

# 21

## DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE MAMA

*Mariana Pampin y Gustavo Cortese*

### CONTENIDO

#### INTRODUCCIÓN

#### FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

#### MAMOGRAFÍA COMO MÉTODO DE DETECCIÓN TEMPRANA

#### INTERVALO DEL CRIBADO O *SCREENING*

#### EXAMEN CLÍNICO MAMARIO

#### AUTOEXAMEN MAMARIO

#### CONSIDERACIONES SEGÚN EDAD

Mujeres de 40-49 años

Mujeres aÑosas

#### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFICACIA DEL MÉTODO DE *SCREENING*

Desempeño del radiólogo

Factores relacionados con la técnica

Factores relacionados con la paciente

#### POTENCIALES RIESGOS MAMARIOS ASOCIADOS AL *SCREENING*

Falsos positivos y falsos negativos

Exposición a la radiación

#### *SCREENING* EN MUJERES CON ALTO RIESGO

Identificación de mujeres con riesgo aumentado

Edad de comienzo del *screening* en pacientes de alto riesgo

Intervalo de *screening* en pacientes de alto riesgo

Estudios alternativos de *screening*

#### OTROS MÉTODOS

Mamografía digital

CAD (*Computer-Aided Detection and Diagnosis*)

Resonancia magnética

Ecografía

Otros

#### RECOMENDACIONES

#### CONCLUSIONES

#### REFERENCIAS

## INTRODUCCIÓN

Se define como cribado, tamizaje o *screening* a la aplicación de una prueba cuya finalidad es detectar una enfermedad o trastorno potencial en una persona sin síntomas conocidos de esa enfermedad o trastorno.<sup>1</sup> La Sociedad Estadounidense de Cáncer recomienda cuatro principios que debe tener la detección sistemática:<sup>2</sup>

- Eficacia demostrada de la prueba para mejorar la morbilidad o la mortalidad.
- Los beneficios deben ser superiores a los riesgos.
- Los costos deben ser razonables en relación con el resultado previsto.
- La recomendación debe ser práctica y factible.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha tenido en cuenta que los recursos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, en países llamados “en vías de desarrollo”, pueden ser factores limitantes y, por lo tanto, recomienda criterios aún más estrictos:

- La enfermedad que se investiga debe constituir un importante problema de salud pública.
- Debe existir un tratamiento eficaz para los pacientes que presentan una enfermedad localizada.
- Debe disponerse de instalaciones en las que se puedan hacer el diagnóstico y los tratamientos posteriores.
- La enfermedad debe tener un estadio latente o sintomático precoz identificable.
- La técnica por emplear para el reconocimiento sistemático debe ser eficaz.
- La prueba debe resultar aceptable para la población sujeta a la búsqueda sistemática.
- La historia natural de la enfermedad, incluida la existencia de una fase latente hasta la manifestación clínica, debe ser suficientemente conocida.
- Debe existir una estrategia aceptada en términos generales que permita la identificación de los pacientes que deben recibir tratamiento y de los que no deben tratarse.
- Los gastos del reconocimiento sistemático deben ser aceptables.
- El hallazgo de casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto aislado.

En el cáncer de mama se cumplen todas las condiciones que hacen necesario y posible un programa de detección temprana, cribado o *screening*. El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y representa el 31% de todos los tumores de la población femenina. Se estima que 1 de cada 8 mujeres que alcancen los 85 años habrá desarrollado esta entidad a lo largo de su vida. Existen poblaciones de mayor y menor riesgo de padecer cáncer de mama. Así, su incidencia es mayor en Estados Unidos, Inglaterra y Europa del Norte, mientras

que es muy baja en Japón y China. Esto parecería deberse más a factores ambientales, de costumbres y hábitos alimentarios que a factores raciales.<sup>3</sup>

La incidencia del cáncer de mama en Estados Unidos se ha duplicado en los últimos 60 años, desde 55/100.000 en 1940 hasta 118/100.000 en 1998. Desde comienzos de los años 1980, el mayor incremento se ha producido en carcinomas in situ o estadios tempranos debido a la implementación de campañas de detección sistemática. Sin embargo, diversos factores como una mejor nutrición y la disminución del número de embarazos probablemente han contribuido también al aumento de incidencia. La tasa de mortalidad por cáncer de mama se mantuvo estable durante la última mitad del siglo xx (31/100.000). A partir de 1990, la tasa comenzó a declinar 2,1% anual y llegó en 2003 a una tasa de 25,2/100.000.<sup>5</sup>

Actualmente el cáncer de mama ocupa el primer lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer adulta, con una tasa ajustada de mortalidad de 27,32/100.000 mujeres en la Argentina.<sup>3</sup> Usando 7 diferentes modelos estadísticos, se estimó que la reducción de la mortalidad por cáncer de mama atribuible al *screening* va del 28 al 65% (media de 46%), siendo la adyuvancia responsable del resto.<sup>6</sup> Estos resultados sugieren que la mortalidad por cáncer de mama en Estados Unidos ha disminuido un 10% debido a la implementación de esta sistemática diagnóstica.

En relación con la tasa de detección existe una clara diferencia entre el *screening* de prevalencia, que es el primero y detecta los casos presentes en una población en determinado momento, y el *screening* de incidencia, que detecta los casos nuevos. En el *screening* de prevalencia se detecta un gran número de cánceres, siempre condicionado por la sensibilidad del método de *screening*, mientras que en el de incidencia muchos casos han sido detectados en el *screening* previo. Esto determina que el número de cánceres detectados en el de incidencia es siempre menor que los detectados en el *screening* de prevalencia.<sup>7</sup>

## FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

- **Edad:** es el principal factor de riesgo. El 85% de los cánceres de mama ocurren en mujeres mayores de 50 años.
- **Sexo femenino.**
- **Antecedentes familiares:** el antecedente familiar de cáncer de mama confiere un moderado aumento del riesgo (RR 2,6). Varios familiares de primer grado con cáncer de mama en la premenopausia confieren hasta un 50% de riesgo de tener cáncer de mama.
- **BRCA 1 y BRCA2.**
- **Mayor exposición a estrógenos:** menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad, etc. En el estudio WHI (*Women's Health Initiative*), la terapia hormonal de reemplazo de estrógenos + progesterona se asoció

con mayor incidencia de cáncer de mama (HR 1,24 95% CI 1,02-1,5).<sup>8</sup> Por otro lado, la terapia hormonal con estrógenos sin oposición en incidencia de cáncer de mama.<sup>9</sup>

