgo creciente asociado a la edad tardía (Tabla I).

Tabla I. Probabilidad asociada a la edad de desarrollar cáncer de mama
(Asociación americana del cáncer, 2005)

Edad actual	Probabilidad de desarrollar cáncer de mama en los 10 próximos años	Frecuencia: 1 caso en
20	0,05%	1985
30	0,44%	229
40	1,46%	68
50	2,73%	37
60	3,82%	26
70	4,14%	24
Riesgo a lo largo de la vida	13,22%	

Fuente: Breast cancer second edition. MD Anderson Cancer Care, 2008.

Por otro lado, en un metaanálisis reciente, el riesgo relativo de cáncer en mujeres añosas era 2,96 frente a un valor de 1,46 en mujeres menores de 35 años (Collaborative Group, 2001).

2.2.-Historia familiar y personal

La presencia familiar de cáncer de mama es un predictor negativo sobre las expectativas de una vida libre de dicha enfermedad. Esta circunstancia tiene especial incidencia entre las mujeres jóvenes con una familiar de primer grado afecto de cáncer de mama (Althuis et al, 2003). La existencia, entre dichos familiares, de una neoplasia de endometrio, de ovario o de colon, incrementa el riesgo de padecer un carcinoma mamario. Dadas estas circunstancias, la historia familiar es probablemente el factor de riesgo más estudiado.

Es bien conocido, que en torno al 10% de los cánceres de mama están asociados con una predisposición genética (Holli et al, 1997), habiéndose establecido mediante análisis de segregación que en la mayoría de los casos, la enfermedad se transmite de forma autonómica dominante. Aún más, aunque las neoplasias de mama están sustancialmente relacionadas con BRCA1 y BRCA2, en torno al 20% de los tumores hereditarios se hallan vinculados a otras mutaciones genéticas. Así, el riesgo de cáncer de mama de naturaleza familiar se correlaciona con la proximidad familiar, el número de parientes afectados y la edad de inicio del proceso neoplásico. Para una mujer que tenga al menos un pariente de primer grado y con inicio temprano de cáncer de mama, el riesgo de idéntico proceso es el doble que en ausencia de estas circunstancias (Ready and Arun, 2008). Esto ha hecho que se hayan denominado tradicionalmente como *familias con cáncer de mama*, aquellas que presentan tres o más parientes próximos afectados con la enfermedad. En este sentido, las mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA2 constituyen la gran mayoría de cánceres de mama de naturaleza hereditaria, pues las funciones principales de los genes citados es su participación en la reparación de ADN. No obstante, es más que probable que otras funciones celulares también estén implicadas en este proceso (Ford et al, 1998; Easton et al, 1995).

Entre las circunstancias que incrementan la probabilidad de ser portador de una mutación en uno de estos dos genes, se encuentran la presencia de cáncer de mama antes de los 50 años, el cáncer de mama en el varón y las agrupaciones, entre otras de dicha enfermedad y el cáncer de ovario. Tal es así, que en las mujeres que no presentan las características familiares del cancer de mama, es altamente

improbable que los tests genéticos identifiquen una mutación BRCA (Armstrong et al, 2000).

Por otro lado, los tumores BRCA1 son generalmente negativos para los receptores de estrógeno y de progesterona. En ciertas poblaciones, como en Islandia, y también en algunos grupos étnicos, especialmente en los judíos, es posible apreciar en los análisis genéticos la presencia de mutaciones en sus ancestros. El riesgo acumulado, para estas mujeres, de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida está en torno al 85% (Ready et al, 2008). Por su parte, los tumores BRCA2 tienen expresión positiva de receptores de estrógeno, su implicación es notablemente inferior al BRCA1 y muestran una frecuencia en los estudios de población general en torno al 1-2%.

Esta diferente frecuencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 en los procesos neoplásicos de mama, así como su distinta expresión de receptores induce a pensar que la formación del cáncer de mama se lleva a cabo por caminos diferentes de carcinogénesis. Sin embargo, en torno al 20% de los cánceres de mama de naturaleza hereditaria no presentan una mutación BRCA. Los más representativos se muestran en la Tabla II.

Tabla II. Enfermedad hereditaria y cáncer de mama

Enfermedad	Transmisión	Gen	RR	Incidencia acumulada (%)
E. Cowden	AD	PTEN	1,3-1,5	30-50%
S. Li-Fraumeni	AD	P53	--	50-80%
S. Peutz-Jeghers	AD	STK11/LKB1	18-20	41.2%
Cáncer gástrico hereditario difuso	AD	CDH1	1,39	52%
Ataxia-Telangiectasia	AR	ATM	6,8	30-40%

Fuente: Elaboración propia. AD = Autotómica Dominante; AR= Autotómica Recesiva; RR = Riesgo Relativo

En este contexto, la American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2003) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2009), han elaborado guías de recomendación para precisar el riesgo de cáncer de mama.

2.3.-Factores hormonales

Otro grupo de factores vinculados con el desarrollo de cáncer de mama son aquellos relativos a los aspectos reproductivos de la vida de la mujer. Así, la lactancia materna se ha relacionado con una menor incidencia de tumores de mama siempre y cuando ésta se realice en el primer embarazo y con una duración media de 12 a 14 meses (Huo et al, 2008). Este beneficio se aprecia cuando se compara con mujeres que lactaron en promedio de 1 a 4 meses, o con aquellas que lo hicieron en siguientes gestaciones (Kim et al 2007). Parece que estos hallazgos se relacionan con los niveles de prolactina postlactacionales y no tanto con el nivel de paridad (Hietala et al 2008).

Una menarquia precoz se ha relacionado con tumores diagnosticados antes de los 40 pero no con aquellos después de los 65. Asimismo, la edad en el primer embarazo también es mayor en ese grupo de tumores tempranos (Leung et al 2008). Una gestación a término en edades jóvenes reduce el riesgo de cáncer de mama hasta un 51% en el sentir de algunos autores (Siwko et al 2008). Por otro lado estos factores reproductivos también parecen hallarse en relación no sólo con un riesgo aumentado de cáncer de mama en general, si no con algún subtipo en particular. De este modo, la paridad muestra una asociación inversa con los tumores hormono dependientes (Ma et al 2006), gestaciones en edades tardías o mujeres postmenopáusicas (Rusiecki et al 2005).

Los riesgos de cáncer de mama asociados a la vida reproductiva se muestran en la tabla III (Marchant, 1997)

Tabla III. Determinantes de riesgo de cáncer de mama y vida reproductiva

Factor	R R
Historia familiar de cáncer de mama	
Pariente de primer grado	1,8
Pariente de primer grado premenopáusica, cáncer de mama unilateral	3,0
Pariente de primer grado posmenopáusica, cáncer de mama unilateral	1,5
Pariente de primer grado premenopáusica, cáncer de mama bilateral	9,0
Pariente de primer grado posmenopáusica, cáncer de mama bilateral	4,0-5,4
Historia menstrual	
Menarquía antes de los 12 años	1,7-3,4
Menarquía después de los 17 años	0,3
Menopausia antes de los 45 años	0,5-0,7
Menopausia entre 45-54 años	1,0
Menopausia después de los 55 años	1,5
Menopausia a/o después de los 55 años con más de 40 años menstruales	2,5-5,0
Ooforectomía antes de los 35 años	0,4
Ciclos menstruales anovulatorios	2,0-4,0
Historia gestacional	
Embarazo a término antes de los 20 años	0,4
Primer embarazo a término entre 20-34 años	1,0
Primer embarazo a término después de los 35 años	1,5-4,0
Nuliparidad	1,3-4,0

Fuente: Marchant DJ. Risk factors. In: Marchant DJ, ed. Breast Disease. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.; 1997: 115-133; RR = Riesgo Relativo

Por otro lado, la supervivencia por cáncer de mama parece aumentar en aquellas mujeres que han presentado embarazos 30 años atrás en relación a las que han tenido hijos en los últimos 15 años, y especialmente en aquellas pacientes que usaron terapia hormonal sustitutiva durante más de 4 años (Barnett et al, 2008).

Se ha intentando, sin éxito, relacionar factores como la densidad mineral ósea al inicio de la menopausia para poder ser utilizado como predictor de cáncer de mama (Trémollières et al 2008).

En esta línea, uno de los factores de riesgo más estudiados es la terapia hormonal sustitutiva. Existen numerosos estudios que relacionan la toma de terapia hormonal, tanto en su versión terapéutica en la menopausia como en la anticoncepción, con el cáncer de mama. Sobre destacar el estudio WHI ya comentado que modificó las pautas de tratamiento hormonal sustitutivo durante la menopausia. Del mismo modo existen investigaciones que relacionan este aumento

de riesgo en función de la dosis, al margen de la duración, con determinados tipos de cáncer de mama como puede ser los estrógeno-positivos (Garwood et al 2008). Pero la mayor parte de los estudios hacen referencia a la duración de dicho tratamiento y el riesgo de cáncer implicado. Así, Li et al (2003) hablan de un riesgo aumentado en tratamientos superiores a 5 años y particularmente con tumores lobulillares invasivos. Otros relacionan diferentes estirpes histológicas en función de la potencia del estrógeno utilizado, existiendo mayor riesgo de carcinomas de tipo ductal y lobulillar en aquellos de potencia media, o ampliándose a cualquier tipo si este estrógeno se asocia a un progestágeno; sin embargo, los de potencia baja parecen relacionarse únicamente con la estirpe lobulillar (Rosenberg et al 2006). Existe un estudio (Diergaarde et al 2008), que apoya la hipótesis de que polimorfismos específicos en genes implicados en el metabolismo de las hormonas sexuales pueden modificar el efecto del uso combinado de estrógenos y progestagénos en el aumento de riesgo del cáncer de mama.

Este aumento de riesgo de enfermedad con el uso de terapias hormonales parece demostrado en relación con el uso de estrógenos e independiente del uso de progestágenos, siendo estos necesarios para el control del sangrado y la protección endometrial (Conner et al 2008).

En cuanto al uso de anticoncepción hormonal se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de estos métodos y en función de la duración de su uso, sin relación entre la finalización de éste y la aparición del tumor y siempre en relación con el tipo de estrógeno y no del progestágeno (Dumeaux et al, 2003); tampoco se han visto asociaciones más fuertes con algún tipo histológico en particular (Nyante et al, 2008). Si embargo en otro estudio (Dumeaux et al, 2004), se establece un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama en aquellas usuarias de anticonceptivos hormonales y consumidores de alcohol, más importante entre postmenopáusicas.

En cuanto a la testosterona, cuyo uso se plantea actualmente como opción terapéutica en mujeres operadas y con bajo deseo sexual, no parece influir en el desarrollo del cáncer de mama si bien no existen suficientes estudios al respecto (Bitzer et al 2008). Sin embargo, ciertos factores parecen tener una mayor relación

con el desarrollo de tumores hormono-dependientes. Así, en un estudio en una determinada población sueca, aparece una fuerte relación entre la aparición de tumores con receptores positivos y la ganancia de peso en edad adulta, el uso de terapia hormonal sustitutiva y edad avanzada en el primer embarazo, respecto al otro tipo de tumores (Rosenberg et al, 2006).

2.4.-Estilos de vida

Los hábitos y factores dietéticos parecen tener un importante papel en la aparición y desarrollo del cáncer de mama. Numerosos estudios asocian un elevado índice de masa corporal con la posibilidad de tener cáncer de mama (Reeves et al, 2007), determinando incluso un mayor riesgo en aquellas mujeres con un IMC (Índice de Masa Corporal) superior a 30, en relación con aquellas por debajo de 25, así como el bajo consumo en frutas y vegetales (Dal Maso et al, 2008). Esta relación parece ser más fuerte en el caso de mujeres posmenopáusicas (Montazeri et al, 2008) y en aquellas en las que el aumento de peso se ha dado sobre todo en esta etapa (Eliassen et al, 2006). Incluso se ha descrito una relación entre un IMC elevado y una baja adhesión a los programas de screening, una vez ajustado el efecto de factores relacionados con el nivel socioeconómico, el acceso a los sistemas de salud o hábitos médicos. Esta relación que no se objetiva sin embargo entre la población negra (Wee et al, 2004).

La presencia concomitante de factores dietéticos y hormonales también ha sido estudiada en su relación con la presencia del cáncer de mama. Las variables relacionadas con gestaciones, menarquía, menopausia, uso de terapia hormonal exógena, altura, peso, IMC, hábito tabáquico o alcohólico muestra una relación entre el aumento del IMC con un peor pronóstico, lo que podría conllevar iniciar una propuesta activa por parte del médico para la pérdida de peso en estos pacientes. Las investigaciones centradas sobre la aparición de un segundo tumor maligno en aquellas pacientes con un tumor de mama ya diagnosticado encuentran un mayor riesgo de desarrollo de otro tumor maligno en presencia de una baja paridad, menopausia tardía, elevado IMC y ganancia ponderal en edad adulta (Trentham-Dietz et al, 2007).

La actividad física también se ha relacionado como factor de riesgo en el cáncer de mama así como factor pronóstico. Diversos estudios relacionan el ejercicio en el tiempo libre y de una intensidad moderada a intensa con un menor riesgo de padecer la enfermedad e independientemente de otros factores (Peplonska et al, 2008). Sin embargo, se ven mayores reducciones del riesgo en aquellas pacientes que practican deporte con un IMC normal, en razas no caucásicas, en tumores no hormonodependientes o en mujeres sin historia familiar de cáncer (Friedenreich et al, 2008). Por otro lado, parece existir una disminución significativa en la mortalidad por esta enfermedad en aquellas pacientes que ejercen algún tipo de actividad deportiva, independientemente de la edad, estadio de la enfermedad o IMC (Holick et al, 2008).

2.5.- Otros factores de riesgo

La raza parece ser un factor relacionado con el cáncer de mama en tanto que se ha demostrado una mayor incidencia de aparición en mujeres más jóvenes de raza afroamericana respecto a la raza caucásica (Smigal et al, 2006) y con un peor pronóstico, lo que podría hacer considerar la realización de un screening más temprano en este grupo de población (Johnson, 2002). La misma antelación en la aparición de la enfermedad parece verse también la raza asiática, como muestra un estudio sobre las mujeres chinas de Hong Kong con un pico de incidencia en torno a los 40 años estando en relación también con una menarquia temprana y una mayor edad en el primer embarazo (Kwong et al, 2008).

La densidad mamaria también parece ser un factor de riesgo moderado para el desarrollo del cáncer de mama. Tal es así que algunos han definido la densidad mamográfica como un fenotipo intermedio para el cáncer de mama (Boyd et al, 2005). Con el incremento de la densidad mamaria aumenta el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico (Nickson and Kavanagh, 2009). Esta asociación ha sido ratificada en una metaanálisis reciente que estudiaba la asociación entre la densidad mamaria y el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas en población general, tanto si se emplea el método del grado de Wolfe, el Bi-Rads o la proporción de

mama con área densa. Todas ellas mostraban un riesgo relativo creciente (Cummings et al, 2009).

Como se ha descrito en el apartado precedente, son numerosos los factores de riesgo para la presentación de un cáncer de mama. La Tabla IV muestra los progresos en la investigación de la enfermedad en distintas áreas de interés.

Tabla IV. Factores de riesgo en el cáncer de mama

Factor de riesgo	Magnitud del riesgo
Edad	++
Área geográfica	++
Historia familiar	++
Mutación BRCA 1 y BRCA2	++
Mutación de otros genes penetrantes (p53,PTEN, STK11/LB1, CDH1, ATM)	++
Radiaciones ionizantes	++
Historia benigna de mama	++
Menopausia después de los 54 años	++
Menaquia antes de los 12 años	++
Nuliparidad	++
Edad primer embarazo tardía	++
Aumento densidad mamográfica	++
Terapia hormonal sustitutoria	+
Anticonceptivos orales	+
Obesidad postmenopáusica	+
Estatura	+
Alcohol: 1 bebida/día	+

Fuente: Demitrescu and Cotarla in J. Cell Mol Med, 2005: 208-221.

3.-LAS ESTRATEGIAS DE SALUD PUBLICA

A la Administración Pública como garante de la promoción y mantenimiento de la salud comunitaria e individual, le corresponde la iniciativa y puesta en marcha de los programas y estrategias pertinentes. En este epígrafe desarrollaremos las alternativas preventivas que se sustentan exclusivamente en la prevención primaria y la secundaria.

3.1.- LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER DE MAMA

La prevención primaria o promoción de la salud la circunscribimos a tres intervenciones específicas: la cirugía profiláctica en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, la quimioprevención y la investigación creciente en el desarrollo de vacunas frente al cáncer de mama.

3.1.1.- La Cirugía Profiláctica

La intervención quirúrgica profiláctica se consideraba y aún se considera con prevención y limitaciones; tanto es así que si hacer pruebas genéticas para identificar portadores en mujeres con historia familiar de cáncer de mama es aceptado por el 85%, la cirugía profiláctica solo era aceptada por una minoría de mujeres (Ackerman et al, 2006). Sin embargo en el estudio de Meijers-Heijboer et al (2003), las mujeres menores de 50 años y las que habían desarrollado el cáncer después de la identificación inicial de BRCA1/2 en la familia, eran las que elegían con mayor probabilidad esta opción. No obstante, en USA la aceptación de mastectomía preventiva bilateral (MPB) es mayor y en mujeres más jóvenes que en Europa, (Metcalf et al, 2008); tendencia cuyo aumento ya había constatado Tuttle et al (2007) en el periodo 1998-2003.

La mastectomía preventiva actualmente se concibe como una intervención destinada a reducir el riesgo de cáncer de mama tras el conocimiento obtenido de estudios retrospectivos y de cohortes y además hay datos que indican una mayoría de pacientes satisfechas con el procedimiento y la reconstrucción (Bresser et al, 2006, Frost et al, 2000), y sin problemas psicológicos y de imagen corporal (Hopwood et al, 2000).

Estas iniciativas de cirugía profiláctica, indicadas en poblaciones de alto riesgo, producen un descenso del cáncer de mama del orden del 73-97% (Hartman et al, 1999). En la experiencia de Hoogerbrugge et al (2003) hasta un 57% de estas mujeres sometidas a mastectomía profiláctica mostraban hiperplasia atípica o carcinoma in situ en la muestra quirúrgica. Parece ser, que el mayor beneficio de la mastectomía profiláctica es para las mujeres portadores de mutación genética

BCRA1/2 y aquellas que presentan una importante historia familiar de cáncer de mama (Zacaria and Degnim, 2007). Sin embargo, la mastectomía profiláctica contralateral o bilateral (MPB) es controvertida, pues apenas hay ensayos controlados aleatoriamente que demuestren el potencial beneficio/daño. Aún así, en la magnífica revisión de Lostumbo et al, (2004), en los 13 estudios revisados para evaluar la efectividad de la MPB, todos relatan una disminución de la incidencia del cáncer de mama y de su mortandad después de la MPB, aunque también insisten en que se necesitan más estudios prospectivos rigurosos, de mayor duración y mejor diseñados. Eficacia que anteriormente en un estudio de cohortes había sido demostrada en mujeres holandesas portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2 (Meitjers-Heijboer et al, 2001). La evidencia indirecta estima una reducción de la mortalidad entre el 28-39 % (Boice et al, 2000; Baasch et al, 1996). La evidencia indirecta estima una reducción de la mortalidad entre el 28-39 % (Boice et al, 2000; Baasch et al, 1996).

Por otro lado, la ooforectomía elimina la estimulación estrogénica del tejido mamario con el beneficio añadido de una reducción del riesgo de cáncer en ambas ubicaciones tal como se realiza con cierta frecuencia. En el Reino Unido en 2003 (Moscucci and Clarke, 2007), se estimaba que a 19.000 mujeres menores de 60 años se les había efectuado una ooforectomía bilateral profiláctica (OPB) como respuesta a un aumento de riesgo genético específico de cáncer de ovario o de mama. Esta intervención se considera como una de las estrategias más efectivas para prevenir el cáncer de mama en portadoras de mutación BRCA 1/2, con un favorable efecto en la reducción del riesgo si se hace antes de los 50 años (Llort et al, 2007) o como dicen Nusbaum and Isaacs, (2007), cuando la mujer haya finalizado su edad fértil. Parece ser que la OPB se indica más frecuentemente que la MPB en portadores BRCA1/2 sin cáncer y en mayores de 40 años que han tenido hijos, en comparación con las nulíparas o menores de 40 años (Friebel et al, 2007).

Su indicación, circunscrita como se ha dicho a mujeres de alto riesgo por mutación BRCA1/2, parece reducir en un 31% (Narod et al, 2000) ó en un 47% (Rebbeck et al, 1999) el riesgo de cáncer de mama y el de ovario (Rebbeck et al, 2003) y el 50% el de mama y el 80-95% el de ovario en la revisión de Domchek and Rebbeck, (2007), donde además señalan un beneficio en el síndrome de Lynch

sugiriendo una menor mortalidad después de OPB. En el estudio de Laki et al, (2007), al cabo de 10 años, el 95% de las pacientes a las que se sometió a OPB, estaban vivas a pesar de que aproximadamente un 30% habían desarrollado en los 27-42 meses post-intervención cáncer de mama o metástasis. También descubrieron cáncer de ovario/trompa oculto en un 4,5% de las mujeres, lo que da un nuevo valor a la OPB. No obstante para el manejo del cáncer de mama en portadoras BRCA1/2 se ofrecen las opciones de aumento de vigilancia con o sin quimioprotección o cirugía profiláctica (Nusbaum and Isaacs, 2007). Como en estos portadores la MPB y la OPB reduce el cáncer, el coste /beneficio es favorable respecto a no intervención (Norum et al, 2008) y además Batista et al, (2008) señalan en su ensayo que el 83,3 % de las mujeres con cáncer de mama previo intervenidas con MPB y OPB, al cabo de 7 años estaban libres de cáncer sin recidivas y metástasis y dicen que la cirugía profiláctica es viable con aceptable morbilidad en pacientes con alto riesgo que deseen someterse a cirugía. Además en este grupo de mujeres con cáncer de mama y mutación BRCA, la edad, el tipo inicial de cirugía del cáncer y la ooforectomía profiláctica son todos predictores de MPB, (Metcafe et al, 2008).

3.1.2.- Quimioprevención

La quimioprevención también constituye un campo de actuación para la prevención primaria, pues la participación de las hormonas esteroideas en el desarrollo y progresión del cáncer de mama parece relacionarse con la exposición acumulada de la glándula mamaria tanto a estrógenos exógenos como endógenos. Aunque han sido probados más de 400 productos como agentes en quimioprevención, muy pocos han conseguido la aprobación de las autoridades sanitarias.

3.1.2.1.-Investigaciones sobre receptores estrogénicos positivos

El tamoxifeno fue aceptado para tal fin por la FDA en 1999. No obstante, los resultados disponibles muestran cierta heterogeneidad, que diversos investigadores achacan a las diferencias existentes en las poblaciones estudiadas. En el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), el riesgo de cáncer de mama invasivo con dosis de 20 mg/día de tamoxifeno durante 5 años frente al uso de

placebo parece reducirse al 49% (Fisher et al, 1998; Reis et al, 2001); registrándose una reducción de la tasa acumulada tanto del cáncer de mama invasivo como no invasivo a los 7 años de seguimiento (Fisher et al, 2005).

En el metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group de 1998 sobre 55 ensayos, la reducción de la incidencia del cáncer de mama contralateral fué del 47% tras 5 años de tamoxifeno (Lo et al; 2004), similar al 50% citado en la revisión de Castrellon and Gluck, (2008). No obstante hay que señalar que los resultados iniciales del NSABP no fueron replicados en el Royal Marsden Prevention Trial (Powles et al, 1998), pero a los 20 años de seguimiento del ensayo observaron una reducción estadísticamente significativa de la incidencia del cáncer de mama estrógeno dependiente en el grupo de tamoxifeno, lo que indicaría una prevención a largo plazo por dicho fármaco (Powles, 2008) y que la experiencia del Italian Prevention Trial quedó limitada como consecuencia de la suspensión de la investigación por problemas de reclutamiento y cumplimiento (Veronesi et al, 1998), aunque los resultados parecían prometedores (Veronesi et al, 2002; Veronesi et al, 2003) y lo fueron pues señalaron un porcentaje menor de cáncer en el grupo de tamoxifeno frente a placebo (Veronesi et al, 2007).

Por último, los hallazgos del Internacional Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I) sobre 7152 mujeres, parecen reducir el riesgo de cáncer de mama en un 32% (Cuzick et al 2002) y al cabo de 8-10 años de seguimiento el efecto profiláctico del tamoxifeno se mantenía sin los efectos secundarios de los 5 años de tratamiento (Cuzick et al; 2007). A pesar, como se ha mencionado previamente de algunos resultados divergentes, el criterio de algunos investigadores es que la reducción de la incidencia en el cáncer de mama sería de un 38% que ascendería al 48% cuando se consideran en exclusiva las neoplasias con receptores estrogénicos positivos (Cuzick et al, 2003) y al 50% (Castrellon and Glück, 2008). Además el uso de tamoxifeno durante 5 años reduce en un 31% la tasa de muertes anuales por cáncer de mama según el Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG, 2005).

Los resultados con Raloxifeno también son favorables y han mostrado reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo en ensayos con mujeres postmenopausicas con y sin osteoporosis con resultados similares al tamoxifeno y

con menos efectos secundarios (Vogel et al; 2006; Castrellon and Glück, 2008). En el Multiple Outcomes Raloxifene (MORE) trial, en 7705 mujeres postmenopáusicas recibiendo 60 mg/día ó 120 mg/día de raloxifeno o placebo, la reducción del riesgo de cáncer de mama fue del 72%, y algo menor del 44% en el Heart Trial sobre 10.101 mujeres postmenopausicas con enfermedad coronaria cualquiera que fuese el subgrupo considerado, pero sin reducción de la incidencia en cáncer no invasivo o con receptores estrogénicos negativos (Grady et al, 2008).

Los inhibidores de la aromatasa parecen reducir el cáncer de mama en torno al 38% (The ATAC Trialist Group, 2003), e incluso en mayor medida que el tamoxifeno en mujeres postmenopausicas (Castrellon and Glück, 2008), tal como también se cita en la revisión de Hind, (2007), donde en un metaanálisis de tres ensayos se relatan diferencias significativas en la supervivencia global comparado con el tamoxifeno. De igual manera se muestran eficaces en lograr una mayor supervivencia en cáncer de mama avanzado (metástasis) comparado con otras terapias endocrinas (Gibson et al, 2007), y con igual o mayor beneficio que el tamoxifeno como primera línea para el cáncer de mama con metástasis y como coadyuvante en el primario (Altundag and Ibrahim, 2006; Berry, 2005) y pueden ser administrados en vez de tamoxifeno durante 5 años o secuencialmente con él durante 5 o 10 años (Altundag and Ibrahim, 2006). Los hallazgos del grupo MA.17 del Instituto Nacional del cáncer de Canada y el B-33 del NSABP corroboran el beneficio de los inhibidores de la aromatasa (letrozole, exemestane o anastrozole) en mujeres postmenopausicas con cáncer de mama RE-positivo después del uso de tamoxifeno, comentando que el 69% sobreviven libres de enfermedad después de 5 años (Jahanzeb, 2007). Por otro lado los hallazgos del STAR permiten elegir entre los 20 mg/día (tamoxifeno) o los 60 mg/día (raloxifeno) (Vogel et al, 2006).

3.1.2.2.-Investigaciones sobre receptores estrogénicos negativos

Las neoplasias de mama con receptores estrogénicos negativos son aproximadamente al 30% del total y diversas sustancias han sido empleadas con finalidad quimiopreventiva. Los retinoides parecen útiles al intervenir en la regulación, la diferenciación y la apoptosis celular haciendo supresión de la actividad tumoral (Brtko, 2007). Las experiencias en ratas demuestran una inhibición de la

carcinogénesis mamaria (Formelli et al, 1993; Yang et al, 1999; Brtko, 2007) y en humanos (Paik et al, 2003); además de su acumulación en el tejido mamario humano (Moon et al, 1978), apuntado en resultados preliminares (Yana et al, 1999) y confirmado en ensayos clínicos de 15 años de seguimiento, en los que la fenretinida muestra una alta tendencia de reducción de la incidencia del cáncer de mama en mujeres postmenopausicas (Bonnani et al, 2007).

El uso de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 procede de los hallazgos obtenidos en la reducción del cáncer de colon observados con el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas. El incremento de la ciclooxigenasa-2 se observa en un subconjunto de cáncer de mama. Un metaanálisis con seis estudios de cohortes y ocho de casos y controles obtiene una reducción del riesgo del 18% (Khuder et al, 2001) en usuarios de antiinflamatorios no esteroideos, un efecto protector (Howe, 2007) y disminución del crecimiento tumoral y la recurrencia en modelos animales (Woditscjka et al, 2008; Barnes et al, 2007; Abou-Issa et al, 2001; Harris et al, 2000); así como una relación inversa de la incidencia del cáncer de mama, colon y pulmón con el consumo de estos fármacos (Arun and Goss, 2004).

Asimismo, los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico parecen jugar un papel en la proliferación celular, inhibición de la apoptosis, la angiogénesis y la metástasis puesto que el factor de crecimiento epidérmico a través de sus receptores promueve la morfogénesis de los conductos mamaros en ratones puberales, y en sinergia con la prolactina intensifica la motilidad de la línea celular T47D en el cáncer de mama por lo que tiene relevancia en la patogénesis y su comportamiento (Huang et al, 2006). Hay ensayos con lapatinib y capecitabina que muestran una disminución significativa del riesgo de progresión de la enfermedad en mujeres con receptores del factor de crecimiento epidérmico positivo y metástasis (Cameron and Stein, 2008), y con trastuzumab un aumento y mejora de la supervivencia y calidad de vida cuando se combina con o después de quimioterapia (Viani et al, 2007; Lin and Rugo, 2007; Baselga et al, 2006) así como una reducción del riesgo de recurrencia según relatan diversos ensayos internacionales (Baselga et al, 2006).

3.1.3.-Las Vacunas y el Cáncer de Mama

En el campo de las vacunas son varios los desafíos que afectan al desarrollo de inmunoterapias en el cáncer de mama, entre ellas: el tipado molecular del cáncer de mama (Perou et al, 2000) y la identificación genómica de antígenos. Porter (2001), ha puesto de manifiesto la existencia de varios tipos biológicos de cáncer de mama con distintos niveles y patrones de expresión antigénica. Su posible éxito parece depender de la combinación de terapias que actúen sobre la activación inmune específica y la inhibición de la tolerancia inmune. Sin embargo, las esperanzas están puestas en la mamaglobulina-A DNA vista la inmunidad que provoca en modelos preclínicos y ratones (Bharat et al, 2008; Narayanan et al, 2004) y en las células dendríticas modificadas genéticamente (Sakai et al, 2004).

No obstante, las vacunas frente al cáncer son en el entender de un número cada vez más creciente de investigadores, la estrategia más adecuada en la terapia del cáncer de mama. Ellas ejercen un efecto antitumoral capaz de atraer la respuesta inmune del organismo y, a su vez, disponer de un gran potencial para sortear la resistencia intrínseca de las drogas que limitan el manejo estándar de la enfermedad. Disponen, asimismo, de la ventaja de su gran especificidad, baja toxicidad y una importante potencialidad para un tratamiento durable del efecto debido a la memoria inmunológica (Emens, 2008).

Aunque en una revisión para el período 2004-2007, el desarrollo de vacunas preventivas frente al cáncer de mama bien mediante un agente infeccioso o antígenos asociados al tumor, arrojaba resultados esperanzadores, la gran mayoría de los ensayos clínicos revisados aún se encontraban en fase preclínica (Mittendorf et al, 2007). Otra investigación posterior, acerca del estado de los ensayos clínicos con vacunas en fase III, aunque prometedores, parece apuntar que se requerirá de una integración óptima conjuntamente con intervenciones en el área de la quimioterapia, radioterapia y cirugía entre otras (Emens, 2008).

El gran riesgo de metástasis en el cáncer de mama, especialmente en aquellos que sobreexpresan el Her2 supone un área de gran interés. Por ello, estos ensayos se sustentan sobre la hipótesis de que la generación de un anti-Herb2 debe

de proteger a las pacientes de la sobreexpresión del crecimiento tumoral y fortalecer la respuesta inmune (Ladjemi et al, 2009). De todos modos, la tolerancia inmunológica frente al antígeno Her2-2 representa una barrera efectiva contra esta oncoproteína (Curigliano et al, 2007a, 2007b; Shumway et al, 2009; Mittendorf et al, 2008).

3.2.-LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE MAMA

La prevención secundaria sigue siendo, de todas formas, el centro nuclear de la prevención desplegada sobre poblaciones más allá de la investigación básica o los ensayos clínicos. En el caso del cáncer de mama descansa sobre el diagnóstico precoz estructurado a través de un programa de cribado poblacional, al cumplir las condiciones para su inclusión (Wilson et al, 1968). En ésta estrategia de Salud Pública, las pruebas básicas incluyen la realización de mamografía, los estudios mediante ecografía y resonancia magnética, sobre los que descansarán el estudio mediante punción aspiración de aguja fina (PAAF) o la biopsia correspondiente. En este apartado se desarrollará únicamente los aspectos más singulares y los avances recientes relativos a las pruebas exploratorias: mamografía, ecografía y resonancia magnética nuclear.

Mamografía

La mamografía ha seguido un largo camino desde sus inicios en 1913 hasta su aplicación como herramienta básica de las políticas de cribado de cáncer de mama poblacional en la década de los años 50 del siglo pasado. En los últimos cuarenta años se han puesto en marcha numerosas investigaciones epidemiológicas destinadas a estimar el efecto del cribado de cáncer de mama mediante mamografía, sobre la reducción de la mortalidad por dicha causa. Tales estudios se basan, principalmente, en estudios prospectivos o de cohorte, en casos y controles y en metaanálisis. Desde el estudio más antiguo (1963-1970) acometido por el Health Insurance Plan (HIP) (Shapiro et al, 1988), amplio ha sido el debate sobre su rendimiento en términos de reducción de mortalidad y donde los investigadores diseñaron diferentes estrategias entre las que se incluyeron estudios prospectivos con grupo interno de comparación y estudios de casos y controles (Mesa, 2004). En

un período de tres años (1979-1982) se acometieron tres grandes investigaciones prospectivas en Suecia (Estocolmo, Goteborg y Malmoe) (Tabar et al, 1985; Morrison, 1993) que implicaron a 154601 mujeres. Las investigaciones holandesas de Niemegen y Utrech de casos y controles,, obtuvieron una reducción de la mortalidad del 49% y 70% respectivamente, aunque los grupos de edad eran diferentes (35-65 años y 50-64 años, respectivamente) (Verbeek et al, 1984).

El metaanálisis también se ha enfrentado al estudio acumulativo de estudios que superaban estándares de calidad metodológica. Los estudios suecos ofrecía una disminución de la mortalidad del 24% (Nystrom et al, 1993), semejante a lo citado por Kerlikowske et al (1995) en la combinación de ocho ensayos aleatorios efectuados en mujeres mayores de 50 años. Hallazgos similares fueron publicados por Elwood et al (1993), aunque estos resultados fueron cuestionados en un metaanálisis que identificaba problemas metodológicos incluida la randomización, poniendo en duda el descenso en la mortalidad atribuible al cribado mediante mamografía (Goztche and Olsen, 2000). Esta crítica fue replicada (Nystrom et al, 2002), mostrando, en la revisión de los datos, un descenso de la mortalidad del 21% [RR = 0,79(0,780-0,80)]. Las recomendaciones americanas del cribado de cáncer de mama se basan en siete ensayos clínicos y varios metaanálisis (Hendrick et al, 1997; Feig et al, 1998) que estiman la reducción de muertes en mujeres mayores de 40 años entre el 29 y 45%, asumiendo diversas limitaciones como el sesgo de adelantamiento diagnóstico, de selección o el sobrediagnóstico de carcinoma ductal in situ.

Los resultados de una revisión sobre el cribado del cáncer de mama han sido publicados recientemente por Gotzsche and Nielsen (2009). Su investigación se centró en la evaluación del programa en términos de reducción de la mortalidad por cáncer de mama y la mortalidad general por cáncer, entre otros estimadores. De los 11 ensayos clínicos identificados inicialmente, únicamente 8 parecían reunir las condiciones para su estudio (Canada, 1980; Edimburgo, 1978; Goteborg, 1982; Malmö, 1976; New Cork, 1953; Stockholm, 1981; Two Country, 1977; UK age trial, 1991). En su evaluación exhaustiva, los autores clasifican estos últimos en tres grupos: tres estudios presentan una óptima randomización, cuatro la aleatorización es subóptima y el último no mostraba una aleatorización adecuada. En el criterio de los autores, la reducción de la mortalidad por cáncer de mama sería menor a la

opinión general, estableciéndose la misma en torno al 15%. El coste de tal reducción sería un sobrediagnóstico y un incremento del tratamiento en torno al 30%.

Aunque en América se aprecia una correlación positiva entre la mamografía y el porcentaje de cáncer de mama diagnosticado (Marchick and Henson, 2005), el debate está lejos de cerrarse. Mientras que en el este de Dinamarca y sur de Suecia la mortalidad por cáncer de mama parece descender a causa del cribado (Christensen et al, 2006), otros aprecian una variabilidad dependiente del diseño del estudio y del grupo de comparación, al menos en la ciudad de Copenhague, (Olsen et al, 2007). En el norte de Suecia, la comparación de condados con políticas de screening, mostraba un descenso de la mortalidad entre el 26-30%, en comparación con sus homólogos que lo introducían posteriormente (Jonson et al, 2007). En Finlandia, la tendencia en el periodo 1987-1997, sobre mujeres entre 40-70 años, obtenían resultados mejores en términos de supervivencia con hallazgos de neoplasias en estadios más precoces y ganglios axilares negativos (Klemi et al, 2003), aunque precisaba de un transcurso de 7 a 12 años (Törnberg et al, 2006).

El método de diagnóstico sí parece comportarse como variable pronóstica en la revisión americana de 3 ensayos clásicos (Shen et al, 2005) y en un estudio de casos y controles para tumores en estadio IIb, con y sin cribado, en mujeres 40-49 años (Norman et al, 2006). Aunque en el metaanálisis de Moss et al (2006) no aprecia un efecto de la mamografía sobre la mortalidad en mujeres de 40-49 años. Por otro lado, las políticas de cribado tienen sus condicionantes y, aunque en Holanda (1995-2005) se incrementó el diagnóstico en biopsia preoperatorio secundaria a estos programas (Duijm et al, 2007), en Malmö se sobrediagnosticó un 10% de cánceres en mujeres de 50-69 años (Zakrisson et al, 2006) y en Italia, el cribado incrementó un 39% los diagnósticos de carcinoma in situ (Barchielli et al, 2005).

