

EL CÁNCER DE MAMA. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL EN ESPAÑA

José Miguel Merino Aranda

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Ginecología y Obstetricia
Ex Jefe de la Sección de Ginecología; Cirugía y Oncología Hosp. SAS Jerez, jubilado
Vocal Comisión Deontología Colegio Médico Cádiz

El cáncer de mama es una enfermedad en la que células de la mama alteradas se multiplican sin control y forman tumores que, de no tratarse, pueden propagarse por todo el cuerpo y causar la muerte.

Las células cancerosas comienzan a desarrollarse bien dentro de los lobulillos (estructuras que producen la leche) o bien dentro de los conductos galactóforos (por los que una vez producida circula la leche) en el interior de la glándula mamaria. También pueden hacerlo en el pezón o en la piel de la areola.

El cáncer en su fase inicial (estadio 0 ó “in situ”) no es potencialmente letal y se puede detectar en fases tempranas. Pero las células cancerosas en su progresión se pueden propagar al tejido mamario cercano (invasión), lo que produce nódulos o engrosamientos.

Seguidamente los cánceres invasivos pueden propagarse a los ganglios linfáti-

cos cercanos o a otros órganos más distantes (metástasis). Sobre todo, las metástasis pueden poner en peligro la vida y ser letales.

El tratamiento se basa en las características de la paciente, el tipo de cáncer y su propagación. El tratamiento consistirá, como más adelante veremos, en una combinación de cirugía, radioterapia y medicación.

En 2022, en todo el mundo se diagnosticaron 2,3 millones de casos de cáncer de mama en mujeres, y se registraron 670.000 defunciones por esa enfermedad. El cáncer de mama afecta a mujeres de cualquier edad a partir de la pubertad, en todos los países del mundo, pero las tasas son mayores entre las mujeres adultas. Las estimaciones mundiales revelan grandes desigualdades en la carga de morbilidad por cáncer de mama en función del grado de desarrollo de la población considera-

da, afectando más a los países con mayor nivel de desarrollo.

Pertenecer al sexo femenino es el principal factor de riesgo en el caso del cáncer de mama, aproximadamente, un 99% de los casos de cáncer de mama afectan a mujeres, y entre el 0,5% y el 1% de los casos afectan a varones. El tratamiento de esa enfermedad en los varones sigue los mismos principios que los que se aplican a las mujeres.

Algunos factores aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, entre ellos el envejecimiento, la obesidad, el consumo nocivo de alcohol, los antecedentes familiares de cáncer de mama, el historial de exposición a radiación, el historial reproductivo (como la edad de inicio de los periodos menstruales y la edad en el primer embarazo), el consumo de tabaco y el tratamiento hormonal posterior a la menopausia. Alrededor de la mitad de los casos de cáncer de mama corresponden a mujeres sin ningún factor de riesgo identificable, a excepción del sexo (mujer) y la edad (más de 40 años).

Los antecedentes familiares de cáncer de mama aumentan el riesgo de padecerlo, pero la mayoría de las mujeres a las que se les diagnostica cáncer de mama no tienen antecedentes familiares conocidos de la enfermedad. Por tanto, la falta de antecedentes familiares conocidos, no necesariamente significa que una mujer esté menos expuesta a padecer cáncer de mama.

Algunas mutaciones genéticas hereditarias que son de alta penetrancia aumentan considerablemente el riesgo de cáncer de mama, las más dominantes de

las cuales son las mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2 y PALB2. Las mujeres a las que se les detectan mutaciones en esos genes importantes pueden plantearse la posibilidad de optar por estrategias de reducción del riesgo, entre ellas la extirpación quirúrgica de ambos senos o un tratamiento quimioproláctico.

En cuanto a la evolución de la enfermedad, la mayoría de las personas no experimentarán ningún síntoma cuando el cáncer esté aún en fase temprana, por lo que como más adelante veremos, son muy importantes las estrategias de cribado poblacional para su detección precoz.

El cáncer de mama puede presentar distintas combinaciones de síntomas, especialmente cuando está en una fase más avanzada.

Los síntomas del cáncer de mama pueden incluir:

- nódulo o engrosamiento en el seno, a menudo sin dolor;
- cambio en el tamaño, forma o aspecto del seno;
- aparición de hoyuelos, enrojecimiento, grietas u otros cambios en la piel; cambio en el aspecto del pezón o la piel circundante (areola);
- secreción de líquido anómalo o sanginolento por el pezón.