## MAMOGRAFÍA COMO MÉTODO DE DETECCIÓN TEMPRANA

La evidencia primaria que apoya la recomendación de la utilización del estudio mamográfico periódico y sistemático deriva de 8 estudios controlados y aleatorizados en los que se utilizó este método diagnóstico con examen mamario o sin él: 2 en Estados Unidos, 1 en Escocia, 4 en Suecia y 1 en el Reino Unido.<sup>10</sup> El interrogante de importancia clínica era determinar si la mamografía de *screening* es capaz de disminuir la mortalidad por cáncer de mama. Los resultados de todos ellos demostraron efectos beneficiosos en mujeres mayores de 50 años. El metaanálisis demostró una reducción del 24% del riesgo de mortalidad (cuadro 21-1).<sup>11</sup> Una revisión sistemática acerca de la utilidad del estudio mamográfico como método de detección precoz concluyó que, luego de 14 años de seguimiento, el riesgo relativo para mortalidad por cáncer de mama fue de 0,78 (95% CI 0,7-0,87) para mayores de 50 años y de 0,85 (95% CI 0,73-0,99) para las pacientes de 40 a 49 años.<sup>12</sup>

El programa de *screening* de Florencia (Italia) comparó la mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres que concurrían y no concurrían a la realización del estudio y en la población general antes y después de la introducción del programa de *screening* entre 1990 y 1996. Luego de excluir los casos detectados en el primer estudio de *screening* (la detección de la prevalencia), la tasa de diagnóstico de estadios II o mayores fue 42% menor

en las mujeres sometidas a *screening* (RR = 0,58, 95% CI 0,45- 0,74). Comparando los períodos 1990-1996 con 1985-1986 se encontró una reducción del 50% en la mortalidad por cáncer de mama (RR = 0,50, 95 % CI 0,38- 0,66).<sup>13</sup>

Se considera como estándar para el *screening* la mamografía de ambas mamas en las proyecciones cráneo-caudal y mediolateral oblicua, aunque pueden solicitarse otras proyecciones (toma tangencial, perfil estricto) o magnificaciones, en caso de existir dudas o para mejor valoración de las imágenes.

## INTERVALO DEL CRIBADO O SCREENING

La duración de la fase detectable preclínica de un tumor (*sojourn time*) varía con la edad: es mayor a medida que la edad aumenta. Tabár y cols. estimaron la duración promedio de la fase preclínica detectable basándose en el *Two-Country Trial* (cuadro 21-2).<sup>13</sup> En un modelo analítico sobre 1.352 mujeres del Centro Van Nuys de cáncer mamario, entre 1966 y 1990, Michaelson y cols. demostraron que el menor tamaño tumoral se correlacionaba con mayor tiempo de supervivencia independientemente del método de diagnóstico.<sup>14</sup> El intervalo del *screening* debe ser siempre inferior a la duración promedio de la fase preclínica detectable. Dado que el objetivo del *screening* es la reducción de la incidencia de enfermedad avanzada, el intervalo debe estipularse en un período que derive en la detección de la mayoría de los cánceres en fase preclínica y localizada y que a la vez permita una adherencia razonable al programa de *screening*. Actualmente se considera que el *screening* anual es el más beneficioso tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, si bien el beneficio es mayor en mujeres jóvenes debido a la mayor velocidad de crecimiento tumoral.<sup>13</sup> Se denomina cáncer del intervalo a aquel que se diagnostica en el intervalo de tiempo que va desde un examen de *screening* normal y el siguiente. La incidencia de cánceres del intervalo es mayor en mujeres jóvenes que en las mayores, lo que sugiere una mayor tasa de crecimiento tumoral en mujeres jóvenes.

**CUADRO 21-1.** ESTUDIOS SOBRE REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD ASOCIADA AL SCREENING

Estudio	Edad	% De disminución de (95% CI)
HIP	40-64	24 (7-38)
Malmo	45-69	19 (8-39)
Two-Country Trial	40-74	32 (20, 41)
Edinburgh	45-64	21 (-2, 40)
Stockholm	40-64	26 (-10, 50)
Canada NBSS 1	40-49	-3 (-26, 27)
Canada NBSS 2	50-59	-2 (-33, 22)
Gothenburg	39-59	16 (-39, 49)
<b>Total</b>	<b>39-74</b>	<b>24 (18-30)</b>

**CUADRO 21-2.** DURACIÓN DE LA FASE PRECLÍNICA DETECTABLE SEGÚN EDAD

Edad	Duración de la fase preclínica detectable
40-49	2,4 años
50-59	3,7 años
60-69	4,2 años
70-79	4 años

## EXAMEN CLÍNICO MAMARIO

Un factor clave es la calidad de dicho examen, con lo cual al valorar la eficacia de este método las conclusiones estarán sesgadas. La técnica apropiada para el examen mamario incluye:

- Adecuada posición del paciente: para que el tejido mamario se “aplaste” sobre la pared torácica.
- Examinar en líneas verticales comenzando en la axila: recorrer línea axilar anterior, media e inferior.
- Huecos supraclaviculares e infraclaviculares.
- Examen de ambas mamas con la almohadilla de los 3 dedos medios, haciendo movimientos circulares.
- Examinar cada área con 3 presiones diferentes.
- Examinar cada mama al menos 3 minutos.