La última década ha estado marcada por un enorme desarrollo de la mamografía digital, aunque esta nueva tecnología aún no ha resuelto todos sus problemas. En una revisión temprana acerca de los resultados publicados en la literatura, en el periodo 1985-2005, los resultados de ésta frente a la mamografía tradicional no parecían mostrar diferencias en la tasa de detección de cáncer de

mama, que los autores ponían en relación con la gran variabilidad técnica que apreciaron (Carreira y cols, 2007). No obstante, el protagonismo de la mamografía digital crece depositando su confianza en una menor radiación y un incremento en la calidad de la imagen. La posibilidad de adquisición y almacenamiento de la información de manera independiente, permite un mayor rendimiento en cada uno de estos apartados. La manipulación, con software específico, de la escala de grises, mejora en la calidad de la imagen y la reducción en la repetición de pruebas. De cualquier modo ha de tenerse en cuenta que los controles de calidad en la mamografía digital son más difíciles, consumen más tiempo y son más caros que la mamografía tradicional (Parikh et al, 2007).

Por otro lado, las investigaciones europeas observan una mejora en los parámetros de cribado de cáncer de mama mediante mamografía digital (Del Turco et al, 2007; Skaane et al, 2007; Vigeland et al, 2007). Ciertos indicadores, como la tasa de rellamadas para efectuar estudios complementarios, parece mayor en la mamografía digital, pero tales exploraciones evidencian una disminución de los problemas de calidad técnica. Aunque algunos resultados de los años anteriores parecían hallar discrepancias en la sensibilidad de la prueba (Skaane et al, 2005), publicaciones posteriores ofrecen resultados más positivos para ésta técnica (Planche et al, 2004; Skaane et al, 2007).

En cuanto al valor predictivo positivo de la mamografía, algunos no aprecian un beneficio añadido para la mamografía digital (Seo et al, 2006) en contra de los resultados publicados por el Norwegian Breast Cancer Screening (Vigeland et al, 2008); asimismo los resultados de un estudio llevado a cabo en 28 centros ingleses son consistentes con los resultados noruegos (Faulkner et al, 2007).

No obstante, ciertos acuerdos parecen ser asumidos por la mayoría de los investigadores como es que la mamografía digital parece extremadamente útil en mujeres menores de 50 años y en el caso de mamas densas (Pisano et al, 2005; 2008). Algunos autores recomiendan su uso, antes que la realización de una biopsia, en el caso de microcalcificaciones sin aspecto de malignidad (Pun et al, 2007). La disminución de los cánceres de intervalo (Skaane et al, 2008) y el aumento de la capacidad diagnóstica en el carcinoma intraductal (Vigeland et al, 2008) es de gran

interés en esta técnica y por otro lado, mujeres jóvenes y especialmente las que padecen predisposición genética al cáncer de mama pueden beneficiarse de ésta técnica diagnóstica (Bick et al, 2007).

En España, los programas de cribado de cáncer de mama se han puesto en funcionamiento en los años 90 del siglo pasado (Tabla V). Sus resultados han ido publicándose en diversas monografías de las Comunidades Autónomas y presentadas en diversos foros y reuniones.

Tabla V. Instauración de los programas de cribado de cáncer de mama en España

Comunidad Autónoma	Año de inicio	Año que alcanza cobertura total
Andalucía	1995	2006
Aragón	1997	2006
Asturias	1991	2000
Baleares	1997	----
Canarias	1999	2005
Cantabria	1997	1997
Castilla-La Mancha	1992	1997
Castilla y León	1992	1996
Cataluña	1992	2004
Ceuta	2001	2006
Extremadura	1998	2005
Galicia	1992	1998
Madrid	1999	2001
Murcia	1995	1999
Navarra	1990	1992
País Vasco	1995	2000
Rioja	1993	1995
Valencia	1992	2000

Fuente: Proyecto Descric, 2007

Ecografía

La utilización de la ecografía como prueba inicial de cribado del cáncer de mama, en contraposición a la mamografía, no se contempla aunque se considera el mejor complemento a la mamografía para el diagnóstico en un proceso de cribado y halla un nicho de utilidad interesante en las lesiones ligadas a masas sólidas y en el estudio de mamas densas para la detección de carcinomas no palpables no apreciables mediante mamografía (Kolb et al, 1998). Otra utilidad la constituye los estudios circunscritos en mujeres con historia familiar de cáncer de mama, en los que el uso de ecografía mejora la tasa de detección de cáncer (Schrading et al,

2008; Simpson et al, 2008). Por otro lado, la ecografía también presenta cierto poder de discriminación entre lesiones benignas y malignas (Taylor et al 2002; Burnside et al, 2007), aunque ello no obvie el empleo de pruebas adicionales (incluyendo la biopsia) necesarias para confirmar su naturaleza benigna o no (Shetty et al, 2008), lo que conlleva un incremento en los costes.

En general la ecografía, aumenta la tasa de detección de cáncer de mama, especialmente en mujeres jóvenes (Sarff et al, 2008) y en combinación con la mamografía puede subir la tasa de detección hasta el 99%. Sin embargo el incremento de la sensibilidad debida a la ecografía era tan solo del 15% (Uchida et al, 2008) y en otras investigaciones la reducen al 13,8% (Shetty et al, 2008). Aunque eso hace que la tasa de detección se incremente en un 0,4% (Berg et al, 2008), especialmente en mujeres menores de cincuenta años. Su coste es un incremento en la proporción de falsos positivos (Berg et al, 2008) y un descenso en el valor predictivo positivo (Simpson et al, 2008).

El uso de ambas técnicas ha permitido estimar la sensibilidad de esta estrategia combinatoria en torno al 97% (Ciatto et al, 2007). Su rendimiento permite apreciar el componente intraductal de los carcinomas invasivos (Kang et al, 2007) y las diferencias entre las neoplasias identificadas en las políticas de cribado y los hallazgos clínicos (Shin et al, 2008). También las predicciones sobre su capacidad metastásica (Kijima et al, 2008) especialmente en el carcinoma escirroso.

A favor de su uso están también las desventajas de otras técnicas como la resonancia magnética que incluyen contraste, aumento del gasto, claustrofobia y riesgo de lesión renal en pacientes susceptibles (Hashimoto et al, 2008); no obstante la amplia variabilidad interobservador descrita (Burnside et al, 2007; Hashimoto et al, 2008) supone una limitación para la ecografía

Resonancia magnética

El desarrollo tecnológico ha dado paso, aunque todavía limitado, a exploraciones complementarias de la mamografía clásica, como es el caso de la resonancia magnética. Aunque algunos afirman que la resonancia magnética cambia

el manejo del cáncer de mama (Grobmyer et al, 2008), aún están pendientes de definir sus indicaciones precisas en las políticas de cribado (Orel, 2008) y más especialmente en mujeres jóvenes con alto riesgo de padecer cáncer de mama (Lord et al, 2007). Debido a su alto valor predictivo negativo se puede emplear para excluir la presencia de cáncer de mama (Kuhl et al, 2007) y de malignidad en microcalcificaciones (Uetmatsu et al, 2007) o para introducir cambios en los planes terapéuticos como consecuencia de su mayor precisión en el estadiaje tumoral (Mameri et al, 2008; Orel, 2008).

Por otro lado, existe un cierto consenso de su rendimiento en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 y BRCA 2. En una revisión sobre incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes de alto riesgo, centrada sobre cinco estudios y un metaanálisis, la sensibilidad diagnóstica se incrementaba con la asociación de mamografía y resonancia magnética (Lord et al, 282). Así, la sensibilidad diagnóstica de resonancia magnética ha mostrado ser superior frente a la asociación de mamografía y ecografía (Hagen et al, 2007). Éste último hallazgo se confirma en los estudios centrados sobre adenopatías axilares y el carcinoma primario oculto (Bleicher et al, 2007). Este último hallazgo fue puesto en evidencia en el Internacional Breast MRI Consortium Working Group (Lehman et al, 2005). No obstante, según el criterio de la American Cancer Society, el uso de la resonancia magnética debe limitarse a mujeres con mutación de genes BRCA1 y 2, con parientes de primer grado o las clasificadas como de alto riesgo en base a la utilización de modelos estadísticos específicos (Saslow et al, 2007).

El proyecto MONET, centrado en la identificación de tumores de mama no palpables mediante resonancia magnética, aprecia una disminución del 12% en los procesos quirúrgicos al incrementar su precisión diagnóstica (Peters et al, 2007). Este aumento de la sensibilidad diagnóstica lo es al precio de un aumento importante de la proporción de falsos positivos que algunos autores elevan hasta el 40% (Taiëb et al, 2008). Esta capacidad de discriminación se extiende al carcinoma ductal in situ (Tozaki, 2008; Riedl et al, 2007), extremo que otros no comparten (Hagen et al, 2007). También su empleo en mujeres con mamas densas mejora el rendimiento de esta prueba, especialmente en la identificación de carcinomas multifocales (Morow et al, 2005, Tozaki, 2008).

Los argumentos en contra, son su alto coste, el tiempo empleado frente a la mamografía tradicional o la ecografía y los riesgos de falsos positivos y de sobretratamiento (Kuhl et al, 2007).

II.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.- Modelización y Salud

1.- MODELIZACIÓN y SALUD:

Un área de interés en la investigación del cáncer es el diseño de modelos, incluidos aquellos de naturaleza estadística, que ayuden a la toma de decisiones clínicas. La elaboración de modelos pronósticos persigue la identificación de factores relevantes y su concurrencia con la enfermedad con el objeto de establecer grupos de riesgo diferenciados. Así, un modelo pronóstico se define como la combinación de al menos dos variables independientes que predicen, separadamente, el resultado del paciente (Altman, 2007); el objetivo es que permita clasificar a los enfermos de un proceso definido en diferentes grupos pronósticos. De este modo, pacientes con buen pronóstico quizás no precisen de terapias adyuvantes que no aporten beneficios y al contrario, podrían identificarse grupos con mal pronóstico donde no estaría justificada la realización de determinadas intervenciones terapéuticas (Clark, 1994).

La gran parte de los modelos pronósticos en cáncer están destinados a efectuar estimaciones sobre una eventual recidiva tumoral o fallecimiento en función de variables significativas o a predecir el riesgo de cáncer basándose en determinantes genéticos y/o de otra naturaleza. Sin embargo, pocos han sido los esfuerzos destinados a construir modelos que centren su atención en fases iniciales del cribado de cáncer de mama, pues la posibilidad de establecer grupos de riesgo diferenciado de padecer la enfermedad es, a nuestro juicio, extraordinariamente interesante. Estos modelos permitirían una mayor efectividad clínica y eficiencia económica en el cribado de cáncer de mama poblacional.

1.1.- Modelos Pronósticos

Aunque la finalidad de los modelos pronósticos es la aplicación clínica, existen pocos disponibles de cierto interés (Redelmeirer, 2002), por lo que aún se requiere de la creencia y confianza de los médicos. La implementación de un modelo de esta naturaleza precisa de un control exhaustivo que incluye el tamaño de la muestra, los datos ausentes o missing, el correcto análisis estadístico con el manejo adecuado de las variables continuas, la creación de grupos de riesgo y la validación y predicción de los modelos en muestras independientes. Los modelos elaborados en los años

ochenta aún se encuentran entre los más adecuados para efectuar estimaciones pronósticas y predictivas, considerando a las primeras como las responsables de un resultado previsto, en tanto que las predictivas asignan probabilidades a la presentación de un suceso.

En el Reino Unido, el índice pronóstico de Nottingham (NPI) es empleado con frecuencia en el cáncer de mama. Tal índice estima su pronóstico basado en tres variables: el tamaño tumoral, la invasión ganglionar y el grado de diferenciación. Y aunque el índice NPI ha sido validado en muestras independientes y en lugares diferentes (Williams et al, 2006; Okuwaga et al, 2005), numerosas investigaciones han tratado de incrementar el rendimiento del NPI incorporando otros marcadores como el Her-2 (Suen et al, 2006) y el receptor estrogénico para decidir acerca de la conveniencia de añadir tratamientos adyuvantes (Lee et al, 2008). Una investigación sobre un panel de 13 biomarcadores, solamente mostró al BCL-2 como predictor independiente del NPI, especialmente durante los cinco primeros años de seguimiento (Callagy et al, 2006).

Otros índices, como el Van Nuys (VNI), muestran su rendimiento específicamente en el carcinoma ductal in situ que permite estimar el riesgo de recurrencia ipsilateral (Gilleard et al, 2008) que permitirá, a su vez, identificar el grupo de pacientes de riesgo que obtendría beneficio con la aplicación de radioterapia complementaria. Tal índice se construye sobre el tamaño tumoral, el grado histológico y el margen de resección del tumor (VNI-I). El VNI ha tratado de mejorarse incorporando al modelo la edad de la paciente (VNI- II) o contemplando únicamente el margen de resección tumoral (VNI-III) (MacAusland et al, 2007), aunque sus resultados no mejoran los obtenidos por el modelo inicial. Sus resultados han sido contrastados en investigaciones independientes tanto en Bélgica (Asjoe et al, 2007) como en Bolonia (Di Saverio et al, 2008).

En USA, el modelo de Gail (1989) se utiliza para estimar el riesgo individual de cáncer de mama una vez validado en el contexto del Breast Cancer Prevention Trial y en el Study of Tamoxifen and Raloxifene for the Prevention of Breast Cancer (STAR). La capacidad predictiva del modelo (ratio de 1,03 de tumores observados/tumores esperados), ha llevado al desarrollo de un software específico

por el Instituto Nacional del Cáncer, que proyecta el riesgo de cáncer para un período de cinco años y también para el conjunto de la vida de la mujer. Sus limitaciones son la historia de cáncer de mama invasivo, los carcinomas in situ excluyendo a parientes de primer grado con cáncer premenopáusico o cáncer de mama bilateral. Con las excepciones previas, el riesgo y el consejo genético puede realizarse en mujeres mayores de 35 años. Recientemente se ha desarrollado el modelo de Tyrer–Cuzick que incluye más factores de riesgo conocidos como el peso, uso de reemplazamiento hormonal, historia de cáncer familiar, etc.; validado en el ensayo IBIS 1 logra una exactitud discriminante medida por el área bajo una curva ROC de 0,762 por 0,735 del modelo Gail (Tyrer et al 2004).

El modelo BCSS (Breast Cancer Severity Store) utilizado para la predicción de supervivencia, es un índice basado en el diámetro tumoral, número de ganglios afectados y receptores de estrógenos y progesterona, que logra un mayor grado de exactitud de predicción que los sistemas de estadiaje convencionales (Jiménez et al, 2003) También se han desarrollado otros destinados a estimar el riesgo de mutación genética BRCA 1 y 2. Así el Myriad II model (Kauff et al, 2002), se gestó a partir de una base de datos de 10 mil individuos y actualiza las tablas predictivas con la incorporación de nuevos individuos. Tiene sus dificultades y requiere de la historia familiar no siempre disponible y completa. El BRCAPRO (Parmigiani et al, 1998) también ha mostrado su rendimiento a partir de la construcción de modelos bayesianos destinados al consejo genético, entre otras aplicaciones.

El modelo de Clauss, construido a partir del Cancer and Steroid Hormona Study, efectúa estimaciones semejantes al de Tyrer-Cuzick y se desarrolló a partir de los datos procedentes de un estudio poblacional sobre cáncer y hormonas esteroideas. Su utilidad queda circunscrita a mujeres que no tienen historia personal, y sí familiar de cáncer de mama. En su análisis se recogen datos de la edad de la paciente en el momento de consulta, la existencia de cáncer en familiares de primer y segundo grado, así como la edad promedio de incidencia del cáncer de mama entre sus parientes. El modelo estima riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida de la paciente. Su utilidad parece alcanzar los mejores resultados en familias de riesgo moderado. Sus limitaciones son la subestimación del riesgo de portadores BRCA1 (Armstrong et al, 2000; Warner et al, 1999). La revisión de estos modelos y

su rendimiento se lleva a cabo permanentemente (Pauw et al 2009). La importancia de este modelo de Claus cobra un valor añadido, cuando el programa de cribado de cáncer de mama en Asturias lo propone como guía de actuación, (Cofiño y cols, 2007).

Por otro lado, las investigaciones y la comparación entre diferentes estrategias de análisis estadístico tratan de incrementar el rendimiento de los modelos disponibles como sucede con la aplicación de técnicas bayesianas (Carrivick et al, 2006) o modelos de suavizado para evaluar interacciones entre factores pronósticos (Jeong et al, 2006). A la investigación pronóstica se han incorporado técnicas novedosas como el análisis lógico de datos, con el doble objetivo de descubrir patrones característicos de los casos con buen o mal resultado a la par que aportar información sobre el rol de ciertos genes, que los autores reducen a 17 (Alexe et al, 2006). Otros autores obtienen una mejor predicción del modelo de triple negativo (ER negativo, PR negativo y Her negativo) al añadir, en un ajuste regresión de Cox el EGFR y la citoqueratina 5/6 (Cheang et al, 2008). La comparación de tres métodos, redes neuronales, árbol de decisión y regresión logística, también han sido empleados con idéntico fin (Denle et al, 2005).

El desarrollo de plataformas web (www.adjuvantonline.com) están siendo probadas en la British Columbia en la modelización pronóstica del carcinoma inicial de mama, aunque están pendientes de su validación externa (Olivotto et al, 2005). Añadido a lo anterior, también se trabaja en la definición precisa de puntuaciones que, combinando variables clínicas y el estadio tumoral, definan a las pacientes con cáncer de mama que deberían de ser tratadas con terapia neoadyuvante (Jeruss et al, 2008).

1.2.- Redes Neuronales Artificiales y Cáncer de Mama

La aplicación de la metodología de Redes Neuronales Artificiales (RNA) puede desempeñar un papel importante en este proceso de predicción y clasificación. Se puede definir una red neuronal artificial (Haykin 1994), como un procesador masivamente paralelo distribuido que es capaz de almacenar

conocimiento experimental y ponerlo a disposición para su uso. Es además, entre otras funciones, una técnica de clasificación que puede aplicarse al análisis de grandes bases de datos para descubrir no sólo relaciones ocultas entre las variables sino también para definir subgrupos con diferencias estadísticamente significativas entre ellos o para predecir una o más variables respuestas a partir de una red flexible de variables de entrada, independientes o predictoras; además puede ser utilizada como exploración de los datos previo a la modelización con otras herramientas estadísticas. Están especialmente indicadas cuando la relación entre las variables es compleja y difícil de interpretar, pues es capaz de detectar y modelar complicadas interacciones (Kates et al, 2003) y particularmente útiles en problemas donde la toma de decisiones no sigue un patrón determinado y no se tiene un conocimiento explícito de la función de probabilidad que gobierna el fenómeno, por ello es ideal para la detección del cáncer de mama.

La forma de funcionamiento de una red neuronal artificial se parece al cerebro humano en dos aspectos fundamentales: a) el conocimiento es adquirido por la red neuronal a través de un proceso que se denomina aprendizaje y b) dicho conocimiento se almacena mediante la modificación de la fuerza o peso sináptico de las distintas uniones entre neuronas (Hwang, 1993).

En otras palabras una red neuronal artificial es un modelo computacional con un conjunto de propiedades específicas, como son la habilidad de adaptarse o aprender, generalizar u organizar la información, todo ello basado en un procesamiento eminentemente paralelo de los datos (Antsaklis, 1990). Como el cerebro, la red neuronal artificial realiza una simplificación averiguando cuales son los elementos relevantes del sistema y los estructura convenientemente para construir una red capaz de realizar una determinada tarea.

Al igual que el Sistema Nervioso Central, la RNA está formada por unidades llamadas neuronas que con sus tres partes características; las dendritas que recolectan las entradas (variables de entrada o inputs) desde otras neuronas o desde estímulos externos, el cuerpo o soma que hace un procesamiento no lineal de esas entradas y el axón o cilindro eje que trasmite la señal de salida o otras neuronas. Las neuronas se agrupan a su vez en capas conectadas unas a otras para

formar una red neuronal de n número de capas, existiendo diferentes arquitecturas o topologías dependiendo de cómo sea esa conexión. De acuerdo con su topología y con la dirección y sentido de sus conexiones una red puede funcionar como un “aproximador universal de funciones”, es decir será capaz de encontrar cualquier tipo de relación no lineal múltiple entre las variables de entrada (capa de entrada o input) y el valor de la variable de salida (capa de salida o output), siendo esta una de sus grandes ventajas. Estas conexiones tienen a su vez asociado un peso que es el que hace que la red adquiera conocimiento y aprendizaje a través de un algoritmo de retropropagación.

La arquitectura de RNA más utilizada es la perceptrón multicapa con algoritmo de retropropagación, en la que hay una capa de entrada (con un determinado número de variables), una o más capas ocultas y una capa de salida; es como una colección de procesadores conectados entre si en paralelo, dirigido y organizado de tal modo que la estructura de la red se adecua para el problema que se esté considerando, (Figura 2).

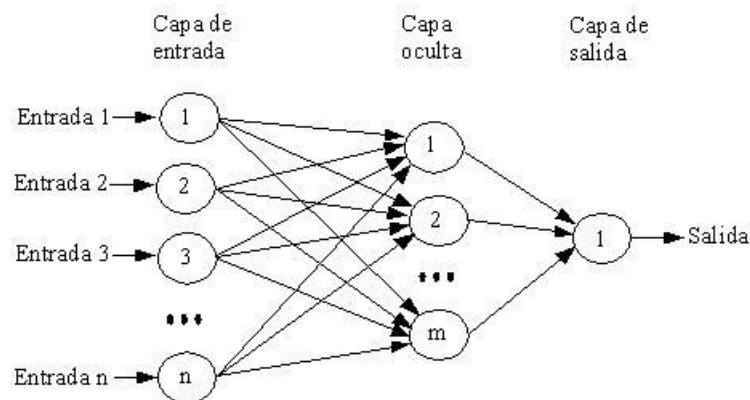


Figura 2. Representación esquemática de una Red Neuronal Artificial

En el perceptrón hay una señal que es la que se propaga de la entrada hacia la salida y una señal de error generada por la capa de salida que se retropropaga en forma de ajuste hacia la entrada con el fin de ajustar la salida, y para que esto funcione la RNA necesita entrenarse y aprender. Pues otra de las particularidades es que aprenden a partir de un conjunto de datos de entrenamiento que les aportan las variables de entrada y los resultados esperados. Si se le da un número suficiente de

casos de entrenamiento y se repite varias veces, este aprendizaje supervisado capacita a la red para clasificar cualquier nueva entrada, no usada en el entrenamiento, en una salida esperada. Por otro lado aunque con cuantas más capas ocultas posea la RNA el problema será más simple de separar, no son necesarias muchas. A modo de ejemplo, Ferrero (2005) señala que los mejores resultados para detectar el cáncer de mama basado en mamografías se obtuvo con una RNA de dos capas ocultas, una con 16 neuronas y otra con cuatro.

Así, las redes neuronales son excelentes como clasificadoras y reconocedoras de patrones y pueden ser usadas donde las técnicas tradicionales no funcionan, pues son relativamente insensibles al ruido y pequeñas variaciones en los datos y una vez entrenadas pueden evaluar nuevos casos con valores de entrada aplicando los pesos aprendidos de los datos con los que fue entrenada. Además las redes neuronales pueden manejar excepciones y entradas de datos anormales, propiedad muy interesante para sistemas que manejan un amplio rango de datos tal y como es el caso de las bases de datos médicas. No obstante una de sus mayores desventajas es que las RNA proporcionan un modelo donde es difícil la interpretación de los parámetros y que necesita de un cierto empirismo en su proceso de construcción y entrenamiento.

Radiología y Redes Neuronales Artificiales

La mama por la diversidad e importancia de sus lesiones, por la interpretación clínica disconfiable de los métodos de imagen disponibles y por la eficacia de la cirugía en lesiones malignas con o sin tratamiento adyuvante, por no citar la efectividad de los métodos preventivos, parece un terreno propicio para la aplicación de las RNA. En esta línea una de las aplicaciones más frecuentes de las RNA es la detección precoz, predicción y clasificación de las lesiones en benignas/malignas en base a los hallazgos mamográficos, (Verma et al, 2008, Varela et al, 2007; Elter et al, 2007; Kinoshita et al, 2007; Campos et al, 2007; Jesneck et al, 2007; Dummin et al, 2007; Ge et al, 2006; Mavroforakis et al, 2006; Lo et al, 1997, 1999, 2002; Abbas et al, 2002, Kalman et al, 1997; Baker et al, 1995; Floyd et al, 1994). En el estudio de Bakers et al, (1995), la RNA identificó correctamente los 73 canceres de las 206

lesiones, lo que puede probar el posible éxito de una RNA en la mejora del coste/efectividad en el cribado mamográfico a gran escala.

De igual manera Floyd et al (1994), en su estudio comparando RNA con radiólogos señala un mayor grado de exactitud con la RNA. En ensayos posteriores como el de Jesneck et al (2007), con una combinación de variables mamográficas y ecográficas, se narra un área bajo la curva ROC de 0,90 lo que indica una buena predicción (esta área oscila entre 0,50 que indica falta de valor predictivo y 1 que indica una predicción perfecta), siendo las de mayor valor predictivo de malignidad la forma y los márgenes mamográficos de la masa así como el contorno de la lesión sonográfica a semejanza de lo relatado en un estudio previo (Hongas et al, 2005); ligeramente inferior al área 0,94 relatado por Floyd et al (1994), y Jesneck et al (2006) este último con variables mamográficas referidas a la masa tumoral y similar al 0,89 citado por Baker et al (1995) en un estudio de 206 casos (73 malignos) con 18 variables BI-RADS y 8 de la Historia clínica de los pacientes y al área 0,90 citado por Elter et al (2007) también con lesiones Bi-Rads, en 2100 masas provenientes de la base de datos DDSM, o al área 0,86 citado por Lo et al (2002).

Otras veces las masas mamográficas sospechosas de malignidad se someten a un filtro iris y a partir del contorno, textura, nivel de grises y características morfológicas se formula una RNA con una alta sensibilidad del 88-94% y área bajo curva ROC de 0,89. Con variables semejantes de forma, tamaño y textura de niveles de grises más la textura de Haralick, Kinoshita et al (2007) señalan que la tasa de precisión de la RNA con mapas SOM fue del 70 al 86% para las 1080 mamografías del estudio, aunque inferior al 97,33% de porcentaje de éxito clasificatorio con un 97,5% de sensibilidad y 98% de especificidad citado por Campos et al (2007). También se ha utilizado un análisis fractal de la textura de las masas mamográficas encontrando que pueden mejorar algunos aspectos en su caracterización en relación a los descriptores de textura habituales (Mavroforakis et al, 2006).

No obstante se comprueba que no todas las RNA que se han descrito utilizan idénticas variables de entrada, unas son las ya citadas o Bi-Rads o Bi-Rads en combinación con datos clínicos (Baker et al, 1995) o con variables ecográficas (Jesneck et al, 2007). En la investigación de Lo et al (1999) para evaluar la

contribución de los datos de la historia clínica a la predicción del cáncer de mama con RNA basada en lesiones Bi-rads encuentra que los tres modelos de RNA utilizados tienen una buena especificidad y sensibilidad en torno al 98% pero que sin embargo la variable edad tiene un importante papel en la predicción del cáncer puesto que añadiendo solo la edad al modelo de RNA con lesiones Bi-Rads mejora significativamente el área bajo la curva ROC y que si se reemplazan todos los datos de la historia clínica por solo la edad prácticamente no hay cambios en el área ni en la sensibilidad. En un estudio anterior (Lo et al, 1997), la RNA con Bi-Rads y edad del paciente también se mostró eficaz para predecir si las lesiones malignas eran in situ o invasivas con un área de curva ROC del 91%, especificidad 100% y sensibilidad del 71% (identificó correctamente los 28 canceres in situ y 48 de los 68 invasivos); incluso se comprueba que el impacto de datos perdidos en un modelo de RNA entrenado con datos completos basado en Bi-Rads no parece tener demasiada importancia en la predicción de lesiones malignas/benignas ya que se obtiene resultados similares (Markey et al, 2006); otras incluyen nº de espículas y extensión de las espiculaciones (Wu et al, 1993) o incluso estimaciones subjetivas de baja, moderada o alta sospecha de calcificación con una descripción morfológica de las calcificaciones, nº, densidad y distribución (Floyd et al, 1994).

En esta línea, las calcificaciones/microcalcificaciones mamarias ocupan un lugar de privilegio en la predicción de malignidad/benignidad mama. En el artículo de Floy et al (1994), la RNA diseñada para predecir cáncer de mama en 260 lesiones, (92 malignas) confirmadas por biopsia, mostró mayor exactitud que los radiólogos con sensibilidad de 1 y especificidad de 0,59 con 4 variables referidas a características de calcificación de las ocho usadas como entrada. Basado en microcalcificaciones de mama se comercializa un programa informático llamado MAMMODIAG desarrollado por la Universidad de Extremadura y el Servicio Extremeño de Salud que fue probado con la base de datos de mamografías (DDSM) de la Universidad de Florida del Sur con una efectividad del 100% sin fallar en ningún caso. Se valoran las calcificaciones casi microscópicas de algunos vasos de la mama (microcalcificaciones) que pueden corresponder a lesiones malignas, benignas o ser un proceso natural. El programa elimina de la imagen original todas aquellas imágenes que puedan provocar errores (artefactos, fondos grises, etc.) y la RNA así construida es capaz de identificar cada microcalcificación dentro de los 10-

15 prototipos y clasificarla dentro de las 60 posibles clases tanto malignas, benignas o normales.

Ecografía y Redes Neuronales Artificiales

Las RNA también se han utilizado en combinación con imágenes ecográficas de Doppler, power Doppler, Doppler color, 3D-Doppler para el diagnóstico diferencial de tumores de mama, hallando que aumentan la capacidad de la eco en su contribución a una mayor distinción/exactitud en la clasificación de benignidad/malignidad de los tumores de mama (Kuo et al, 2008; Huang et al, 2008; Jesnek et al, 2007; Chang et al, 2007; Chen et al, 2003; Joo et al, 2004).

Kuo et al (2008) usando tres índices de vascularización señala que la exactitud del modelo en la clasificación de malignidad fue del 84,6% con sensibilidad del 90,3%, especificidad del 79,4%, VPP 80%, VPN 90% y área bajo curva ROC del 0,89. Con más variables (9) pero referidas a la arquitectura, nº, características de los vasos y del árbol vascular, Huang et al, (2008), citan mejores registros, exactitud (88,69%), sensibilidad (91,89%), especificidad (85,45%), VPP (86,44%), VPN (91,26%) y área bajo curva de 0,94. Con seis variables de la misma naturaleza Chang et al, (2007) encuentran resultados ligeramente menos favorables con exactitud, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN en torno al 83-86% y área bajo curva de 0,92, señalando que el nº de árboles vasculares y la longitud total de los vasos tienen significativamente más valor predictivo que la razón vasos/volumen; e incluso con 13 características Bi-Rads sonográficas definidas por su lexicon y 10 más incluyendo las 6 definidas por Stavros et al (1995), referidas más que a vascularización a patrones de eco y características morfológicas y de textura de las lesiones. El modelo obtenido es bueno con un área bajo curva ROC de 0,92 (Jesneck et al, 2007).

Como también lo es el modelo propuesto por Chen et al, (2003) basado en 7 características morfológicas de la lesión referidas a tamaño, forma y tamaño indicando que el nº de depresiones y protuberancias, la elíptica normalizada del esqueleto y la elíptica normalizada de la circunferencia son las mejores variables con un área bajo curva de 0,95, exactitud del 92,8%, sensibilidad 96,7%, especificidad

87,7%, VPP 91,3% y VPN 95,4% o el de Joo et al (2004), también con características morfológicas y de oscuridad del núcleo con un área bajo curva de 0,95; lo que de alguna manera apoya la efectividad y confiabilidad de la ecografía en diferenciar lesiones benignas y malignas de mama y puede corroborar lo dicho por algunos autores de que la eco es más efectiva que la mamografía en reducir el nº de resultados negativos de las biopsias (Stavros,1995; Skaane et al, 1998). Además si se usa con RNA se puede evitar el 53,3% de biopsias de nódulos benignos (Joo et al, 2004), basado en que más del 60% de las masas referidas para biopsias en base a hallazgos mamográficos son benignas (Brown et al, 1995; Zheng et al, 1997) y conociendo que el VPP de las mamografías ha sido históricamente bajo (Kopans, 1992).

Resonancia Magnética y Redes Neuronales Artificiales

Al igual que con las mamografías y la ecografía, las RNA también se han utilizado con imágenes de Resonancia Magnética (RM) dinámica y espectroscópica para diferenciar no solo lesiones de mama en malignas o benignas (Ertas et al, 2008; Meinel et al, 2007; Woods et al, 2007; Szabo et al, 2004; Nattkemper et al, 2005; Vomweg et al, 2003; Vergnaghi et al, 2001), sino también para predecir el grado histológico, condición hormonal y diseminación linfática axilar (Bathen et al, 2007). Los datos muestran que en algún estudio el modelo de RNA detecta correctamente todas las lesiones (100% de sensibilidad) con algunos falsos positivos (31%) (Ertas et al, 2008) y en el de Meinel et al (2007) el área bajo la curva ROC fue de 0,97 superior a la obtenida por cinco radiólogos como lo fue también la sensibilidad y especificidad, siendo las mejores variables de las 42 utilizadas la intensidad relativa, la espiculación, el radio y la longitud del perímetro, lo que lleva a decir que la interpretación y clasificación de las lesiones de mama por los radiólogos mejora significativamente cuando se ayudan con un sistema de RNA y semejante a lo relatado por Vomwegg et al (2003) cuando comparan su modelo en especificidad (91,9%) y sensibilidad (93,6%) con métodos estadísticos o con radiólogos expertos (85,6% y 92,1% respectivamente).

Sin embargo cuando las variables de entrada son análisis de textura 4D, el área bajo la curva casi llega a la perfección (0,99) comparable a la de radiólogos

expertos según Woods et al (2007); opinión ya compartida por Szabo et al (2004) puesto que el área que obtiene bajo la curva ROC con su modelo aunque menor (0,77) es semejante a la de los radiólogos (0,79), con las variables habituales tipo de margen, tiempo hasta el pico de realce y ratio de lavado como las que se mostraron más relevantes en diferenciar lesiones benignas de malignas o con el tipo de curva de realce/lavado con sensibilidad y especificidad semejante (76%, 90%) entre RNA y radiólogos expertos, aunque menores a los citados (Verugnghi et al, 2001).

Incluso la evaluación de un fenotipo metabólico descrito por RM espectroscópica con ayuda de RNA de muestra como una herramienta eficaz para predecir metástasis ganglionares axilares, estado hormonal, grado histológico con un rango de sensibilidad y especificidad para todas las predicciones del 83 al 100% (Bathen et al, 2007), lo que puede tener un papel en la toma de decisiones para tratamientos adyuvantes y en la adopción de protocolos de tratamiento más individualizados.

Termografía y Redes Neuronales Artificiales

Como el desarrollo del cáncer parece aumentar la temperatura de la mama, la captación por termografía (por sensores termograficos) de ese calor hacen de esta técnica una estrategia de cribado para diferenciar lesiones benignas de malignas especialmente en mujeres jóvenes con mamas densas, y las RNA han utilizado esos datos para la predicción y clasificación (Ng Eyk et al, 2007; Koay et al, 2004; Ng Eyk et al, 2002), encontrando una especificidad del 100%, sensibilidad en torno al 90% y una exactitud de más del 92%, en un ensayo de 1170 pacientes con mamas normales y con lesiones benigna y malignas (Ng Eyk et al, 2007). Datos que difieren notablemente del 61,50% de exactitud diagnostica citado en una RNA anterior (Ng Eyk et al, 2002).

Modelos pronósticos con Redes Neuronales Artificiales

Aunque hasta la fecha el uso de RNA en Medicina para la realización de modelos predictivos no es una herramienta de uso generalizado, no es menos cierto que prácticamente desde su invención en 1943 y sobremanera a partir de los años

70, se encuentran datos de su uso en alguna especialidad médica. Una revisión entre 1990-97 cifraba en 2000 artículos los que hacían referencia a la aplicación de RNA en Medicina (Papik et al, 1998). Desde entonces prácticamente todas las especialidades médicas han sido objeto de análisis por RNA no solo en reconocimiento de patrones para detección precoz, modelos predictivos y supervivencia en oncología (Lisboa and Taktak, 2006; Qui et al, 2007; Kalra et al, 2003; Marchervsky et al 1998; Edwards et al, 1999), sino también a temas tan diversos como predecir el riesgo de toxicidad asociado al tratamiento con radioterapia (Su et al, 2005), al riesgo individual postcirugía cardíaca (Borracci and Rubio, 2003) o a la formación de cálculos urinarios Dussol et al, (2006) entre otros. Item más, periódicamente se intentan introducir mejoras en la tipología de la RNA para optimizar los resultados o menor coste computacional, (Verma et al, 2008; Karabatak et al, 2008; Abbas et al, 2002; Biganzoli et al, 2006; Nattkemper et al, 2005; Jerez-Aragonés et al, 2003) o en combinación con otras técnicas (Shieu et al, 2007; Jerez-Aragonés et al, 2003).

No obstante, los resultados son prometedores y concluyentes en el sentido de que todos los artículos coinciden en señalar que las RNA logran una buena/alta clasificación/predicción de las lesiones incluso mejorando la exactitud de predicción de recurrencia cuando se reduce la dimensión de los datos aplicando un análisis de correlaciones canónicas (Razavi et al, 2005), aunque algún método de lógica difusa como el FK-NN puede tener mayor exactitud predictiva y pronóstico más fiable (Selter et al, 2003).