Es fundamental recomendar a aquellas personas que presenten un nódulo anómalo en el seno que busquen atención médica, diría que incluso más si no es doloroso. Porque, aunque la mayoría de los nódulos en los senos no son cancerosos, sólo el especialista puede garantizar el

SÍNTOMAS DEL CÁNCER DE MAMA

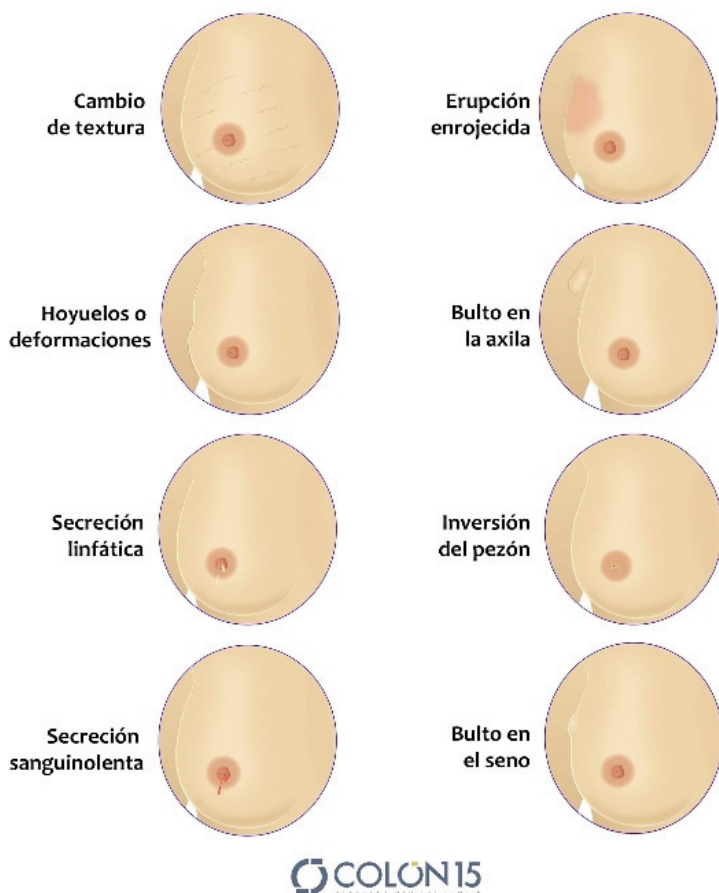


Figura 1

diagnóstico correcto, y es más probable que el tratamiento de los nódulos cancerosos en los senos sea eficaz si los nódulos son pequeños y no se han propagado a los ganglios linfáticos cercanos.

A partir de ahí, el cáncer de mama puede propagarse a otras partes del organismo y desencadenar otros síntomas. Con frecuencia, el primer lugar más habitual donde se puede detectar la propagación

es en los ganglios linfáticos de la axila, aunque es posible tener ganglios linfáticos cancerosos que no puedan detectarse.

Con el tiempo, las células cancerosas pueden propagarse a otras partes del cuerpo, por ejemplo, los pulmones, el hígado, el cerebro y los huesos. Cuando alcanzan esas zonas pueden aparecer nuevos síntomas relacionados con el cáncer, entre ellos dolor óseo o cefaleas.

Cuando existe una sospecha de cáncer de mama bien por la exploración física (tanto por la paciente como por el médico) o bien por una mamografía de rutina, se inicia un estudio diagnóstico para confirmar o descartar esa sospecha.

Las pruebas de imagen orientaran sobre él, pero el diagnóstico de certeza de cáncer de mama requiere siempre una confirmación con biopsia.

Las pruebas de imagen que estudian la mama son:

- **Mamografías:** son imágenes de rayos X que detectan zonas anómalas en la mama. No tienen un 100% de fiabilidad por lo que pueden dar imágenes sospechosas que finalmente no sean malignas (falsos positivos) o dejar de diagnosticar algún tumor maligno (falsos negativos).

- **Ecografías:** técnica que utiliza los ultrasonidos para producir una imagen y que puede distinguir lesiones quísticas (re llenas de líquido, normalmente no tumorales) de lesiones sólidas (más sospechosas). Muchas veces esta técnica complementa a la mamografía. La ecografía también puede valorar el estado de los ganglios de la axila que son el primer sitio de diseminación del cáncer de mama.

- **Resonancia magnética nuclear (RMN):** es una exploración radiológica que utiliza la acción de un campo electromagnético para la obtención de imágenes. Puede ser necesaria en mujeres con tejido mamario denso, mujeres con mutación del gen BRCA o mujeres portadoras de prótesis de silicona.