Se estimó la sensibilidad del examen entre 17,2% para tumores menores o iguales a 0,5 cm hasta 58,3% para tumores mayores o iguales a 2,1 cm. La sensibilidad suele ser menor en mujeres jóvenes y obesas.<sup>13</sup> Aunque existen ensayos que demuestran una disminución de la mortalidad cuando se combina el examen mamario con la mamografía, la *U.S. Preventive Service Task Force* (USPSTF) concluyó que existe evidencia insuficiente como para recomendar a favor o en contra de realizar el examen clínico mamario, ya que muchos de los trabajos que hablan a favor del examen mamario datan de un período previo a la mamografía moderna.<sup>12</sup>

Basados en los hallazgos de 752.081 exámenes clínicos mamarios, Bobo y cols. informaron un 6,9% de exámenes anormales, y 5 cánceres fueron detectados cada 1.000 exámenes. Sin embargo, sólo el 5,1% de los cánceres (193/3.753) o 2,56 cada 10.000 exámenes mamarios fueron detectados en mujeres con examen anormal y hallazgos benignos en la mamografía.<sup>15</sup> Cuando se realiza previamente a la mamografía, el examen clínico puede identificar algún área de sospecha y proveer información que guíe posteriores estudios de imágenes.

Además de proporcionar cierta contribución a la detección del cáncer de mama, el examen clínico mamario permite concienciar a las pacientes acerca de la importancia del cáncer de mama y de la detección temprana de éste.<sup>13</sup>

## AUTOEXAMEN MAMARIO

Un estudio aleatorizado llevado a cabo en China y del cual participaron 266.064 mujeres comparó un grupo de mujeres a las que se les explicó el autoexamen mamario y que debían realizarlo en forma mensual, con un grupo control. A 10 años de seguimiento no se hallaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad por cáncer de mama en ambos grupos, pero sí se diagnosticaron más lesiones benignas en las que realizaban el autoexamen.<sup>16</sup> La USPSTF también concluyó que no hay evi-

dencia suficiente a favor o en contra para recomendar el autoexamen, mientras que la *Canadian Force on Preventive Health Care* desaconseja el autoexamen ante la falta de evidencia de beneficio y conocida evidencia de daño representado por los resultados falsos positivos.<sup>17</sup> Nekhlyudov y Fletcher argumentaron que los datos disponibles no proporcionan una base firme como para desestimar el valor del autoexamen mamario y proponen que “ante la falta de evidencia es mejor equivocarse hacia el lado de la prudencia”.<sup>13</sup> Debido a la adherencia variable a los programas de *screening*, las fallas en la sensibilidad de los métodos y el variado acceso a la mamografía, la autodetección incidental de cáncer de mama aún representa un porcentaje significativo. Por esta razón, las mujeres deberían ser conscientes de cómo se ven y se sienten sus mamas habitualmente como para reconocer cualquier cambio y consultar.

## CONSIDERACIONES SEGÚN EDAD

### Mujeres de 40-49 años

Los beneficios del *screening* en mujeres 40-49 años han sido menos claros y más tardíos en demostrarse. A medida que el período de seguimiento se fue extendiendo, se ha demostrado beneficio significativo en aquellas mujeres que comenzaron con el estudio de detección precoz y sistemático a los 40. Una revisión realizada por el *U.S. Preventive Services Task Force* encontró una disminución de la mortalidad por cáncer de mama de un 15% luego de 14 años de seguimiento (RR 0,85 95% CI 0,73-0,99) en mujeres menores de 50 años.<sup>18</sup> Una revisión realizada por el *American College of Physicians* postula que los beneficios del *screening* son menores en mujeres de 40 a 49 años, porque la incidencia del cáncer de mama y la eficacia de la mamografía son menores. Los beneficios deben ser puestos en la balanza con los riesgos como potencial sobrediagnóstico en mujeres con carcinoma ductal in situ (CDIS) y tasa de falsos positivos.<sup>18</sup> Una forma útil de interpretar los datos disponibles en el *screening* mamográfico es el número de pacientes que deben ser sometidas al estudio para prevenir 1 muerte por cáncer de mama (cuadro 21-3).

### Mujeres añosas

El diagnóstico de cáncer de mama en mujeres mayores de 65 años representa el 45% de todos los nuevos cánceres de mama diagnosticados y es responsable del 45% de las muertes por cáncer de mama. El comportamiento biológico del tumor es diferente que en las mujeres jóvenes: mientras que la prevalencia de tumores pobremente diferenciados disminuye, la prevalencia de tumores con alto porcentaje de receptores hormonales aumenta con la edad. No hay datos certeros de estudios controlados y aleatorizados que involucren a mujeres

**CUADRO 21-3.** PACIENTES NECESARIAS DE SER SOMETIDAS A SCREENING PARA PREVENIR UNA MUERTE CÁNCER DE MAMA<sup>19</sup>

Edad	Nº de pacientes
20-24	67.000
30-34	4.000
40-44	850
50-54	375
60-64	275
70-74	210
80-84	210

mayores de 70 años. El *screening* mamográfico en mujeres mayores puede lograr diagnóstico en tumores más pequeños y estadios más tempranos, pero el efecto en la reducción de la mortalidad es poco claro.<sup>19</sup> Esto se debe en parte a la heterogeneidad en el estado de salud de este grupo etario. Se sugiere continuar con el *screening* mamográfico hasta tanto la mujer se encuentre en razonable buen estado de salud y pueda ser candidata a recibir tratamiento. Si una paciente tiene una expectativa de vida menor de 5 años, severas limitaciones funcionales o múltiples y enfermedades asociadas graves, puede ser apropiado considerar el cese de la indicación de estudios sistemáticos de detección.

La edad cronológica por sí sola no debe ser razón suficiente para cesar el *screening*. Se calcula que en Estados Unidos el 25% de las mujeres de 75 años vivirán más de 17 años, el 50% vivirán al menos 11,9 años y el 25%, menos de 6,8 años.<sup>13</sup> La sensibilidad de la mamografía aumenta debido a la disminución de la densidad mamaria y el valor predictivo positivo aumenta debido a la alta prevalencia. Además, el examen mamario se facilita con el aumento de la edad debido al reemplazo adiposo, lo que haría del examen clínico un arma útil en mujeres mayores.<sup>20</sup>

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFICACIA DEL MÉTODO DE SCREENING