Item más, las RNA implementadas al diagnóstico asistido por ordenador, incluso con un esquema multivisión, reducen sensiblemente los falsos negativos (Zheng et al, 2006) y por ello deberían incorporarse a la praxis clínica, pues aparte de su valor predictivo pueden ayudar a los radiólogos como un segundo lector en el cribado mamográfico (Varela et al, 2007) o incluso minimizar el desacuerdo e inconsistencia en las interpretaciones mamográficas (Abbas et al, 2002), mejorando la interpretación de los hallazgos mamográficos anormales y la recomendación de biopsias (Baker et al, 1996); visto que tal como señalan BAKER et al (1995), la especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP) fue significativamente mayor para la RNA que para los radiólogos en la clasificación de lesiones

malignas/benignas a partir de lesiones Bi-Rads mamográficas como lo fué también el área bajo la curva ROC (89% por 85%).

En la predicción/estimación de supervivencia, mortalidad específica, recidiva tumoral y metástasis ganglionares postratamiento del cáncer de mama, la metodología de RNA también se muestra efectiva en esas tareas con mayores o mejores beneficios que los modelos clásicos de supervivencia de Cox, Kaplan-Meier o los modelos de regresión logística cuando se compara con ellos (Jarman et al, 2008; Lisboa et al, 2008; Bourdes et al, 2007; Arsene et al, 2007; Denle et al, 2005; Jerez et al, 2005; Gómez Ruiz y cols, 2000; Biganzoli et al, 2003; Jerez-Aragonés et al, 2003; Le Goff et al 2000; De Laurentis et al, 1999; Lundin et al, 1999; Burke et al, 1994; Ravdin et al, 1992; Ravdin and Clark, 1992).

Aunque se podría albergar alguna duda acerca de las ventajas de las RNA sobre las técnicas tradicionales una revisión de Lisboa et al, (2002), muestra sus beneficios para la prevención puesto que los diferentes modelos para estimar la supervivencia como el Cox y Kaplan-Meier asumen que el poder del factor pronóstico no cambia con el tiempo y como no es así, por lo menos para el cáncer de mama operable en el que los factores pronósticos después de cirugía son dependientes del tiempo de seguimiento, lo que quiere decir que la importancia del factor pronóstico no es lo mismo para los 10 primeros meses que para intervalos posteriores, ni a los 50-60 meses. Además, ha de añadirse que aparte de que la probabilidad de recidiva de un paciente cambia a lo largo del tiempo existe un pico de recurrencia en la distribución de probabilidad de recidiva y por todo eso, éstos modelos no son apropiados y si lo son la RNA que si tienen en cuenta los intervalos de tiempo y los factores pronósticos más significativos para cada intervalo de tiempo, tal como se desprende de los estudios de Jarman et al, 2008; Lisboa et al, 2008; Jerez et al, 2005; Gómez Ruiz y cols, 2000; Biganzoli et al, 2003; Jerez-Aragonés et al, 2003; Ravdin and Clark, 1999).

Además de la predicción/estimación de la supervivencia en el cáncer de mama, la RNA parece ser capaz de predecir la aparición de diseminación ganglionar y el estado de los ganglios linfáticos obviando la biopsia del ganglio centinela o la disección de los ganglios axilares, así como la respuesta al tratamiento hormonal en

cáncer de mama metastásico (Schmid et al, 2003). La buena exactitud de la biopsia del ganglio centinela representa un avance significativo en el manejo del cáncer de mama primario pero un porcentaje variable de pacientes tienen falsos negativos y la RNA en el decir de Tez et al (2007), es una buena alternativa para predecir el estado de ganglios axilares y otras metástasis ganglionares incluso utilizando predictores de expresión genética o genes transcritores (Lancashire et al, 2008). En la RNA de Grey et al (2003), el factor más efectivo de predicción del estado ganglionar o metástasis ganglionar fue la expresión relativa de los genes S100A4 y nm23 mejorando la predicción el estado de los receptores ER y PR con el grado tumoral.

Asimismo estos autores, destacan el poder de la RNA para predecir el potencial de diseminación del cáncer de mama primario a ganglios axilares, lo que también había sido comprobado por Marchevski et al (1999) en una serie de 279 pacientes con cáncer de mama invasivo tratados con mastectomía radical y disección de ganglios axilares, hallando que la RNA con 19 variables de entrada incluyendo el oncogén HER-2/neu tenía un VPP de 93,8% con 97,2% de especificidad y 80% de sensibilidad; resultados similares a los citados por Naghib et al (1997) con 90% de especificidad y 37% de sensibilidad, diciendo que la RNA fue capaz de predecir correctamente la invasión ganglionar tal como ya había citado en un estudio anterior (Naghib et al 1996) y porcentaje algo superior al 87% de exactitud de predicción para la invasión ganglionar relatado por Mat-Sakim et al, (1998) a partir de citometría de flujo de células tumorales aspiradas con aguja fina; con la fracción S-fase y DNA-ploide como los más importantes marcadores de predicción en su RNA.

Redes Neuronales Artificiales y otras Técnicas Estadísticas de Orientación Pronóstica

En el ensayo de Denle et al (2005), que compara tres métodos para predecir la supervivencia del cáncer de mama, encuentra que la RNA es el segundo mejor predictor con un 91,2% de exactitud por detrás del algoritmo árbol de decisión C5 (93,6%) y mejor que los modelos de regresión logística (89,2%) utilizando 16 variables predictoras en más de 200.000 casos extraídos de la base de datos SEER del Instituto Nacional del cáncer USA entre 1973-2000, de las cuales las más

importantes en la predicción de supervivencia fueron el grado histológico, estadio del cáncer, radiación y nº de primarios, lo que es consistente con estudios previos. Resultados similares a los encontrados por Lundin et al (1999), al comparar RNA y modelos de regresión logística para predecir supervivencia de cáncer de mama a los 5, 10 y 15 años utilizando 8 variables de entrada, citando valores bajo área de curva ROC de 0,90, 0,88 y 0,88 respectivamente para los años de supervivencia y superior a las de los modelos de regresión como también lo fue el 91% de sensibilidad de la RNA. Incluso anteriormente Burke et al (1994) habían relatado que la predicción de supervivencia con RNA a los 5 años de pacientes con cáncer de mama es significativamente más exacta (0,73) que la del sistema de estadiaje TNM (0,68) utilizando solo variables TNM (tamaño del tumor, nº de ganglios regionales y metástasis a distancia). A idéntica conclusión llega De Laurentis et al (1999) cuando afirma que la RNA discrimina pacientes de acuerdo al riesgo de recidiva mejor que la clasificación TNM y además es capaz de identificar pacientes con llamativas diferencias de riesgo de recidiva dentro de cada clase TNM.

Las RNA también muestran una mejor exactitud predictiva cuando se compara con regresión logística en la predicción de mortalidad específica y supervivencia sin enfermedad en pacientes con cáncer de mama sin metástasis (Bourdés et al, 2007), siendo las variables más representativas el tamaño tumoral, el grado histológico (grado SRB), el nº de ganglios invadidos y receptores de progesterona. Tanto Jerez et al, 2005, como Ravdin et al, 1992 y Ravdin and Clark, 1992, también habían señalado que la RNA fue más exacta estadísticamente significativa que el modelo de Cox en la predicción de recidivas (área bajo curva ROC de 0,849 para RNA y de 0,762 para Cox), en particular en los intervalos tempranos de seguimiento entre 1-10 y 10-20 meses y particularmente eficaz para predecir el primer brote de recidiva después de la cirugía, utilizando 5 covariables como la edad, tamaño y grado tumoral, ganglios axilares y tipo tratamiento en 3811 casos incluidos en el proyecto “El Alamo” de España.

En un artículo anterior con 1035 casos del Hospital Clínico de Málaga y utilizando 14 variables típicas de pronóstico, Jerez Aragonés et al (2003), combinando RNA y árboles de decisión para predecir recidivas habían relatado sensibilidad del 80% y especificidad del 96%, mayor que el modelo de Cox para cada

intervalo de tiempo de 0 a 60 meses, siendo las de mayor valor predictivo la edad, nº de ganglios axilares, tamaño y grado tumoral para intervalos a partir de los 20 meses y de 0 a 20 meses la edad, la edad de menarquia, la de menopausia y la del primer embarazo más el nº de ganglios axilares, lo que significa que los más importantes factores pronóstico van cambiando o modificándose con el tiempo de seguimiento, lo que les lleva a decir que el sistema propuesto de RNA es una herramienta valiosa para los clínicos para buscar en bases de datos extensas patrones de factores pronósticos y seleccionar el tratamiento adyuvante más adecuado individualmente.

Lo que también se constata en el ensayo de Biganzoli et al (2003) sobre 1793 pacientes operados de cáncer de mama primario sin ganglios utilizando una RNA logística parcial y factores habituales de riesgo, en el que relatan que el riesgo de recidiva/recurrencia es tiempo dependiente modulado en cierto modo por receptores estrogénicos; tanto es así que el bajo contenido de ER, la edad joven y el tamaño grande del tumor están asociados con un más alto riesgo de recidiva. Si bien las pacientes de mayor edad y con alto contenido en ER parecen ser, en conjunto, las más protegidas, y según aumenta el tiempo de seguimiento la predicción de alto riesgo se traslada a alto contenido de ER, edad intermedia y tamaño tumoral menor; lo que concuerda con otros estudios (Coradine et al, 2000) que muestran que el impacto de los ER en el riesgo de recidiva cambia durante el tiempo de seguimiento. Con 11 factores pronósticos incluyendo además de los habituales, activador del plasminogeno urokinasa, proteína p53, proteína c-erbB-2 y receptor del factor de crecimiento epidérmico, Le Goff et al (2000) señalan que el modelo que incluye el marcador biológico uPA y el tamaño del tumor tiene la mejor exactitud de predicción de recidiva a los 5 años después de cirugía con un área bajo curva ROC de 0,84, lo que parece concordar con el estudio de Harbeck et al (2000) cuando dicen que los marcadores tumorales uPA y PAI-1 son los que parecen más efectivos para discriminar el grupo de riesgo en su modelo de RNA.

En esta línea Jarman et al (2008); Lisboa et al (2008) proponen un modelo de red neuronal PLANN-ARD que, basado en el índice Pronóstico de Nottingham (NPI) y algunas variables más, logran predicciones individuales de supervivencia, aumentando la especificidad del grupo de supervivencia. Además encuentran 4 grupos de riesgo con distinta supervivencia y pronóstico individual de supervivencia a

los cinco años, derivados de datos de 28 datos de la historia clínica. Aunque no se aparta mucho de los resultados estimados por el modelo de Cox y Kaplan-Meier, este modelo parece generalizar mejor y ser más específico para identificar pacientes en los extremos de alto y bajo riesgo (Lisboa et al, 2008). Anteriormente Pendharkar et al (1999), utilizando varias técnicas de data mining (minería de datos) incluyendo entre ellas la RNA para explorar patrones en el cáncer de mama, muestran que puede ser una herramienta valiosa en la identificación de similitudes/patrones en el caso de cáncer de mama, lo que se puede utilizar para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

III.-HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

- 1.- Definición de la hipótesis**
- 2.- Objetivos**

1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

La irrupción de un proceso neoplásico es el resultado de la imbricación de un conjunto de factores de naturaleza genética y medioambiental que acaban configurando la presencia de un tumor maligno. Por tanto, el estudio de los factores concurrentes en el cáncer de mama mediante el empleo de metodologías sofisticadas, como las Redes Neuronales Artificiales, permitirá predecir la presencia de la enfermedad y su evolución natural, de tal suerte que faciliten la clasificación de las enfermas en grupos de riesgo definidos.

En base a lo relatado y a lo expuesto en el estado actual del tema, nuestra hipótesis inicial, de trabajo o de partida es:

“Las redes neuronales artificiales permiten plantear seguimientos clínicos a la carta en función de predictores relevantes mejorando la calidad de la investigación, minimizando las acciones clínicas sobre las enfermas y optimizando la gestión de los recursos”.

Formulada la hipótesis inicial como una afirmación o pregunta dirigida a todo el marco del estudio, es indudable que dada su generalidad surgirán más interrogantes, más construcciones teóricas que nos obligarán a generar sucesivas hipótesis. Por ello, con una visión pragmática, reduccionista y explicativa, preferimos formular objetivos a conseguir sin que por ello nos olvidemos de lo que significa y representa la hipótesis de trabajo.

2.- OBJETIVOS

En base a la hipótesis formulada se pretende alcanzar los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la metodología de extracción de conocimiento de bases de datos CRISP-DM para la posterior implementación de un modelo basado en Redes

Neuronales Artificiales aplicable en la ayuda a la toma de decisiones clínicas en la población participante en un programa de cribado de cáncer de mama de base poblacional en el área sanitaria de Avilés (Asturias).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos u operativos, considerados como las bases iniciales o peldaños necesarios para escalar o llegar al objetivo general que pretendemos alcanzar son:

1. Generar e identificar el mejor modelo basado en Redes Neuronales Artificiales capaz de diferenciar a las mujeres participantes en un programa de cribado de cancer de mama.

2. Elaborar un perfil de pruebas que permita identificar grupos de riesgo de padecer cáncer de mama y establecer aquellos de riesgo creciente.

3. Estimar el rendimiento predictivo de las Redes neuronales Artificiales en un contexto de cribado de cáncer de mama.

4. Formular criterios de apoyo en el seguimiento temporal de mujeres sanas con necesidades especiales.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios derivados o tomando como base los especificos, pretendemos conseguir, en esta u otra fase ulterior, los siguientes:

1.-Elaborar un software específico para la clasificación en función del riesgo de padecer patología y cáncer de mama de las mujeres participantes en un programa de cribado.

IV.-MATERIAL Y MÉTODOLOGIA

1.- Ámbito y Características del estudio

2.- Análisis Estadístico

1.- ÁMBITO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Para dar respuesta a la hipótesis y los objetivos planteados diseñamos un **Plan de Investigación** que comparte las condiciones de un **Estudio Observacional de Prevalencia y Prospectivo de Cohortes**, con las características que a continuación se describen.

1.1. El cribado de cáncer de mama en Avilés

La Unidad de Cribado de Cáncer de Mama de Avilés (Asturias) cubre un área sanitaria de cerca de 160 mil personas y está en funcionamiento desde el 8 de junio de 1999. La ubicación de la unidad de cribado se halla en el Hospital Fundación de Avilés y las mujeres con hallazgos patológicos son remitidas al hospital del área (Hospital San Agustín). La población actual es de 19.855 mujeres entre 50 y 69 años de edad.

La elección del citado territorio sanitario se sustenta en las siguientes consideraciones:

1º.- Según la opinión de los gestores del programa de dicha área sanitaria no existe en el momento actual, ninguna otra entidad que acometa un programa de estas características. Por tanto, no existe competencia de cribado.

2º.- La población del área sanitaria de Avilés recibe su atención sanitaria prácticamente en exclusiva por el Sistema Público.

3º.- Existe una contrastada colaboración del Hospital Fundación de Avilés con el Hospital San Agustín, lo que facilita el seguimiento y la complementariedad de la información necesaria para estudiar los casos de cáncer de mama.

4º.- El Área sanitaria de Avilés es un territorio administrativamente bien definido y sin fugas de población hacia otras áreas de salud.

1.2. Captación de las mujeres participantes

Las mujeres son invitadas a participar mediante una carta personalizada obteniendo como fuente de información el censo de los distintos municipios del Area Sanitaria. Las no respuestas son tratadas con una segunda ronda de cartas de invitación. La citación de las mujeres se hace en base a la fecha de nacimiento de las mujeres que cumplen 50 años. En sus inicios atendía a la población de mujeres comprendidas entre 50 y 64 años, ampliada en la cuarta ronda del cribado hasta los 69 años en el año 2004. Con independencia de la ubicación del lugar donde se acometen las pruebas de cribado, la dirección y supervisión de esta iniciativa preventiva corresponde a la Administración Sanitaria del Principado de Asturias. La población de mujeres participantes en el programa de cribado, se somete a revisión cada dos años, de acuerdo a las bases del programa. Existen excepciones a esta revisión general que viene condicionada por la existencia de circunstancias clínicas concurrentes que aconsejan un seguimiento diferenciado de algunas mujeres. La cobertura del programa está por encima del corte de rendimiento de estos programas (70%). A 31 de diciembre de 2007 se habían realizado 51790 estudios de cáncer de mama incluyendo las rondas prevalentes e incidentes del programa de cribado.

1.3. Estrategia y protocolo de recogida de datos.

El protocolo de recogida de datos (Figura 3 y 3 bis), incluye información de carácter administrativo y la historia clínica de la mujer. En esta última se incluyen sus antecedentes personales y familiares y los resultados de las exploraciones destinadas a descartar o confirmar la presencia de una neoplasia de mama. Hemos de señalar que en este documento no existe un campo de actividad física y los correspondientes a talla y peso no aparecen cubiertos en ninguno de ellos.

En la Unidad de Cribado de Cáncer de Mama se realiza radiología de cribado de lectura única, mamografías convencionales de mama dcha e izda en proyección oblicua-medio-lateral, que son informadas por el radiólogo encargado y completadas cuando es necesario con localizadas, magnificación y doble proyección. De ser

necesario, a juicio del explorador, se complementa con una exploración ecografica y la realización de toma de muestras sospechosas mediante Punción Aspiración por Aguja Fina (PAAF). Si el resultado es el diagnóstico de carcinoma de mama o las pruebas realizadas no son concluyentes, la paciente es remitida al Hospital San Agustín para acometer las intervenciones necesarias para llegar a un diagnóstico de certeza.

El programa de cribado de cáncer de mama dispone de un software específico para la gestión y el seguimiento de los casos que incluye a todas las mujeres participantes, así como sus resultados de despistaje.

No obstante e independientemente de los apartados del protocolo y de la codificación de la base de datos de la Administración Sanitaria Autonómica, fué necesario por una u otra razón agrupar y/o recodificar los valores de algunas variables. Así los antecedentes familiares de las participantes se agruparon en las categorías cancer y no cancer; los resultados de las mamografías en normal, benigno, probablemente benigno, probablemente maligno y maligno correspondientes a las 5 categorías de la clasificación Bi-Rads. La citología/Paaf en una sola variable con resultados de desestimada, benigna y maligna y la biopsia por cualquier técnica con las mismas categorías que para citología/Paaf.

DOCUMENTO DE TRABAJO DE LA UNIDAD BÁSICA DE SCREENING

UNIDAD _____ N° Historia _____ N° Seguridad Social _____
Apellidos y Nombre _____
D.N.I. _____ / Fecha visita _____ / / Edad actual _____ Fecha Nacimiento _____ / /
Domicilio _____ Municipio _____
Tel. 1 _____ Tel. 2 _____ Estudios _____ Ocupación _____
Seguro médico _____ Médico de cabecera _____
Hospital _____ N° H° Hospital _____ Mamografías previas ☐ SI ☐ NO
Centro de Salud _____ CIAS _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE MAMA

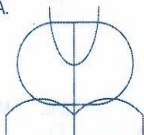
☐ No ☐ Muy fuerte familiar 1° grado, bilateral o premenopáusico
☐ Menor (Familiar distante) ☐ No sabe/No contesta
☐ Fuerte (familiar 1° grado: madre, hermana o hija, cáncer postmenopáusico y unilateral)

ANTECEDENTES PERSONALES

Embarazos: ☐ ☐ Edad del primero: ☐ ☐ Lactancia: ☐ ☐ Meses duración: ☐ ☐
Edad Menarquía: ☐ ☐ Edad Menopausia: ☐ ☐ Tipo Menopausia: ☐ A Artificial ☐ N Natural
Histerectomía: ☐ SI ☐ NO T.H.S. ☐ SI ☐ NO Duración: _____
Anticoncepción hormonal: ☐ SI ☐ NO Duración: _____ Talla: ☐ ☐ ☐ cm. Peso: ☐ ☐ ☐ Kg.
Patología mamaria previa: M. D. ☐ SI ☐ NO M. I. ☐ SI ☐ NO Prótesis: ☐ SI ☐ NO
Cirugía mamaria previa: M. D. ☐ SI ☐ NO M. I. ☐ SI ☐ NO

OBSERVACIONES: _____

MAMOGRAFÍA

DCHA. IZQDA. CATEGORÍAS M. D. M. I.
 EXT. EXT.
1. No examinada ☐ ☐
2.1 Normal grasa ☐ ☐
2.2 Normal densa ☐ ☐
3. Benigna ☐ ☐
4. Indeterminada ☐ ☐
5. Maligno ☐ ☐

DESCRIPCIÓN	M.D.	M.I.	CATEGORÍAS	M.D.	M.I.
1. Nódulo/Masa	☐	☐	9. Adenofibrolipoma	☐	☐
2. Estrella	☐	☐	10. Quistes de inclusión	☐	☐
3. Microcalcificaciones	☐	☐	11. Lesiones cutáneas	☐	☐
4. Asimetría/Desestructurac.	☐	☐	12. Combinados/Múltiples	☐	☐
5. Alteraciones piel/pezón	☐	☐	13. Otros	☐	☐
6. Mamas de alta densidad	☐	☐	14. Técnica no adecuada	☐	☐
7. Adenopatías	☐	☐	15. Normal	☐	☐
8. Fibroadenomas calcificados	☐	☐			

PRIMERA CONDUCTA

Fecha _____ / _____ / _____

☐ A Abandono ☐ N Normal o benigna ☐ N6 Normal > 65 años ☐ P Cita precoz _____ Meses
☐ S Seguir estudio. Especificar Centro: _____

Pruebas solicitadas: _____

VALORACIÓN ☐ SI ☐ NO

Figura 3. Protocolo de recogida de datos (anverso)

VALORACIÓN

CATEGORÍA	M.D.	M.I.	
1. No examinada	☐	☐	
2. Apariencia normal	☐	☐	
3. Apariencia proabl. maligna	☐	☐	
4. Apariencia proabl. benigna	☐	☐	
DESCRIPCIÓN	M.D.	M.I.	
1. Nódulo	☐	☐	
2. Asimetrías	☐	☐	
3. Alteraciones cutáneas	☐	☐	
4. Alteraciones de pezón	☐	☐	
5. Secreción	☐	☐	
			M.D. M.I.
			6.1. Adenopatía Axilar ☐ ☐
			6.2. Adenopatías otras ☐ ☐
			7. Combinadas ☐ ☐
			8. Otras ☐ ☐
			Especificar _____

OBSERVACIONES _____

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Fecha realización ____ / ____ / ____

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

	M. D.	M. I.	
Localizadas	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	
Magnificadas	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	
			Doble proyección ☐ SI ☐ NO ☐ SI ☐ NO
			Otros ☐ SI ☐ NO ☐ SI ☐ NO
			Especificar _____
PAAF	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	
			Ecografía 1 ☐ SI 2 ☐ NO 1 ☐ SI 2 ☐ NO

CATEGORÍA DE LA VALORACIÓN

	M.D.	M.I.	
1. Normal	☐	☐	
2. Benigno	☐	☐	
3. Probablemente benigno	☐	☐	
			M.D. M.I.
			4. Probablemente maligno ☐ ☐
			5. Maligno ☐ ☐

DESCRIPCIÓN DE LA VALORACIÓN

	M. D.	M. I.	
1. Normal	☐	☐	
2.1 Quiste simple	☐	☐	
2.2 Quiste habitado	☐	☐	
3.1 Distorsión estelar secundaria a cirugía o absceso	☐	☐	
3.2 Distorsión estelar sin antec. de cirugía	☐	☐	
4. Hematomas	☐	☐	
5. Nódulo de aspecto benigno	☐	☐	
			M. D. M. I.
			6. Nódulo sospechoso ☐ ☐
			7. Microcalcificaciones ☐ ☐
			8. Nódulos múltiples bilaterales bien definidos ☐ ☐
			9. Adenopatías axilares densas y grandes ☐ ☐
			10. Engrosamiento de piel con patrón reticular ☐ ☐
			11. Combinados ☐ ☐

PRIMERA CONDUCTA

Fecha ____ / ____ / ____

☐ N Normal o benigna	☐ P Citación precoz a ____ Meses	☐ A Abandono
☐ N6 Normal > 65 años	☐ S Seguir estudio. Especificar Centro: _____	

PRUEBAS SOLICITADAS:

CITOLOGÍA	21. ☐ PAAF (Lesión sólida)	23. ☐ Citología secreción pezón
	22. ☐ PAAF (Lesión quística)	24. ☐ Raspado piel / pezón
BIOPSIA	31. ☐ B. Trucut directa	32. ☐ B. Trucut ecodirigido
	34. ☐ B. Escisional directa	35. ☐ B. Escisional localizada
		33. ☐ B. Trucut esterotaxia

OTRAS PRUEBAS _____

Figura 3 bis. Protocolo de recogida de datos (reverso)

2.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se desarrolló en tres apartados fundamentales:

2.1.- Estadística univariante y bivalente

Incluye una estadística general básica destinada a perfilar la muestra de las participantes. Se hace un análisis descriptivo de las variables junto con un análisis bivalente en relación con el efecto resultado (outcome). El citado análisis descriptivo de todas las variables se completará con una comparación bivalente entre grupos con o sin cáncer de mama. Todas las variables serán analizadas de forma cruda y, posteriormente y si fuera preciso, de forma transformada por estratos o grupos. Antes de hacer cualquier comparación a todas las variables se valorará su eventual distribución con la normal (Test de Kolmogorov-Smirnov o el Test de Anderson-Darling).

Las variables cuantitativas se describirán con medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, rango e intervalo de confianza de la media al 95%, desviación estándar). Aquellas que respetan los supuestos de distribución normal se compararán entre si con el T-test de Student, tras comprobar la homogeneidad de las varianzas, en caso de dos grupos independientes. En el caso de más de dos grupos independientes emplearemos del Test de Anova, con el test de comparaciones múltiples a posteriori de Tukey, procedimiento que se emplea para buscar diferencias estadísticamente significativas entre las medias que toma una variable en diferentes grupos; cuando se aplicó este test, los grupos fueron no caso, caso incidente y caso prevalente.

Las variables cualitativas serán analizadas por sus frecuencias relativas y absolutas. Para las comparaciones se realizará el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher si fuese preciso. La representación gráfica se hará mediante tablas y diagramas sectoriales o de barras e histogramas, según proceda. En todo el estudio matemático se mantendrá el grado de significación estadística en una probabilidad del 0,05.

2.2. Análisis exploratorio

Con el fin de reducir la información y lograr un reducido número de variables que consigan explicar y entender mejor el fenómeno en estudio (cáncer de mama) se efectuará un Análisis de Componentes Principales con las variables que se muestran en la Tabla VI.

Tabla VI. Variables del Análisis de Componentes Principales

Variable	Pacientes de las que se dispone de información
Edad	Todas
Antecedentes familiares	Todas
Mamografía previa MD	Todas
Mamografía previa MI	Todas
Años THS	Todas
Anticoncepción hormonal	Todas
Años anticoncepción hormonal	Todas
Prótesis Mama Izquierda	Todas
Prótesis Mama Derecha	Todas
Cirugía previa Mama Izquierda	Todas
Cirugía previa Mama Derecha	Todas
Edad Menarquia	Todas
Baño estrogénico	Todas
Edad Menopausia	posmenopáusicas
Tipo de menopausia	posmenopáusicas
Edad primer embarazo	Mujeres con embarazos
Número de embarazos	Mujeres con embarazos
Número de lactancias	Mujeres con embarazos
Meses de lactancia	Mujeres con embarazos

Cuando se trabaja con programas como el cribado de cáncer de mama, en definitiva el investigador se enfrenta a grandes bases de datos que acumulan numerosa información, especialmente cuando se pretende encarar un problema que presenta un abanico de factores que influyen en el devenir del proceso, en éste caso tanto los citados factores como los determinantes de riesgo de desarrollar cáncer de mama. En nuestra estrategia, el fin último es identificar un índice de información resumida que sea lo más eficiente posible. Esto es así ya que la estadística general no resuelve el proceso de visualizar relaciones entre numerosas variables al mismo tiempo.

Además hay un peligro real de existencia de una fuerte correlación entre las variables con amenaza real de persistencia de colinealidad. Ante esto, es interesante tratar de reducir el número de variables a probar antes de acometer un análisis más complejo como es el de redes neuronales artificiales. Por ello se ha recurrido a un análisis que evalúa la correlación entre p variables eventualmente correlacionadas transformando el conjunto original en un nuevo conjunto de variables incorrelacionadas entre sí llamado conjunto de componentes principales. Las nuevas variables son combinaciones lineales de las anteriores y se van construyendo según el orden de importancia en cuanto a la variabilidad total que recoge la muestra.

2.3. – Modelos de Redes Neuronales Artificiales

Constituye el objeto básico de la investigación. Su proceso incluye la extracción de la información contenida en los datos disponibles y la implementación de modelos inteligentes, comprende las siguientes fases:

Fase 1: Comprensión de los datos. La fase de entendimiento de los datos comienza con su recogida y continuará con las actividades que permiten primeramente una familiarización con los mismos. Para la identificación de los posibles problemas de calidad de la muestra se emplearán técnicas de detección de espurios basadas en el análisis de componentes principales (Filzmoser et al, 2008), algoritmos genéticos (Bandyopadhyay and Santra, 2008), estimador de máxima probabilidad para mezcla de datos continuos y categóricos (Cheng and Biswas, 2008) y el método BACON: (blocked adaptive computationally efficient outlier nominators) (Billor et al, 2000)

En lo relativo al análisis de la relevancia de las variables se emplearán redes neuronales auto-organizativas (mapas SOM) (Kohonen, 1998), algoritmos de selección estadísticos (algoritmo univariante, de covarianza múltiple, de mínimo error, etc.), splines regresivos adaptativos (MARS), (Friedmann, 1991), cuya representación se muestra en la Figura 4.

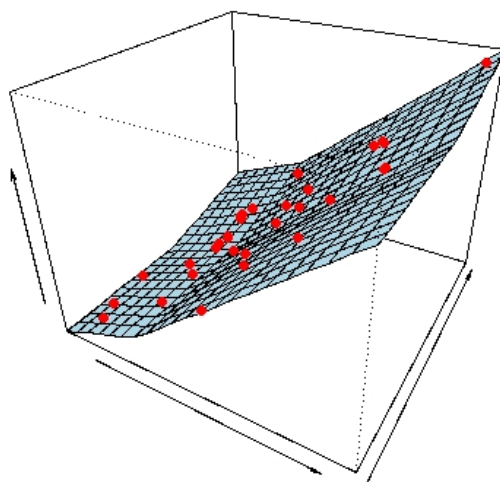


Figura 4. Figura de un modelo MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines).

También, se emplearán múltiples técnicas de clasificación para hacer la búsqueda de subconjuntos. Las técnicas fundamentales de clasificación que se emplearán serán técnicas basadas en lógica difusa (Gan and Ju, 2008), redes bayesianas (De la Cruz-Mesía et al., 2008) y K-Means (Güngör and Ünler, 2008).

Fase 2: Preparación de los datos. La fase de preparación de los datos cubre todas las actividades necesarias para la construcción del conjunto de datos final que serán provistos como input a las herramientas de modelado. Dicho conjunto de datos se obtendrá a partir de la información en bruto inicial.

Fase 3: Modelado. En esta fase se aplicarán distintas técnicas de modelado, calibrando sus parámetros hasta alcanzar los valores óptimos. Dado que algunas técnicas presentan requerimientos específicos sobre la forma de los datos, la vuelta a la fase de preparación es a menudo necesaria. En el presente proyecto se emplearán modelos basados en redes neuronales artificiales probándose varias topologías, entre estas destacan por su eficiencia e integrabilidad los modelos de máquinas de soporte de vectores (SVM). Además, también se determinará si existe alguna variable clave para la predicción de la incidencia del cáncer de mama que no ha sido suficientemente considerada.

Fase 4: Evaluación. En esta etapa del proyecto, se dispondrá de una serie de modelos neuronales de alta calidad desde el punto de vista de las técnicas de

análisis de datos. Dichos modelos serán revisados y evaluados mediante el uso de las técnicas habituales empleadas para la validación de redes neuronales. También se determinará si existe alguna variable clave para la predicción de la incidencia del cáncer de mama que no ha sido suficientemente considerada.

Fase 5: Desarrollo. Con el fin de que el conocimiento almacenado en los modelos neuronales validados pueda ser de utilidad a los facultativos en su práctica diaria, se desarrollarán las herramientas informáticas necesarias para facilitar el uso de la red neuronal (programación de herramientas software de ayuda a la toma de decisiones).

Todo el proceso de modelización se hará con un número de vectores directores integrados mediante redes SOM entrenadas, en tanto que la validación interna se efectuará sobre el conjunto de las 47.345 mujeres que conforman el tamaño final de la muestra participante.

Por otro lado, para las estimaciones, en términos de clasificación, de las redes SOM y MARS, se han empleado los índices tradicionales utilizados en las pruebas diagnósticas como son la sensibilidad, especificidad, VPP (valor predictivo positivo), VPN (valor predictivo negativo), índices de validez y de Youden, razón de verosimilitud y curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve).

La sensibilidad (S) indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo y es la probabilidad de obtener un resultado positivo si la enfermedad está presente o bien es la probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquel que verdaderamente lo está. Se expresa con la formula, $S = P(T+/Enf)$.

La especificidad (E) indica la capacidad que tiene la prueba de identificar a sanos como tales y es la probabilidad de obtener un resultado negativo si la enfermedad está ausente o bien la probabilidad de que la prueba identifique como sano a aquel que realmente lo está. Su formula es, $E = P(T-/no\ Enf)$. En donde, T+ y T- indican, respectivamente, un resultado positivo o negativo de la prueba o test diagnóstico.

El valor predictivo de una prueba positiva equivale a la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan la enfermedad. Su formula es, $VPP = P(Enf/T+)$ o bien $= VP/VP+FP$. Por su lado, el valor predictivo de una prueba negativa equivale a la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan la enfermedad. Se expresa con la formula $VPN = P(No\ Enf/T-)$ o bien $= VN/VN+FN$.

Por otro lado, el Índice de validez (IV) o proporción correcta de aciertos. Indica la proporción de individuos clasificados correctamente, expresado en la formula $IV = (VP+VN)/N$, donde VP y VN representan los test verdaderos positivos y verdaderos negativos, en relación al conjunto de pruebas efectuadas (N).

El Índice de Youden (IJ), mide la eficiencia conjunta de un método diagnóstico, se expresa como sigue $IJ = S+E-1 = S-(1-E)$ y simplemente refleja la diferencia entre la tasa de VP y la de FP. Toma valores de -1 a +1, de tal forma que cuando es igual a 1 la prueba diagnostica es perfecta y cuando más cercana esté a 1 mejor es la prueba.

La razón de verosimilitud (RV). Define la razón entre la probabilidad de un resultado de una prueba en sujetos enfermos y la probabilidad del mismo resultado en sujetos no enfermos. Existe una razón para un Test positivo (T+) y otra para un Test negativo (T-). Un buen test debe tener una RV- cercana a 0 (cero) y una RV+ alta. Las formulas son:

$$RV+ = \frac{P(T+|Enf)}{P(T+|No\ Enf)} \qquad RV- = \frac{P(T-|Enf)}{P(T-|No\ Enf)}$$

Las curvas ROC se obtienen representando en un eje de coordenadas, la sensibilidad (S) en el eje y, y el complementario de la especificidad (1-E) en el eje x para cada punto de corte. Con esta representación cuanto más se acerque la curva al extremo superior izquierdo mejor es la prueba. El area bajo la curva ROC representa la probabilidad de diagnosticar correctamente un par de individuos sano y enfermo seleccionados al azar y varia entre 0,5 y 1; cuando es 0,5 es igual al azar y a partir de 0,7 es un valor aceptable.

Para la ejecución de la metodología de redes neuronales, los cálculos se basaron en un software desarrollado en C++ y lenguaje R. La representación de curvas ROC, y el contraste de hipótesis de comparación de las mismas, se realizaron con el método no paramétrico de DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988). Otros análisis estadísticos han sido realizados con el software Stata v.10 y Epidat 3.1.

V.-RESULTADOS

1.- Análisis Descriptivo

2.- Análisis Exploratorio

3.- Redes Neuronales y Cáncer de Mama

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En éste apartado plantearemos el perfil de las mujeres participantes, los hallazgos clínicos relevantes y las características epidemiológicas de los casos de cáncer de mama diagnosticados en la Unidad de Cribado de Cáncer de Mama del área sanitaria de Avilés.

1.1.-Descripción de la muestra

PARTICIPACIÓN. La Tabla VII, muestra el número y porcentaje de mujeres invitadas a participar y las que realmente participaron año por año en el periodo de estudio de 1999-2007. Sus datos revelan que el porcentaje de participación global fue del 73,88%, alcanzándose la mayor proporción al cuarto año del inicio, en el año 2004, con un 85,23% de participantes en relación al de mujeres invitadas a participar, para descender ligera y progresivamente hasta el 75,72% en el último año del estudio.

Tabla VII. Mujeres participantes en programa de cribado poblacional

Variable	Invitadas (N)	Participantes (N)	%	P
Total	64084	47345	73,88	0,001
2000	8997	5160	57,35	
2001	6989	4317	61,77	
2002	8134	5844	71,85	
2003	6671	5460	81,85	
2004	7515	6405	85,23	
2005	8128	6738	82,90	
2006	8633	6593	76,37	
2007	9017	6828	75,72	

Durante todo el periodo del estudio, se exploraron en ronda prevalente un total de 16.854 mujeres de edades entre 50-74 años; la mayoría comprendidas en el intervalo de 50-54 años (48,8%) con una mínima representación en el grupo de 65-70 años (573, 3,4%). De todas ellas, tan solo 2322 (13,8%) tenían antecedentes familiares de uno u otro grado de cáncer de mama, porcentaje que era ligeramente más alto en el grupo diagnosticado de cáncer (15,8%) aunque en él predominaban aquellas que carecían de este tipo de antecedentes (84,25%) (Tabla VIII).