Si por cualquiera de estas pruebas se sospecha la existencia de un cáncer de mama

el siguiente paso es tomar una muestra de tejido del mismo para analizarlo. Esta prueba se conoce con el nombre de Biopsia, y consiste en la extracción de una muestra del tejido de la zona sospechosa para analizarlo en el microscópico y poder determinar las características benignas o malignas del mismo, así como el tipo de células tumorales, el grado de agresividad de las mismas y algún otro parámetro de interés a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento.

La biopsia puede hacerse por palpación directa o guiada por ecografía, esto puede hacerse con una aguja fina (PAAF) o con aguja gruesa (BAG) para obtener mayor cantidad de tejido. En ocasiones, puede ser necesaria una biopsia en el quirófano.



Breast Biopsy

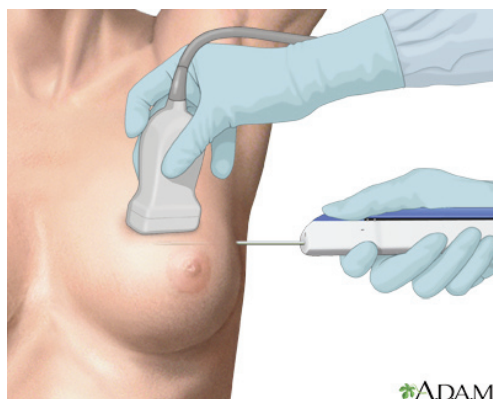


Figura 2. Biopsia de Mama con Aguja Fina (PAAF) y Gruesa (BAG) guiadas por ecografía.

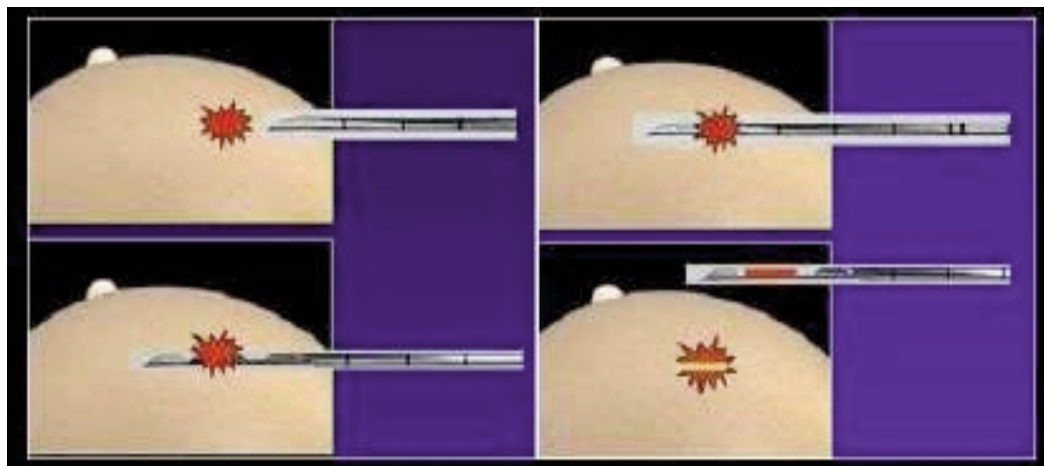


Figura 3. Marcado con arpón de la lesión sospechosa para su localización posterior y biopsia.

A veces, cuando la zona sospechosa sólo se ve en pruebas de imagen (y no es detectable en la exploración física, es decir, no se palpa nódulo o abultamiento), se marca la zona sospechosa con una aguja (arpón) metálica guiada por alguna técnica de imagen, para que pueda ser identificada la zona a extraer después por el cirujano para el estudio biopsico.

Finalmente, el tratamiento del cáncer de mama dependerá por consiguiente del subtipo de cáncer y del grado de propagación desde el seno hacia los ganglios linfáticos (estadios II o III) u otras partes del cuerpo (estadio IV).

A fin de reducir las posibilidades de que el cáncer reaparezca (recidiva), los médicos combinamos tratamientos que pueden incluir:

- cirugía para extirpar el tumor del seno;
- radioterapia para reducir el riesgo de recidiva en los tejidos mamarios y circundantes;

- medicamentos para eliminar las células cancerosas y evitar la propagación, en particular tratamientos con hormonas, quimioterapia o tratamientos específicos con productos biológicos.

Los tratamientos contra el cáncer de mama son más eficaces y se toleran mejor si se inician lo antes posible y se toman hasta completar el esquema.