### Desempeño del radiólogo

Los médicos informantes deben tener capacitación en mamografía y realizar un número determinado de informes anuales. En los informes en varios centros se utiliza la clasificación de BIRADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*), desarrollada por el Colegio Estadounidense de Radiología y cuya finalidad es tener un sistema uniforme de informes mamográficos con reco-

mendaciones asociadas a cada categoría (véase cuadro 21-3).<sup>21</sup>

La estructura del informe debería ser:<sup>3</sup>

- **Motivo de consulta:** control, antecedentes personales o familiares, complemento de estudio incompleto, manifestaciones clínicas, etcétera.
- **Composición del tejido mamario:** mamas lipomatosas translúcidas, mamas con tejido fibroglandular disperso, mamas con predominio de tejido fibroglandular (densas) y más totalmente fibroglandulares (opacas o densas).
- **Hallazgos.**
- **Conclusiones y recomendaciones.**

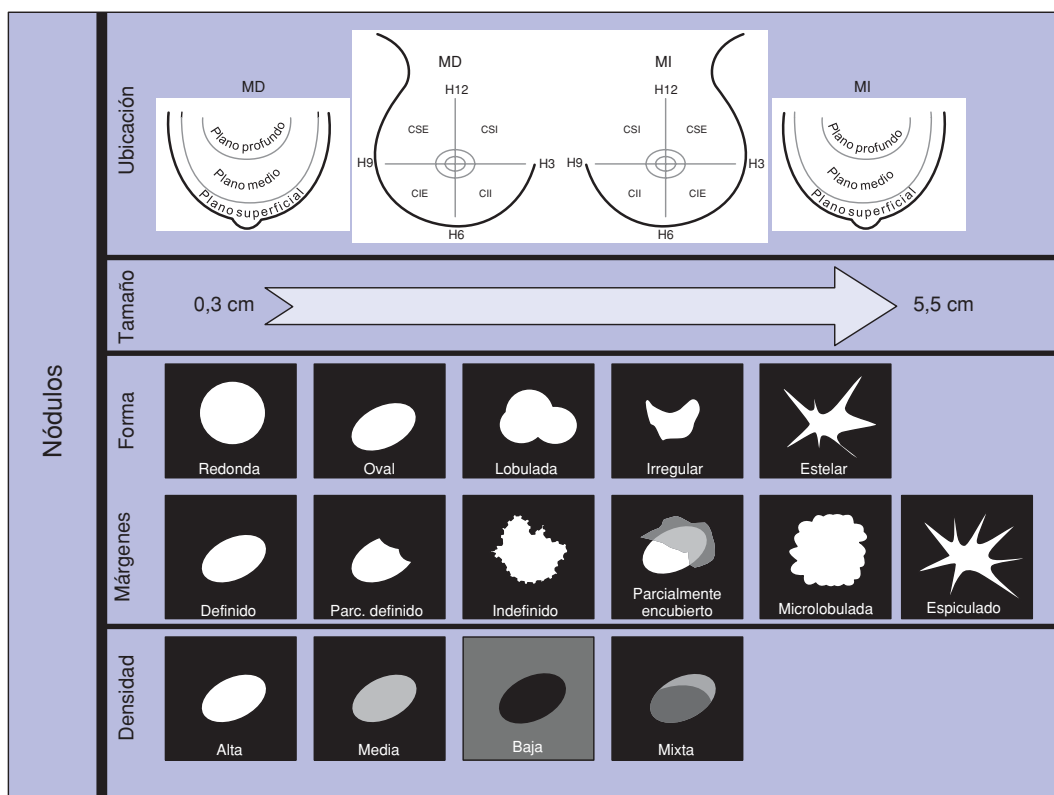
### Hallazgos

- **Nódulos:** forma, tamaño, cantidad, márgenes, densidad (fig. 21-1)
- **Calcificaciones:** tamaño, forma, homogeneidad, distribución, densidad (figs. 21-2 y 21-3).
- **Distorsiones:** tamaño, densidad, contornos.
- **Asimetrías:** comportamiento ante la compresión.
- **Misceláneas:** ganglios intramamarios, ganglios axilares.
- **Hallazgos asociados:** retracción de piel y pezón, engrosamiento de la piel, etcétera.

La adecuada localización de las imágenes es fundamental. Debe ser lo más exacta posible, sobre todo cuando las lesiones son pequeñas y no palpables, para facilitar su punción o extracción. Obtenida la imagen en las 2 proyecciones mamográficas se la debe proyectar extrapolando su ubicación con la clínica. BIRADS sugiere identificar la mama en cuestión, luego la localización por cuadrantes o siguiendo las horas del reloj y, por último, en qué plano se proyecta (anterior, medio y posterior). Estos planos son independientes de la profundidad de la lesión con respecto a la piel (véase fig. 21-1).

### Conclusiones y recomendación<sup>22</sup>

El estudio debe finalizar con una conclusión diagnóstica; si bien es discutible si el informe imagenológico debe o no sugerir al médico tratante la conducta para seguir, una ventaja de la sistematización del informe por BIRADS es que ésta ya tiene implícita una conducta asumida por consenso con el respaldo basado en evidencia clínica sustentable (cuadro 21-4). La doble lectura de los informes (por 2 profesionales distintos) aumenta la sensibilidad de la detección de lesiones mínimas hasta en un 7%.<sup>21</sup> La valoración de las mamografías actuales en comparación con las anteriores reduce hasta en un 44% el número de recitaciones por anomalías sospechosas. La comparación con las placas previas ayuda al radiólogo a interpretar anomalías que generan dudas pero no tiene efecto en la detección inicial de



**Fig. 21-1.** Nódulos y su caracterización. CSE, cuadrante superior externo; CSI, cuadrante superior interno; CII, cuadrante inferior interno; CIE, cuadrante inferior externo.

dichas anomalías. Las mamografías previas son revisadas sólo cuando el radiólogo lo considera necesario.<sup>23</sup> Un estudio del desempeño de 124 radiólogos en la interpretación de 469.512 mamografías de *screening* encontró que los menos experimentados tuvieron mayor sensibilidad para el cáncer de mama pero también mayor índice de recitaciones y menor especificidad.<sup>24</sup>