Tabla VIII. Características de las mujeres participantes en ronda prevalente

Parámetro	Mujeres sanas (%)	Mujeres enfermas (%)	Total (%)	P
Edad	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	0,001
50-54 años	8209 (49%)	19 (19%)	8228 (48,8%)	
55-59 años	4411 (26,3%)	27 (27%)	4438 (26,3%)	
60-64 años	3534 (21,1%)	33 (33%)	3567 (21,2%)	
65-69 años	556 (3,3%)	17 (17%)	573 (3,4%)	
70-74 años	44 (0,3%)	4 (4%)	48 (0,3%)	
Mamografías previas	16735 (100%)	100 (100%)	16935 (100%)	0,020
Realizada	6394 (38,2%)	50 (50%)	6444 (38,3%)	
No realizada	10341 (61,8%)	50 (50%)	10391 61,7%)	
Antecedentes	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	NS
Cáncer	2306 (13,8%)	16 (15,8%)	2322 (13,8%)	
No cáncer	14448 (86,2%)	84 (84,2%)	14532 (86,2%)	

PERFIL GINECOLOGICO. La Tabla IX muestra el perfil ginecológico de las mujeres en la ronda prevalente constatándose que para ninguno de los ítems registrados, edad de menarquia, edad y tipo de menopausia (natural o artificial), baño estrogénico, tratamiento hormonal, toma y tiempo de ingesta de anticonceptivos orales, y cirugía mamaria previa, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres sanas y las diagnosticadas por uno u otro procedimiento de cáncer de mama.

Tabla IX. Perfil ginecológico de las mujeres participantes en ronda prevalente

Parámetro	Mujeres sanas	Mujeres enfermas	Total	P
Menarquia	16753	100	16854	NS
X (DE)	12,59 (0,94)	12,55 (0,89)	12,59 (0,93)	
Menopausia	12881	83	12964	NS
X (DE)	48,84 (4,57)	49,63 (4,58)	48,84(4,57)	
Baño Estrogénico	16294	97	16391	NS
X (DE)	36,75 (4,37)	37,26 (4,49)	36,75(4,37)	
Tipo de menopausia	12786 (100%)	83 (100%)	12869(100%)	NS
Natural	10350 (80,9%)	71 (85,5%)	10421 (81%)	
Artificial	2436 /19,1%)	12 (14,5%)	2448 (19%)	
Tratamiento Hormonal	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	NS
No	15305 (91,4%)	93 (93%)	15398 (91,4%)	
Si	1449 (8,6%)	7 (7%)	1456 (8,6%)	
Tratamiento Hormonal (años)	1449	7	1456	NS
X (DE)	4,59 (3,37)	3,86 (1,86)	4,59 (3,36)	
Anticonceptivos orales	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	NS
No	16182 (96,6%)	99 (99%)	16281 (96,6%)	
Si	572 (3,4%)	1 (1%)	572 (3,4%)	
Consumo anticonceptivos (años)	572	1	573	NS
X (DE)	4,22 (3,94)	2 (-)	4,22 (3,95)	
Cirugía mamaria previa	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	NS
No	16298 (97,3%)	98 (98%)	16396 (97,3%)	
Si	456 (2,7%)	2 (2%)	458 (2,7%)	

Sin embargo, en las mujeres con cáncer, la menopausia apareció ligeramente más tarde que en las sanas (49,63 años de promedio por 48,84 años en las no enfermas) y fue natural en un porcentaje mayor (85,5% por 80,99% en las sanas); por el contrario el tratamiento hormonal sustitutorio fue tomado por menor porcentaje de mujeres enfermas que sanas (7% por 8,6 % de sanas) y de menor duración (1,6 años por 3,37 de las sin cáncer).

En lo referente a la ingesta de anticonceptivos, su uso era más infrecuente y de menor duración en el grupo de mujeres con cáncer que en el de sanas, donde sólo el 1% los tomaba y durante un promedio de dos años frente al 3,94% y 4,22 años de duración del grupo de mujeres sanas.

PERFIL OBSTETRICO. La Tabla X recoge el perfil obstétrico de las mujeres participantes en la ronda prevalente, mostrando que a semejanza del perfil ginecológico tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas para todos los ítems estudiados (embarazos, número y edad del primero; lactancia y meses de duración) entre las mujeres con y sin cáncer de mama.

Tabla X. Perfil obstétrico de las mujeres participantes en la ronda prevalente

Parámetro	Mujeres sanas (%)	Mujeres enfermas (%)	Total (%)	P
Embarazo	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	NS
No	1483 (8,9%)	10 (10%)	1493(100%)	
Si	15271 (91,1%)	91 (90%)	15361(100%)	
Primer embarazo (Edad)				
X (DE)	23,78(3,83)	24,97(4,84)	23,78 (3,84)	NS
Promedio embarazos				
X (DE)	2,52(1,33)	2,34(1,25)	2,52 (1,33)	NS
Lactancia	15270(100%)	90 (100%)	15360(100%)	NS
No	7427 (48,6%)	42 (46,7%)	7469(48,6%)	
Si	7843 (51,4%)	48 (53,3%)	7891(51,4%)	
Duración lactancia (meses)				
X (DE)	2,59 (3,80)	3,46 (5,70)	2,59 (3,82)	NS

Nuestros resultados señalan que la gran mayoría de mujeres enfermas o sanas habían tenido algún embarazo (90-91%) en número variable, pero con un promedio ligeramente menor en las mujeres con cáncer (2,34 embarazos por 2,52 en las sanas) y una edad del primero ligeramente mayor (25 años por 23,8 de las sanas). Por otro lado, un mayor porcentaje de mujeres con cáncer amamantaba a sus hijos (53,3% por 51,4% de las sanas) y durante mayor tiempo que las no enfermas (3,46 meses por 2,59 de las sanas). Luego según nuestros datos las mujeres con cáncer de mama habían tenido menos embarazos, habían comenzado más tarde a tener hijos y los habían amamantado más tiempo que las mujeres sanas.

Las Figuras 5 a 8 muestran la representación gráfica de algunas variables correspondientes al perfil ginecológico y obstétrico.

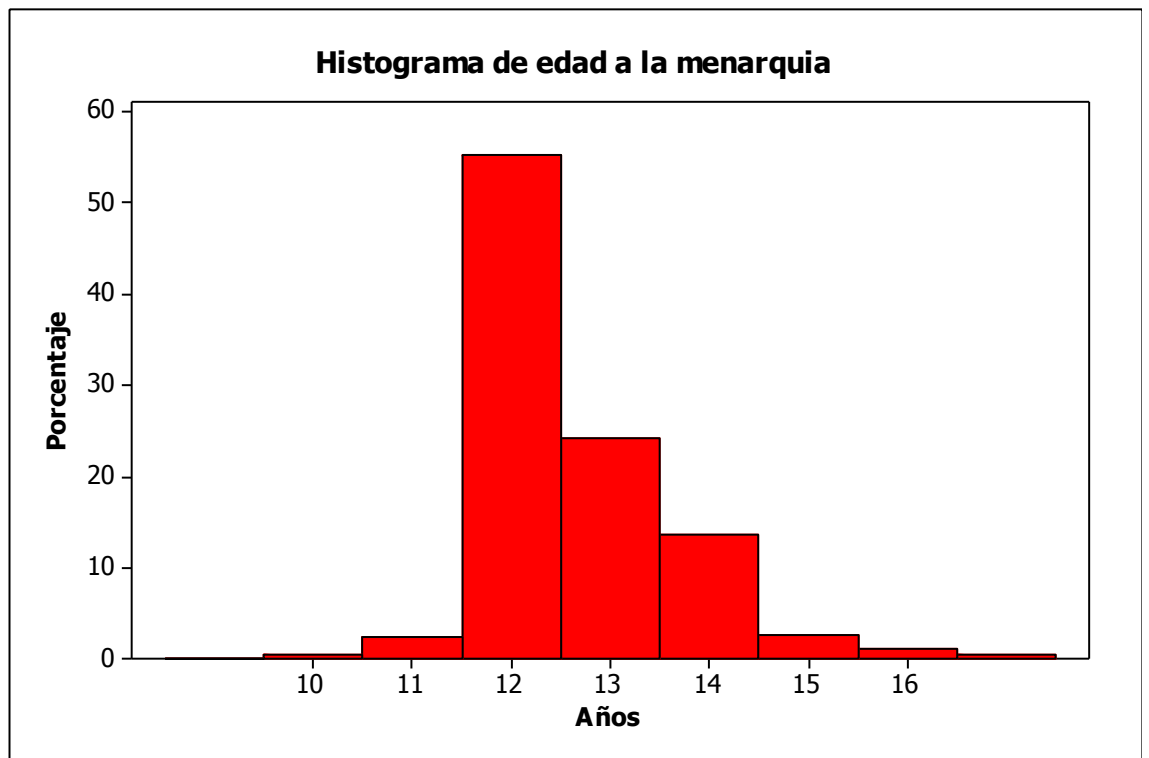


Figura 5. Histograma de la variable edad a la menarquia.

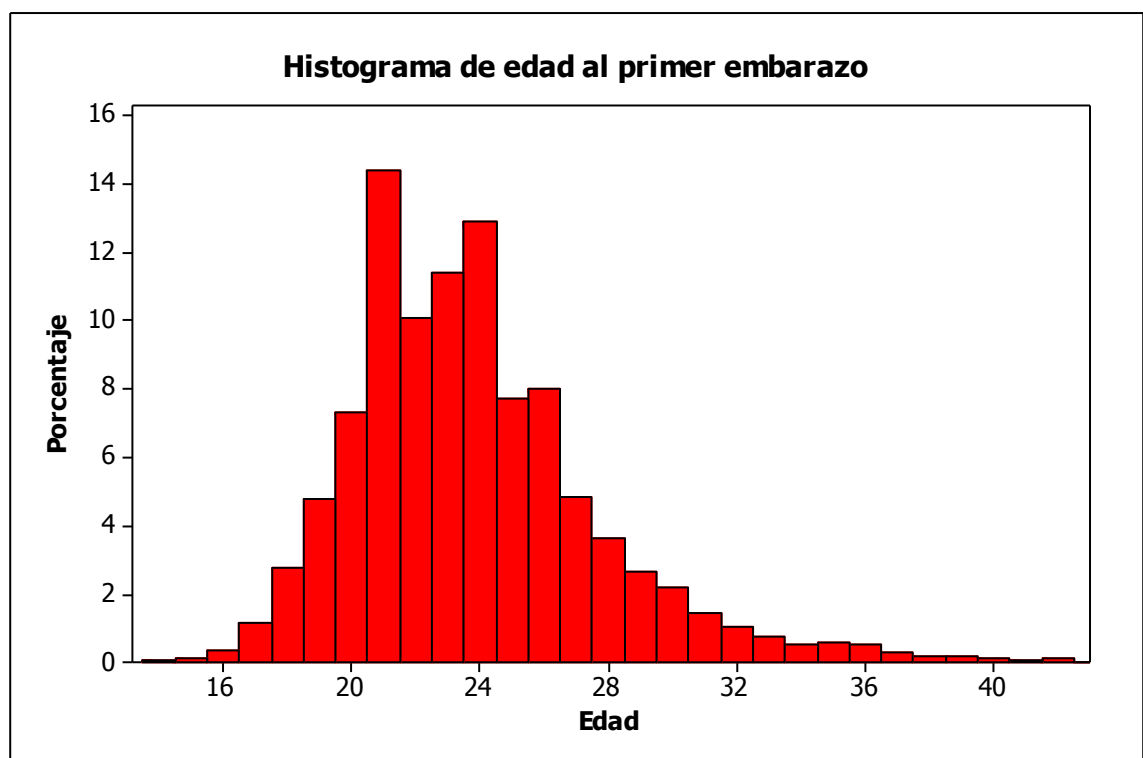


Figura 6. Histograma de la variable edad al primer embarazo.

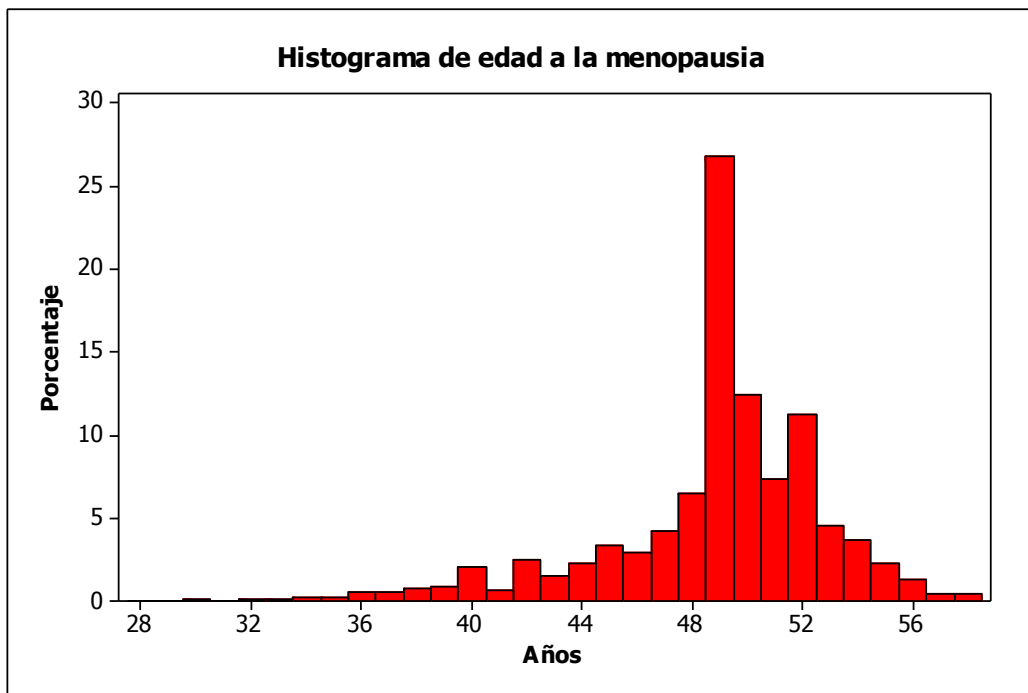


Figura 7. Histograma de la variable edad a la menopausia.

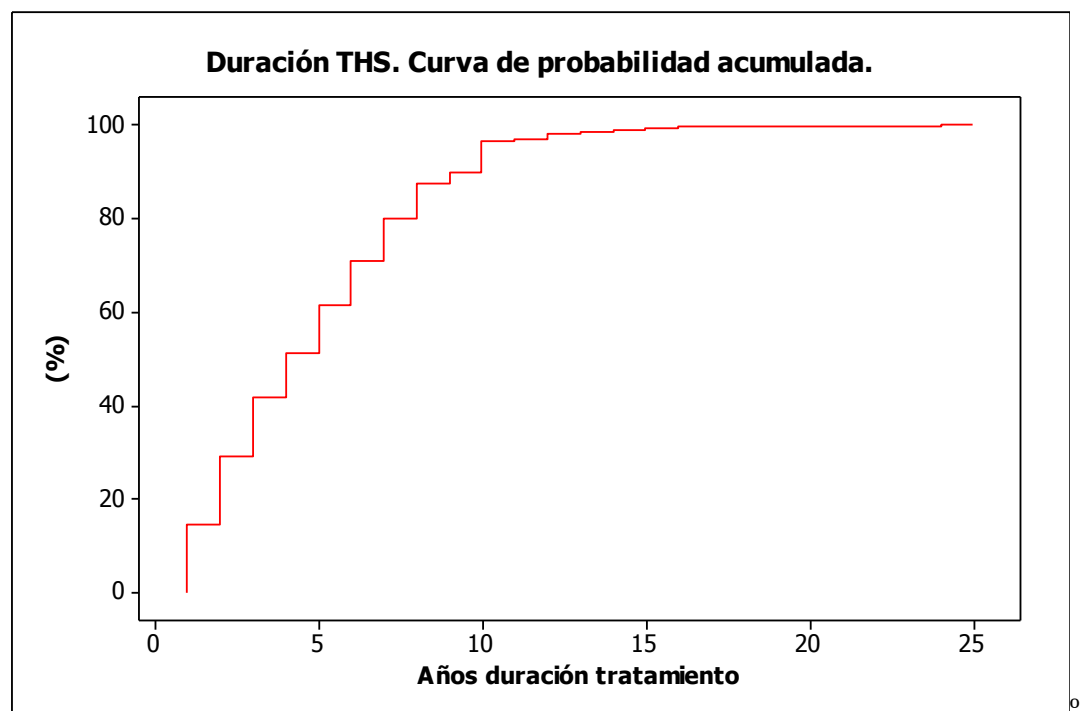


Figura 8. Curva de probabilidad acumulada de la duración del THS

La Tabla XI, muestra los resultados de la aplicación del test de comparaciones múltiples de Tukey a las variables cuantitativas del perfil ginecológico y obstétrico por grupos de no caso (mujeres sanas), caso prevalente y caso incidente.

Tabla XI. Diferencias significativas encontradas entre variables cuantitativas por grupos de no caso, caso prevalente y caso incidente.

Variable	Ronda prevalente	Ronda incidente
Edad de la menarquia	<i>No caso</i>	Ninguno
Edad del primer embarazo	<i>No caso</i>	Ninguno
Número de embarazos	<i>No caso</i>	Ninguno
Número de lactancias	Ninguno	Ninguno
Años de baño estrogénico	<i>No caso</i>	Ninguno
Años de anticoncepción hormonal	Ninguno	Ninguno
Años tratamiento hormonal sustitutivo	Ninguno	Ninguno
Edad menopausia	<i>No caso</i>	Ninguno
Edad 1ª visita cribado	<i>No caso</i>	<i>No caso</i>

Como se sabe, el test estadístico de Tukey es un procedimiento de comparación múltiple que se emplea para buscar diferencias estadísticamente significativas entre las medias que toma una variable en diferentes grupos (figura 9). En el caso del presente trabajo, el resultado obtenido de la aplicación de dicho test nos indica qué grupos y en qué variables se presentan diferencias significativas. A modo de ejemplo y explicación presentamos tan solo la salida de resultados para la variable edad de la menopausia (figura 9).

1.2. Exploraciones de cribado y sus hallazgos

La Tabla XII recoge las mamografías realizadas con sus hallazgos agrupados en cinco categorías: normal, lesión benigna, probablemente benigna, probablemente maligna y maligna según la clasificación BI-RADS. La Tabla XIII muestra los resultados de las exploraciones de uno y otro tipo que se hicieron a las mujeres participantes en la ronda prevalente. Asimismo, la Tabla XIV muestra los resultados anatomopatológicos de la citología/Paaf y de las biopsias efectuadas.

Tabla XII. Hallazgos en mamografía de cribado de las mujeres participantes

Mamografía	Mujeres sanas (%)	Mujeres enfermas (%)	Total (%)	P
Mama derecha	49306 (100%)	208 (100%)	49514 (100%)	0,001
Normal	42467 (86,13%)	96 (46,15%)	42563 (85,96%)	
Benigno	5198 (10,54%)	30 (14,92%)	5228(10,56%)	
Probable benigno	1279 (2,59%)	4 (1,92%)	1283(2,59%)	
Probable maligno	359 (0,73%)	70 (33,65%)	429(0,87%)	
Maligno	3 (0%)	8 (3,85%)	11(0,02%)	
Mama izquierda	49287 (100%)	208 (100%)	49495(100%)	0,001
Normal	42221 (85,66%)	92 (44,23%)	42313(85,49%)	
Benigno	5340 (10,83%)	17 (8,17%)	5357(10,82%)	
Probable benigno	1296 (2,63%)	0 (0%)	1296(2,62%)	
Probable maligno	423 (0,86%)	82 (39,42%)	505(1,02%)	
Maligno	7 (0,01%)	17 (8,17%)	24(0,05%)	
Mama derecha localizada	2755 (100%)	135 (100%)	2890(100%)	0,001
Normal	1886 (68,46%)	64 (47,41%)	1950(67,47%)	
Benigno	476 (17,28%)	11 (8,15%)	487(16,85%)	
Probable benigno	356 (12,92%)	4 (2,96%)	360(12,46%)	
Probable maligno	35 (1,27%)	46 (34,07%)	81 (2,80%)	
Maligno	2 (0,07%)	10 (7,41%)	12(0,42%)	
Mama izquierda localizada	2730 (100%)	127 (100%)	2857 (100%)	0,001
Normal	1868 (68,42%)	52 (40,94%)	1920(67,20%)	
Benigno	484 (17,73%)	1 (0,79%)	485(16,98%)	
Probable benigno	350 (12,82%)	5 (3,94%)	355(12,43%)	
Probable maligno	28 (1,03%)	58 (45,67%)	86(3,01%)	
Maligno	0 (0%)	11 (8,66%)	11(0,39%)	

Según la Tabla XII, en el transcurso del periodo el programa en estudio se efectuaron un total de 98.009 mamografías (49.514 de mama derecha y el resto de la izquierda), además de 5747 localizadas. La gran mayoría fueron normales tanto para la mama derecha como para la izquierda (85,96- 85,49%) y lo mismo aunque menos cuando eran localizadas (67,42%). Las lesiones benignas y probablemente benignas eran el siguiente hallazgo más frecuente, con un 13% de mamografías que las

presentaban tanto para mama derecha como izquierda y más del doble (29%) cuando eran localizadas. Lesiones probablemente malignas aparecían en el 0,87% de las mamografías derechas y en el 1,02% de las izquierdas, incrementándose hasta el 2,80 y 3,01% respectivamente en las mamografías localizadas, en cualquier caso la gran mayoría de estas mamografías con este tipo de lesiones correspondían a mujeres sanas. Con el diagnóstico de lesión maligna tan solo se registraron 35 mamografías (11 de mama derecha y 24 de mama izquierda), de las cuales tan sólo 25 correspondían a mujeres con cáncer de mama (8 de mama derecha y 17 de mama izquierda). Para las mamografías localizadas, en 33 aparecían lesiones malignas (12 en mama derecha y 11 en la izquierda) y prácticamente todas resultaron ser cáncer de mama a excepción de dos localizadas en la mama derecha.

Tabla XIII. Exploraciones de cribado de las mujeres participantes en la ronda prevalente

Exploración	Mujeres sanas (%)	Mujeres enfermas (%)	Total (%)	P
Mamografía	16754 (99,4%)	100 (0,6%)	16854 (100%)	0,001
Ecografía	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	0,001
No	15036(89,75%)	35 (35%)	15071 (89,4)	
Sí	1718 (10,25%)	65 (65%)	1783 (10,6%)	
Citología/Paaf	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	0,001
No	16539 (98,7%)	82 (80%)	16621 (98,6%)	
Sí	215 (1, 3%)	18 (20%)	233(1,4%)	
Biopsia	16754 (100%)	100 (100%)	16854 (100%)	0,001
No	16685 (99,6%)	21 (18%)	16706 (99,1%)	
Sí	69 (0,4%)	79 (82%)	148(0,9%)	

Tabla XIV. Hallazgos en estudios anatomopatológicos de las mujeres participantes

Parámetro	Mujeres sanas	Mujeres enfermas	Total	P
Citología/Paaf	215 (100%)	18 (100%)	233 (100%)	0,001
Desestimada	98 (45,6%)	0 (0%)	98 (42,1%)	
Benigna	117 (54,4%)	0 (0%)	117(50,2%)	
Maligna	0 (0%)	18 (100%)	18 (7,7%)	
Biopsia	69 (100%)	79 (100%)	148 (100%)	0,001
Desestimada	3 (4,3%)	0 (0%)	3 (2%)	
Benigna	66(95,7%)	2 (2,5%)	68 (45,9%)	
Maligna	0(%)	77(97,5%)	78(52,1%)	

De acuerdo con la Tabla XIII del total de mujeres participantes en la ronda prevalente, solo en un escaso porcentaje fue necesario hacer ecografía (10,6%), además de las mamografías, y mínimo fue el porcentaje de mujeres a las que se realizó citología/Paaf (1,4%) o biopsia (0,9%). No obstante la mayoría de las ecografías se efectuaron en mujeres que no tenían cáncer (10,25%) por el 65% entre aquellas que sí lo tenían. Al igual que para la ecografía, la citología/Paaf solo fue necesario efectuarla en 233 mujeres (1,4% del total de participantes) de las que solo 18 fueron mujeres con cáncer y el resto o bien fueron desestimadas (98) o etiquetadas de lesión benigna (50,2%), Tabla XIV. En cuanto a las biopsias efectuadas, su número todavía fue menor del orden de 148 (0,9% de mujeres participantes) y de las cuales 69 correspondieron a mujeres sanas y el resto (79) a enfermas, de las cuales dos resultaron benignas y el resto (77) malignas; además 3 biopsias del total fueron desestimadas por uno u otro motivo.

Luego, del análisis de estos datos podemos deducir que del total de casos detectados (100), las $\frac{3}{4}$ partes (77) fueron diagnosticados en ultima instancia por biopsia, aproximadamente $\frac{1}{5}$ parte por citología/Paaf (18) y un reducido porcentaje por exclusión por métodos de imagen mamografía y/o ecografía.

Si calculamos la razón biopsias benignas/malignas en el periodo total de análisis, sin contar las desestimadas, y que junto con la razón citología/paaf benignas/ malignas, tasa de detección y otros indicadores que nos ayudan a entender el rendimiento del programa, vemos que nos da un resultado de 0,88, próximo al deseable de menos uno y alejado del aceptable menor de dos recomendados por el programa Europeo contra el cáncer. Aún peor, la razón

citología/Paaf benignas/malignas incluso incluyendo las desestimadas en el grupo de lesiones malignas.

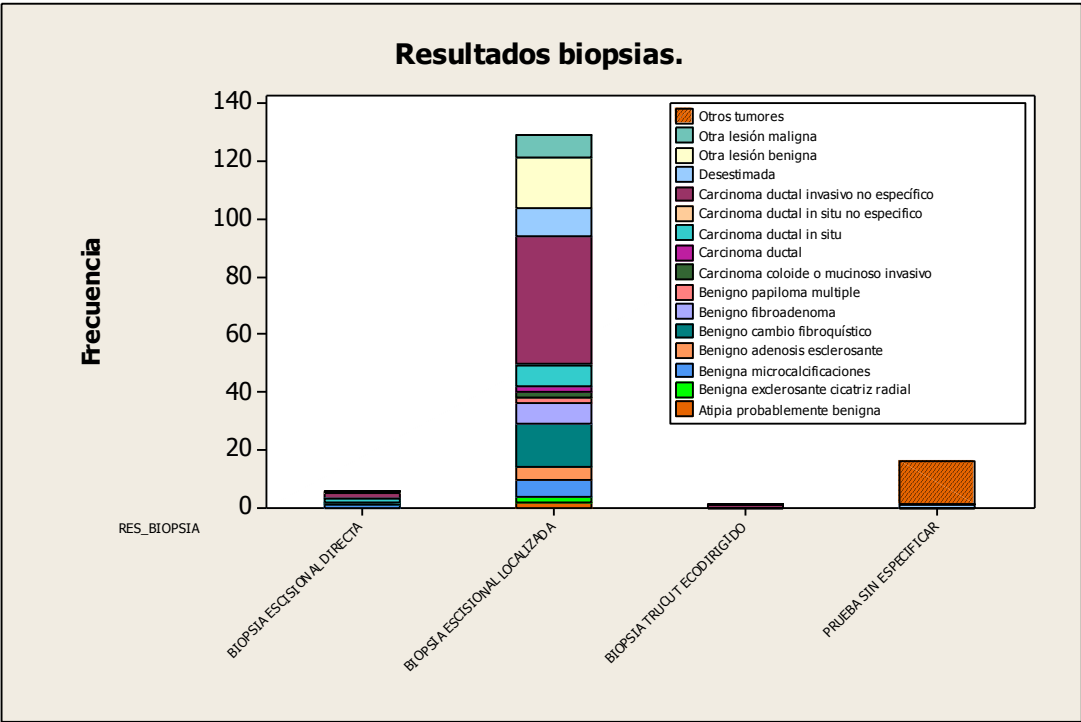


FIGURA 10. Tipo y resultados de las biopsias realizadas.

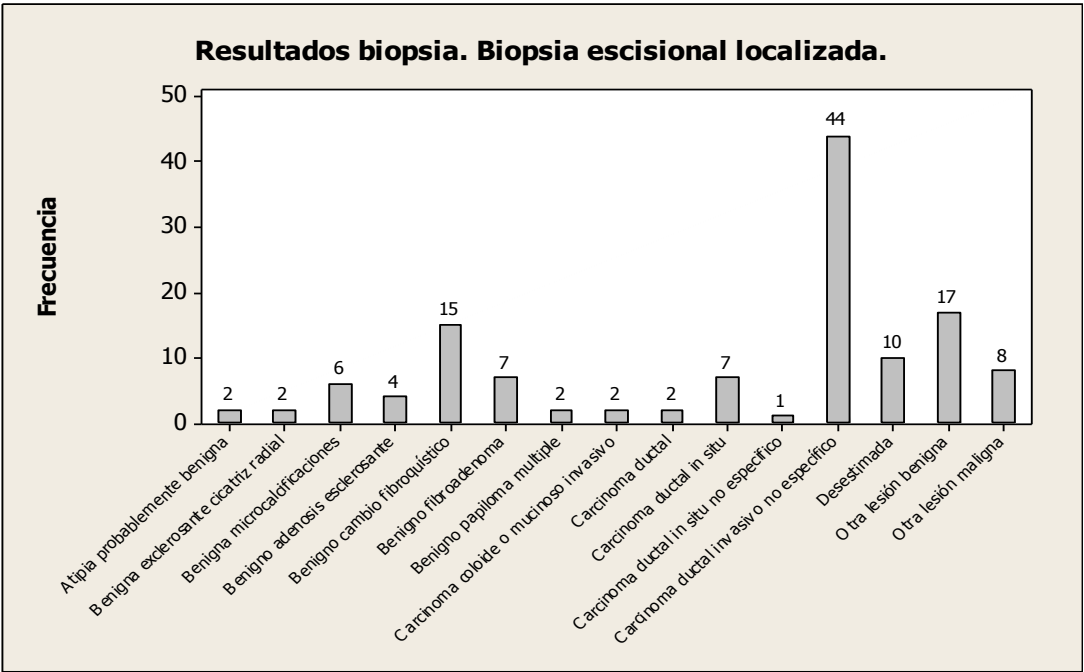


FIGURA 11. Resultado de las biopsias escisional localizada.

Referente a los hallazgos anatomopatológicos, aunque la Tabla XIV no lo muestre por las agrupaciones realizadas, los resultados pormenorizados de las biopsias fuesen estas escisionales directas o localizadas (las más frecuentes) o trucut ecodirigido, mostraban que el tipo de cáncer más frecuente era el carcinoma ductal invasivo no específico (Figuras 10 y 11).

En cuanto a resultados de citología/Paaf, la inmensa mayoría correspondían a lesiones sólidas y en ellas, la mayoría eran no representativos seguido de lesiones benignas; en cambio para lesiones quísticas la mayoría eran benignas seguido de los no representativos (Figura 12).

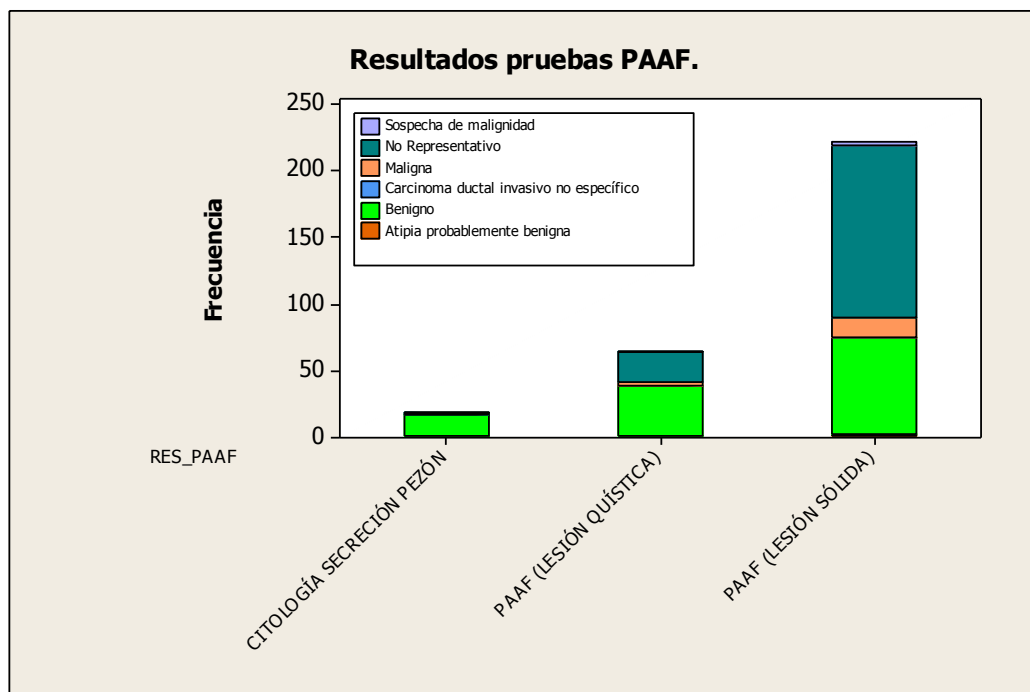


Figura 12. Resultados de la prueba citología/Paaf.

1.3. Cáncer de mama y cribado poblacional

La casuística encontrada en el programa de cribado se muestra en la tabla XV.

TABLA XV. Tasa de detección de cáncer por grupos de edad y ronda de cribado

Parámetro	Ronda prevalente			Ronda incidente			Total		
	Casos	Población	Tasa ‰	Casos	Población	Tasa ‰	Casos	Población	Tasa ‰
Edad	44	16810	2,62	56	32877	1,70	100	49687	2,01
50-54	14	8226	1,70	5	6025	0,83	19	14251	1,33
55-59	11	4431	2,48	16	11715	1,36	27	16146	1,67
60-64	14	3552	3,94	19	10586	1,79	33	14138	2,33
65-69	3	557	5,38	14	4352	3,21	17	4909	3,46
70-74	2	44	45,45	2	199	10,0	4	243	16,46

En la Tabla precedente se muestra en qué fase del programa se detectaba el cáncer de mama por grupos de edad y nos indica que, aunque el mayor número de casos fue detectado en la ronda incidente (56 por 44 en la ronda prevalente), la tasa de incidencia de esta ronda fue menor que la registrada en la ronda prevalente (1,70‰ por 2,62‰) por el mayor número de población participante. En cualquier caso, tanto en una como en otra ronda, y prescindiendo del grupo de 70-74 años, la mayor tasa se registró en el grupo de mayor edad de 65 a 70 años seguido del grupo de 60-65 años y del inmediatamente anterior de 55 a 60 años. Dicho de otra manera, la tasa de cáncer aumenta con la edad de las mujeres.

Por otro lado, considerando el conjunto del programa e independientemente de la ronda de detección la tasa de incidencia global fue del 2,01‰ con idéntica tendencia por grupos de edad a la relatada para las rondas prevalente e incidente.

2. ANÁLISIS EXPLORATORIO

La aplicación de la técnica multivariante del Análisis de Componentes Principales no proporcionó resultados de interés tal como indican las Figuras 13 a 15 y la Tabla XVI que nos muestra los valores propios de cada componente principal junto con la proporción de variabilidad que explica cada una de ellas así como el valor de la variabilidad acumulada.

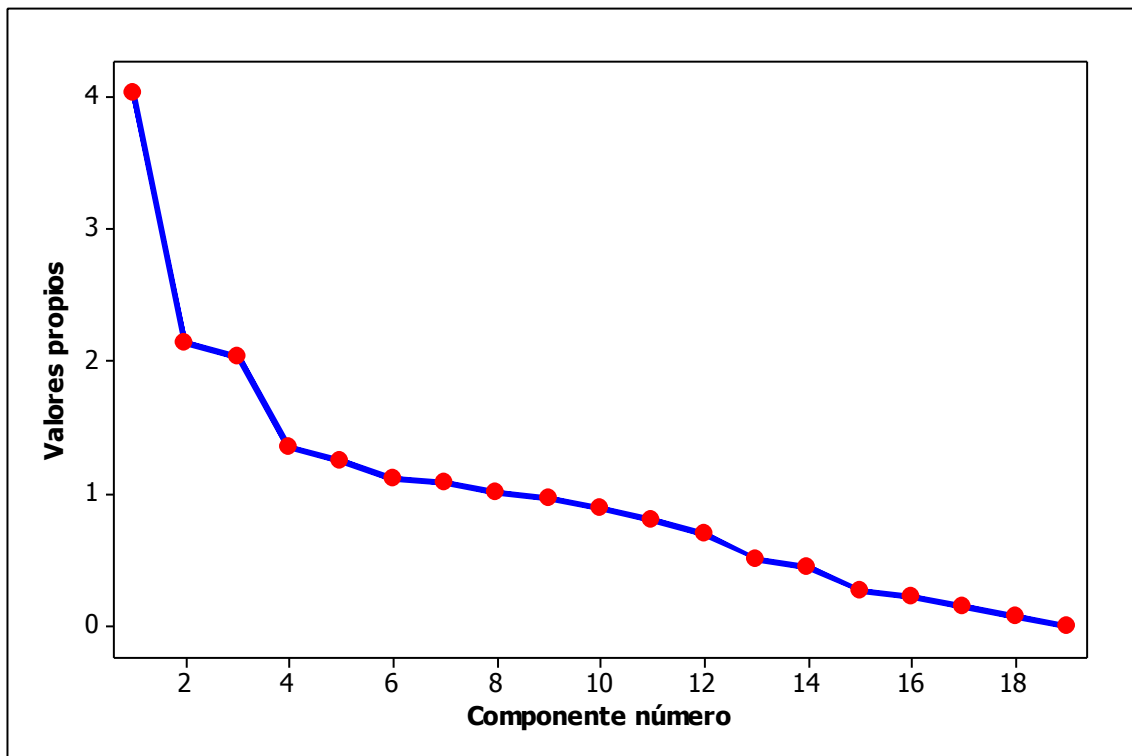


Figura 13. Gráfico de valores propios de cada una de las componentes.