La cirugía permite extirpar solo el tejido canceroso (tumorectomía o mastectomía parcial) o todo el seno (mastectomía total). Con la cirugía también se pueden extirpar los ganglios linfáticos a fin de evaluar la capacidad del tumor para propagarse.

Con la radioterapia se tratan los tumores microscópicos residuales que permanecen en el tejido mamario o en los ganglios linfáticos, y se reducen así las posibilidades de que haya una recidiva que afecte a la pared torácica.

En los casos de cáncer avanzado, el tumor puede erosionar la piel y causar llagas

abiertas (úlceras) que no son necesariamente dolorosas. Las mujeres con lesiones erosivas, úlceras o heridas en los senos que no cicatrizan deben solicitar atención médica para someterse a una biopsia.

Los medicamentos para tratar el cáncer de mama se seleccionan en función de las propiedades biológicas del cáncer, que se determinan mediante pruebas especiales (determinación de marcadores tumorales). La gran mayoría de los medicamentos utilizados contra el cáncer ya figuran en la Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales.

Los ganglios linfáticos se extirpan cuando se lleva a cabo la cirugía de cánceres invasivos. En el pasado, la extirpación completa del lecho de los ganglios linfáticos axilares (disección axilar completa) se consideraba necesaria para prevenir la propagación del cáncer. Actualmente se prefiere una intervención menor denominada «biopsia del ganglio centinela», pues tiene menos complicaciones, mediante ella se localiza el primer ganglio al que puede extenderse el tumor utilizando procedimientos de tinción con azul de metileno o un marcador radiológico, y se extirpa sólo ese ganglio, si no está afectado, se considera ínfima la posibilidad de extensión a otros ganglios linfáticos.

Los tratamientos farmacológicos contra el cáncer de mama, que pueden administrarse antes («neoadyuvantes») o después («adyuvantes») de la cirugía, se basan en la subtipificación biológica de los cánceres. Algunos subtipos de cáncer de mama son más agresivos que otros, entre ellos los llamados triple negativos a recep-

tores hormonales (porque no expresan ni el receptor estrogénico (RE), ni el receptor de la progesterona (RP) ni el receptor de la proteína HER-2).

Debemos saber que es probable que el cáncer que expresa el receptor estrogénico (RE) o el receptor de la progesterona (RP) reaccione favorablemente a los tratamientos endocrinos (anti-hormonales) como el tamoxifeno o los inhibidores de la aromataza. Estos medicamentos se administran por vía oral durante 5 a 10 años y reducen casi a la mitad las posibilidades de recidiva de los cánceres «positivos para receptores hormonales». Los tratamientos endocrinos pueden causar síntomas de la menopausia, pero en general se toleran bien.

Los cánceres que no expresan el RE o RP por tanto son «negativos para receptores hormonales» y deben tratarse con quimioterapia, salvo que el tumor sea muy pequeño. En la actualidad, las pautas de quimioterapia disponibles son muy eficaces para reducir las posibilidades de propagación o recidiva del cáncer y suelen administrarse como tratamiento ambulatorio. En general, si no hay complicaciones, la quimioterapia para el cáncer de mama no requiere ingreso hospitalario.

El cáncer de mama que sobre expresa de forma independiente una molécula llamada oncogén HER2/neu (HER-2 positivo) se puede tratar con fármacos biológicos específicos, lo que se denomina terapia dirigida. Fármacos como el trastuzumab (Herceptin) o el pertuzumab (Perjeta), denominados anticuerpos monoclonales, que bloquean específicamente la acción del receptor HER2, una proteí-

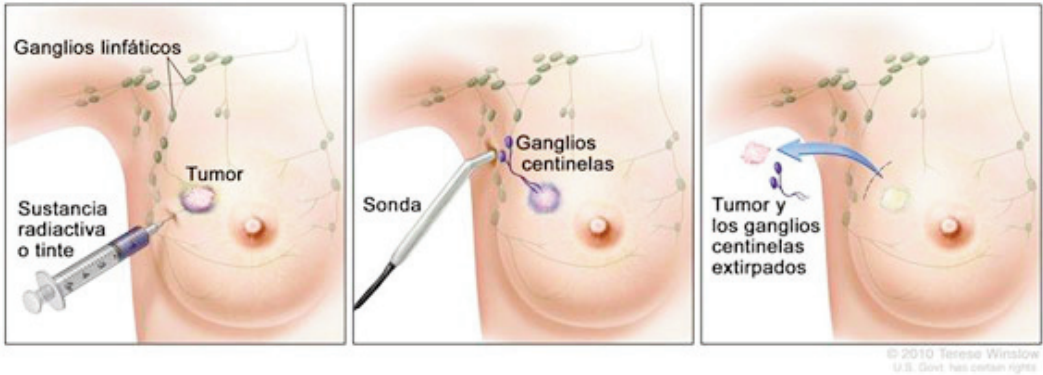


Figura 4a. Detección y extirpación ganglios centinelas mediante tinción o marcador radioactivo.