### Factores relacionados con la técnica

La técnica es fundamental para que toda la mama y la región axilar sean expuestas en la película. La compresión de la mama durante el estudio es imprescindible para obtener una mejor calidad de imagen. Permite dis-

minuir el espesor del tejido, realizar una superposición uniforme y evitar superposición de estructuras glandulares. Una encuesta realizada en el CEMIC a 485 pacientes que realizaron allí sus mamografías reveló que la realización del estudio fue indolora en el 27,5%, tolerable con leves molestias en el 65,9%, muy molesta y dolorosa en el 6,4% e intolerable en sólo el 0,2%.<sup>21</sup> Un estudio determinó que la compresión mamaria controlada por la propia paciente reduce las molestias y logra de igual modo obtener buena calidad de imagen.<sup>25</sup> Se recomienda no utilizar desodorante, talco en polvo o loción en las axilas o mamas el día de la realización de la mamografía debido a que pueden aparecer en ellas como manchas de tipo cálcicas.<sup>26</sup>



**Fig. 21-2.** Ejemplos de calcificaciones de tipo benigno. CC, craneocaudal.



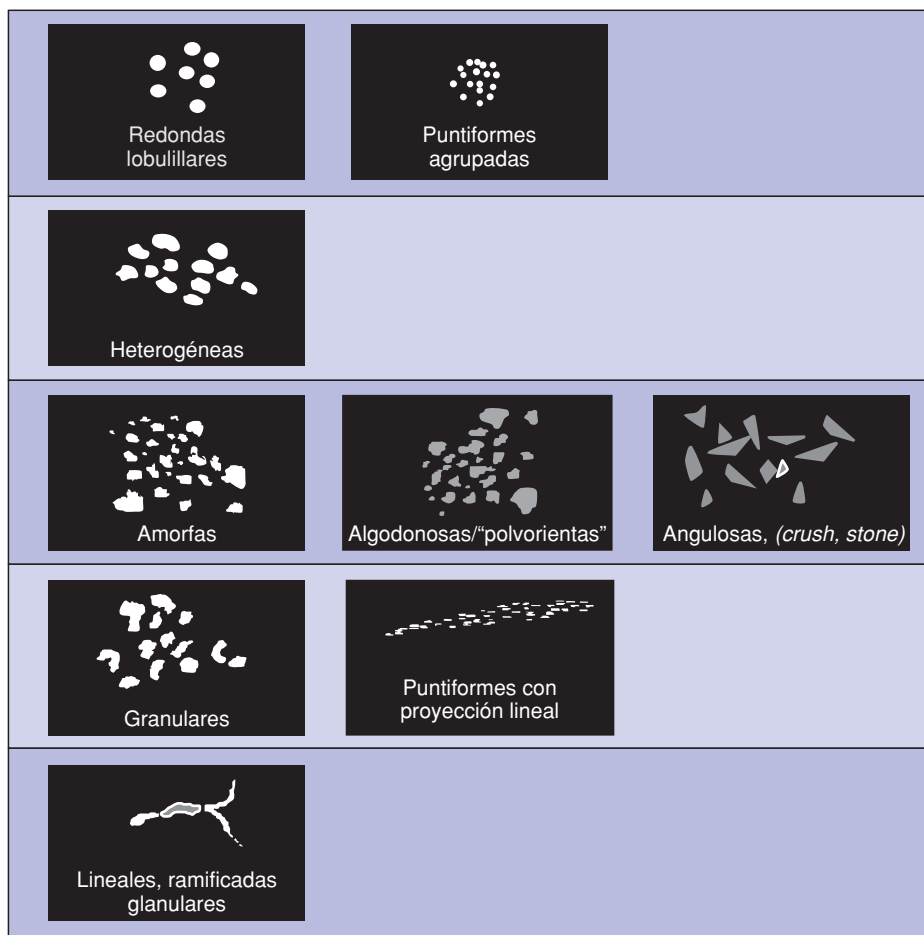


Fig. 21-3. Ejemplos de microcalcificaciones con sospecha de malignidad (de baja a alta).

### Factores relacionados con la paciente

- **Edad de la paciente:** la sensibilidad de la mamografía y del examen mamario es mayor a medida que aumenta la edad.<sup>8</sup> Según Rosenberg, la sensibilidad es del

81% en mujeres mayores de 65 años, del 78% entre 50-64 años, del 77% entre 40-49 años y del 54% para las menores de 40 años.<sup>13</sup> Se calcula que la mamografía detecta el 75% de los cánceres en mujeres de 40-49 y el 90% en mujeres de 50-70 años.<sup>27</sup>

#### CUADRO 21-4. CLASIFICACIÓN DE BIRADS

Descripción	VPP	BIRADS	Recomendación
Mama normal	< 2%	BR1	Habitual control mamográfico anual
Hallazgos benignos	2-10%	BR2	Habitual control mamográfico anual
Hallazgos probablemente benignos	11-40%	BR3	Control mamográfico en 6 meses
Hallazgos con sospecha de malignidad	41-94%	BR-4 A BR-4B BR-4C	Se sugiere certificación histológica
Hallazgos con alta sospecha de malignidad	95%	BR5	
Malignidad diagnosticada por biopsia	100%	BR6	No se hacen sugerencias
Estudio insuficiente		BR0	Se sugieren estudios complementarios

• **Densidad mamaria:** está determinada por la proporción de elementos epiteliales y estromales, por factores genéticos e influenciados por la edad, por factores hormonales, etc. La reducción de la sensibilidad de la mamografía en mujeres jóvenes está en parte relacionada con la mayor densidad mamográfica. El aumento de densidad mamaria incrementa el riesgo de falsos negativos por “enmascaramiento”, además de que aumenta el riesgo de contraer cáncer de mama. Un estudio llevado a cabo en el año 2007 determinó un *odds ratio* de 3,5 para el cáncer detectado en el *screening* mamográfico comparando mujeres con una densidad mamaria > 75% y mujeres con densidad mamaria < 10%.<sup>28</sup> La mamografía digital es más sensible que la convencional en mamas densas. La densidad mamaria también varía en relación con el ciclo menstrual: es mayor en la fase lútea comparada con la folicular. Esto sugiere que la sensibilidad de la mamografía puede ser mejorada al obtenerse las imágenes durante la primera semana del ciclo.<sup>29</sup>