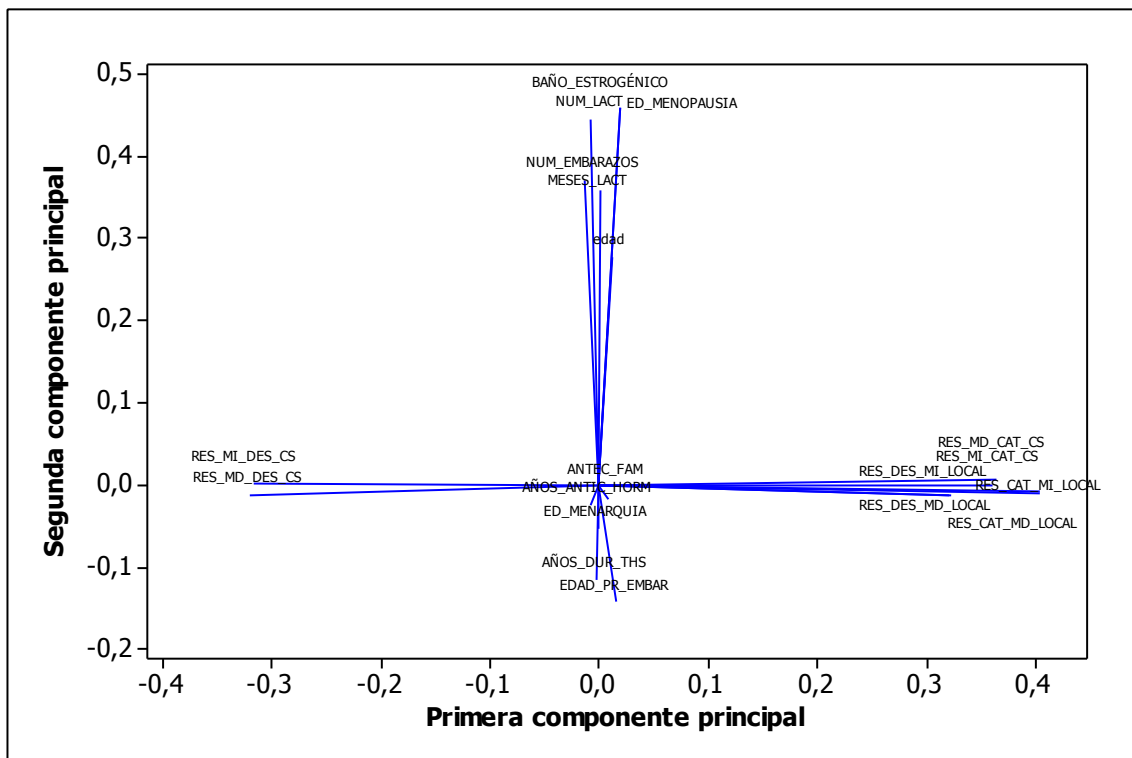


Figura 14. Proyección de las dos primeras componentes de las variables del estudio.

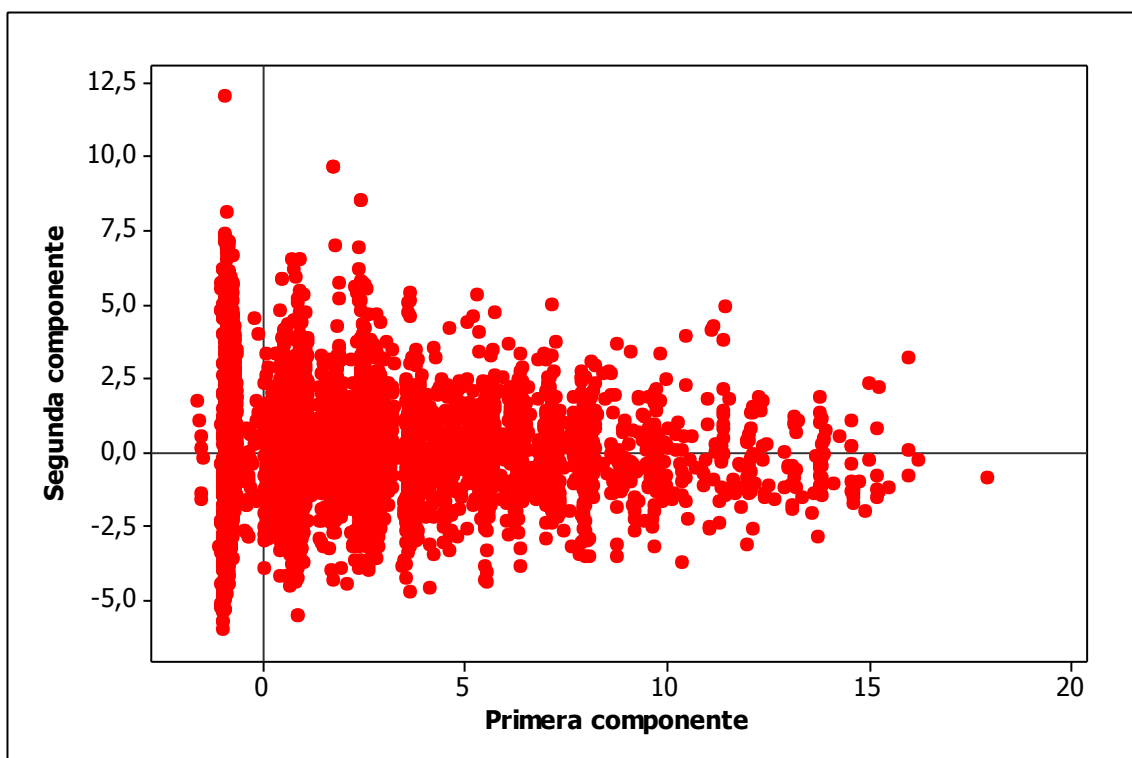


Figura 15. Representación de las dos primeras componentes de la muestra.

En la Figura 15 se representan en el plano todas las pacientes de la muestra por medio de sus dos primeras componentes.

De igual manera, la observación de la Tabla XVI pone de manifiesto que la primera componente explica el 21,20% de la variabilidad (valor propio 4,0237), la segunda componente el 11,30% (valor propio 2,1391) y así sucesivamente siendo necesario el uso de 14 componentes para conseguir alcanzar un 95% de variabilidad acumulada.

Tabla XVI. Valores propios de cada componente principal, proporción de variabilidad que explica cada componente y variabilidad acumulada.

Componentes	Valor propio	Proporción variabilidad (%)	Variabilidad acumulada (%)
Componente 1	4,0237	21,20	21,20
Componente 2	2,1391	11,30	32,40
Componente 3	2,0362	10,70	43,20
Componente 4	1,3465	7,10	50,20
Componente 5	1,2407	6,50	56,80
Componente 6	1,1094	5,80	62,60
Componente 7	1,0836	5,70	68,30
Componente 8	1,009	5,30	73,60
Componente 9	0,9582	5,00	78,70
Componente 10	0,8914	4,70	83,40
Componente 11	0,7998	4,20	87,60
Componente 12	0,696	3,70	91,20
Componente 13	0,5092	2,70	93,90
Componente 14	0,4404	2,30	96,20
Componente 15	0,2709	1,40	97,70
Componente 16	0,225	1,20	98,80
Componente 17	0,1495	0,80	99,60
Componente 18	0,0738	0,40	100,00
Componente 19	0	0,00	100,00

3.- REDES NEURONALES Y CÁNCER DE MAMA

En el proceso de modelización, entrenamiento y validación del programa de cribado de cáncer de mama se ha recurrido sucesivamente a un proceso de clusterización mediante redes SOM ó redes neuronales auto-organizadas, la elaboración de algoritmos MARS (multivariate adaptative regression splines) y finalmente a la aplicación de funciones NEURO SV (máquinas de soporte vectorial), destinadas a la definición topológica y tipológica de la función.

3.1.-Modelización

Dadas las particulares características de la base de datos empleada en la modelización, donde sólo un 0,21% de las pacientes de la muestra padecen la enfermedad (100 con cáncer frente a 47.245 individuos sanos), se hace preciso un preproceso de la información antes de poder acometer una modelización basada en estas técnicas.

3.1.1.- Entrenamiento de la red

La modelización y el proceso de entrenamiento se han efectuado con las redes SOM y MARS que se desarrollan a continuación.

SELF-ORGANIZING MAP (SOM)

La clusterización de los datos mediante este procedimiento permite construir una paciente hipotética con los valores de todas las variables que la definen. Una representación gráfica de este proceso se puede ver a continuación (Figura 16).

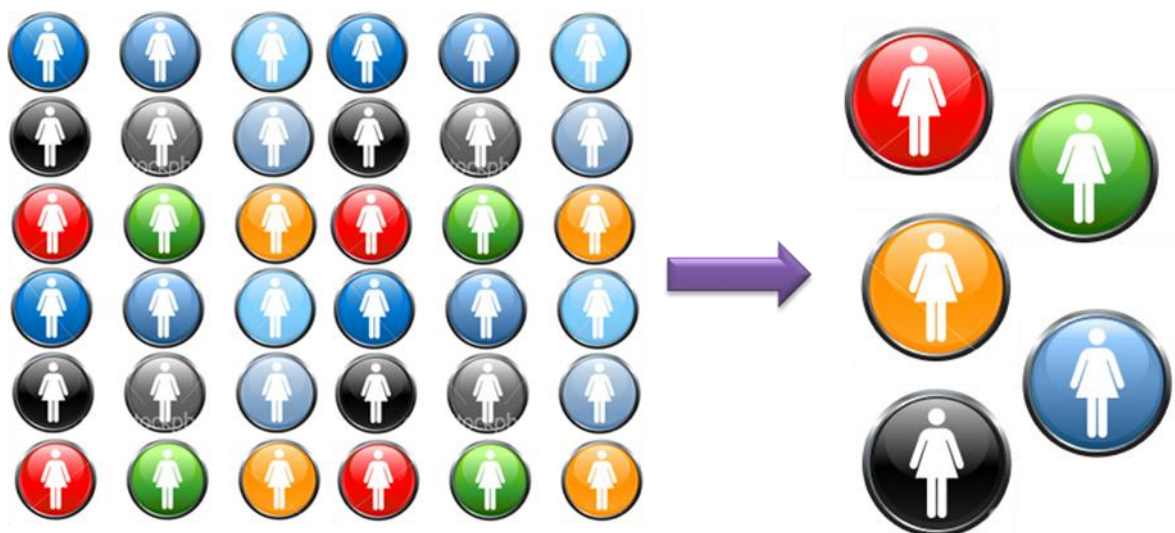


Figura 16. Representación gráfica del proceso de clasificación SOM

Se ha empleado el procedimiento iterativo de prueba y error, que se describe a continuación, para construir los algoritmos a partir de la necesaria información de entrada y su clasificación.

Se han definido varias redes SOM con dimensiones crecientes que han sido entrenadas con el conjunto de datos de partida cuyo diagnóstico era el de mujer sana (47.345 pacientes). La Tabla XVII muestra las dimensiones de las redes empleadas así como el número de neuronas característico de cada dimensión y por tanto la cantidad de grupos generados en cada una de ellas.

Tabla XVII. Dimensión de las redes SOM entrenadas

Dimensión	Nº de neuronas empleadas	Nº de vectores directores*
6x6	36	36
8x8	64	64
10x10	100	100
11x11	121	121
12x12	144	144
13x13	169	169
14x14	196	196
15x15	225	225
22x22	484	484

* = Cada vector representa una mujer prototipo

MULTIVARIATE ADAPTATIVE REGRESSION SPLINES (MARS)

Los algoritmos MARS empleados para identificar a las 100 pacientes con cáncer de mama se recogen en la Figura 17 y los resultados de los modelos MARS entrenados aplicados a las 47345 pacientes de la muestra se presentan en la Tabla XVIII.

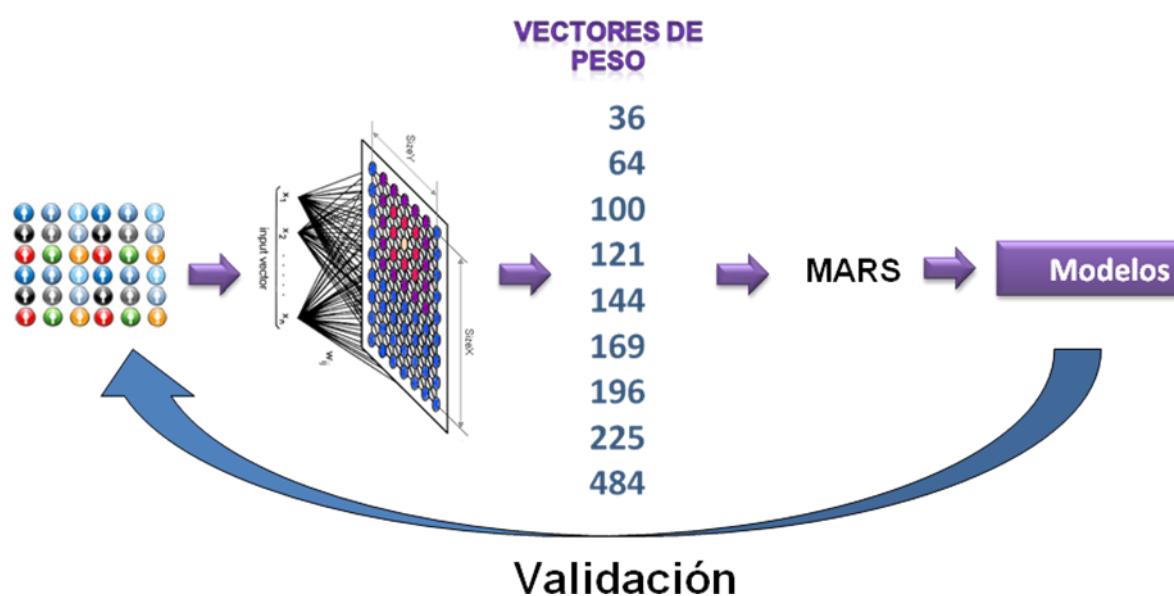


Figura 17. Esquema general del proceso de reducción dimensional de la muestra

Tabla XVIII. Resultados de los modelos MARS entrenados al aplicarlos a los 47.345 pacientes de la muestra.

Vector SOM	Cáncer	MARS	Mujeres sanas		Mujeres enfermas		Especificidad	Sensibilidad
			Verdadero	Falso	Verdadero	Falso		
36	100	Modelo 1	934	46311	100	0	01,9	100,0
64	100	Modelo 2	16068	31177	91	9	34,0	91,0
100	100	Modelo 3	25925	21320	74	26	54,9	74,0
121	100	Modelo 4	26148	21097	73	27	55,3	73,0
144	100	Modelo 5	32618	14627	63	37	69,0	63,0
169	100	Modelo 6	33539	13706	63	37	71,0	63,0
196	100	Modelo 7	34142	13103	61	39	72,3	61,0
225	100	Modelo 8	40979	6266	43	57	86,7	43,0
484	100	Modelo 9	44648	2597	28	72	94,5	28,0

Se han seleccionado los tres modelos MARS que presentan sensibilidad y especificidad superior al 60%, que se corresponden con los modelos 5, 6 y 7 de la tabla XVIII. Los resultados de las pruebas de cribado se muestran en la Tabla XIX y XX y en la Figura 18.

Tabla XIX. Modelos MARS: Resultado de pruebas diagnósticas

Resultados	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7
Sensibilidad	63(53,04-72,96)	63(53,04-72,96)	61 (50,94-71,06)
Especificidad	69,04(68,62-69,46)	70,99(70,58-71,40)	72,27(71,86-72,67)
Índice validez	69,03(68,61-69,44)	70,97(70,56-71,38)	72,24 (71,84-72,65)
VPP	0,43 (0,32-0,54)	0,46(0,34-0,57)	0,46 (0,34-0,58)
VPN	99,89(99,85-99,92)	99,89(99,85-99,93)	99,89(99,85-99,92)
Índice Youden	0,32(0,23-0,42)	0,34(0,25-0,43)	0,33(0,24-0,43)
RV+	2,03(,75-2,37)	2,17(1,87-2,53)	2,20(1,88-2,57)
RV-	0,54(0,41-0,69)	0,52 (0,40-0,67)	0,54(0,42-0,69)

VPP y VPN= valores predictivos positivos y negativos respectivamente

RV+ y RV- Razones de verosimilitud positivas y negativas respectivamente

El resultado general de los índices precedentes es escaso, y en particular en lo que hace referencia a la sensibilidad y la especificidad. En esta circunstancia, los índices globales no pueden mostrar resultados notables. En el caso del índice de validez, que estima la clasificación correcta tanto de los test positivos como

negativos, en la alternativa más favorable (modelo 7) sube al 72%; así mismo el índice de Youden, se halla bastante alejado del valor óptimo representado por la unidad.

En cuanto al la curva ROC y el área bajo la curva (ABC) que representa la efectividad bajo la curva, la representación gráfica muestra la tasa de éxitos (sensibilidad) frente a la tasa de alarma (falsos positivos). El ABC para los modelos no evidencia una mejora discriminativa cuando se comparan entre sí, tal como se aprecia en el estadístico correspondiente y la probabilidad asignada ($p= 0,7742$) (Figura 18 y Tabla XX).

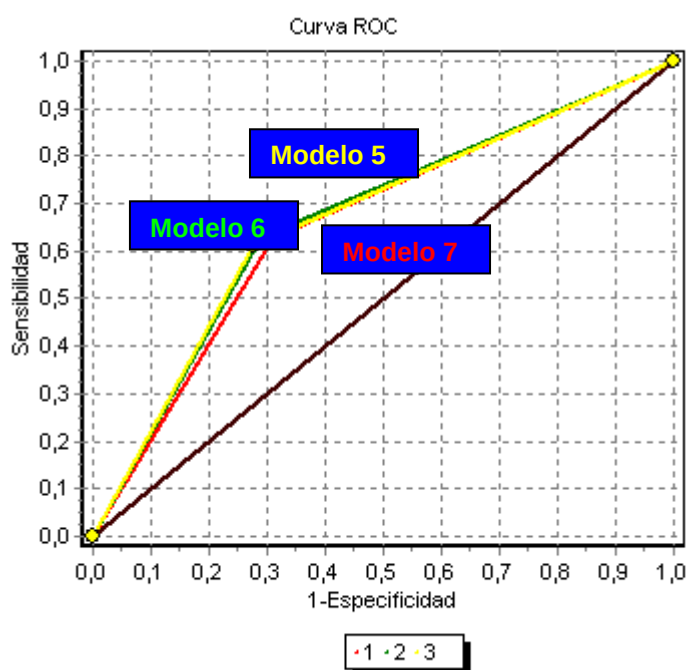


Figura 18. Modelo MARS: Curva ROC múltiple para los modelos 5, 6 y 7

TABLA XX. Area Bajo Curva ROC de comparación múltiple de los modelo MARS

Curva	Area Roc	EE (DeLong)	IC Area (95%)	P *
Modelo 5	0,6602	0,0243	0,6126-0,7078	0,7742
Modelo 6	0,6699	0,0243	0,6224-0,7175	
Modelo 7	0,6663	0,0245	0,6182-0,7144	

* = Ji cuadrado para prueba de homogeneidad de áreas

Como se ha comentado previamente, como criterio de selección se ha optado por escoger para futuros entrenamientos neuronales aquellos grupos de vectores SOM (pacientes “tipo”) que han permitido generar modelos MARS con especificidades y sensibilidades mayores al 60%, lo que reduce el conjunto final a tres agrupaciones de pacientes sanos en 144, 169 y 196 individuos (número de vectores directores que representan a un patrón de mujer, modelos 5, 6 y 7) presentados en la Tabla XVIII.

La Tabla XXI, en el análisis MARS de los modelos generados 144, 169 y 196 con idénticos número de pacientes, nos muestra la clasificación por importancia de las variables empleadas en construir los modelos entrenados.

TABLA XXI. Clasificación por importancia de las variables empleadas en construir los modelos MARS entrenados con 144, 169 y 196 individuos.

Variable	Nsubsets	Gcv	Rss
Edad	39	-74,04	100,00
Edad 1 ^{er} embarazo	38	-84,10	85,30
Meses de lactancia	38	-84,10	85,30
Número de lactancias	37	-91,49	73,74
Edad de la menopausia	37	-91,49	73,74
Número de embarazos	36	-100,00	61,35
Antecedentes familiares	35	-98,28	59,48
Edad de la menarquia	31	-93,86	49,45
Mamografía previa derecha	29	-88,29	47,41
Baño estrogénico	24	-82,33	34,79

Gcv: Generalized Cross Validation (GCV) of the model (summed over all responses) The GCV is calculated using the penalty argument. Rss: Residual sum-of-squares (RSS) of the model (summed over all responses if has multiple columns)

Definición de la topología y tipología de las redes neuronales

La topología propuesta para los modelos neuronales finalmente entrenados tomará como variables de entrada aquellas diez consideradas como relevantes en la Tabla XXI. Consecuentemente tendrá una distribución neuronal de 10 neuronas en la capa de entrada, 21 neuronas en la capa intermedia una neurona en la capa de salida tal y como se muestra en la Figura 19.

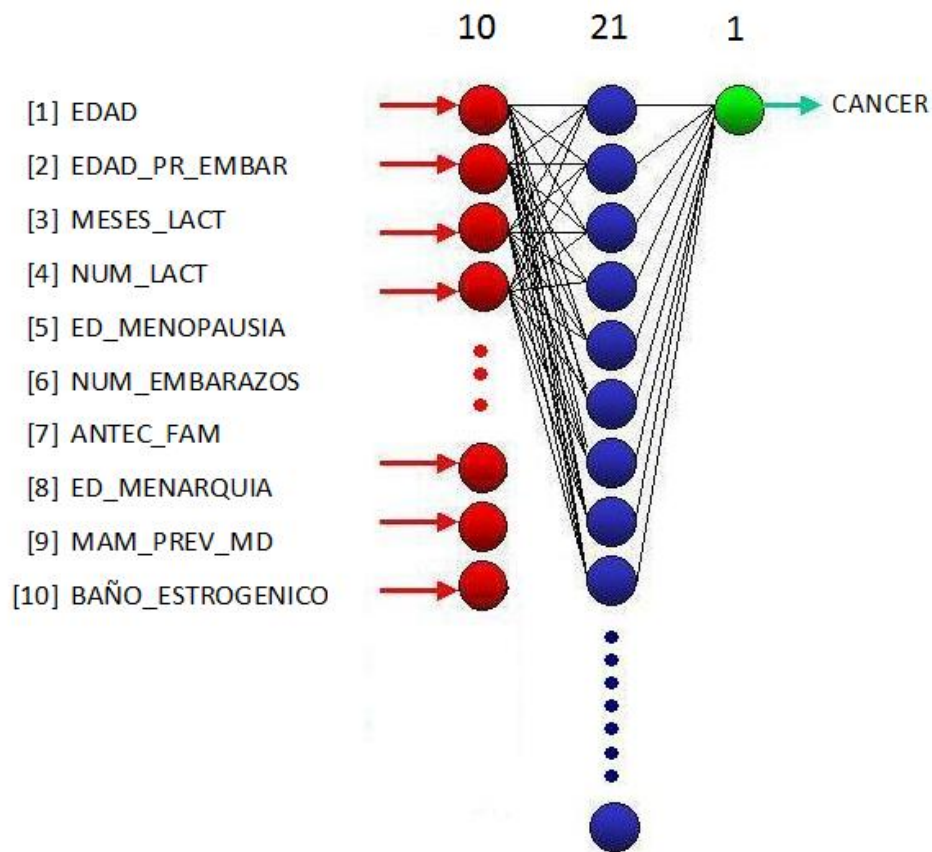


Figura 19. Topología de la Red Neuronal empleada.

MAQUINAS DE SOPORTE VECTORIAL (Neuro-SVM)

Los tres algoritmos de entrenamiento para definir la tipología empleada que se usó en el entrenamiento de la red utilizando funciones kernel o Neuro-SVM, se presentan en la Tabla XXII.

Tabla XXII. Rendimiento de las redes empleadas según tipo. Caso de 196 vectores SOM.

Topología	Ciclos	Tipo	Alpha	Rendimiento
10-21-1	60000	Backpropagation Momentum	0.02	67%
10-21-1	60000	Backpropagation WeightDecay	0.32	81%
10-21-1	60000	Neuro SVM	0.47	92%

Para llevar a cabo los análisis de rendimiento se realizaron tres entrenamientos por tipología (P1, P2, P3), con tres conjuntos diferentes de datos correspondientes a las distintas reducciones dimensionales anteriormente definidas y que fueron: $144 + 100 = 244$, $169 + 100 = 269$ y $196 + 100 = 296$ respectivamente. Los resultados de definir tres patrones de entrenamiento diferentes se muestran en la tabla siguiente.

Tabla XXIII. Aciertos porcentuales de los distintos patrones para las diferentes redes entrenadas según modelo general. Caso de 196 vectores SOM.

Topología	Tipología	Aciertos								
		1%			5%			10%		
		P1	P2	P3	P1	P2	P3	P1	P2	P3
10-21-1	Backprop. Momentum	65	69	71	79	79	75	88	88	86
10-21-1	BackpropagationWeightD	76	75	77	95	96	96	99	99	99
10-21-1	Neuro SVM	68	70	67	78	79	78	88	87	86

3.1.2.- Validación del modelo neuronal

El proceso de trabajo del SVM es la traslación de los datos, desde un espacio de partida (plano) a otro de destino o espacial, que se representa en la Figura 20 y a partir de la cual se trabaja el modelo Neuro SVM. El cambio del espacio se hace mediante una función kernel que facilita la clasificación de los pacientes.

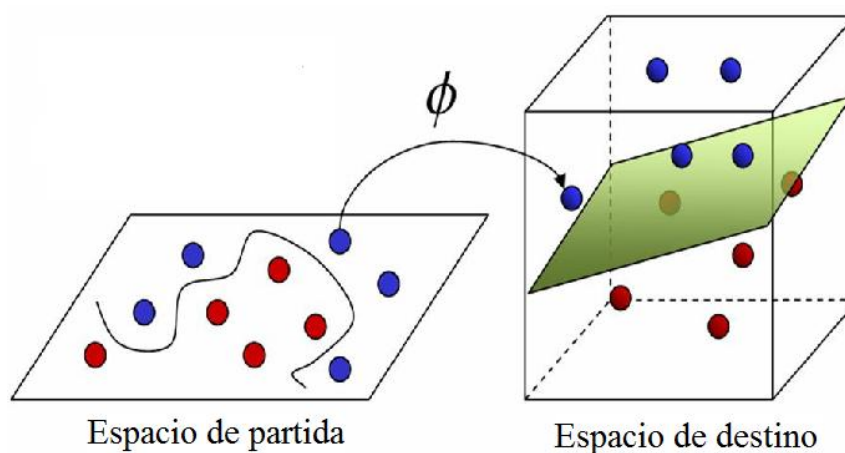


Figura 20. Traslación entre planos de la información de cáncer de mama

Finalmente, para la tipología de mayor rendimiento y probabilidad de acierto (Neuro SVM), se realizó la validación con los datos originales cuyos resultados obtenidos son los presentados en la Tabla XXIV.

Tabla XXIV. Especificidad y Sensibilidad de los modelos neuronales entrenados para el conjunto original de los datos.

Neuro-SVM	Mujeres sanas		Mujeres enfermas		Especificidad	Sensibilidad
	Verdadero	Falso	Verdadero	Falso		
Modelo 5	39688	9713	51	49	80,3	51
Modelo 6	30129	19272	99	1	61,0	99
Modelo 7	34019	15382	100	0	68,9	100

Se han seleccionado los tres modelos Neuro SVM que presentan sensibilidad y especificidad superior al 60%, que se corresponden con los modelos 5, 6 y 7 de la tabla XXIV. Los resultados de las pruebas de cribado se muestran en la Tabla XXV y en las Figuras 21 y 22.

En cuanto a la curva ROC y el área bajo la curva (ABC), se puede apreciar una mayor ganancia y también una mejora en la capacidad de discriminación entre los modelos alternativos, observándose que el modelo 7 alcanza un ABC del 84,43%, mejorando notablemente los hallazgos proporcionados por los modelos MARS.

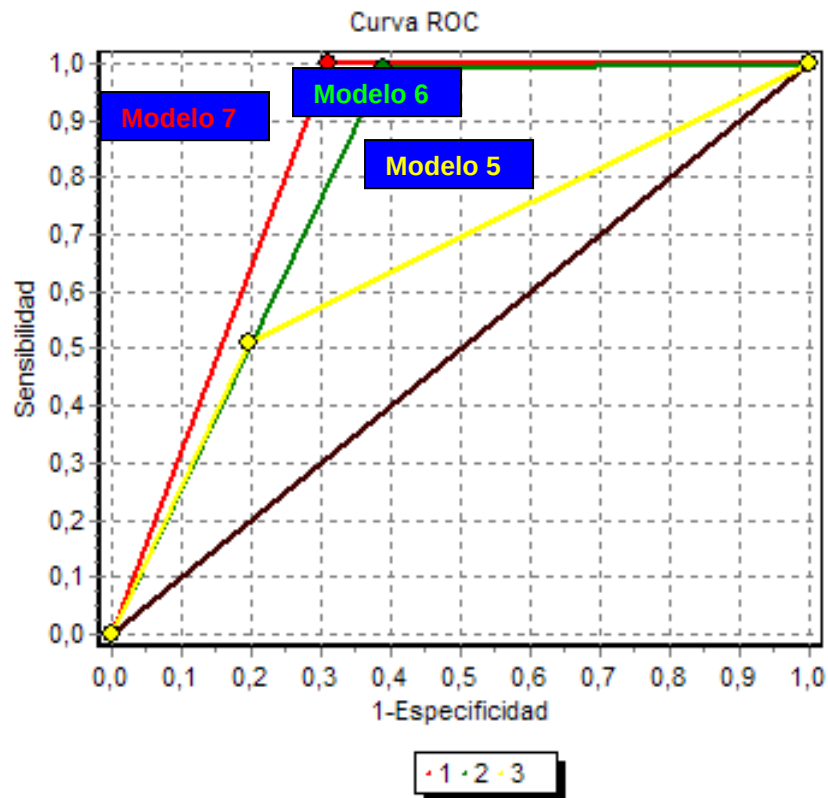


Figura 21. Modelo Neuro SVM: Curva ROC múltiple para los modelos 5, 6 y 7

TABLA XXV. ABC de ROC de comparación múltiple del modelo Neuro SVM

Curva	Área ROC	EE (DeLong)	IC Area (95%)	P *
Modelo 5	0,6567	0,0251	0,6074-0,7060	0,0000
Modelo 6	0,7999	0,0051	0,7899-0,8100	
Modelo 7	0,8443	0,0010	0,8423-0,8464	

* = Ji cuadrado para prueba de homogeneidad de áreas.

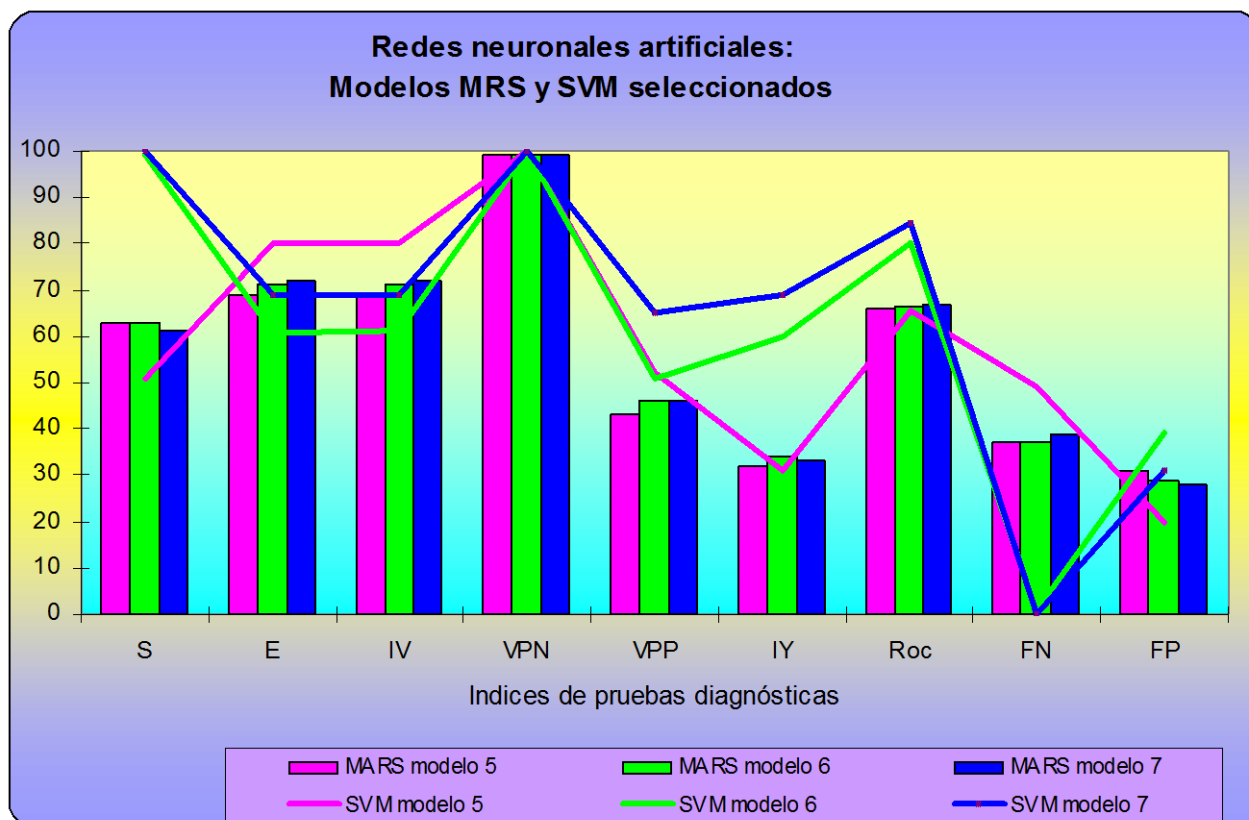


Figura 22. Modelos MARS y SVM seleccionados e índices de pruebas diagnósticas.

3.1.3.-Diseño funcional de grupos de riesgo

El modelo 196 (modelo 7 seleccionado) se sostiene sobre la formulación matemática que se expresa por una función conocida pero no de nuestro interés con finalidad expositiva. A partir de la misma, es posible asignar puntuaciones, que discurren en una escala entre 0 y 1, al conjunto de 47345 mujeres participantes y la definición funcional de grupos de riesgo. Una representación gráfica se muestra en la Figura 23.

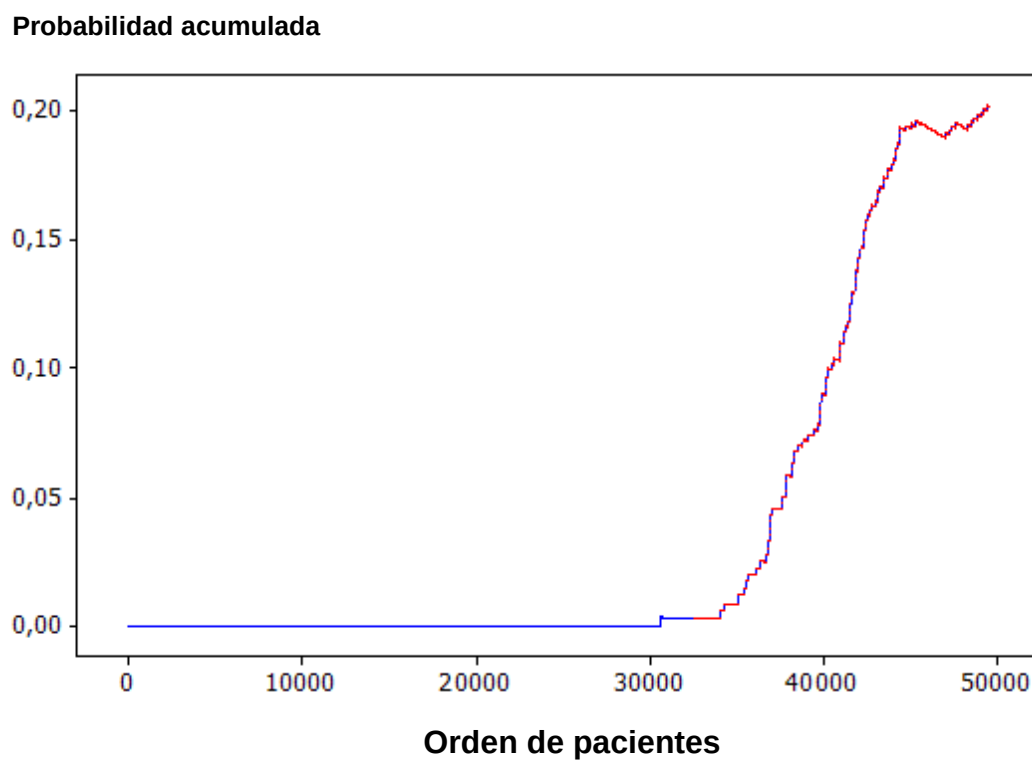


Figura 23. Pacientes ordenados según probabilidad del modelo 7

Y en relación a la puntuación asignada por el modelo se ha elaborado la clasificación funcional de gradiente de riesgo de padecer cáncer de mama en el programa de cribado de cáncer de mama de Avilés, tal como se puede observar en la Figura 24.

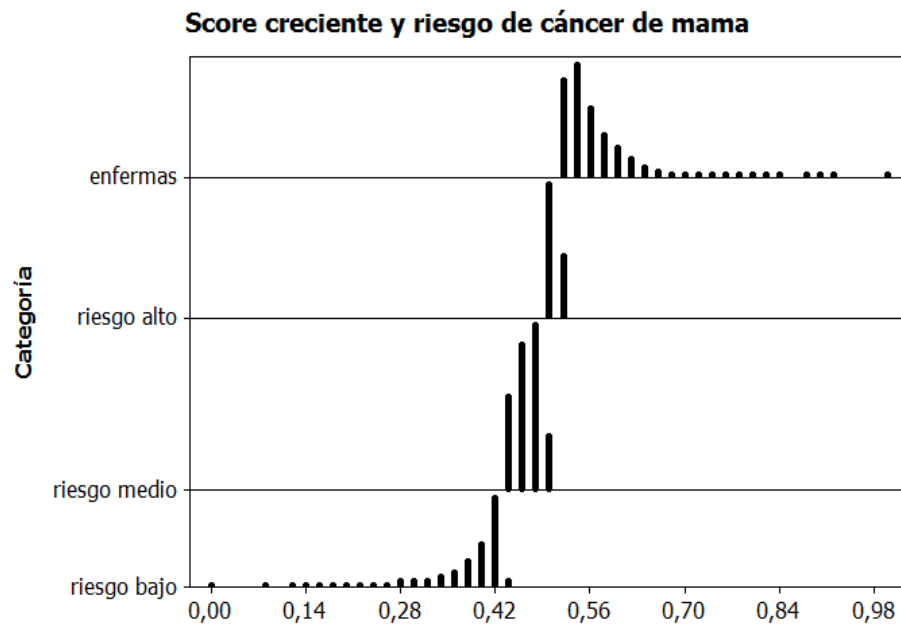


Figura 24. Clasificación funcional de las mujeres participantes en el programa de cribado (modelo 7).