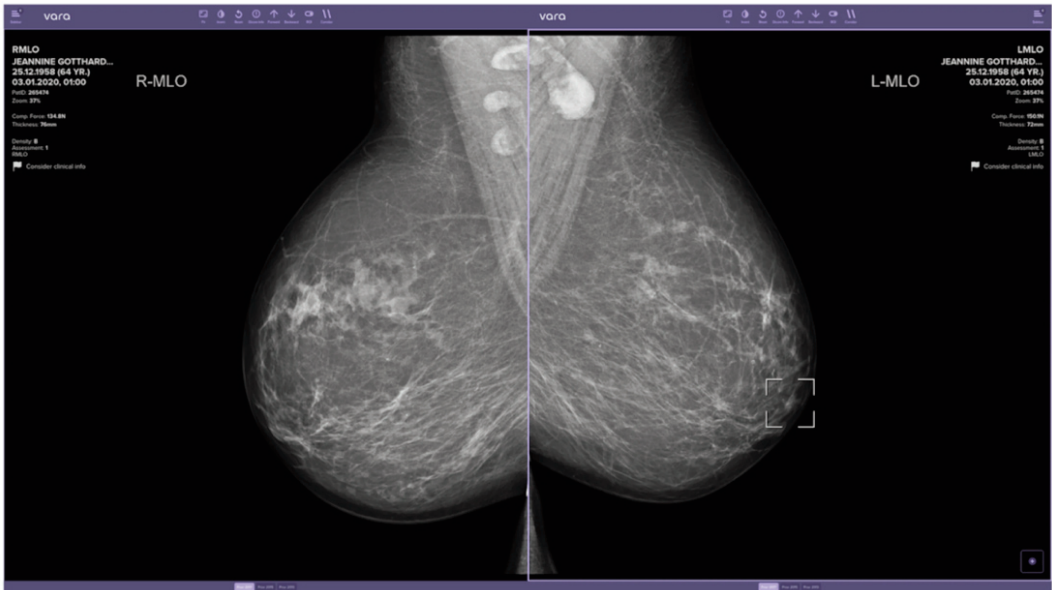


Figura 4b. Mamografía asistida por IA. Si un caso se evalúa como normal pero el sistema de seguridad se activa, aparece una alerta. La región sospechosa se resalta en el visualizador, invitando a los radiólogos a reevaluar el examen.

na que contribuye al crecimiento de las células cancerosas, actúan de esta manera retrasando el crecimiento y la propagación de este tipo de cáncer.

Cuando se administran tratamientos específicos con productos biológicos, es-

tos se combinan con quimioterapia para que resulten más eficaces en la eliminación de las células cancerosas.

Por su parte, la radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer de mama. En las primeras fases del

cáncer de mama la radioterapia puede evitar que una mujer tenga que someterse a una mastectomía (extirpación más o menos completa de la glándula mamaria). En las fases posteriores de la enfermedad, la radioterapia puede reducir el riesgo de recidiva incluso si se ha realizado una mastectomía. En la fase avanzada del cáncer de mama, y en algunas circunstancias, la radioterapia puede reducir la posibilidad de defunción como consecuencia de la enfermedad.

La eficacia de los tratamientos contra el cáncer de mama depende del cumplimiento del ciclo de tratamiento completo, hay que ser conscientes que a pesar de los efectos secundarios que se padezcan, el tratamiento incompleto reduce la probabilidad de alcanzar un resultado positivo.

Una vez expuesta de manera genérica la historia evolutiva de la enfermedad, me centraré ahora en la revisión actual de la misma en España.

La incidencia de una enfermedad, indicador comúnmente utilizado por los registros de cáncer, se define a partir de los nuevos casos diagnosticados en un período determinado y en una población específica.

Puede expresarse como un número absoluto de casos por año o como una tasa anual por cada 100.000 personas. Esta segunda opción, proporciona una aproximación del riesgo promedio de desarrollar un cáncer en una población durante el período de referencia. Así en cuanto a la tasa de incidencia, se estima que es de 132 casos por cada 100.000 habitantes. Lo que determina que la probabilidad estimada de desarrollar cáncer de mama siendo mujer es de 1 de cada 8.