## POTENCIALES RIESGOS MAMARIOS ASOCIADOS AL SCREENING

### Falsos positivos y falsos negativos

Si bien la eficacia de la mamografía ha sido ampliamente demostrada, no alcanza sensibilidad y especificidad absolutas. Sus resultados dependen de la interrelación de múltiples factores. Los falsos negativos pueden atribuirse a limitaciones tecnológicas inherentes a la mamografía, a fallas en el control de calidad y al error humano. Los falsos positivos pueden deberse a estos mismos factores, sumados a la creciente preocupación médico-legal acerca de los cánceres “pasados por alto”. Las consecuencias de estos errores incluye la postergación en el diagnóstico de la patología maligna, que disminuye así el éxito que aportaría un tratamiento temprano en el caso de los falsos negativos, y la ansiedad y los daños relacionados con procedimientos asociados a lesiones benignas en el caso de los falsos positivos. Se estima que una mujer que se realizó mamografías anuales entre los 40 y 49 años cuenta con una probabilidad del 30% de tener una mamografía con resultado falso positivo en algún punto durante esa década y una probabilidad del 7 al 8% de tener que realizarse una biopsia de mama dentro del período de 10 años. Se estima una probabilidad del 25% de tener una mamografía con resultado falso positivo en el caso de mujeres de 50 años o mayores.<sup>26</sup> En los Estados Unidos, por ejemplo, el 11% de las mamografías requieren algún estudio adicional, tratándose de lesiones benignas en el 90% de los casos.<sup>30</sup> Los resultados falsos positivos son más frecuentes en mujeres jóvenes porque los exámenes en este grupo son menos específicos y el cáncer de mama es menos frecuente.

En la mayoría de los casos, la ansiedad relacionada con resultados falsos positivos es de corta duración y no tiene consecuencias a largo plazo en los niveles de estrés o en la participación de la paciente en estudios de *screening* subsiguientes. Un estudio realizado por Schwartz y cols. reveló que las mujeres son conscientes de que los resultados falsos positivos pueden ocurrir, los aceptan como parte del proceso de *screening* y no los consideran un daño importante en el contexto del objetivo subyacente, que es la detección temprana del cáncer de mama.<sup>31</sup>

### Exposición a la radiación

Los sistemas de vanguardia de rayos X controlan firmemente los haces de rayos X con significativa filtración y los métodos de dosificación para minimizar la desviación o dispersión de radiación. Esto garantiza que aquellas partes del cuerpo de las que no se toman imágenes reciban la mínima exposición posible.<sup>26</sup> La dosis media de radiación con las 4 placas mamográficas (2 incidencias por mama) utilizadas en el *screening* es de 2,5 mCy. Esto equivale a la radiación de fondo que una persona recibe en 3 meses o a un viaje largo en avión.

## SCREENING EN MUJERES CON ALTO RIESGO

### Identificación de mujeres con riesgo aumentado

El umbral para categorizar a una mujer como de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama está basado solamente en opiniones de expertos. Cualquier mujer con mutación de los genes *BRCA 1* o *BRCA 2* debe ser considerada de alto riesgo. Esta mutación sólo puede confirmarse por estudios de laboratorio. Si el estudio no está disponible o fue realizado pero el resultado no es concluyente, puede recurrirse a la historia familiar; se considera que una mujer podría ser portadora de una mutación genética que incremente su riesgo de padecer cáncer de mama si tuviera alguna de las siguientes características:

- Dos o más familiares, en la misma rama, con historia de cáncer de mama u ovario.
- Algún familiar con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años de edad.
- Algún familiar que haya padecido cáncer de mama y ovario.
- Uno o más familiares que tengan 2 cánceres (mama y ovario o 2 carcinomas de mama independientes).
- Familiar de sexo masculino con cáncer de mama.

La probabilidad de tener un cáncer de mama hereditario es mayor cuando el familiar afectado es de primer grado (madre o hermana) que cuando es de segundo grado (abuela o tía). El riesgo puede ser heredado igualmente de la rama materna o paterna y cuando el riesgo es heredado del lado paterno puede no haber familiares



de primer grado afectados. Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer de mama incluyen irradiación torácica como tratamiento, por ejemplo, de enfermedad de Hodgkin, e historia personal de cáncer de mama o historia familiar de enfermedades asociadas con cáncer hereditario, como los síndromes de Cowdens y Li-Fraumeni. Existen varios modelos estadísticos que intentan predecir el riesgo de cáncer de mama en una determinada paciente.

El modelo de Claus puede usarse para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama a corto plazo o a lo largo de la vida basándose en los antecedentes familiares y la edad al momento del diagnóstico de cáncer. Es particularmente útil en mujeres con familiares de primero y segundo grado afectados. El modelo de Gail puede usarse para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama a 5 años y a lo largo de la vida basado en la edad de la menarca, la edad al nacimiento del primer hijo, el número de biopsias de mama, la presencia de hiperplasias atípicas en los resultados de las biopsias y los antecedentes familiares. Como la información acerca de los antecedentes familiares es limitada, no debe usarse en pacientes cuya historia familiar sea la principal fuente de riesgo.<sup>13</sup>

Se ha sugerido que las mujeres sin un síndrome genético conocido pero que tienen antecedentes familiares de cáncer de mama en parientes de primer grado deberían comenzar con el *screening* mamográfico a edades más tempranas, especialmente si el familiar desarrolló cáncer en la premenopausia. Un estudio comparó la eficacia de la mamografía en casi 390.000 mujeres de 30-69 años con antecedentes familiares y sin ellos. El número de casos detectados cada 1.000 estudios aumentó con la edad en ambos grupos, pero fue mayor para el grupo con antecedentes familiares (3,2 vs. 1,6 de 30-39 años, 4,7 vs. 2,7 de 40-49 años, 6,6 vs. 4,6 de 50-59 años y 9,3 vs. 6,9 de 60-69 años).<sup>32</sup>

### Edad de comienzo del *screening* en pacientes de alto riesgo

La edad en que debería comenzar el *screening* en mujeres de alto riesgo no está bien establecida aún. Muchos sugieren comenzar a los 30 años, basados en el riesgo acumulativo de cáncer de mama en mujeres con mutaciones de *BRCA 1* y fuerte historia familiar, el cual se estima es de un 3% a los 30 y un 19% a los 40 años.<sup>32</sup> Otros expertos sugieren comenzar el *screening* 10 años antes de la edad de diagnóstico de cáncer más temprano en la familia.<sup>13</sup>

### Intervalo de *screening* en pacientes de alto riesgo

Si bien existen estudios que, comparando *screening* anual versus cada 2 años, demostraron ventajas del *screening* anual, no existen estudios que comparen la reali-

zación de un *screening* anual versus el semestral. Hasta tanto no se obtengan datos de trabajos que evalúen la incidencia de cánceres del intervalo en mujeres de alto riesgo, la decisión de reducir el intervalo de *screening* debe estar basada en la consideración de circunstancias individuales.