La construcción de esta gráfica se ha obtenido de la división del rango de valores, asignado a la puntuación o score, en tres tramos de recorrido de valores idénticos, sin que deba entenderse una clasificación en terciles, dado que la proporción de mujeres asignadas en cada uno de ellos no es proporcional. Puede apreciarse que las mujeres que hemos asignado al grupo denominado como de bajo riesgo, ocupa el segmento situado más a la izquierda del rango de valores del score construido sobre el eje x de la gráfica. Los grupos siguientes, con riesgo creciente, adquieren en función del mismo, una disposición más a la derecha, ocupando el último segmento las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el programa de cribado de cáncer de mama poblacional de Avilés.

VI.-DISCUSION DE LOS RESULTADOS

- 1.- Análisis Descriptivo de los hallazgos**
- 2.- Análisis exploratorio**
- 3.- Redes Neuronales y Cáncer de Mama**

1.- DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS HALLAZGOS

El cribado de cáncer de mama ha llevado aparejado el desarrollo de investigaciones destinadas a mejorar el rendimiento de estos programas (Miglioretti et al, 2007). La existencia de retrasos diagnósticos y/o terapéuticos, imputables a la organización de los servicios sanitarios o a las propias mujeres, son objeto de estudio de su impacto potencial sobre el pronóstico de la enfermedad (Robertson et al, 2004; Bigby and Holmes, 2005). Por ello, se sigue trabajando en el desarrollo de indicadores estandarizados en numerosos ámbitos, incluida la Unión Europea (<http://www.tumori.net/eurochip>). En nuestro país, la agencia española de evaluación de tecnologías sanitarias (AETS) ha elaborado documentos al efecto (González y Conde, 1995), iniciativa secundada por diferentes entidades de ámbito autonómico.

Las intervenciones preventivas adquieren sentido y rendimiento cuando satisfacen los estándares definidos por los organismos competentes. La implantación de procesos de calidad, en los procedimientos, ha seguido una curva ascendente desde la iniciativa original de la OMS (1982) y la incorporación de la Unión Europea (1986) con su programa Europa contra el Cáncer. Ésta línea de trabajo se ha consolidado con el funcionamiento de la European Network of Reference Centres for Breast Cancer Screening (Euref) y el desarrollo de sus guías de calidad (Kirkpatrick et al, 1993; Tubiana et al, 1994). La información europea es aglutinada desde 1990 por la International Breast Cancer Screening Network (IBSN) (Shapiro et al, 1998; Klabunde et al, 2001). Estas políticas han tenido su correlato en América del Norte, Canadá (National Committee, 1996) y Australia (National Programme, 1994), entre otros países.

Los programas de cribado en España, de base poblacional, se originaron en los años noventa del pasado siglo (Tabla V). En Asturias se inició en 1991, ofreciéndose tal iniciativa preventiva al 100% de las mujeres identificadas como población diana en 2001. Hasta el año 2004, el rango de edad de las mujeres incluido en el programa era de 50-64 años, extendiéndose a partir de ésta última fecha hasta los 69 años.

Las investigaciones desarrolladas destinadas a incrementar la participación de las mujeres identifican como causas limitantes, la estructura de los programas de cribado, los servicios de salud y las propias mujeres, proponiendo para éstas últimas estrategias específicas de captación e información a cerca de la prevención del cribado de cáncer de mama mediante mamografía (Bonfill et al, 2001).

Las discrepancias existente en materia de participación, aunque aún se mantienen, han disminuido con la incorporación de todas las CCAA, la sistematización y la inclusión en la práctica clínica de las guías de calidad propuestas por la Unión Europea (Perry et al, 2006). En Asturias, un protocolo de calidad fue actualizado recientemente (Cofiño y cols, 2007). Los resultados, sobre una investigación de calidad efectuada en la unidad de cribado en Gijón, muestran la adecuación de los hallazgos en éste ámbito a los estándares de calidad, tanto en las pruebas de naturaleza diagnóstica consecutivas al cribado (citología y biopsias), la tasa global de detección como los tiempos de espera (Mesa, 2004).

Las citadas guías de calidad estiman que el beneficio del cribado adquiere sentido si la participación de las mujeres, susceptibles de beneficiarse de estas iniciativas, es al menos del 70% (aceptable) o superior al 75% (deseable). En el contexto internacional, una revisión efectuada por la Agencia de Evaluación de Québec sobre los programas de cribado de cáncer de mama, se afirma que una proporción importante de los mismos presentan serios problemas de validez, limitando la estimación potencial de los beneficios de la mamografía (Deck, 2005). La tasa de participación para el año 2003, era únicamente del 46,7% para mujeres de edades comprendidas entre 50 y 69 años. En su revisión sobre 11 ensayos clínicos, únicamente 5 alcanzaban una participación igual o superior al 75%, correspondiendo todos ellos a investigaciones desarrolladas en Suecia o Canadá. Las experiencias americanas y británicas no alcanzaban el mencionado estándar, incluyendo los resultados de la investigación más reciente iniciada en 1991 denominada el UK Age Trial, que incorporaba a mujeres con edades comprendidas de 40-49 años.

En el área sanitaria de Avilés para el período 2000-2007 (Tabla I) se ha obtenido una participación media del 73,88%, con un rango que osciló entre el 57,35% y el 85,23% ($p < 0,001$). Los resultados más bajos se obtuvieron con la

puesta en marcha del programa, circunstancia habitual en éste tipo de intervenciones. Tal es así, que en los últimos cinco años, la participación supera el estándar europeo considerado como deseable. Estos resultados se hallan en el promedio regional publicado para el período 2003-2005, que se movió entre el 71% y el 75,5% (Cofiño y cols, 2007). En la presentación de los datos de participación en España, en la XIII Reunión anual de programas de cribado de cáncer de mama, relativos a 14 CCAA que integraban a 1.005.805 exploraciones realizadas, únicamente 8 sobre 14 (57,14%) de las mismas obtenían una participación superior al 70% (Ascunce, 2009).

El programa organizado de cribado de cáncer de mama en Asturias responde al diseño de políticas de prevención en Salud Pública. Por tanto, tales iniciativas están orientadas a identificar la existencia y la detección de cáncer de mama en mujeres sanas. En tal estrategia preventiva se recurre a la recogida de información estandarizada de acuerdo a la propia organización. No responde al diseño de una investigación destinada a identificar información relevante que integrar al cuerpo del conocimiento del cáncer de mama. Este planteamiento hace que determinados factores y variables de relevancia recogidas en la literatura médica no ocupen espacio en la discusión de éste proyecto, aunque sí, como resulta evidente, en el apartado destinado a revisar los antecedentes y el estado actual del cáncer de mama mostrado con anterioridad.

Es bien sabido que el cáncer de mama se incrementa con la edad, siendo la misma, per se, un factor de riesgo muy importante (Bever, 2008). Las estadísticas de la incidencia del cáncer de mama en Asturias, son consistentes con los hallazgos de la literatura, muestran las incidencias más altas en las mujeres más añosas, advirtiéndose un incremento de la enfermedad en los grupos diana del cribado después del inicio de los programas de despistaje (Arguelles y cols, 2006). En nuestra serie el proceso de incorporación de las mujeres se efectúa cuando cumplen 50 años, como ya se comentó.

Asimismo, es posible apreciar una mayor diferencia en las tasas de incidencia en los grupos de menor edad y también un incremento porcentual antes de después de la instauración del despistaje, diferencia que disminuye en los grupos de más

edad. Así pues, aunque la incidencia del cáncer relacionada con la edad puede ser explicada por la duración de la carcinogénesis, el aumento de la susceptibilidad de los tejidos y a ciertos cambios en el entorno corporal que lo facilitan (Balducci, 2007), nuestros hallazgos son consistentes con el sesgo de adelantamiento diagnóstico que introducen las políticas de cribado. El diagnóstico de cáncer incidente en la cohorte estudiada es más reducido y su magnitud queda recortada por el número de mujeres seguidas, que en términos epidemiológicos no es muy grande y cuya perspectiva de presencia de la enfermedad disminuye con el diagnóstico prevalente al incorporarse al programa. Estas circunstancias explican la distribución etaria del cáncer de mama en nuestro estudio ($p < 0,001$).

En la última década del pasado siglo, los estudios preventivos de cáncer de mama en nuestro país eran escasos y mostraban gran variabilidad entre regiones. En un estudio sobre la participación de las mujeres, en los exámenes sistemáticos de salud y el uso de mamografía, mostraba una amplia variabilidad en España (Luengo et al, 1999). Posteriormente, los resultados de una encuesta telefónica de ámbito nacional, la participación mostraba un incremento que llegaba a ser del 59,2% de las mujeres con edades comprendidas entre los 40 y los 70 años, habiéndose realizado el 48% de las mismas en el contexto específico de un programa estructurado de cribado. Las cifras para Asturias eran similares a la estadística nacional (Luengo y cols, 2002).

No obstante a los resultados de las investigaciones presentados en el párrafo anterior, las mujeres participantes en el programa de cribado del área sanitaria de Avilés, refieren una proporción de mamografías previas inferior a las casuísticas comentadas. Entre las mujeres sanas, la proporción de aquellas que no habían efectuado mamografías previas era inferior a los resultados nacionales. Ciertamente, que la estrategia muestral en una encuesta nacional difiere de la que se definiría en un contexto autonómico, aunque en los hallazgos en la investigación nacional los proporcionados para Asturias tengan validez en el contexto del conjunto del país. En el caso de las mujeres enfermas, la proporción de las que refieren estudios mamográficos alcanza el 50% de las mismas, mostrando diferencias significativas con las mujeres sanas ($p = 0,02$). Tal vez estas diferencias, en principio sorprendentes, podrían estar en relación con la existencia de un historial personal y/o

familiar que haya justificado los estudios radiológicos previos. Este hecho requeriría de una investigación específica destinada a identificar las circunstancias concurrentes.

En cuanto a los antecedentes de cáncer de mama, el 13,8% de las mujeres refieren la existencia de familiares con cáncer de mama, siendo ligeramente superior (15,8%) para las mujeres con cáncer de mama. No obstante estas diferencias no son significativas. Aunque la literatura estima que en torno al 10% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama tienen historia genética familiar (Holli et al, 1997), de las que entre el 6-9% son mutaciones BRCA1 y BRCA2 (Malone et al, 2002; Peto et al, 1999), los intervalos de confianza de las proporciones para las mujeres sanas (13,8%) y para las enfermas (15,8%), son compatibles con las frecuencias internacionales. Por otro lado, el tamaño de la muestra de las mujeres enfermas del programa de Avilés hace necesariamente que el intervalo de confianza de la proporción sea menos preciso, y por tanto más amplio, es decir asume una mayor variabilidad en el rango que estima su propia proporción.

Las características reproductivas se hallan estrechamente relacionadas, como se ha expuesto en epígrafes precedentes, con el riesgo de padecer cáncer de mama. En nuestras mujeres, la edad media de la menarquia se estableció en 12,59 años, sin diferencias significativas en la presencia/ausencia de enfermedad. Por tanto, no se ha apreciado la presencia de una menstruación precoz como factor de riesgo para el cáncer de mama (Tabla IX) (Marchant, 1997).

Entre las mujeres que han alcanzado la menopausia (12.964 mujeres), la edad media fue de 48,84 años para el conjunto de las participantes y sin diferencias significativas relacionadas con la enfermedad. Dado que las mujeres con menopausia tardía (mayores de 55 años) muestran un riesgo de cáncer de mama elevado, ésta circunstancia no se aprecia en el colectivo, circunstancia lógicamente limitada por el tamaño muestral de las pacientes enfermas.

La duración de la etapa fértil de las mujeres supone un periodo de exposición al efecto de las hormonas estrogénicas, medido especialmente dicho

período como la duración del baño estrogénico. Por tanto, el efecto de una menarquia precoz, de una menopausia tardía o la concurrencia de ambas, presentarían a este indicador como un factor de riesgo. Sus resultados son consistentes con lo referenciado en los dos párrafos precedentes.

En ocasiones, los trastornos relacionados con la vida reproductiva, especialmente los vinculados al climaterio, han facilitado tradicionalmente la necesidad de recurrir a la terapia hormonal sustitutiva (THS). Su indicación ha sido puesta en entredicho tras los resultados de investigaciones publicadas a principios de la presente década, tanto los relativos al WHI (WHI, 2002) como al Million Study (MWS, 2003).

En el WHI se ha puesto en evidencia que la asociación de estrógenos y progestágenos tienen un RR de 1,24 de desarrollar cáncer de mama frente a las no consumidoras en el caso de mujeres con el útero sano (Chlebowski et al, 2003), resultados que no se confirman en el caso de mujeres histerectomizadas (Anderson et al, 2004).

Como consecuencia de estos últimos resultados se han puesto en marcha iniciativas destinadas a reducir el uso no suficientemente justificado de TSH a través de campañas educativas entre profesionales y pacientes. En una encuesta llevada a cabo recientemente en Asturias, se redujo el consumo de TSH en mujeres perimenopáusicas en un 76% (17% a 4,1%) después de una iniciativa educativa llevada a cabo en los años 2004/2005, (Mosquera, 2009). Estos resultados asturianos fueron coincidentes con dos iniciativas americanas que obtuvieron reducciones en el consumo del TSH en torno al 70% (Roumie et al, 2004; Schomberg et al, 2005).

En cuanto al consumo de anticonceptivos orales es bien conocida la amplia controversia. Los datos epidemiológicos mundiales mostraban que las mujeres consumidoras reciente presentaban un discreto aumento del riesgo de cáncer de mama, que desaparecía después de 10 años de tratamiento. Los hallazgos recientes no aprecian un incremento de tal riesgo (Marchbanks et al, 2002).

No obstante, se ha de mencionar que los resultados discutidos hasta el momento presente únicamente se circunscriben a hallazgos descriptivos sin entrar a considerar el efecto de variables de confusión que deberían de controlarse mediante el análisis multivariante correspondiente, ajustando, de esta manera el efecto de terceros factores. Así por ejemplo, cabe decir que en el caso de las mujeres premenopáusicas cuando se compara mujeres jóvenes (menores de 35 años) con mujeres entre 35-54 años, el RR es de 2,26 de desarrollar un cáncer de mama para las mujeres que han consumido anticonceptivos orales en los últimos cinco años frente a las no consumidoras. En el caso de la menarquia, antes de los 12 años o después de los 14 años, se produce un incremento del riesgo de cáncer de mama entorno al 33% (Althuis et al, 2003).

En la historia obstétrica de las mujeres participantes no se aprecia, en el análisis descriptivo, ninguna variable con un comportamiento anómalo en mujeres sanas ni enfermas (Tabla X). El resultado es que no se evidencian diferencias significativas entre las diferentes variables estudiadas que definen la experiencia relacionada con la vida reproductiva de la mujer.

La tendencia temporal de los nacimientos en Asturias es bien conocida. Si en el año 1975, el número de nacimientos en Asturias fue de 17439 niños, 25 años después los partos en nuestra región fueron 6547, produciéndose un ligero repunte al principio del presente siglo como consecuencia, principalmente, de los flujos migratorios y particularmente el fenómeno inmigratorio acaecido, aunque con menor intensidad que en el resto de España. Para el período 1976-2000, la tasa de fecundidad se redujo en un 65% (67 vs 24 nacimientos por mil mujeres en edad fértil), llevando el índice sintético de fecundidad de 2,3 hijos/mujer a 0,8 hijos/mujer. En nuestra muestra, el promedio de embarazos fue de 2,52, muy cercano al índice sintético de 1975 (2,3 hijos/mujer), resultado consistente, pues la edad de las mujeres participantes en el cribado de cáncer de mama alcanzó el periodo de máxima actividad reproductiva en aquellos años (GSMI, 2002).

Por tanto, nuestras mujeres tuvieron en su vida reproductiva, sus hijos en edades jóvenes y con una cifra media aceptable para actuar sino como variables

protectoras, al menos tampoco habrían supuesto uno de los factores de riesgo tradicionalmente vinculados al cáncer de mama (Marchant et al, 1997; Siwko et al 2008). Aunque algunos señalan un incremento transitorio del riesgo de cáncer de mama seguido de una disminución global del riesgo (Kroman et al, 1997).

Una investigación sueca (Lambe et al, 1994), acerca del efecto de ciertos riesgos obstétricos sobre la posibilidad de desarrollar un carcinoma de mama, aprecian un incremento durante 15 años, seguido de un descenso posterior. Este incremento del riesgo es más evidente en mujeres que tienen su primer embarazo después de los 35 años. La hipótesis biológica es que durante el embarazo se incrementaría el riesgo de estimular el crecimiento de células neoplásicas que se hallan en estadios tempranos de su transformación maligna. Por el contrario, el efecto protector estaría en relación con la inducción de la diferenciación de células stem mamarias normales, lo cual ocurre al primer embarazo, antes de que se exprese el potencial para un cambio neoplásico. Por otro lado, la lactancia es una práctica que en las últimas décadas ha perdido importancia, a pesar de los intentos de los últimos años en su recuperación a través de iniciativas de los profesionales y distintas organizaciones de naturaleza social; nuestros resultados corroboran esta tendencia (Tabla X).

En el año 1992, el American College of Radiology publicó su clasificación Bi-Rads, aceptada paulatinamente por distintas instituciones americanas como el Nacional Cancer Institute, la FDA o la American Medical Association, con diferentes actualizaciones de su propuesta (American College of Radiology, 2003). La semiología radiológica actual emplea, cinco categorías Bi-Rads en función de los hallazgos. Este sistema se ha ido extendiendo a la ecografía como técnica complementaria. En la mayoría de las mujeres jóvenes se diagnostica con una masa palpable, en oposición a mujeres mayores, que son las comúnmente diagnosticadas por una anomalía mamográfica. En un estudio de Coates et al (2001) en mujeres de 35-44 años, los hallazgos se correspondían en el 71% por autopalpación, un 20% por mamografía, un 9% en examen clínico de rutina. En mujeres jóvenes, el cáncer de mama se diagnostica más tarde. Esto puede reflejar una combinación de factores que incluye ausencia de política de cribado mediante mamografía, un descenso en el

uso de ésta técnica así como una menor efectividad radiológica y una biología tumoral más agresiva (Brand et al, 1993).

En el programa de cribado de Avilés, los resultados promedio de la clasificación Bi-Rads constituyen para los estadios I y II (mamografía normal y benigna respectivamente), el 96,42% de las exploraciones (Tabla XII), consistentes con los publicados en Cantabria para el bienio 2005/2006, que supusieron el 92,61% de las exploraciones efectuadas (Gobierno de Cantabria, 2007). Para el conjunto de mamografías iniciales con resultado anómalo, el valor predictivo positivo se establece entre el 5-10% de los estudios, valor ligeramente superior a las estadísticas publicadas en Valencia para el año 2006, establecida en 4,8% (Generalitat Valenciana, 2007) y ligeramente inferior a los hallazgos de nuestro estudio que son del 5,24% para los estadios III a V de las exploraciones realizadas con mamografía localizadas. Las publicaciones asignan un valor predictivo positivo creciente en función del nivel alcanzado en la clasificación Bi-Rads. Así, mientras los niveles I y II, el valor predictivo es idéntico al de la población general, en el estadio III (probablemente benigno) se estima que éste ha de ser inferior al 2%, en tanto que para el nivel IV (probablemente maligno) su valor oscila entre el 20-45%, siendo igual o superior al 70% en el nivel V (maligno). Nuestros hallazgos, para estos tres últimos han sido sucesivamente, 1,26%, 62,35% y 91% respectivamente.

Los parámetros propuestos por la Comisión Europea (De Wolf et al 1996) y la Unión Europea (Perry et al, 2006) establecen como aceptable una tasa de detección de cáncer de mama en torno a 3 veces la incidencia habitual de la enfermedad antes de la instauración de un cribado de cáncer de mama adecuadamente organizado y deseable superior a la comentada cifra de referencia.

En la cornisa cantábrica, los hallazgos son muy semejantes. Así, en Cantabria, la tasa de detección en la cuarta vuelta del cribado de cáncer de mama (2003/2004) subió de un valor precedente en torno a 2,39 ‰ mujeres examinadas a 4,67‰ (2005/2006) Este incremento podría ser debido, entre otras causas, a la introducción del cribado mediante mamografía digital, así como a un mayor rendimiento de los indicadores de calidad (Gobierno de Cantabria, 2007). En Galicia,

para el período de tiempo 1992-2006, la incidencia subió de 3,25‰ a 4,14‰ en la primera ronda y 2,75‰ en rondas sucesivas (Xunta de Galicia, 2007, 2009).

En Asturias, la incidencia y prevalencia del cáncer de mama aumentan con la edad de acuerdo al riesgo esperado de desarrollo de cáncer de mama en consonancia con las estadísticas nacionales e internacionales. En nuestra región, la tasa de detección de cáncer de mama subió de 2,41‰ mujeres en el año 2003 a 3,07 ‰ en el año 2005 (Cofiño y cols, 2007), con un incremento en la tasa de incidencia de 1,5 según los protocolos de calidad de la Unión Europea, citados reiteradamente con anterioridad. Sobre los datos presentados en la XIII Reunión Anual de Programas de Cribado (Palma de Mallorca, 2009), la tasa promedio para España era de 3,4 ‰ mujeres, siendo los datos de Asturias, de 2,8‰ para el año 2007. Los resultados del programa de cribado en Avilés, muestran una incidencia para el periodo 200-2007 (Tabla XV) de 2,6‰ en la ronda prevalente y en rondas sucesivas o incidencia la cifra es de 1,7‰.

En el área mediterránea, los datos presentados para la comunidad valenciana en el año 2006, obtienen en la primera ronda 4,4‰ y en las sucesivas 3,1‰ (Generalitat Valenciana, 2007). Por tanto, podemos decir que los hallazgos del programa avilesino se encuentran en parámetros de nuestro entorno, si bien las tasas pueden ser algo más inestables debido a una casuística absoluta de población susceptible de participar notablemente inferior a la que se obtiene con grandes números autonómicos o en un contexto nacional.

No obstante, una línea de investigación que refuerce la calidad de nuestro programa requiere del estudio de los cánceres de intervalo.

2.- DEL ANÁLISIS EXPLORATORIO

En la evaluación del rendimiento de las técnicas de las redes neuronales, se ha recurrido a numerosas pruebas de naturaleza exploratoria destinadas a reducir el número de variables con cierto peso. Esta estrategia tiene por finalidad tratar de

acomodar el conjunto de variables que serán posteriormente entrenadas y finalmente proponer el modelo neuronal más efectivo y eficiente. Entre las numerosas técnicas se ha empleado la correlación canónica con el propósito de reducir la dimensión de los datos y tratar de aumentar la exactitud y precisión con las RNA (Razavi et al, 2005). En ocasiones, se une la RNA junto con un análisis discriminante para diferenciar grupos de clasificaciones de falsos positivos logrando disminuirlos sustancialmente (Ge et al, 2006). Otros investigadores han optado por recurrir al análisis de componentes principales y después al empleo de las RNA con el objeto de optimizar la proporción de clasificación correcta ó índice de validez de una prueba diagnóstica, así como la sensibilidad y especificidad correspondiente, con valores próximos a la unidad (Campos et al, 2007). Aunque algunos autores consideran a éste último como una etapa del análisis factorial esta afirmación es rechazada por otras líneas de pensamiento.

En nuestro caso, se trata de un conjunto de datos en los que sólo unos pocos casos aparecen alejados del grupo principal. La obtención de este resultado pone de manifiesto la dificultad de la realización de una clusterización eficiente de la información contenida en la base de datos por medio de técnicas clásicas.

La necesidad de 14 componentes (Tabla XVI) supone que la reducción dimensional que se puede efectuar sobre las variables a partir de esta técnica es mínima por lo que se decidió no descartar ninguna como input de los modelos inteligentes de redes neuronales a desarrollar en este proyecto. Desde un punto de vista estadístico aunque las variables originales están incorrelacionadas de partida, dada la variabilidad que aporta cada variable, el análisis de componentes principales no es una estrategia eficiente en nuestro caso.

3.- DE LAS REDES NEURONALES Y CÁNCER DE MAMA

En la evaluación de las RNA los investigadores han centrado sus esfuerzos, principalmente, en la aplicabilidad con finalidad diagnóstica y presuntiva a la evolución de un proceso más que en las políticas de cribado. Mientras que en

aquellas la finalidad es extremar las posibilidades diagnósticas, en las segundas, el interés es discriminar prioritariamente las poblaciones sanas clasificándolas como tales.

El cribado de cáncer de mama reúne los criterios formulados por la OMS para considerar ésta intervención, como una actividad preventiva enmarcada en los criterios de prevención secundaria. Cumple, por tanto, las condiciones necesarias para obtener el rendimiento de un programa de cribado al ser un problema de salud importante, ser conocida la historia natural de la enfermedad, la existencia de una prueba diagnóstica adecuada, la disponibilidad de herramientas diagnósticas para su confirmación y un tratamiento adecuado (Wilson and Jungener, 1968). Asimismo aquel es considerado una prioridad en términos de coste-eficacia y carga de enfermedad prevenible, entendiendo ésta última como la proporción de enfermedad evitable si la política de cribado se aplicase al 100% de la población en las condiciones establecidas (Coffield et al, 2001).

También, las expectativas de hallar una clasificación y un estadiaje más preciso ha sido exploradas ampliamente (Burke, 1994; Kates et al, 2003). Asimismo, las RNA muestran la posibilidad de discriminar entre imágenes de masa y no masa (Kalman et al, 1997), dilucidar los distintos subtipos clínicos o el seguimiento de masas benignas antes de decidir la realización de una biopsia (Markey et al, 2003). Identificar las probabilidades de una recidiva de una neoplasia de mama (Harbeck et al, 2000) constituye también otra área de aplicación, por citar algunos ejemplos.

No obstante, todo lo anterior recoge diversas utilidades orientadas en exclusiva a la práctica clínica que la exploración de las potencialidades en el área preventiva. Sin embargo, las redes neuronales artificiales son una potente herramienta en el análisis de bases de datos amplias donde hay complicadas relaciones no lineales entre el input y la información a predecir (Jerez- Aragonés et al, 2003). La ventaja principal de ésta técnica radica en su capacidad para incorporar interacciones entre las variables sin necesidad de incluirlas a priori. Tal es así que su aplicación no puede ser reducida a un tipo determinado de distribución de los datos (Trujillano y cols, 2004). Por ello, las políticas de prevención como el cribado de cáncer de mama constituyen un área de interés.

3.1.- De la Modelización

A pesar del gran número de variables contempladas en el programa de screening, existen otros factores no muestreados que influyen en la aparición de la enfermedad, por lo que es posible encontrar, para cada paciente enferma, un elevado número de pacientes sanos con características muy similares. Es decir, con valores muy parecidos dentro de las variables disponibles en el estudio que las describen. Esto no sería un problema si se conociesen y se muestreasen en todas las variables que influyen en la aparición del cáncer de mama, pues en ese caso, los pacientes enfermos serían unívocamente identificados y no sería preciso el empleo de algoritmos avanzados. Por tanto, si lo que se pretende modelar es la probabilidad de que aparezca cáncer en función de las 20 variables analizadas en nuestro estudio, y para ello se toman como datos de entrenamiento el total de las pacientes estudiadas, cualquier técnica avanzada encontrará que el modelo con mayor probabilidad de acierto posible es aquel que identifica a todas las pacientes como sanas o lo que es lo mismo con una probabilidad de padecer la enfermedad muy pequeña. Esto es especialmente relevante cuando la prevalencia y la incidencia de la enfermedad en la población es baja (2,62‰ y 1,70‰, respectivamente).

Obviamente, esas 100 pacientes mal identificadas son las que realmente presentan un mayor interés y por tanto un modelo como el mencionado anteriormente que sólo identificara pacientes sanas sería completamente inútil. En este tipo de situaciones es preciso evitar la influencia negativa que tiene la gran desproporción de pacientes sanas sobre la pequeña muestra de enfermas por lo que es necesario realizar una reducción dimensional de la parte de la muestra constituida por las pacientes sanas. Lo que se pretende obtener, con dicha reducción dimensional, es una agrupación selectiva de aquellas pacientes sanas de características muy similares dentro de un conjunto identificado por una única mujer que represente a todas las demás. Tras la reducción dimensional de la muestra tendremos un nuevo conjunto de mujeres sanas más pequeño que el original pero representativo del mismo.

3.1.1.-Entrenamiento de la red

Existen múltiples técnicas que permiten la agrupación (clusterización) de la muestra, de entre todas ellas destacan las basadas en redes SOM (redes neuronales auto-organizadas). Los mapas autoorganizados o mapas SOM (Self-Organizing Map), también llamadas redes de Kohonen, son un tipo de red neuronal no supervisada, competitiva, normalmente sobre un espacio de dimensión dos, cuyo fin es descubrir la estructura subyacente de los datos introducidos en ella. A lo largo del entrenamiento de la red, los datos son evaluados en cada neurona y se comparan con el vector de peso característico de cada una de ellas. La neurona que presenta menor diferencia entre su vector de peso y el vector de datos es la neurona ganadora. El paso siguiente, para el algoritmo de entrenamiento, será modificar los vectores de pesos de las neuronas hasta conseguir el mejor ajuste posible para el conjunto de datos de entrenamiento.

Su empleo en el campo de la biomedicina se extiende desde la clusterización y expresión genética (Castro et al, 2001; Gruzdz et al, 2005), la caracterización de tumores mediante mamografía (Oprea et al, 2008) hasta la discriminación mediante ecografía de lesiones benignas y malignas (Chen et al, 2000). Los estudios predictivos no son ajenos a esta línea de trabajo (Sivaraksa and Lowe, 2008).

Las redes SOM también han identificado ciertos clusters, como nosotros, en amplia bases de datos de mamografías (Markey et al, 2003). De esta forma tendremos los datos de entrada agrupados en una serie de conjuntos igual a la dimensión de la red (o lo que es lo mismo al número de neuronas empleado en el entrenamiento) y cada grupo vendrá unívocamente identificado por el vector de peso de la neurona.

El principal problema que se debe abordar a la hora de emplear esta técnica es definir cuál es el número adecuado de individuos capaces de representar a la población general. El modelo que ha de entrenarse debe de ser equilibrado y capaz de distinguir al conjunto de pacientes enfermos. En la figura 16 se muestra una representación esquemática. Dicha figura muestra, cómo el conjunto total de mujeres

sanas, se agrupa en subconjuntos de pacientes con un perfil similar. Cada uno de estos subconjuntos se representa por una mujer prototipo denominada <<vector director>>.

Se han definido varias redes SOM con dimensiones crecientes que han sido entrenadas con el conjunto de datos de partida cuyo diagnóstico era el de mujer sana (47.345 participantes). La Tabla XVII muestra las dimensiones de las redes empleadas, así como el número de neuronas característico de cada dimensión y por tanto la cantidad de grupos generados en cada una de ellas. El límite establecido pretende reducir la dispersión de las mujeres que habría lugar al incrementar la dimensión. Así, por ejemplo, en la dimensión 22 x 22, cada celda de la matriz así elaborada incluiría 97,82 mujeres por celda ($47345 / 484 = 97,82$) disminuyendo la efectividad de la red SOM en comparación a otros que una dimensión más reducida (p. ej. 12 x 12: $47345 / 144 = 328,78$ mujeres/celda).

Dadas las limitaciones apreciadas en el análisis exploratorio efectuado mediante componentes principales, hemos adoptado la estrategia de investigación que emplea primero un modelo MARS en el modelaje de clasificación y obtener variables significativas en el diseño de RNA (Shieu-Ming et al, 2004). El MARS presenta la capacidad de modelar relaciones complejas entre variables sin asumir fuertes asunciones del modelo. Ellas mismas fueron capaces de mejorar la precisión en una investigación de 1028 cánceres de mama hasta un 86% desde un punto de partida del 79% (Kinoshita et al, 2007).

Posteriormente se ha empleado el algoritmo MARS (multivariate adaptive regression splines). Dicho algoritmo de aprendizaje no supervisado se caracteriza por su alta eficiencia y bajo coste de computación. La finalidad del empleo de dicho algoritmo fue la implementación de un modelo diferente por cada red SOM entrenada, o lo que es lo mismo, por cada conjunto de vectores de peso que fuera capaz de distinguir entre pacientes sanas y enfermas. A partir del conjunto inicial de mujeres sanas por medio de los mapas SOM se determinan diferentes subconjuntos representativos de mujeres. Dichos grupos, junto con las mujeres enfermas, sirvieron para la realización de los modelos MARS. Conviene recordar que los vectores de peso son una representación de dimensión más reducida del conjunto inicial de

pacientes sin la patología, por lo tanto, el conjunto de datos final con los que se implementó cada modelo MARS será el resultado de sumar las 100 pacientes con la patología al número correspondiente de mujeres sanas provenientes de la clasificación obtenida por medio de la red SOM.

El hecho de no emplear directamente una red neuronal para entrenar cada modelo y usar en su lugar el algoritmo MARS viene determinado por el consumo de recursos y el tiempo de computación de las mismas, dado que, si bien obtendrían resultados mejores a los entregados por el modelo MARS, también se emplearía mucho más tiempo en su entrenamiento. Dado que el propósito de estos modelos es validar el número de vectores de peso que mejor representa al conjunto inicial de pacientes sanas, la eficiencia en el modelado no se considera un parámetro crítico. Por este motivo se emplearán las redes neuronales únicamente con los números de vectores propios que mejores resultados hayan dado en los modelos MARS.

Finalmente se ha validado cada modelo MARS entrenado, con el conjunto de datos inicial (47.345 pacientes), evaluando los índices diagnósticos más relevantes. Se persigue así identificar el número de vectores de peso que ha permitido un modelado más eficiente para posteriormente entrenar una red neuronal con dichos conjuntos de datos de dimensión reducida.

Dado que los modelos MARS persiguen identificar cuál es la mejor reducción dimensional de la muestra original de pacientes sanas, el principal indicador de bondad será la especificidad obtenida, es decir, el porcentaje de mujeres de la muestra original que son correctamente identificados como sanas.

Entre los modelos más interesantes (Tabla XVIII) hemos elegido los modelos 5, 6 y 7 como candidatos a ser entrenados en una red neuro-SVM. En las pruebas de cribado interesa optar por el modelo que muestre una buena especificidad sin sacrificar la sensibilidad, pues aunque una prueba de cribado no tiene finalidad diagnóstica, su eficiencia no puede extraerse al precio de una baja sensibilidad. Esto tiene aún más interés dado que la población que se investiga es masivamente sana. Por ello hemos manejado los modelos citados en un escenario que conjugue una especificidad y sensibilidad superiores al mencionado 60%. Un

planteamiento reduccionista nos llevaría a elegir, a priori, el modelo 7 de MARS, por su mayor especificidad. No obstante, la Tabla XIX nos permite apreciar que las diferencias no son importantes, incluso para los modelos 6 y 7, los intervalos de confianza de la especificidad nos permiten apreciar que no existen diferencias significativas entre ellos. La sensibilidad ofrece un planteamiento semejante. Ello pone en evidencia la necesidad de profundizar en el análisis de los datos.

Las curvas ROC (Receiver Operating Characteristics), de uso corriente en la investigación biomédica y también en la práctica clínica (Zou, 2002), tiene su origen en la TDS (Teoría de Detección de Señales) desarrollada con el objetivo de medir la capacidad de captar las señales de radar y la interpretación de los operadores tratando de discriminar su valor y el riesgo potencial de las decisiones adoptadas. Su finalidad es, pues, establecer distinciones, dicho de otra manera, se emplean para tomar decisiones. En la práctica clínica resumen la capacidad predictiva para la detección de casos verdaderos, en nuestro problema de investigación mujeres enfermas de cáncer de mama. La comparación de los modelos 5, 6 y 7, se ha llevado a cabo por un método que no establece supuestos sobre la forma de distribución. La acción combinada recogida en la tabla XX ofrece un ji cuadrado no significativo ($p=0,774$) en la prueba de homogeneidad de curvas ROC (Figura 19). El ABC no responde a las expectativas para un test de esa naturaleza (Fawcett, 2006). La representación gráfica permite apreciar la proporción de falsos positivos y negativos que se sitúan por encima de la curva correspondiente (Bland et al, 1995).

Un indicador que nos interesa especialmente es el valor predictivo negativo, o la capacidad de predecir un resultado negativo entre pacientes sanos. Dicho de otra manera podríamos afirmar que prácticamente el 100% de los resultados negativos (99,89%) realmente lo son para las pacientes sanas. Este hallazgo es muy importante pues configura una de las premisas sobre las que ha de sustentarse un programa de cribado. Con carácter general los programas de cribado se efectúan en escenarios donde la enfermedad presenta baja prevalencia, si se compara con los diagnósticos clínicos efectuados en poblaciones enfermas que en sí mismo pueden considerarse como poblaciones seleccionadas. Por tanto, estas pruebas han de ofrecer alta sensibilidad y especificidad (Knottnerus, 2002).

Como era de esperar, a medida que aumenta la especificidad del modelo su sensibilidad se ve reducida, lo que es lo mismo que decir que a medida que el conjunto de pacientes sanas aumenta y por tanto la proporción de enfermas se reduce relativamente, los modelos tienden a identificar a más pacientes enfermas como sanas. Lo inverso también es cierto, y también era esperable, dadas las particularidades ya comentadas de los datos de partida que han sido empleados en la validación.

Resulta necesario en este punto definir el conjunto de variables de entrada con las que se entrenará la red neuronal, dado que a mayor número de las mismas necesidades de computación y de tamaño muestral que deberemos de tener, aumentan. Por otra parte, no todas las variables aportan la misma cantidad de información al conjunto, siendo en muchos casos la aportación que realizan prácticamente nula y por tanto su eliminación del modelo es recomendable.

Dado que el método de reducción dimensional aplicado por medio de componentes principales no obtuvo valores satisfactorios, con el fin de hacer la selección de las variables se ha recurrido a una de las ventajas de los modelos MARS. Su algoritmo de entrenamiento permite identificar y ordenar por importancia las variables relevantes que han aportado información para la construcción del mismo. El motivo de que esta técnica sí haya permitido la reducción dimensional que el algoritmo de componentes principales no consiguió, es que en la aplicación del MARS como reductor dimensional el modelo tiene en cuenta la variable de salida. Es decir, no se trata de una reducción dimensional absoluta en la que una variable es eliminada pues no aporta más información al conjunto de datos que la ya contenida en otra variable, sino que se trata de una reducción dimensional basada en que la variable que se propone eliminar no aporta información acerca de la variable de salida de nuestro modelo (mujer sana frente a mujer enferma).