Figura 5

Según los últimos datos recogidos por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en 2024 se diagnosticaron 36.395 nuevos casos de cáncer de mama, siendo este el tipo de tumor más frecuente entre las mujeres en nuestro país por delante del cáncer colorrectal, de pulmón, cuerpo uterino, tiroides y páncreas.

En España, aproximadamente el 30% de los cánceres diagnosticados en mujeres se originan en la mama. El cáncer de mama es ya el tumor más diagnosticado del mundo, superando por primera vez al cáncer de pulmón, según datos publicados en 2021 por el Centro de Investigaciones sobre el cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

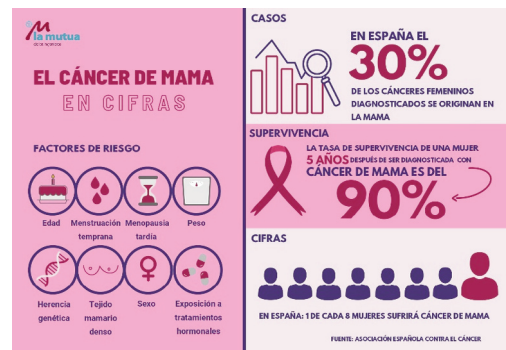


Figura. 6

Este tipo de tumor suele aparecer entre los 35 y los 80 años, aunque la franja de los 45-65 es la de mayor incidencia, al ser el momento en el que se producen los cambios hormonales en los períodos de peri y post menopausia, una curva de incidencia que continúa aumentando a medida que la mujer envejece.

La incidencia del cáncer, incluyendo el cáncer de mama, ha experimentado durante los últimos años y previsiblemente, continuará experimentando, un continuo crecimiento que puede explicarse por diversos factores además del aumento poblacional. Entre ellos destacan el avance de las técnicas de detección temprana de los distintos tumores y el aumento de la esperanza de vida, ya que el envejecimiento es uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar cáncer debido a las posibilidades de presentar fallos en los mecanismos de repara-

ción del ADN y a la acumulación en el tiempo de exposición a factores de riesgo. En cuanto a los factores modificables que tienen que ver con los hábitos de vida de la población, resultan relevantes las tendencias actuales en cuanto a sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol, tendencia a vivir en lugares con una elevada contaminación u obesidad, entre otros.

En relación con la incidencia del cáncer de mama en el varón, esta supone alrededor de un 1% de todos los nuevos diagnósticos de esta enfermedad y en un 15-20 % de los casos existen antecedentes familiares que permiten un diagnóstico de cáncer hereditario.

Es necesario señalar que un 30% de aquellas pacientes que recibió un diagnóstico temprano tendrá una recaída con metástasis y que, según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica

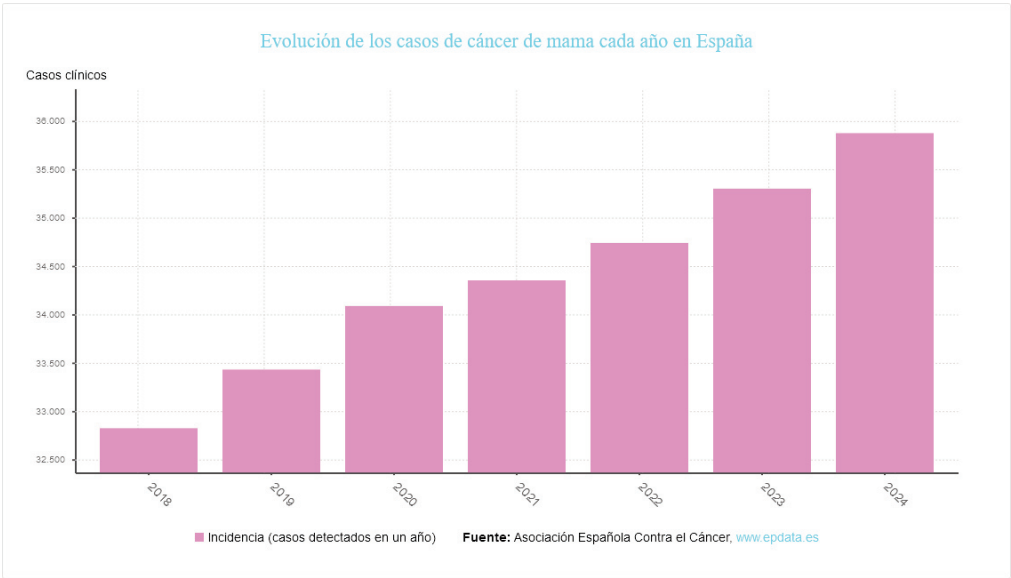


Figura. 7 Incremento anual del número de casos de Cáncer de Mama en España

(SEOM) “Las cifras del cáncer 2023”, el tumor de mama continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en España con 6.528 fallecimientos cada año, lo que supone el 5,8% de todas las muertes por cáncer, y determina una tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes en nuestro país del 22,7 %, de la que casi la mitad de las muertes se dan en mujeres mayores de 75 años.