### Estudios alternativos de *screening*

En las nuevas guías, la Sociedad Estadounidense de Cáncer recomienda la resonancia magnética mamaria (RM) anual en asociación con la mamografía para aquellas pacientes que:<sup>33</sup>

- Son portadoras de la mutación del gen *BRCA 1* o *2*, o, no habiendo sido testeadas para esas mutaciones, tienen un familiar de primer grado con mutación conocida de dichos genes.
- Tienen riesgo para cáncer de mama superior al 20% durante la vida.
- Tienen riesgo para cáncer de mama a 5 años > 1,7%.
- Tienen mutación conocida en los genes *TP 53* o *PTEN* o tiene un familiar de primer grado con alguna de esas mutaciones.
- Recibieron terapia radiante torácica entre los 10 y los 30 años de edad.
- Tienen antecedentes personales de carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia atípica.

Existe un trabajo que sugiere *screening* para pacientes de alto riesgo y mamas densas con ecografía como complemento de la mamografía.<sup>35</sup>

### OTROS MÉTODOS

Un método de *screening* debe cumplir con los siguientes requisitos para ser considerado ideal:

- Fácil de realizar
- No invasivo
- Costo-efectivo
- Disponible para las pacientes y aceptable por ellas.

Actualmente, la mamografía en film es el estudio de referencia (*gold standard*) para el *screening* del cáncer de mama. Otros métodos diagnósticos deben apuntar a identificar más cánceres que la mamografía en film o detectar un mayor porcentaje de estadios iniciales.

### Mamografía digital

La mamografía digital es similar a la mamografía en film, sólo que la imagen es capturada por un detector electrónico y almacenada en una computadora (ordenador).<sup>36</sup> La mamografía digital posee ciertas ventajas sobre la mamografía tradicional: posibilidad de manipular

la imagen para obtener mejor definición, almacenamiento y recuperación y menor radiación promedio. Sin embargo sus costos son entre 1,5 y 4 veces mayores. Varios estudios han comparado la mamografía en film y la digital y han encontrado poca diferencia en las tasas de detección de cáncer de mama. El estudio Oslo II, por ejemplo, encontró tasas de detección similares con ambos tipos de mamografía en mujeres menores de 50 años y leve superioridad de la mamografía digital en mujeres de 50-59 años, aunque no fue estadísticamente significativa.<sup>36</sup> El estudio DMIST en el cual participaron 49.538 mujeres asintomáticas también encontró que la eficacia diagnóstica fue similar en ambos tipos de mamografía, aunque la mamografía digital fue más precisa en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas y en aquellas con mamas densas.<sup>37</sup>

### CAD (Computer-Aided Detection and Diagnosis)

Consiste en un programa de computación que permite detectar anomalías sospechosas para cáncer de mama en la mamografía. Puede utilizarse en mamografías en film previa digitalización de éstas o en mamografías digitales y tiene como fin servir de ayuda al radiólogo en la interpretación de imágenes. Un estudio llevado a cabo por Freer y cols. en el que participaron 12.860 pacientes demostró que los radiólogos asistidos por CAD aumentaron su tasa de detección de cáncer de 3,2 a 3,8 cánceres cada 1.000 mujeres. Este y otros datos sugieren que el CAD puede mejorar sustancialmente la detección de cáncer con un aumento proporcionado en el número de recitaciones.<sup>38</sup>

### Resonancia magnética

Cuando se usa con contraste intravenoso, con gadolinio, la RM tiene una sensibilidad del 96%, lo que le otorga un alto valor predictivo negativo. Tiene baja especificidad y una tasa más alta de resultados falsos positivos que la mamografía, con lo cual puede llevar a un mayor número de procedimientos innecesarios. Por otro lado está su costo, mucho más elevado que el de la mamografía. Las biopsias guiadas por RM no están ampliamente disponibles, con lo cual no sería posible estudiar hallazgos detectados por RM que no son evidenciados por otros estudios de imágenes. No se recomienda actualmente como recurso de *screening* en pacientes con riesgo habitual para cáncer de mama.<sup>34</sup> La Sociedad Estadounidense de Cáncer recomienda la RM como *screening* para mujeres de alto riesgo y siempre como complemento de la mamografía y la ecografía.<sup>13</sup>

### Ecografía

Tiene la ventaja de ser de bajo costo y estar ampliamente disponible. Algunos estudios de *screening* de pre-

valencia en mujeres con mamas densas han encontrado 3-4 cánceres cada 1.000 mujeres que fueron detectados sólo por ecografía.<sup>13</sup> Sin embargo, la ecografía tiene varias limitaciones como recurso de *screening*: requiere un operador entrenado, no tiene criterios estandarizados de técnica e interpretación y presenta una amplia variación entre equipos y la incapacidad de detectar microcalcificaciones. Por otro lado, el ultrasonido es útil para distinguir entre masas sólidas y quísticas, y evaluar el pliegue submamario y los cuadrantes inferoexternos, de más difícil valoración por mamografía. Es extensamente utilizado para biopsias guiadas. En mujeres de alto riesgo puede ser beneficioso utilizar la ecografía como complemento de la mamografía.