Por tanto, la topología propuesta para los modelos neuronales finalmente entrenados tomará como variables de entrada las diez variables consideradas como relevantes en la Tabla XXI. Su distribución neuronal es de 10 neuronas en la capa de entrada, 21 neuronas en la capa intermedia y una neurona en la capa de salida tal, como se muestra en la Figura 19. El número óptimo de neuronas se define a partir

del axioma de Kolmogorov que establece la dimensión del guarismo en $2k+1$ (dos veces el número de neuronas que configuran el input más una unidad).

Diversos investigadores han desarrollado modelos híbridos para el cáncer de mama que integre MARS y RNA (Shieu-Ming et al, 2004). Nosotros hemos seguido el mismo proceso de evaluación en el programa de cribado de cáncer de mama de Avilés.

En éste punto, finalmente nos restaba por definir la tipología empleada para el entrenamiento de la red. El procedimiento de análisis y su tolerancia puede observarse en la Tabla XXIII donde se muestran los porcentajes de acierto para tolerancias del 1%, 5% y 10% según tipología para la topología definida y para los distintos patrones de entrenamiento P1, P2 y P3. Nuevamente resultan como vencedoras las tipologías basadas en funciones kernel o Neuro-SVM.

3.1.2.-Validación del modelo neuronal

La tendencia a comparar los resultados de RNA con los obtenidos mediante otras metodologías más tradicionales se justifican en sí mismo desde el punto de vista del progreso del conocimiento científico, a la búsqueda permanente, en este caso, de herramientas más efectivas y eficientes. En torno a este planteamiento general, cada vez son utilizadas con más frecuencia potentes herramientas de análisis estadístico que pretenden poner en evidencia información relevante de los factores o intervenciones terapéuticas bien definidas; hasta llegar al extremo de comparar procedimientos como el árbol de decisión, las redes neuronales artificiales o la habitual regresión logística (Delen et al, 2005; Jerez-Aragonés et al, 2003).

De los resultados de las Tablas XX y XXIV podemos apreciar los rendimientos de los tres modelos anteriores. El índice de validez, proporción de test correctos (positivos y negativos) es más alto para el modelo 5. Esta circunstancia es el resultado de una mayor especificidad y el peso que la misma asigna al citado índice. Esto es compatible con el perfil de la enfermedad a estudio en una población constituida en su mayoría por mujeres sanas. No obstante su precio es una muy baja sensibilidad. Por otro lado, un índice más integrador, el índice de Youden, obtiene

mejores expectativas para el modelo 7 (0,69 vs 0,31) (Tabla XIX) más próximo al valor máximo constituido por la unidad. Los modelos 6 y 7 son, en conjunto más semejantes, con balance favorable para el segundo. Ambos obtienen resultados óptimos para la sensibilidad en un recorrido inverso a la distribución porcentual de la especificidad. El VPN es excelente en cualquiera de los estudiados.

En un entrenamiento y aprendizaje con RNA en 1.775 cánceres de mama y validación con 760 enfermas, su sensibilidad era 87,5%, la especificidad del 77,3% para la mortalidad y parecidos estadísticos cuando se estudiaba el periodo libre de enfermedad (Bourdés et al, 2007). Estos resultados, inferiores a nuestros hallazgos, eran superiores a los obtenidos por regresión logística. En una investigación sobre 130 mamografías digitalizadas, el análisis con neuro-SVM alcanzaba un 83,9% (Mavroforakis et al. 2006) en la línea de nuestros hallazgos.

En cuanto al rendimiento ABC (area bajo la curva), existe una mejora con un interés notable por el valor adquirido. Las discrepancias en la homogeneidad de áreas bajo la curva ($p= 0,000$) con un valor más alto para el modelo 7, que además es extremadamente preciso (84,43%). Su valor tiene una interpretación directa: una mujer enferma participante en el cribado, y seleccionada aleatoriamente entre las enfermas, tiene un valor positivo en la prueba frente al obtenido por una mujer no enferma obtenida por el mismo sistema, entre las participantes sanas, de tener idéntico resultado en el 84,43% de las veces. Este cálculo efectuado por el método de DeLong, (DeLong et al ,1988), es un método no paramétrico que no asume ningún supuesto, como ya se ha dicho, en la forma de distribución de la serie de mujeres participantes. El mínimo error estándar ayuda en la precisión de la medida. Aunque los resultados de Lo et al (1997) son superiores con una ROC del 93%.

El análisis de las curvas ROC y el ABC correspondiente proporciona una eficacia de diagnóstico puro, sea cual sea el criterio o punto de corte establecido sobre el que se basa la decisión. Por tanto, al estimar las probabilidades asignadas a diferentes resultados permite aislar y/o minimizar las causas de error en los sistemas diagnósticos.

La aplicación de las RNA en los estudios de supervivencia mejora los rendimientos de la regresión semiparamétrica de Cox, con un valor de la curva ROC del 84% (Franco et al, 2005), aunque disminuye su eficiencia a los 60 meses de seguimiento hasta estabilizarse en torno al 75% (Jerez et al, 2005). La aplicación del RNA con Bi-Rads como alternativa a la ejecución de la biopsia ofrece resultados del 88% (Elter et al, 2007).

En el modelo construido por Jerez-Aragonés et al (2003) se emplearon 14 variables relacionadas con la biología tumoral y distintas personales que son idénticas a las nuestras (edad, edad menopausia, edad menarquia y edad de primer embarazo) (Tabla XXI). Aunque ellos emplearon en primer lugar un árbol de decisión para identificar variables, en tanto que nosotros acometimos este proceso con un modelo MARS. La edad parece ser una variable relevante tal como afirman Lo et al (1999) que consideran que podría sustituir a toda la historia clínica. De todos modos, cabe insistir en la potencia de las RNA que aún en presencia de datos ausentes, los modelos pueden ser entrenados y parece que se ajustan aceptablemente, al menos en distintas lesiones benignas vs malignas (Kates et al, 2003).

Las RNA, por tanto, son útiles en la evaluación dinámica de la enfermedad en presencia de riesgos competitivos (Biganzoli et al, 2006), aunque el avance en ésta técnica está permitiendo nuevos aprendizajes algorítmicos en la clasificación de masas con la introducción de una neurona adicional en la capa oculta para cada tipo de output con resultados excelentes (Verma, 2008).

3.2.- Del Pronóstico del cáncer de mama y el programa de cribado

El modelo 7 seleccionado recoge las relaciones multivariantes entre las 10 variables que lo conforman, en sí mismo asigna una puntuación o score a cada una de las mujeres participantes en el programa de cribado. Por tanto, se asemeja a un índice de tipo pronóstico agrupando en su naturaleza intrínseca un valor propio para cada participante a partir de distintos factores pronósticos resumidos. En oncología estos factores pronósticos se emplean para ayudar a dilucidar los riesgos individuales de los pacientes, tanto para conocer el resultado de su proceso o la

eventual recurrencia del mismo. Esto requiere del empleo de protocolos cuyo escenario ideal lo constituyen los estudios prospectivos apoyados en un buen análisis estadístico y sin sesgos evidentes (Riley et al, 2009).

Los factores pronósticos que hemos evaluado cumplen las principales propiedades para su aplicación en el sentir de Fielding et al (1992): muestran una fuerte relación con el pronóstico del paciente y su método de determinación presenta una buena reproductibilidad. Entre los diversos rendimientos de estos factores se incluyen la mejora de los índices empleados en la epidemiología clínica. Su uso en la predicción individual tiene importancia en la investigación, en la práctica clínica como se ha citado previamente y, en nuestro caso, en su aplicabilidad a un programa de cribado de cáncer de mama de base poblacional.

A pesar del uso profuso del análisis estadístico, no hay sorprendentemente, un amplio acuerdo en la literatura en la construcción de modelos multivariados a partir de un conjunto de factores candidatos a predictores (Katz, 2003).

Los modelos pronósticos, obviamente, se desarrollan para poder ser aplicados en nuevos grupos de pacientes que proceden de centros diferentes, de lugares geográficamente distintos o reclutados en periodos de tiempo distinto. Por tanto, un modelo pronóstico carece de sentido si no se puede generalizar pues su propósito intrínseco reside en realizar una estimación objetiva de la probabilidad de un resultado que complete la intervención clínica (Moons et al, 2008).

La heterogeneidad del carcinoma de mama ha llevado a investigar, por tanto, la necesidad de mejorar la capacidad pronostica proporcionando la disponibilidad de diversos test comerciales elaborados con propósito predictivo en la estimación evolutiva de las pacientes. Tales hallazgos son la resultante de una conjunción de esfuerzos profesionales de orientación diversa entre los que se incluyen clínicos, patólogos y estadísticos, entre otros (Pusztai, 2008; O'Shanghessy, 2006; Nuyten et al, 2008). Este área de conocimiento ha encontrado acomodo para las técnicas de ingeniería y exploración de resultados (Kong et al, 2009), el uso de máquinas capaces de aprender en el proceso de cribado de cáncer de mama durante el proceso de preparación, validación y optimización (Melville et al,

2009). Aunque algunas de éstas técnicas, como el caso de las redes Neuro SVM, aún son objeto de debate ponderando su utilidad y desventajas (Liang et al, 2009).

Nosotros hemos dedicado un fuerte empeño a las circunstancias que impactan en el proceso de validez interna como se ha expresado en el epígrafe correspondiente a los resultados y la discusión previa. Hemos evaluado las variables previamente al proceso de la validación del modelo generado. Por su naturaleza intrínseca, tales variables no suponen un problema que de origen a un diseño deficiente previo como se expresa en la literatura (Royston et al, 2009).

Como se ha comentado previamente, el proceso de validación se proyectó sobre el conjunto de las mujeres participantes en el programa de cribado de cáncer de mama de Avilés a partir del criterio planteado en el modelo MARS. Nuestro proceso de validación se circunscribe específicamente a la estimación de la validez interna necesaria en el proceso evaluativo del modelo (Altman et al, 2009).

En la Figura 23 puede apreciarse una distribución de probabilidades de detectar un cáncer de mama en el programa de cribado que ordena la disposición de las pacientes según la probabilidad que les asigna el modelo. Dicha figura pone en evidencia la existencia de un patrón en la muestra de las mujeres participantes y abre la posibilidad a una cierta clasificación, al menos de naturaleza funcional, de las mujeres de Avilés. En esta encrucijada, en la validación se hace necesaria la búsqueda de otra muestra de mujeres participantes en el programa de cribado de cáncer de mama de Avilés para acometer lo que la literatura define como una validación temporal en condiciones semejantes. Esto supone, en realidad, una evaluación prospectiva de nuestro modelo independiente de los datos originales y del desarrollo del proceso (Justice et al, 1999). Esta parte del proceso, que se escapa a los límites y objetivos formulados en la investigación que soporta el presente trabajo, será acometida en estudios posteriores, donde se incluirá, también, el proceso de extrapolación del modelo en otro entorno distinto al área sanitaria de Avilés.

Este proceso supone, desde una perspectiva metodológica, la superación necesaria de una limitación como es la aplicación generalizada del modelo. No

obstante, el resultado será más relevante si los profesionales, una vez superadas estas etapas y confirmada su utilidad, adquieren confianza en el mismo, aunque, en buena lógica, ello no ha de suponer que tal herramienta deba de guiar, en demasía, la práctica clínica más que la propia experiencia profesional (Moons et al, 2009). Asimismo han de tenerse en cuenta las circunstancias concurrentes en un programa de cribado de cáncer de mama. Ha de tenerse presente que nuestras estimaciones se han realizado sobre características clínicas, limitando sus hallazgos al campo de los factores pronósticos más que factores predictivos. Esta última debería sostenerse sobre estudios genéticos y factores moleculares (Clark, 2008). Por otro lado, la asignación de cierta probabilidad reducida, en un contexto de baja prevalencia de cáncer de mama en la comunidad, pierde sentido en su aplicación sobre mujeres con historia familiar de cáncer de mama hereditario. En este subgrupo de pacientes, de escaso peso proporcional en la carga total de enfermedad por cáncer de mama, presenta un riesgo relativo muy elevado de desarrollar dicha patología y requiere, evidentemente, una estrategia preventiva específica.

La Figura 24 nos muestra la identificación de grupos de riesgo que hemos definido previamente y permite apreciar una cierta agrupación de las mujeres. Esta clasificación funcional de nuestras mujeres en grupos de riesgo, se enmarca en el análisis de decisión clínica cuya finalidad es la sistematización de forma estructurada de las pacientes y de las intervenciones a que hubiere lugar (Herruzo y cols, 2008). Por tanto, su aplicación sobre la población que conforma el programa de cribado de cáncer de mama de Avilés, debería de permitir el desarrollo de protocolos o guías clínicas, así como la toma de decisiones sobre la organización de la asistencia que proporcionan estos programas (Richardson et al, 1995). De cualquier forma, el corpus del conocimiento en éste ámbito requiere aún un largo camino que engruese la evidencia y permita profundizar en las investigaciones que se tracen idéntico horizonte.

El resultado final sería que, en un contexto de consistencia evaluativa, adquiriese, como se afirma en el párrafo precedente, la formulación de estrategias específicas de cribado y seguimiento de las mujeres participantes en función de sus circunstancias particulares. La calidad, que esta estrategia introduciría en el programa de cribado de cáncer de mama de Avilés, mejoraría la eficiencia del mismo

al tiempo que reduce la ansiedad intrínseca de las mujeres en una intervención preventiva sobre poblaciones sanas.

VII. CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos obtenidos y con las limitaciones propias de un estudio de ésta naturaleza podemos formular las siguientes conclusiones:

1. Las características demográficas y epidemiológicas de las mujeres participantes en el programa de cribado de cáncer de mama del Área Sanitaria de Avilés, son semejantes a las identificadas en el contexto nacional y regional.

2. La aplicación de la metodología de redes neuronales en los programas de cribado de cáncer de mama poblacional permite la identificación de variables relevantes para la clasificación de las mujeres participantes en el programa.

3. Se ha identificado un modelo de Redes Neuronales Artificiales, con funciones de entrenamiento tipo Kernel, capaz de identificar y diferenciar a las mujeres que se someten al cribado de cáncer de mama.

4. Ha sido posible construir un modelo de RNA (modelo 7) eficiente con estimadores acordes a la literatura especializada.

5. La validación efectuada sobre el conjunto de las mujeres participantes en el programa a partir de un modelo con 196 vectores directores (modelo 7) ó 196 mujeres patrón, permite obtener estadísticos con una sensibilidad del 100% y una especificidad en los umbrales del 69%.

6. La identificación de factores de riesgo, que hace eficiente el modelo de Redes Neuronales propuesto, permite la clasificación de mujeres participantes en el programa de cribado en grupos de riesgo creciente de desarrollo de cáncer de mama.

7. La efectividad del modelo 7 parece facilitar el diseño de programas de seguimiento a la carta en función del perfil de riesgo propio de las mujeres participantes.

8. La optimización de las intervenciones, en función de los criterios emanados del empleo de las Redes Neuronales, mejora la eficiencia de los programas de cribado de cáncer de mama en términos económicos y la disponibilidad de los recursos destinados a tal fin.

9. En base a lo relatado debemos admitir la hipótesis inicial planteada de:
“Las redes neuronales artificiales permiten plantear seguimientos clínicos a la carta en función de predictores relevantes mejorando la calidad de la investigación, minimizando las acciones clínicas sobre las enfermas y optimizando la gestión de los recursos”.

VIII. BIBLIOGRAFIA

Abbas HA. An evolutionary artificial neural networks approach for breast cancer diagnosis. *Artif Intell Med* 2002; 3: 265-81.

Abou-Issa HM, Alshafie GA Seibert K et al. Dose-response effects of the COX-2 inhibitor, celecoxib, on the chemoprevention of mammary carcinogenesis. *Anticancer Res* 2001; 21: 3425-32.

Ackermann S, Lux MP, Fasching Pa et al. Acceptance for preventive genetic testing and prophylactic surgery in women with a family history of breast and gynaecological cancers. *Eur J Cáncer Prev* 2006; 15:474-9.

Alexe G, Alexe S, Axelrod DE, Bonates TO, Lozina II, Reiss M, Hammer PL. Breast cancer prognosis by combinatorial analysis of gene expression data. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R41; 1-20.

Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *In J Epidemiol* 2005; 34: 405-12.

Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ et al. Breast cancer among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 151-60.

Altman DG. Prognostic models: A methodological framework and review of models for breast cancer. In: Lyman G, Burstein H, eds. *Breast Cancer: Translational therapeutic strategies*. New York: Healthcare USA, 2007.

Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009; 338: 1432-5.

Altundag K, Ibrahim NK. Aromatase inhibitors in breast cancer: an overview. *Oncologist* 2006 11:553-62.

Álvarez-Riesgo, JA. Trends in breast cancer mortality in Asturias, Spain. *Eur J Cáncer Prev* 2000; 9: 343-50.

American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas. Reston: American College of Radiology, 2003.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2397-406.

Anderson WF, Reiner AS, Matsuno RK, Pfeiffer RM. Shifting breast cancer trends in the United States. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3923-9.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Women's health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.

Anisimov VN. Biological interactions of aging and carcinogenesis. *Cancer Treat Res* 2005; 124:17-50.

Antsaklis PJ. Neural networks for control systems. *Neural Networks, IEEE Transactions*, 1990; 1:242-4.

Anttila A, Sarkeala T, Hakulinen T, Heinävaara S. Impacts of the Finnish service screening programme on breast cancer rates. *BMC Public Health*, 2008; 28; 8:38-42.

Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Pérez de Rada ME, y cols. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1998-2002. Tendencias en los últimos 30 años. *An Sist Sanit Navar*, 2007; 30:245-70.

Argüelles M, Losada A, Alonso de la Torre R, Redondo ML, Quirós JR. Cáncer en Asturias 1991-2000. *Inforsan 03*. Principado de Asturias: Consejería de Salud, 2006.

Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 564-71.

Arsene CTC y Lisboa PJG. Artificial Neural Networks Used in the Survival Analysis of Breast Cancer Patients: A Node-Negative Study. *Outcome Prediction in Cancer* 2007, 191-239.

Arun B, Goss P. The role of COX-2 inhibition in breast cancer treatment and prevention. *Semin Oncol* 2004; 31: 22-9.

Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urtiaga A, Ardanaz E, Ederra Sanz M, Castilla J, Egüés N. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen*, 2007; 14: 14-20.

Ascunce N. Los programas de cribado de cáncer de mama en España. XIII Reunión anual de programas de cribado de cáncer de mama. Palma de Mallorca. 2009.

Asjoe FT, Altintas S, Colpaert C, Marck EV, Vermorken JB, Tjalma WA. The value of the Van Nuys Prognostic Index in ductal carcinoma in situ of the breast: a retrospective analysis. *Breast J* 2007; 13: 359-67.

Baasch M, Nielsen SF, Engolhm G et al. Breast cancer incidence subsequent to surgical reduction of the female breast. *Br J Cancer* 1996; 73: 961-3.

Baker JA, Kornguth PJ, Lo JY, Floyd CE Jr. Artificial neural network: improving the quality of breast biopsy recommendations. *Radiology* 1996; 1: 131-5.

Baker JA, Kornguth PJ, Lo JY, Willifort ME, Floyd CE Jr. Breast cancer: prediction with artificial network based on BI-RADS standardized lexicon. *Radiology* 1995; 3: 817-22.

Balducci L. Aging, cancer and translational research. In: Lyman G, Burstein H, eds. Breast Cancer. Translational therapeutics strategies. New York: Halthcare USA, 2007.

Bandyopadhyay S, Santra S. A genetic approach for efficient outlier detection in projected space. Pattern Recognition, 2008; 41: 1338-49.

Barchielli A, Federico M, De Lisi V, Bucchi L, Ferretti S, Paci E, Ponti A, Buiatti E. In situ breast cancer: incidence trend and organised screening programmes in Italy. Eur J Cancer 2005; 41: 1045-50.

Barnes NL, Warnberg F, Farnie G et als. Cyclooxygenase-2 inhibition: effects on tumour growth, cell cycling and lymphangiogenesis in a xenograft model of breast cancer. Br J Cancer 2007; 96: 575-82.

Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BA, Pharoah PD. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease?. J Clin Oncol 2008; 26: 3310-16.

Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant Trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. Oncologist 2006; 11: 4-12.

Bathen TF, Jensen LR, Sitter B et al. MR-determined metabolic phenotype of breast cancer in prediction of lymphatic spread, grade, and hormone status. Breast Cancer Res Treat 2007; 2: 181-9.

Batista LI, Lu KH, Beahm EK et al. Coordinated prophylactic surgical management for women with hereditary breast-ovarian cancer syndrome. MMC Cancer 2008; 18: 101-7.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al. ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008; 299: 2151-63.

Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S et al. EURO CARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. Lancet Oncol 2007; 8: 773-83.

Bérubé S, Provencher L, Robert J, Jacob S, Hébert-Croteau N, Lemieux J, Duchesne T, Brisson J Quantitative exploration of possible reasons for the recent improvement in breast cancer survival. Breast Cancer Res Treat 2007; 106: 419-31.

Berry J. Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. Clin Ther 2005; 27: 1671-84.

Beyers T. Primary prevention of breast cancer, screening for early detection of breast cancer and diagnostics evaluation of clinical and mammographic breast abnormalities. In: Hunt K, Robb G, Strom E, Ueno N, eds. Breast Cancer. 2^o ed. New York: Springer, 2008.

Bharat A, Benshoff N, Fleming TP et al. Characterization of the role of CD8(+)T cells in breast cancer immunity following mammaglobin-A DNA vaccination using HLA-class-I tetramers. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 453-63.

Bhattacharya S, Addhikary S. Evaluation of risk factors, diagnosis and treatment in carcinoma breast- a retrospective study. *Kathmandu Univ Med J* 2006; 4: 54-60.

Bick U, Diekmann F. Digital mammography: what do we and what don't we know? *Eur Radiol* 2007; 17: 1931-42.

Billor N, Hadi AS, Velleman PF. BACON: blocked adaptive computationally efficient outlier nominators. *Computational Statistics & Data Analysis* 2000; 34: 279-98.

Bigby J, Holmes MD. Disparities across the breast cancer continuum. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 35-44.

Biganzoli EM, Boracchi P, Ambrogi F, Marubini E. Artificial neural network for the joint modelling of discrete cause-specific hazards. *Artif Intell Med* 2006; 2: 119-30.

Biganzoli EM, Boracchi P, Coradini D, Grazia Daidone M, Marubini E. Prognosis in node-negative primary breast cancer: a neural network analysis of risk profiles using routinely assessed factors. *Ann Oncol* 2003; 10: 1484-93.

Bitzer J, Kenemans P, Mueck AO et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using testosterone in combination with hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008; 59: 209-18.

Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085-7.

Bleicher RJ, Morrow M. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. *Oncology* 2007; 21:1521-8.

Boice L, Persson J, Brinton LA et al. Breast cancer following breast reduction surgery in Sweden. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 755-62.

Bonfill X, Marzo M, Pladevall M, Martí J, Emparanza JI. Strategies for increasing women participation in community breast cancer screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002943.

Bonnani B, Lazzeroni M, Veronesi U. Synthetic retinoid fenretinide in breast cancer chemoprevention. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 423-32.

Borracci RA, Rubio M. Aplicabilidad de redes neuronales artificiales para la predicción de los resultados individuales de la cirugía cardíaca. Estudio preliminar. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71:351-8.

Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol* 2008; 19: 631-40.

Bota JL, Fray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European Countries. *Eur J Cancer* 2003; 39:1718-29.

Bourdés VS, Bonnevey S, Lisboa PJG, et al. Breast cancer predictions by neural networks analysis: a comparison with logistic regression. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007: 5424-27.

Boyd N, Rommens J, Vogt K, Lee V, Hopper J, Yaffe M, Paterson A. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 798-808.

Boyle P and Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-8.

Brand JR, Sapherson DA, Brown TS. Breast imagin women under 35 with symptomatic breast disease. *Br J Radiol* 1993; 66: 394-7.

Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modeled period analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3274-80

Bresser PJ, Seynaeve C, Van Gol AR et al. Satisfaction with prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:1675-82.

Brown ML, Houn F, Sickles EA, Kessler LG. Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up diagnostic procedures. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 1373-7.

Brtko J. Role of retinoids and their cognate nuclear receptors in breast cancer chemoprevention. *Cent Eur J Public Health* 2007; 15: 3-6.

Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology* 2007; 245:401-10.

Burke HB. Artificial neural networks for cancer research: outcome prediction. *Semin Surg Oncol* 1994; 10:73-9

Brown ML, Houn F, Sickles EA, Kessler LG. Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up diagnostic procedures. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 1373-7.

Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE et al. Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2468-75.

Cameron DA, Stein S. Drug Insight: intracellular inhibitors of HER2-clínical development of lapatinib in breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 512-20.

Campos LF, Silva AC, Barros AK. Independent component analysis and neural networks applied for classification of malignant benign and normal tissue in digital mammography. *Methods Inf Med* 2007; 2: 212-5.

Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* 2008; 188:641-4.

Carreira Gómez C, Martínez Cantarero J, Gómez Santos D y cols. Una revisión de la evidencia científica sobre la aplicación clínica de la mamografía digital. *Radiologia* 2007; 49:145-56.

Carrivick L, Rogers S, Clark J, Campbell C, Girolami M, Cooper C. Identification of prognostic signatures in breast cancer microarray data using Bayesian techniques. *J R Soc Interface*, 2006; 3:367-81.

Castrellon AB, Glück S. Chemoprevention of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8:443-52.

Castro E, Kaski S, Nikkil J, Trnen P, Wong G. Analysis and visualization of gene expression data using self-organizing maps. In: *IEEE - EURASIP Workshop on Nonlinear Signal and Image Processing (NSIP-01)*. Baltimore, 2001.

Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol* 2008; 1:406-12.

Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30:117-26.

Clèries R, Ribes J, Esteban L, Martinez JM, Borràs JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol* 2006; 17:1783-91.

Ciatto S, Houssami N. Breast imaging and needle biopsy in women with clinically evident breast cancer: does combined imaging change overall diagnostic sensitivity?. *Breast* 2007; 16: 382-6.

Coates RJ, Uhler RJ, Brogan DJ et al. Patterns and predictors of the breast cancer detection methods in women under 45 years of age (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 431-42.

Coffield AB, Maciosek MV, McGinnis JM, Harris JR, Caldwell MB, Teutsch SM et al. Prioritis among recommended clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2001; 21:1-9

Cofiño R, Menéndez P, Natal C, Rayón C. Guía para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en el Principado de Asturias. Guías de actuación nº 5. Oviedo: Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, 2004.

Cofiño R, García A, Muslera E, Natal C. Programa de detección del cáncer de mama en Asturias. Guía rápida para profesionales. Principado de Asturias: Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, 2007.

Colditz GA. Decline in breast cancer incidence due to removal of promoter: combination estrogen plus progestin. *Breast Cancer Res* 2007; 9:108-13.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389-99.

Conner P, Lundstöm E, von Schoultz B. Breast cancer and hormonal therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51: 592-606.

Coradini D, Daidone MG, Boracchi P et al. Time-dependent relevance of steroid receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2702-9.

Corsetti V, Houssami N, Ferrari A et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer* 2008; 44:539-44

Cummings SR, Tice JA, Bauer S et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:384-98

Curigliano G, Spitaleri G, Dettori M, Locatelli M, Scarano E, Goldhirsch A. Vaccine immunotherapy in breast cancer treatment: promising, but still early. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7:1225-41.

Curigliano G, Rescigno M, Goldhirsch A Immunology and breast cancer: therapeutic cancer vaccines. *Breast* 2007; 16: 20-6.

Cuzick J, Forbes J, Edwards R et al. First results from the International Breast Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817-24.

Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.

Cuzick J, Forbes JF, Sestak I et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer-96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 272-82.

Chang RF, Huang SF, Moon WK, Lee YH, Chen DR. Solid breast masses: neural network analysis of vascular features at three-dimensional power Doppler US for benign or malignant. *Radiology* 2007; 1:56-62.

Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers as superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14:1368-76.

Chen DR, Chang RF, Huang YL. Breast cancer diagnosis using self-organizing map for sonography. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26:405-11.

Chen CM, Chou YH, Han KC et al. Breast lesions on sonograms: computer-aided diagnosis with nearly setting-independent features and artificial neural networks. *Radiology* 2003; 2: 504-14.

Cheng T, Biswas A. Maximum trimmed likelihood estimator for multivariate mixed continuous and categorical data. *Computational Statistics & Data Analysis* 2008; 52: 2042-65.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in health postmenopausal women: the Women's health Initiative randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.

Christensen LH, Engholm G, Cortes R et al. Reduced mortality for women with mammography-detected breast cancer in east Denmark and south Sweden. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2773-80.

Chu KC, Miller BA, Springfield SA. Measures of racial/ethnic health disparities in cancer mortality rates and the influence of socioeconomic status. *J Natl Med Assoc*, 2007; 99:1092-100.

Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R et al. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 2188-94.

De la Cruz-Mesía R, Quintana FA, Marshall G. Model-based clustering for longitudinal data. *Computational Statistics & Data Analysis* 2008; 52: 1441-57.

De Laurentiis M, De Placido S, Bianco AR, Clark GM, Ravdin PM. A prognostic model that makes quantitative estimates of probability of relapse for breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1999; 12: 4133-9.

De Wolf CJM, Perry NM. European guidelines for quality assurance in mammography screening. 2 ed. Luxemburgo: European Commission, 1996.

Deck W. Mammographie de dépistage: une réévaluation. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Quebec. 2005.

Delen D, Walker G, Kadam A. Predicting breast cancer survivability: a comparison of three data mining methods. *Artif Intell Med* 2005; 34:113-27.

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-45.

Del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S et al. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *Am J Roentgenol*, 2007; 189: 860- 6.

DeSantis C, Jemal A, Ward E, Thun MJ. Temporal trends in breast cancer mortality by state and race. *Cancer Causes Control*, 2008; 19:537-45.

Descripción del cribado de cáncer de mama. Proyecto Descric. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Num 2006/01. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

Di Saverio S, Catena F, Santini D et al. Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 109:405-16.

Diergaarde B, Potter JD, Jupe ER et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism, estrogen plus progestin hormone therapy use, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1751-9.

Domchek SM, Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in women at increased cancer risk. *Curr Obstet Gynecol* 2007; 19:27-30.

Du XL, Fox EE, Lai D. Competing causes of death for women with breast cancer and change over time from 1975 to 2003. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:105-16.

Duijm LE, Groenewoud JH, Fracheboud J, de Koning HJ. Additional double reading of screening mammograms by radiologic technologists: impact on screening performance parameters. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99:1162-70.

Duijm LE, Groenewoud JH, Roumen RM, de Koning HJ, Plaisier ML, Fracheboud J. A decade of breast cancer screening in The Netherlands: trends in the preoperative diagnosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106:113-9.

Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105: 844-50.

Dumeaux V, Lund E, Hjartaker A. Use of oral contraceptives, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1302-7.

Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J. Cell Mol Med* 2005: 208-21.

Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography-A breast screen experience. *Breast* 2007; 16: 38-46.

Dussol B, Verdier JM, Le Goff JM, Berthezene P, Berland Y. Artificial neural networks for asseeeing the risk of urinary calcium stone among men. *Urol Res* 2006; 1:17-25.

Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1998; 351: 1451-67.

Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Breast Cancer Res Treat*, 2007; 106:113-9.

Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-717.

Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56:265-71.

Edwards DF, Hollingsworth H, Zazulia AR, Diringer MN. Artificial neural networks improve the prediction of mortality in intracerebral haemorrhage. *Neurology* 1999; 2: 351-7.

Elmore JG, Reisch LM, Barton MB et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1035-43.

Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296: 193-201.

Elter M, Schutz-Wendtland R, Wittenberg T. The prediction of breast cancer biopsy outcomes using two CAD approaches that both emphasize an intelligible decision process. *Med Phys* 2007; 11: 4164-72.

Elwood JM, Cox B, Richardson AK. Breast cancer screening with mammography. *Lancet* 1993; 341:1531-2.

Emens LA. Cancer vaccines: on the threshold of success. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13: 295-308.

Ertas G, Gülcür HO, Osman O et al Breast MR segmentation and lesion detection with cellular neural networks and 3D template matching. *Comput Biol Med* 2008; 1:116-26.

Euref: European network of reference centres for breast cancer screening. <http://www.azn.nl.rmg/lrcb/EUREF/19207.htm>.

European cancer health indicator project (Eurochip). [http:// www.tumori.net/eurochip](http://www.tumori.net/eurochip).

Faulkner K, McCormack S, Bennison K. A retrospective analysis of digital stereotaxis in breast screening. *Br J Radiol* 2007; 955: 563-8.

Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 2006; 27: 861-74

Feig SA, Kopans DB, Sickles EA, et al. Rationale for annual screening mammography for women ages 40–49 years. *Breast Disease* 1998; 10:13–21.

Fernández E, González JR, Borràs JM, Moreno V, Sánchez V, Peris M. Recent decline in cancer mortality in Catalonia (Spain). A joinpoint regression analysis. *Eur J Cancer*, 2001; 37:2222-8.

Fernández E, Borrell C. Cancer mortality by educational level in the city of Barcelona. *Br J Cancer*, 1999; 79:684-9.

Ferrero GA. Sistema de ayuda para la detección del cáncer de mama. *Reportes Técnicos en Ingeniería de Software* 2005; 2: 43-9.

Fielding P, Fenoglio-Preiser C, Freedman L. The future of prognostic factors in outcome prediction for patients with cancer. *Cancer* 1992; 70: 2367-77.

Filzmoser P, Maronna R, Werner M. Outlier identification in high dimensions. *Computational Statistics & Data Analysis* 2008; 52: 1694-711.

Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.

Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652-62.

Floyd CE Jr, LO JY, Yun AJ, Sullivan DC, Kornguth PJ. Prediction of breast cancer malignancy using an artificial neural network. *Cancer* 1994; 11: 2944-8.

Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Genet* 1998; 62: 676-89.

Formelli F, Clerici M, Campa T et al. Five year administration of fenretinide: pharmacokinetics and effects on plasma retinol concentrations. *J Clin Oncol* 1993; 11; 2036-42.

Franco L, Jerez JM and Alba E. Artificial neural networks and prognosis in medicine. Survival analysis in breast cancer patients. *Proceedings of the European Symposium on Artificial Neural Networks*. Bruges, 2005: 91-102.

Friebel TM, Domchek SM, Neuhausen SL et al. Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Breast Cancer* 2007; 7:875-82.

Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008; 42: 636-47.

Friedman, JH. Multivariate Adaptive Regression Splines (with discussion). *Annals of Statistics*; 1991; 19: 1-8.

Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA et als. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 19:319-24.

Gan G y Wu J. A convergence theorem for the fuzzy subspace clustering (FSC) algorithm. *Pattern Recognition* 2008; 41: 1939-47.

Garwood ER, Kumar AS, Shim V. Menopausal hormone therapy and breast cancer phenotype: does dose matter?. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2526-32.

Ge J, Sahiner B, Hadjiiski LM et al. Computer aided detection of clusters of microcalcifications on full field digital mammograms. *Med Phys* 2006; 8:2975-88.

Generalitat Valenciana. Programa de prevención del cáncer de mama. Informe anual 2006. Informe nº 100. Valencia: Consejería de Sanidad, 2007.

Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD003370.

Gilleard O, Goodman A, Cooper M, Davies M, Dunn J. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol*, 2008; 6: 61-7.

Gobierno de Cantabria. Programa de detección precoz de Cáncer de Mama. Evaluación 5ª vuelta (2005-2006). Cantabria: Consejería de Sanidad, 2007.

Gómez Ruiz JA, Jerez Aragonés JM, Muñoz Pérez J, Alba Conejo E. Un modelo para la predicción de recidiva de pacientes operados de cáncer de mama (CMO) basado en redes neuronales. *Rev Iber Intel Artif* 2000; 11:39-45.

Gondos A, Bray F, Brewster DH et al. The EUNICE Survival Working Group. Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: A model-based period analysis from 12 cancer registries. *Eur J Cancer* 2008; 44:1463-75.

González J, Conde J. Cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.

Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-34.

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD001877.

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography (Review). The Cochrane Collaboration. John Wiley and Sons, Ltd, 2009. <http://www.thecochranelibrary.com>.

Grady D, Cauley JA, Geiger MJ et als. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 854-61

Grey SR, Dlay SS, Leone BE, Cajone F, Sherbet GV. Prediction of nodal spread of breast cancer by using artificial neural network-based analyses of S100A4, nm23 and steroid receptor expression. *Clin Exp Metastasis* 2003; 6:507-14.

Grobmyer SR, Mortellaro VE, Marshall J, Higgs GM, Hochwald SN, Mendenhall NP, Copeland EM 3rd, Cance WG. Is there a role for routine use of MRI in selection of patients for breast-conserving cancer therapy?. *J Am Coll Surg*, 2008; 206:1045-50.

Gruzd A, Ihnatowicz A, Slezak D. Interactive som-based gene grouping: An approach to gene expression data analysis. In Hacid MS, Murray NV, Ras Z.W, Tsumoto S, eds. *Proc. of ISMIS 2005, LNAI*. New York: Springer Verlag, 2005.

GSMI. Grupo de Salud Materno-Infantil. La salud materno-infantil en Asturias. Principado de Asturias: Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, 2002.

Güngör Z y Ünler A. K-Harmonic means data clustering with tabu-search method. *Applied Mathematical Modelling* 2008; 6:1115-25.

Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L et al Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007; 16:367-74.

Haartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a familiar history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 14:71-84.

Harbeck N, Kates R, Ulm K, Graeff H, Schmitt M. Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 1:116-22.

Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H, Seibert K.. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; 60:2101-3.

Hashimoto BE, Morgan GN, Kramer DJ, Lee M Systematic approach to difficult problems in breast sonography. *Ultrasound Q* 2008; 24: 31-8

Hausauer AK, Keegan TH, Chang ET, Clarke CA. Recent breast cancer trends among Asian/Pacific Islander, Hispanic, and African-American women in the US: changes by tumor subtype. *Breast Cancer Res*, 2007; 9: R90; 1-12.