En 2021, los tumores en conjunto constituyeron un año más la segunda causa de muerte en España (25,2% de los fallecimientos, 113.662) con un aumento del 0,8% respecto al año anterior y sólo por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (26,4% de las muertes, 119.196). Entre los fallecimientos por tumor, las causas más frecuentes en España en 2021 fueron los cánceres de pulmón, colon, páncreas, mama y próstata.

De forma general, la mortalidad por cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas. Estas tendencias reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos, y, en varones, la disminución de la prevalencia del tabaquismo.

Los factores pronósticos del cáncer de mama más importantes pueden depender del tumor o de la paciente.

Factores dependientes del tumor: tamaño, afectación axilar, tipo histológico, subtipo molecular, índice de proliferación, e invasión linfovascular.

Factores dependientes de la paciente: edad (las mujeres menores de 40 años tie-

nen peor pronóstico). Dependiendo de la edad, la incidencia varía, así la mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años. Todos los estudios poblacionales coinciden en que la incidencia de una forma gráfica es de un 25% en las mujeres menores de 50 años, un 50% entre las mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años y de un 25% en las que tienen más de 70 años.

TABLA 1
 Factores pronósticos del cáncer de mama

CATEGORÍA	FACTOR
Paciente Tumor	Edad
	Tamaño
	Tipo histológico
	Número de ganglios positivos
	Grado nuclear o histológico
	Receptores hormonales
	Proliferación

Figura. 8

Por otra parte, debemos saber que, al aumentar la supervivencia de una enfermedad, aumenta también la prevalencia. La prevalencia nos da una idea del número de personas que, durante un periodo de tiempo, han padecido o padecen, en este caso, cáncer de mama. Si cada vez más mujeres consiguen la curación o el control de la enfermedad, aunque la incidencia se mantenga estable, la prevalencia aumentará.

El cáncer de mama es el más prevalente entre las mujeres. Se estima que la prevalencia en España en 2023 es de 151.945 mujeres según Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer.

A pesar de este aumento progresivo de la supervivencia por cáncer de mama, mejorar las tasas de mortalidad de la enfermedad es una necesidad médica.

Los datos del cáncer de mama en España

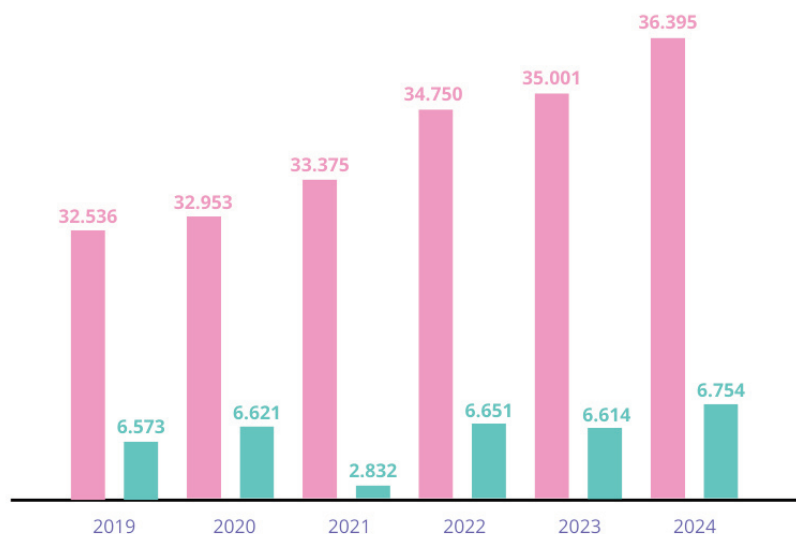


Figura. 9 Los datos muestran un incremento de la incidencia, pero no del de fallecimientos.

Aún queda un camino por recorrer porque los estudios también indican que el 30% de las mujeres diagnosticadas en un estadio precoz de la enfermedad experimentará una recaída de la misma con metástasis a distancia^{1,2}, lo que incidirá en una disminución de la supervivencia.

La mediana de supervivencia global de las mujeres que han recaído posteriormente es de 2,3 años, y de 2,8 años para las diagnosticadas con metástasis de inicio³.

Debemos tener en cuenta que, en los últimos años, se está detectando un aumento en la incidencia del cáncer de mama entre las mujeres menores de 45 años. Los investigadores achacan este dato al hecho de que las mujeres retrasan la edad

a la que deciden tener su primer hijo. Esto, sumado al descenso del número de hijos por mujer (2,8 en 1976 a 1,27 en 2013 y 1,12 en 2023) y a la disminución de la edad de la menarquia (comienzo de la actividad menstrual), parece la explicación más plausible para el continuo incremento en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres más jóvenes^{4,5}.

Como venimos diciendo, a pesar de que aumenta la incidencia, la tasa de mortalidad ha disminuido en los últimos años, de manera que la tasa de supervivencia global a 5 años para el cáncer de mama en España es del 82,8%. La supervivencia a los 5 años para el cáncer de mama localizado es de aproximadamente el 99%,

TASAS DE SUPERVIVENCIA POR ESTADIO

- Localizado: Más del 99%.
- Regional: 87%.
- Distante: 32%.
- Todas las etapas combinadas: 82,8%.

MEJORA EN LA SUPERVIVENCIA

- En los últimos 20 años, la supervivencia del cáncer de mama ha mejorado exponencialmente.
- La tasa de supervivencia global ha pasado del 70% en los años 80 al más del 80% en la actualidad.
- La tasa de supervivencia a cinco años para el cáncer de mama metastásico ha aumentado de un 20% a un 32% en los últimos 20 años.

Figura. 10

mientras que para el cáncer de mama metastásico es del 32 %.

Esta tasa se ha mejorado considerablemente gracias a los programas de diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento sistémico. Existen evidencias científicas claras sobre la eficacia de los programas de detección precoz del cáncer de mama mediante mamografía periódica en mujeres mayores de 45-50 años.

Además, en relación con los programas de detección precoz, asistimos en la actualidad a la incorporación de la inteligencia artificial (IA) a las técnicas de cribado, sobre lo que hacen referencia múltiples estudios. Destaco aquí uno realizado en Alemania publicado en “Nature Medicine” 6 que revela que la IA mejora significativamente la detección del cáncer de mama sin aumentar los fal-

sos positivos, mejorando los resultados diagnósticos de los médicos.

El estudio, analizó cerca de 500.000 mamografías, los investigadores compararon los resultados obtenidos con y sin la ayuda de un software de IA. Los datos muestran un aumento del 16,7 % en la tasa de detección del cáncer de mama gracias a la IA, sin incrementar la tasa de falsos positivos.

Esta mejora viene acompañada de una reducción de la carga de trabajo para los radiólogos. Los casos clasificados como “normales” por la IA requirieron un 43 % menos de tiempo de examen, sin comprometer la calidad del diagnóstico.

El software de IA utilizado en el estudio integra una “red de seguridad”, que alerta a los radiólogos cuando pasan desapercibidas anomalías, por lo que, gra-

cias a esta función, se realizaron 204 diagnósticos adicionales, evitando posibles errores.

Los resultados de este estudio podrían influir en las políticas de salud pública. La integración de la IA en los programas de cribado podría mejorar la eficacia y reducir los costes.

Los investigadores esperan que esta tecnología sea adoptada a mayor escala. Stefan Bunk, coautor del estudio, destaca que estos hallazgos deberían acelerar la adopción de la IA en los sistemas de salud. Los beneficios son claros: una detección más temprana y una mejor atención a las pacientes.

Por todo lo expuesto, puede afirmarse que, en la actualidad, es posible hacer frente al cáncer de mama con mejores resultados que hace unos años. Pero no es suficiente. El cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte entre las mujeres de España.

Y es también esencial mejorar la calidad de vida de las mujeres que consiguen superar la enfermedad. Hemos logrado alargar su vida, pero necesitamos mejorar la calidad de la misma. Porque todos los tumores son agresivos y los tratamientos muchas veces dejan secuelas imborrables.

Referencias Bibliográficas

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
2. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol* 2013; 130:609-14.
3. Guía GEICAM de práctica clínica. Para el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. 2015.
4. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Nov 18;101(22):1584-91.
5. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 3): 97-102, 2010.
6. Depond C. Bunk s. La IA detecta mejor el Cáncer de Mama que los humanos. *Nature Medicine*. Publicado el 18 enero 2025.