Haykin S. *Neural Networks. A Comprehensive Foundation*. London: Prentice Hall, 1994.

Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH III, et al. Benefit of screening mammography in women age 40–49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997; 22: 87–92.

Herruzo R, Gorgojo L, Rodríguez F. Estudio del pronóstico y de las decisiones clínicas. En: Sierra-López A, Sáenz-González M^a, Fernández-Crehuet J et al, eds. *Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública*. 11 ed. Barcelona: Masson, 2008.

Hershman D, McBride R, Jacobson JS et al Racial disparities in treatment and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6639-46.

Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19:1187-94.

Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19:1009-18.

Hietala M, Olsson H, Jernström H. Prolactin levels, breast-feeding and milk production in a cohort of young healthy women from high-risk breast cancer families: implications for breast cancer risk. *Fam Cancer* 2008; 7: 221-8.

Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation: *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-134.

Hirte L, Nolte E, Bain C, McKee M. Breast cancer mortality in Russia and Ukraine 1963-2002: an age-period-cohort analysis. *Int J Epidemiol*, 2007; 36: 900-6.

Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 379-86.

Holli K, Isola J. Effect of age on survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1997; 33: 425-8.

Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA, BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *Am J Roentgenol* 2005; 184:1260-5.

Hoogerbrugge N, Bult P, de Widt-Leveret et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breast from women at hereditary risk factor breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:41-5

Hopwood P, Lee A, Shenton A et al. Clinical follow-up after bilateral risk reducing (prophylactic) mastectomy: mental health and body image outcomes. *Psychooncology* 2000; 9: 462-72.

Howe LR. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signalling and breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9: 210-14.

Huang SF, Chang RF, Moon WK, Lee YH, Chen DR, Suri JS. Analysis of tumor vascularity using three-dimensional power Doppler ultrasound images. *IEEE Trans Med Imaging* 2008; 3: 320-30.

Huang Y, Li X, Jiang J, Trank SJ. Prolactin modulates phosphorylation, signalling and trafficking of epidermal growth factor receptor in human T47D breast cancer cells. *Oncogene* 2006; 25:7565-76.

Hughes S, Barbachano Y, Ashley S et al. Time trends in the outcome of elderly patients with breast cancer. *Breast J* 2008; 14:158-63.

Huo D, Adebamowo CA, Ogundiran TO et al. Parity and breast-feeding are protective against breast cancer in Nigerian women. *Br J Cancer* 2008; 98: 992-6.

Hwang K. *Advanced Computer Architecture: Parallelism, scalability and programmability*. London: McGraw Hill, 1993.

Izquierdo A, González JR, Moreno V et al. Tendencia temporal de la incidencia del cáncer de mama en Cataluña. *Med Clin* 2006; 126:286-9.

Iwasaki M, Mameri CP, Hamada GS, Tsugane S. Secular trends in cancer mortality among Japanese immigrants in the state of São Paulo, Brazil, 1979-2001. *Eur J Cancer Prev*, 2008; 17:1-8.

Jahanzeb M. Reducing the risk for breast cancer recurrence after completion of tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Clin Ther* 2007; 29:1535-47.

Jarman IH, Etchells TA, Martin JD, Lisboa PJG. AN integrated framewok for risk profiling of breast cancer patients following surgery. *Artif Intell Med* 2008; 42:165-88.

Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol*, 2007; 25:1683-90.

Jatoi I, Becher H, Leake CR. Widening disparity in survival between white and African-American patients with breast carcinoma treated in the U. S. Department of Defense Healthcare system. *Cancer* 2003; 98: 894-9.

Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res*, 2007; 9: R28; 1-6.

Jensen AR, Madsen AH, Overgaard J. Trends in breast cancer during three decades in Denmark: stage at diagnosis, surgical management and survival. *Act Oncol* 2008; 47:537-44.

Jeong JH, Costantino JP. Application of smoothing methods to evaluate treatment-prognostic factor interactions in breast cancer data. *Cancer Invest*, 2006; 24: 288-93.

Jerez JM, Franco L, Alba E et al. Improvement of breast cancer relapse prediction in high risk intervals using artificial neural networks. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 3: 265-72.

Jerez-Aragonés JM, Gomez Ruiz JA, Ramos-Jimenez G, Muñoz Perez J, Alba Conejo E. A combined neural network and decision trees model for prognosis of breast cancer relapse. *Artif Intell Med* 2003; 1: 45-63.

Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 246-52.

Jesneck JL, Lo JY, Baker JA. Breast mass lesions: computer-aided diagnosis models with mammographic and sonographic descriptors. *Radiology* 2007; 2:390-8.

Jesneck JL, Nolte LW, Baker JA, Floyd CE, Lo JY. Optimized approach to decision fusion of heterogeneous data for breast cancer diagnosis. *Med Phys* 2006; 8:2945-54.

Jimenez-Lee R, Ham B, Vetto J, Pommier R. Breast cancer severity score is an innovative system for prognosis. *Am J Surg* 2003; 186: 404-8.

Johnson ET. Breast cancer racial differences before age 40—implications for screening. *J Natl Med Assoc* 2002; 92: 149-56.

Jonsson H, Bordás P, Wallin H, Nyström L, Lenner P. Service screening with mammography in Northern Sweden: effects on breast cancer mortality - an update. *J Med Screen* 2007; 14: 87-93.

Joo S, Yang YS, Moon WK, Kim HC. Computer-aided diagnosis of solid breast nodules: use of an artificial neural network based on multiple sonographic features. *IEEE Trans Med Imaging* 2004; 10:1292-300.

Joslyn SA. Ductal carcinoma in situ: trends in geographic, temporal, and demographic patterns of care and survival. *Breast J* 2006; 12: 20-7.

Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999; 130: 515-24.

Kalman BL, Reinus WR, Kwasny SC, Laine A, Kotner L. Prescreening entire mammograms for masses with artificial neural networks: preliminary results. *Acad Radiol* 1997; 6: 405-14.

Kalra P, Togami J, Bansal BSG et al. A computational model for prostate carcinoma detection. *Cancer* 2003; 98:1849-54.

Kang DK, Jeon GS, Yim H, Jung YS. Diagnosis of the intraductal component of invasive breast cancer: assessment with mammography and sonography. *J Ultrasound Med* 2007; 26:1587-600.

Kates R, SchmittM, Harbeck N. Advanced statistical methods for the definition of new staging models. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162:101-13.

- Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003; 138: 644-50.
- Karabatak M e Ince MC. An Expert System for Detection of Breast Cancer Based on Association Rules and Neural Network. *Expert Systems with Applications* 2008; 36: 3465-9.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA 1or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346:1609-15.
- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SN, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-54.
- Kijima Y, Yoshinaka H, Koriyama C, Funasako Y, Natsugoe S, Aikou T. Ultrasound examination is useful for prediction of histologic type in invasive ductal carcinoma of the breast. *Ultrasound Med Biol*, 2008; 34:517-24.
- Kim Y, Choi JY, Lee KM et al. Dose-dependent protective effect of breast-feeding against breast cancer among ever lactated women in Korea. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 124-9.
- Kinoshita SK, de Azevedo-Marques PM, Pereira RR, Rodrigues JA, Rangayyan RM. Content-based retrieval of mammograms using visual features related to breast density patterns. *J Didit Imaging* 2007; 2:172-90.
- Kirkpatrick A, Törnberg S, Thijssen MAO. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Commission of the European Communities. EUR 14821 EN. Commission of the European community. Luxembourg, 1993.
- Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84: 1188-92.
- Klabunde C, Bouchard F, Taplin A, 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; 55:204-12.
- Klemi PJ, Parvinen I, Pylkkänen L et al. Significant improvement in breast cancer survival through population-based mammography screening. *Breast*, 2003; 12:308-13.
- Knottnerus JA. Editor: The evidence base of clinical diagnosis. *BMJ* 2002; 324: 477-80.
- Koay J, Herry C, Frize M. Analysis of breast thermography with an artificial neural network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004; 2:1159-62.
- Kobayashi S. What caused the decline in breast cancer mortality in the United Kingdom? *Breast Cancer*, 2004; 11:156-9.

- Kohonen T. The self-organizing map. *Neurocomputing* 1998; 21: 1-6.
- Kopans DB. The positive predictive value of mammography. *Am J Radiol* 1992; 158: 521-6.
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207:191-9.
- Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration of disease simulation model using an engineering approach. *Value Health* 2009; 12:521-9.
- Krieger N. Hormone therapy and the rise and perhaps fall of US breast cancer incidence rates: critical reflections. *Int J Epidemiol* 2008; 37:627-37.
- Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Mouridsen HT, Westergaard T, Melbye M. Time since childbirth and prognosis in primary breast cancer: population based study. *BMJ* 1997; 315: 851-5.
- Kuo SJ, Hsiao YH, Huang YL, Chen DR. Classification of benign and malignant breast tumours using neural networks and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 1:97-102.
- Kuhl C, Kuhn W, Braun M, Schild H Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back?. *Breast*, 2007; 16:34-44.
- Kurkova V. Kolmogorov's theorem and multilayer neural networks. *Neural Networks*, 1992; 5: 501-6.
- Kwong A, Cheung P, Chan S, Lau S. Breast cancer in chinese women younger than age 40: Are they different from their older counterparts?. *World J Surg* 2008; 32: 2554-61.
- Ladjemi MZ, Jacot W, Pèleguin A, Navarro-Teulon I. Anti-HER2 vaccines: The HER2 immunotargeting future?. *Pathol Biol* 2009; In press. Disponible on line
- Laki F, Kirova YM, This P et al. Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer* 2007; 109:1784-90.
- Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331: 5-9.
- Lancashire LJ, Rees RC, Ball GR. Identification of gene transcript signatures predictive for estrogen receptor and lymph node status using a stepwise forward selection artificial neural network modelling approach. *Artif Intell Med* 2008; 2:99-111.
- Le Goff JM, Lavayssière L, Rouëssé J, Spyrtos F. Nonlinear discriminant analysis and prognostic factor classification in node-negative primary breast cancer using probabilistic neural networks. *Anticancer Res* 2000; 20:2213-8.

Lee AH, Ellis IO The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res*, 2008; 14:113-5.

Lee J, Demissie K, Lu SE, Rhoads GG. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. *Cancer Control*, 2007; 14:78-85.

Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005; 103:1898–905.

Leung AW, Mak J, Cheung PS, Epstein RJ. Evidence for a programming effect of early menarche on the rise of breast cancer incidence in Hong Kong. *Cancer Detect Prev* 2008; 32: 156-61.

Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Continuing declines in cancer mortality in the European Union. *Ann Oncol*, 2007; 18:593-5.

Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev*, 2005; 14:497-502.

Li CI, Malone KE, Porter PL et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk breast cancer. *JAMA* 2003; 289:3254-63.

Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007; 16:2773-80.

Liang L, Cai F, Cherkassky V. Predictive learning with structured (grouped) data. *Neural Networks* 2009; 22:766-73.

Lin A, Rugo HS. The role of trastuzumab in early stage breast cancer: current data and treatment recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8:47-60.

Lipsitz LA. Physiological complexity, aging and the path to frailty. *Sci Aging Knowledge Environ* 2004; 16: 20-36.

Lisboa PJG, Etchells TA, Jarman IH et al. Time-to-event analysis with artificial neural networks: An integrated analytical and rule-based study for breast cancer. *Neural Networks* 2008; 21:414-26.

Lisboa PJG. A review of evidence of health benefit from artificial neural networks in medical intervention. *Neural Networks* 2002; 15:11-39.

Lisboa PJG y Taktak AFG. The use of artificial neural networks in decision support in cancer: A systematic review. *Neural Networks* 2006; 19: 408-15.

Lo SS, Vogel VG. Endocrine prevention of breast cancer using selective oestrogen receptor modulators (SORMs). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:97-111.

Lo LY, Markey MK, Baker JA, Floyd CE Jr. Cross-institutional evaluation of BI-RADS predictive model for mammographic diagnosis of breast cancer. *Am J Roentgenol* 2002; 2:457-63.

Lo LY, Baker JA, Kornguth PJ, Floyd CE Jr. Effect of patient history data on the prediction of breast cancer from mammographic findings with artificial neural networks. *Acad Radiol* 1999; 1:10-5.

Lo LY, Baker JA, Kornguth PJ, Iglehart JD, Floyd CE Jr. Predicting breast cancer invasion with artificial neural networks on the basis of mammographic features. *Radiology* 1997; 1:159-63.

Lord SJ, Lei W, Craft P et al A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer*, 2007; 43:1905-17.

Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for prevention of breast cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18: 1-57.

Louwman WJ, Voogd AC, van Dijck JA, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Pruijt JF, Coebergh JW. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control*, 2008; 19:97-106.

Luengo S, Lázaro P, Azcona B, Madero R, Fitch K. Use of mammography among women residing Spanish provinces with breast cancer screening programmes. *Eur J Cancer Prev.* 1999; 8: 517-24.

Luengo S, Muñoz A. Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolau para la detección precoz de cáncer de mama y cerviz uterino en España. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.

Lundin M, Lundin J, Burke HB, Toikkanen S, Pylkkänen L, Joensuu H. Artificial neural networks applied to survival prediction in breast cancer. *Oncology* 1999; 4:281-6.

Llort G, Peris M, Blanco I. Hereditary breast and ovarian cancer: primary and secondary prevention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Med Clin* 2007; 128:468:76.

Ma XJ, Hilsenbeck SG, Wang W et al. The HOXB13:IL17BR expression index is a prognostic factor in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4611-9.

MacAusland SG, Hepel JT, Chong FK, Galper SL, Gass JS, Ruthazer R, Wazer DE. An attempt to independently verify the utility of the Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. *Cancer*, 2007; 110:2648-53.

Malone KE, Daling JR, Neal C et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2002; 88: 1393-402.

Mameri CS, Kemp C, Goldman SM, Sobral LA, Ajzen S. Impact of breast MRI on surgical treatment, axillary approach, and systemic therapy for breast cancer. *Breast J*, 2008; 14: 236-44.

Marchant DJ. Risk factors. In: Marchant DJ, ed. *Breast Disease*. Philadelphia: Saunders, 1997: 115-33.

Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-32.

Marchevsky AM, Patel S, Wiley KJ et als. Artificial neural networks and logistic regression as tools for prediction of survival in patients with Stages I and II non-small cell lung cancer. *Mod Pathol* 1998; 7:618-25.

Marchevsky AM, Shah S, Patel S. Reasoning with uncertainty in pathology: artificial neural networks and logistic regression as tools for prediction of lymph node status in breast cancer patients. *Mod Pathol* 1999; 5: 505-13.

Marchick J, Henson DE. Correlations between access to mammography and breast cancer stage at diagnosis. *Cancer*, 2005; 103: 1571-80.

Markey MK, Lo JY, Tourassi GD, Floyd CE Jr. Self-organizing map for cluster analysis of a breast cancer database. *Artif Intell Med* 2003; 27: 113-27.

Markey MK, Tourassi GD, Margolis M, DeLong DM. Impact of missing data in evaluating artificial neural networks trained on complete data. *Comput Biol Med* 2006; 5: 516-25.

Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Alcalde-Sánchez M, Hoashi JS, Salvador-Sanchis JL. Debating the mathematical model to validate the sentinel lymph biopsy techniques in breast cancer patients. The danger of bias and its practical implications. *Breast* 2009; 18: 368-72.

Mat-Sakim HA, Naghib RN, Lakshmi MS et al. Analysis of image cytometry data of fine needle aspirated cells of breast cancer patients: comparison between logistic regression and artificial neural networks. *Anticancer Res* 1998; 18: 2723-6.

Mavroforakis ME, Georgiou HV, Dimitropoulos N, Cavouras D, Theodoridis S. Mammographic masses characterization based on localized texture and dataset fractal analysis using linear, neural and support vector machine classifiers. *Artif Intell Med* 2006; 2: 145-62.

Meinel LA, Stolpen AH, Berbaum KS, Fajardo LL, Reinhardt JM. Breast MRI lesion classification: improved performance of human readers with a backpropagation neural network computer-aided diagnosis (CAD) system. *J Magn Reson Imaging* 2007; 1:89-95.

Meitjers-Heigboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl J. Med* 2001; 345:159-64.

Meitjers-Heigboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or 2 mutation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1675-81.

Melville JL, Burke EK, Hirst JD. Machine learning in virtual screening. *Comb Chem High Throughput Screen* 2009; 12: 332-43.

Metcalf KA, Lubinski J, Ghadirian P et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:1093-7.

Mesa A. Cáncer de mama: Calidad de un programa de cribado de área sanitaria. Tesis doctoral, 2004. Universidad de Oviedo.

Miglioretti DL, Smith-Bindman R, Abraham L, Brenner RJ, Carney PA, Bowles EJ, Buist DS, Elmore JG. Radiologist characteristics associated with interpretive performance of diagnostic mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1854-63.

Mittendorf EA, Peoples GE, Singletary SE. Breast cancer vaccines: promise for the future or pipe dream?. *Cancer* 2007; 110: 1677-86.

Mittendorf EA, Holmes JP, Ponniah S, Peoples GE. The E75 HER2/neu peptide vaccine. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57:1511-21.

Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F et al. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC Cancer* 2008; 8: 278-4.

Moon RC, Thompson HJ, Becci PJ et al. N-4-Hydroxyphenyl retinamide, a new retinoid for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Res* 1979; 39:1339-46.

Moons K, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee D, Altman D. Prognosis and prognostic research: what, why and how?. *BMJ* 2009; 338: 1317-20.

Morrison AS. The screening for cancer of the breast. *Epidemiol Rev* 1993; 15:244-55.

Morrow M. Limiting breast surgery to the proper minimum. *Breast* 2005; 14:523-6.

Mosccuci O, Clarke A. Prophylactic oophorectomy: a historical perspective. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 182-4.

Mosquera C. Cambios en el uso de la terapia hormonal sustitutiva tras una intervención informativa dirigida a mujeres y prescriptores. *Gac Sanit* 2009; 23: 100-3.

Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H; Trial Management Group. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer* 2005; 92: 955-60.

Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 368:2053-60.

MWS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362:419-27.

Naguib RN, Adams AE, Horne CH et al. Prediction of nodal metastasis and prognosis in breast cancer: a neural model. *Anticancer Res* 1997; 17: 2735-41.

Naguib RN, Adams AE, Horne CH, Angus B, Sherbet GV, Lennard TW. The detection of nodal metastasis in breast cancer using neural network techniques. *Physiol Meas* 1996; 4: 297-303.

Nattkemper TW, Arnrich B, Lichte O et al. Evaluation of radiological features for breast tumour classification in clinical screening with machine learning methods. *Artif Intell Med* 2005; 34: 129-39.

Narayanan K, Jaramillo A, Benshoff ND et al. Response of established human breast tumours to vaccination with mammaglobin-A cDNA. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1388-96.

Narod SA, Brunet JS, Brunet JS, Gharidíán P et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet* 2000; 356: 1876-81.

National committee of the breast cancer screening initiative. Quality determinants of organized breast cancer screening programs. Ottawa: Health Canada, 1996.

National program for early detection of breast cancer. National accreditation requirement. Canberra: Commonwealth Department of Health and Human Services, 1994.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian v.1.2009. Available at <http://www.nccn.org>.

Ng EY, Fok SC, Peh YC, Ng FC, Sim LS. Computerized detection of breast cancer with artificial intelligence and thermograms. *J Med Eng Technol* 2002; 4:152-7.

Ng EYK, Acharya UR, Keith LG, Lockwood S. Detection and differentiation of breast cancer using neural classifiers with first warning thermal sensors. *Inform Sci* 2007; 177:4526-38.

Nickson C, Kavanagh AM. Tumour size at detection according to different measures of mammographic breast density. *J Med Screen* 2009; 16:140-6.

Norman SA, Localio AR, Zhou L et al. Benefit of screening mammography in reducing the rate of late-stage breast cancer diagnoses (United States). *Cancer Causes Control*, 2006; 17:921-9.

Norredam M, Krasnik A, Pipper C, Keiding N. Cancer incidence among 1st generation migrants compared to native Danes--a retrospective cohort study. *Eur J Cancer*; 2007; 43: 2717-21.

Norum J, Hagen AI, Maehle L et al. Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (PBSO) with or without prophylactic bilateral mastectomy (PBM) or no intervention in BRCA1 mutations carriers: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44:963-71.

Nusbaum R, Isaacs C. Management updates for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Mol Diagn Ther* 2007; 11:133-44.

Nuyten DS, Hastie T, Chi JT, Chang HY, van de Vijver MJ. Combining biological gene expression signatures in predicting outcome in breast cancer: An alternative to supervised classification. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2319-29.

Nyante SJ, Gammon MD, Malone KE, Daling JR, Brinton LA. The association between oral contraceptive use lobular and ductal breast cancer in young women. *Int J Cancer* 2008; 122: 936-41.

Nystrom L, Rutqvist LE, Walls S. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-8.

Nystrom L, Anderson I, Bjurstam N. Long-term effects of mammography screening: updated overview Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909-19.

Okugawa H, Yamamoto D, Uemura Y et al. Prognostic factors in breast cancer: the value of the Nottingham Prognostic Index for patients treated in a single institution. *Surg Today*, 2005; 35: 907-11.

O'Lorcain P, Walsh PM, Comber H. Cumulative cancer mortality risk and potential years of life lost to 64 years of age in Ireland, 1953-2002. *Eur J Cancer Prev*, 2007; 16: 167-77.

Olsen AH, Njor SH, Lynge E. Estimating the benefits of mammography screening: the impact of study design. *Epidemiology* 2007; 18:487-92.

Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:2716-25.

Oprea AE, Strungaru R, Ungureanu GM. A Self Organizing Map approach to breast cancer detection. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; 2008: 3032-5.

Orel S. Who should have breast magnetic resonance imaging evaluation? *J Clin Oncol*, 2008; 10: 703-11.

O'Shaughnessy JA. Molecular signatures predict outcomes of breast cancer's *Engl J Med* 2006; 10; 355:615-7.

Paik J, Blazer WS, Sommer KM, Moe R, Swisshlem K. Retinoids, retinoic acid receptors, and breast cancer. *Cancer Invest* 2003; 21: 304-12.

Papik K, Molnar B, Schaefer R et al. Application of neural networks in medicine. A review. *Medical Science Monitor* 1998; 4:538-46.

Parikh J, Fanus D Implementing digital quality control in a breast centre. *J Am Coll Radiol* 2004; 1: 854-60.

Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62:145-58.

Pauw AD, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. Estimation of individual breast cancer risk: relevance and limits of risk estimation models. *Bull Cancer* 2009; 96: 979-88.

Pendharkar PC, Rodger JA, Yaverbaum GJ, Herman N, Benner M. Association, statistical, mathematical and neural approaches for minig breast cancer patterns. *Expert Syst Applic* 1999; 17: 223-32.

Peplonska B, Lissowska J, Hartman TJ et al. Adulthood lifetime physical activity and breast cancer. *Epidemiology* 2008; 19: 226-36.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast cancer. *Nature* 2000; 406: 747-52.

Perry N, Broeders M, de Wolf C et al E. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Luxembourg: Office for Official Publication of the European Communities. 2006.

Peters NH, Borel Rinkes IH, Mali WP et al. Breast MRI in nonpalpable breast lesions: a randomized trial with diagnostic and therapeutic outcome - MONET - study. *Trials*. 2007; 8: 40-9.

Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 199; 91: 943-9.

Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E et al; Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*, 2005; 353:1773-83.

Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ et al. DMIST Investigators Group. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008; 246:376-83.

Planche K, Vinnicombe S. Breast imaging in the new era. *Cancer Imaging* 2004; 12:39-50.

Porter PL. Molecular markers of tumor initiation and progression. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 60-3.

Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 283-90.

Powles TJ, Eeles R, Ashley SE et al. Interim analysis of the incident breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet*, 1998; 362: 98-101.

Programa Europa contra el cáncer. Propuesta del plan de acción 1987-1989. Comisión de las comunidades europeas. COM (86) 717. Bruselas. 1986.

Pun E, Lau WF, Cassumbhoy R, Taranto AJ, Pitman AG. Clinical experience of the first digital mammographic unit in Australia in its first year of use. *Med J Aust* 2007; 187: 576-9.

Pusztai L. Current status of prognostic profiling in breast cancer. *Oncologist* 2008; 3: 350-60.

Qiu X, Tao N, Tan Y y Wu X. Constructing of the risk classification model of cervical cancer by artificial neural network. *Expert Systems with Applications* 2007; 32: 1094-9.

Ravdin PM, Clark GM. A practical application of neural network analysis for predicting outcome of individual breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 3: 285-93.

Ravdin PM, Clark GM, Hilsenbeck SG et al. A demonstration that breast cancer recurrence can be predicted by neural network analysis. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 1: 47-53.

Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1670-4.

Razavi AR, Gill H, Ahlfeldt H, Shahsavar N. Canonical correlation analysis for data reduction in data mining applied to predictive models for breast cancer recurrence. *Stud Health Technol Inform* 2005; 116: 175-80.

Ready K, Arun B. Genetic predisposition to breast cancer and genetic counselling and testing. In: Hunt K, Robb G, Strom E, Ueno N, eds. *Breast Cancer*. 2º ed. New York: Springer, 2008: 58-79.

Rebbeck TR, Levin Am, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1475-9.

Redelmeier DA, Lusting AJ. Prognostic indices in clinical practice. JAMA 2001; 285: 3024-5.

Reebeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346: 1616-22.

Reeves GK, Pirie K, Beral V et al. Cáncer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ 2007; 335: 1134-9.

Reis SE, Constantino JP, Wickerham DL et al. Cardiovascular effects of tamoxifen in women with an without Hearth disease: breast cancer prevention trial. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Cancer Prevention Trial Investigators. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 16-21.

Richardson WS, Detsky AS, for the Evidence-Bases working user's guides to the medical literature VII. How to use a clinical decision analysis. Are the results of the study valid? JAMA 1995; 273: 1292-5.

Riedl CC, Ponhold L, Flöry D, et al Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. Clin Cancer Res, 2007; 15:6144-52.

Riley RD, Sauerbrei W, Altman DG. Prognostic markers in cancer: the evolution of evidence from single studies to meta-analysis, and beyond. Br J Cancer 2009; 100: 1219-29.

Robbins AS, Clarke CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. J Clin Oncol 2007; 25:3437-9.

Robertson R, Campbell NC, Smith S, Donnan PT, Sullivan F, Duffy R et al. Factors influencing time to treatment of colorectal and breast cancer in urban and rural areas. Br J Cancer 2004; 90:1479-85.

Rosenberg LU, Magnusson C, Linström E, Wedren S, Hall P, Dickman PW. Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study. Breast Cancer Res 2006; 8: R11; 1-13.

Rosenberg LU, Einarsdottir K, Friman EI et al. Risk factors for hormone receptor-defined breast cancer in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 2482-8.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy

postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.

Roumie C, Crogan E, Falbe W et al. A three part intervention to change the use of hormone replacement therapy in response to new evidence. *Ann Intern Med* 2004; 141: 118-25.

Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *BMJ* 2009; 338: 1373-7.

Ruiz-Ramos M, Expósito Hernández J. Tendencias en la mortalidad en Andalucía entre 1975 y 2003. *Med Clin* 2007; 128: 448-52.

Rusiecki JA, Holford TR, Zahm SH, Zheng T. Breast cancer risk factors according to joint estrogen receptor and progesterone receptor status. *Cancer Detect Prev* 2005; 29: 419-26.

Sakai Y, Morrison BJ, Burke JD et al. Vaccination by genetically modified dendritic cells expressing a truncated neu oncogene prevents development of breast cancer in transgenic mice. *Cancer Res* 2004; 64: 8022-8.

Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2006; 119: 2417-22.

Sarfati D, Blakely T, Shaw C, Cormack D, Atkinson J. Patterns of disparity: ethnic and socio-economic trends in breast cancer mortality in New Zealand. *Cancer Causes Control*, 2006; 17: 671-8.

Sarff M, Schmidt K, Vetto JT Targeted breast cancer screening in women younger than 40: results from a statewide program. *Am J Surg* 2008; 195: 626-30.

Sarkeala T, Anttila A, Forsman H et al. Process indicators from ten centres in the Finnish breast cancer screening programme from 1991 to 2000. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2116-25.

Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75–89.

Schell MJ, Yankaskas BC, Ballard-Barbash R et al. Evidence-based target recall rates for screening mammography. *Radiology* 2007; 243:681-9.

Schmid P, Wischnewsky MB, Sezar O, Böhm R, Possinger K. Prediction of response to hormonal treatment in metastatic breast cancer. *Oncology* 2002; 4: 309-16.

Schonberg MA, Davis RB, Wee CC. After the Women's Health Initiative: decision making and trust of women taking hormone therapy. *Women's Health Issues* 2005; 15: 187-95.

Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008; 246: 58-70.

Selter H, Odetayo MO, Petrovic D, Naghib RN. A fuzzy logic based-method for prognosis decision making in breast and prostate cancers. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2003; 2: 114-22.

Seo BK, Pisano ED, Kuzmiak CM et al. The positive predictive value for diagnosis of breast cancer full-field digital mammography versus film-screen mammography in the diagnostic mammographic population. *Acad Radiol* 2006; 13: 1229-35.

Shapiro S, Venet W, Strax P. Periodic screening for breast cancer. The Health Insurance Plan Project and its sequelae, 1963-1986. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.

Shapiro S, Coleman EA, Broeders M. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 735-42.

Shetty MK, Watson AB Jr. Sonographically occult screen detected breast masses: a retrospective analysis of cases undergoing biopsy. *Clin Imaging* 2008; 32: 28-31.

Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1195-203.

Shieu-Ming Ch, Tian-Shyug L, Yuehjen S, I-Fei Ch. Mining the breast cancer pattern using artificial neural networks and multivariate adaptive regression splines. *Expert Systems Applications* 2004; 27:133-42.

Shin HJ, Kim HH, Kim SM, Kwon GY, Gong G, Cho OK. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: differences in the sonographic and pathologic features. *Am J Roentgenol*, 2008; 190: 516-25.

Shumway NM, Ibrahim N, Ponniah S, Peoples GE, Murray JL. Therapeutic breast cancer vaccines: a new strategy for early-stage disease. *BioDrugs* 2009; 23: 277-87.

Simpson WL Jr, Hermann G, Rausch DR, Sherman J, Feig SA, Bleiweiss IJ, Jaffer S, Port A. Ultrasound detection of nonpalpable mammographically occult malignancy. *Can Assoc Radiol J*, 2008; 59:70-6.

Sivaraksa M, Lowe D. Predictive gene lists for breast cancer prognosis: A topographic visualisation study. *BMC Medical Genomics* 2008; 1: 2-23.

Siwko SK, Dong J, Lewis MT, Liu H, Hilsenbeck SG, Li Y. Evidence that an early pregnancy causes a persistent decrease in the number of functional mammary epithelial stem cells-implications for pregnancy-induced protection against breast cancer. *Stem Cells* 2008; 26: 3205-9.

Skaane P, Diekmann F, Balleyguier C et al. Observer variability in screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading. *Eur Radiol* 2008; 18: 1134-43.

Skaane P, Hofvind S, Skjennald A Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology* 2007; 244: 708-17.

Skaane P, Skjennald A, Young K et al. Follow-up and final results of the Oslo I Study comparing screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading. *Acta Radiol* 2005; 46: 679-89.

Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 109-14.

Smigal C, Jemal A, Ward E et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 168-83.

Song F, He M, Li H, Qian B, Wei Q, Zhang W, Chen K, Hao X. A cancer incidence survey in Tianjin: the third largest city in China-between 1981 and 2000. *Cancer Causes Control*, 2008; 19:443-50.

Stavros AT, Thickman D, Rapp CL et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123-34.

Su M, Miften M, Whiddod C et al. Artificial neural network for predicting the incidence of radiation pneumonitis. *Med Phys* 2005; 32: 318-25.

Suen D, Chow LW Prognostic contribution of the HER-2 oncogene overexpression to the Nottingham Prognostic Index in breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 293-7.

Szabo BK, Wiberg MK, Boné B, Aspelin P. Application of artificial neural networks to analysis of dynamic MR imaging features of the breast. *Eur Radiol* 2004; 14: 1217-25.

Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two country trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation to benefit. *J Epidemiol Com Health* 1985; 43: 104-14.

Taïeb S, Ceugnart L Breast MR imaging: validated indications and unsolved problems. *Bull Cancer* 2008; 95: 147-52.

Taylor KJ, Merritt C, Piccoli C et al. Ultrasound as a complement to mammography and breast examination to characterize breast masses. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 19-26.

Tez S, Yoldas O, Alper Kilic Y, Dizen H, Tez H. Artificial neural networks for prediction of lymph node status in breast cancer patients. *Med Hypothesis* 2007; 4: 922-3.

The ATAC (Arimidez, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists Groups. Anastrozole alone or in combinations with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of menopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9.

Törnberg S, Kemetli L, Lynge E et al. Breast cancer incidence and mortality in the Nordic capitals, 1970-1998. Trends related to mammography screening programmes. *Acta Oncol* 2006; 45: 528-35.

Tozaki M. Diagnosis of breast cancer: MDCT versus MRI. *Breast Cancer* 2008; 15: 205-11.

Trémollières FA, Pouillès JM, Laparra J, Ribot C. Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1497-504.

Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105:195-207.

Trujillano J, March J, Sorribas A. Aproximación metodológica al uso de redes neuronales artificiales para la predicción de resultados en medicina. *Med Clin* 2004; 122: 59-67.

Tubiana M, Holland R, Kopans DB et al. Advisory report of the european school of oncology to the commission of the european communities" Europe against cancer" program. Management of non-palpable and small lesions found in mass breast screening. *Eur J Cancer* 1994; 30: 538-47.

Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5203-9.

Tyczynski JE, Plesko I, Aareleid T et al. Breast cancer mortality patterns and time trends in 10 new EU member states: mortality declining in young women, but still increasing in the elderly. *Inter J Cancer* 2004; 112: 1056-64.

Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23: 1111-30.

Uematsu T, Yuen S, Kasami M, Uchida Y. Dynamic contrast-enhanced MR imaging in screening detected microcalcification lesions of the breast: is there any value? *Breast Cancer Res Treat*, 2007; 103: 269-81.

Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer* 2008; 15: 165-8.

Varela C, Tahoces PG, Mendez AJ, Souto M, Vidal JJ. Computerized detection of breast masses in digitized mammograms. *Comput Biol Med* 2007; 2: 214-26.

Vernaghi D, Monti a, Setti E, Musumeci R. A use of neural network to evaluate contrast enhancement curves in breast magnetic resonance images. *J Digit Imaging* 2001; 2 Suppl 1:58-9.

Verma B. Novel network architecture and learning algorithm for the classification of mass abnormalities in digitized mammograms. *Artif Intell Med* 2008; 1: 67-79.

Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R. reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography: first results of the Nijmegen project 1975-1981. *Lancet* 1984; 1: 1222-4.

Verkooijen HM, Koot VC, Fioretta G, et al. Hormone replacement therapy, mammography screening and changing age-specific incidence rates of breast cancer: an ecological study comparing two European populations. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 107: 389-95.

Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from de Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352: 93-7.

Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002; 359: 1122-4.

Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 160-5.

Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 727-37.

Vervoort MM, Draisma G, Fracheboud J, van de Poll-Franse LV, de Koning HJ. Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality. *Br J Cancer* 2004; 91: 242-7.

Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153-61.

Vigeland E, Klaasen H, Klingen TA, Hofvind S, Skaane P. Full-field digital mammography compared to screen film mammography in the prevalent round of a population-based screening programme: the Vestfold County Study. *Eur Radiol* 2008; 18: 183-91.

Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-41.

Vomweg TW, Buscema M, Kauczor HU et al. Improved artificial neural networks in prediction of malignancy of lesions in contrast-enhanced MR-mammography. *Med Phys* 2003; 9: 2350-9.

Ward EM, Thun MJ, Hannan LM, Jemal A. Interpreting cancer trends. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1076: 29-53.

Warner E, Heisey RE, Goel V, Carroll JC, McReady DR. Hereditary breast cancer. Risk assessment of patients with a family history of breast cancer. *Can Fam Physician* 1999; 45:104-12.

Wee CC, Mc Carthy EP, Davis RB, Phillips RS. Obesity and breast cancer screening. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 324-31.

WHI. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002, 288: 321-33.

Wilson JMG, Jungener G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization. Public Health Papers, 34. Geneva: WHO, 1968.

Williams C, Brunskill S, Altman D et al. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess*, 2006; 10: 1-12.

Woditschka S, Haag JD, Mau B, Lubet RA, Gould MN. Chemopreventive effects of celecoxib are limited to hormonally responsive mammary carcinomas in the neu-induced retroviral rat model. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R18; 1-9.

Wong IO, Cowling BJ, Schooling CM, Leung GM. Age-period-cohort projections of breast cancer incidence in a rapidly transitioning Chinese population. *Int J Cancer* 2007; 121: 1556-63.

Woods BJ, Clymer BD, Kurc T et al. Malignant-lesion segmentation using 4D co-occurrence texture analysis applied to dynamic contrast-enhanced magnetic resonance breast image data. *J Magn Reson Imaging* 2007; 3: 495-501.

Wu Y, Giger ML, Doi K, Vyborny CJ et al. Artificial neural networks in mammography: application to decision making in the diagnosis of breast cancer. *Radiology* 1993; 187: 81-7.

Xunta de Galicia. Programa galego de detección precoz do cancro de mama (PGDPCM). Resultados 1992-2007. Santiago Compostela: Consellería de Sanidade, 2009.

Yang LM, Tin-U C, Brown P. Role of retinoid receptors in the prevention and treatment of breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4: 377-88.

Yu XQ, O'Connell DL, Gibberd RW, Coates AS, Armstrong BK. Trends in survival and excess risk of death after diagnosis of cancer in 1980-1996 in New South Wales, Australia. *Int J Cancer* 2006; 119: 894-900.

Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006; 332: 689-92.

Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 317-31.

Zheng Y, Greenleaf JF, Gisvold JJ. Reduction of breast biopsies with a modified self-organizing map. *IEEE Trans Neural Networks* 1997; 8: 1386-96.

Zheng B, Leader JK, Abrams GS et al. Multiview-based computer-aided detection scheme for breast masses. *Med Phys* 2006; 9: 3135-43.

Zou KH. Receiver operating characteristics (ROC) literature research. 2002. <http://splweb.bwh.harvard.edu:8000/pages/ppl/zou/roc.html>.