### Otros

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada han sido aprobadas por la FDA (*Food and Drug Administration* de los Estados Unidos) como estudios diagnósticos complementarios de la mamografía, pero ninguno de ellos ha demostrado eficacia como método de *screening*.<sup>13</sup>

### RECOMENDACIONES

- La mamografía es el único método aprobado actualmente como *screening* de cáncer de mama en pacientes de bajo riesgo.
- Se debe comenzar a los 40 años y realizarla en forma anual hasta tanto la mujer se encuentre en aceptable buen estado de salud y que no se vea seriamente comprometida su expectativa de vida.
- Para mujeres a partir de los 20 años es recomendable que el examen mamario forme parte del control periódico de salud.
- Es aceptable que las pacientes decidan si quieren realizar o no el autoexamen mamario. En caso de que lo realicen, debería revisarse su técnica durante el control periódico de salud.
- Las mujeres con riesgo aumentado de contraer cáncer de mama deberían iniciar el *screening* a los 25 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado en forma más temprana. Además podrían beneficiarse con la ecografía o la RM como complemento de la mamografía. No hay evidencia de que acortar el intervalo de *screening* en estas pacientes conlleve un beneficio significativo.

### CONCLUSIONES

Un programa de detección precoz del cáncer de mama debería incluir información y citación personalizada a todas las mujeres que forman parte de la población diana, realización de mamografía, estudios complementarios en aquellos casos en los que la mamografía

sea no concluyente, accesibilidad al programa mediante transporte de pacientes que vivan en zonas alejadas o unidades móviles y derivación a centros de referencia en caso de hallazgos anormales. Aunque la información sobre morbilidad es escasa, se estima que en la Argentina ocurren de 10.500 a 21.000 casos nuevos de cáncer de mama por año, teniendo en cuenta la información de incidencia de los Registros de Tumores de Concordia y de Bahía Blanca, respectivamente. La mayoría de ellos no son detectados tempranamente, por lo que son más bajas las probabilidades de curación. A pesar de que mueren más de 5.000 mujeres por año en nuestro país a causa del cáncer de mama, no existe en la actualidad un programa de detección precoz del cáncer de mama en la Argentina.<sup>3</sup>

Los gastos que ocasionaría un programa de *screening* son mucho menores que los ocasionados por tratamientos y complicaciones derivadas de la patología tumoral avanzada.

## REFERENCIAS

1. Ciurana Misol R. Los cribados en atención primaria. Formación Médica Continuada en Atención Primaria 1995; 2(2):57-58.
2. Fink DJ, Mettlin CJ. Detección del cáncer: pautas para la revisión periódica en busca de cáncer. En: Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE. Oncología Clínica. Manual de la American Cancer Society. 2ª ed. Washington, D.C.: OPS; 1996. pp. 202-219.
3. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre cáncer de mama: pautas para el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias subclínicas. [www.samas.org.ar](http://www.samas.org.ar).
4. Surveillance, epidemiology and end results (SEER) program. SEER\*stat database: [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov).
5. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. J Natl Cancer Inst 1996;88:1571.
6. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Lurie N, et al. Does utilization of screening mammography explain racial and ethnic differences in breast cancer? Ann Intern Med 2006; 144:541.
7. Duffy SW, Gabe R. What should the detection rates of cancers be in breast screening programmes? Br J Cancer 2005;92(3):597-600.
8. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003;289: 3243.
9. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006;295:1647.
10. Fletcher SW, Black W, Harris R, et al. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:1644.
11. Elwood M, Cox B, Richardson A. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women: correction. Online J Curr Clin Trials 1994;121:385.
12. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137:347.
13. Smith R, Saslow D, Andrews Sawyer K, Burke W, Constanza ME, Evans WP, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:141-169.
14. Michaelson J, Satija S, Moore R, et al. The pattern of breast cancer screening utilization and its consequences. Cancer 2002;94:37-43.
15. Bobo J, Lee N. Factors associated with accurate cancer detection during a clinical breast examination. Ann Epidemiol 2000;10:463.
16. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. J Natl Cancer Inst 2002;94:1445.
17. Baxter N. Preventive health care, 2001 update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? CMAJ 2001;164:1837-1846.
18. Armstrong K, Moye E, Williams S, et al. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2007;146:516.
19. Fletcher SW. Screening for average risk women for breast cancer. UpToDate [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
20. McCarthy EP, Burns RB, Freund KM, et al. Mammography use, breast cancer stage at diagnosis, and survival among older women. J Am Geriatr Soc 2000;48: 1226.
21. Abalo E. Mamografía. Artículos seleccionados. [www.samas.org.ar](http://www.samas.org.ar).
22. Rostagno R, Rabellino H, Verdier O. Guía para la interpretación y reporte de las imágenes mamarias. Buenos Aires; 2004.
23. Roelofs A, Karssemeijer N, Wedekind N, Beck C, Van Woudenberg S, Snoeren P, et al. Importance of comparison of current and prior mammograms in breast cancer screening. Radiology 2007;242:70-77.
24. Barlow WE, Chi, C, Carney PA, et al. Accuracy of screening mammography interpretation by characteristics of radiologists. J Natl Cancer Inst 2004;96:1840.
25. Kornguth PJ, Rimer BK, Conaway MR, et al. Impact of patient-controlled compression on the mammography experience. Radiology 1993;186:99.
26. Mamografía. [www.radiologyinfo.org/sp/](http://www.radiologyinfo.org/sp/) 2007-09-24.
27. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Jan 21-23,1997. 103. Breast cancer screening for women ages 40-49. [consensus.nih.gov/cons/103/103\\_intro.htm](http://consensus.nih.gov/cons/103/103_intro.htm)
28. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007;356:227.
29. Baines CJ, Vidmar V, McKeown-Eyssen G, Tibshirani R. Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the Canadian National Breast Screening Study. Cancer 1997;80:720.
30. Brown ML, Houn F, Sickles EA, et al. Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up procedures. AJR Am J Roentgenol 1995;165:1373.

31. Schwartz LM, Woloshin S, Sox HC, et al. US women's attitudes to false-positive mammography results and detection of ductal carcinoma in situ: Cross sectional survey. *BMJ* 2000;320:1635-1640.
32. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, et al. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:855.
33. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56:265-271.
34. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society for Breast Screening with MRI as adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.
35. Berg WA, Bume JD, Cormak JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299(18):2151-2163.
36. Pisano ED, Yaffe MJ. Digital mammography. *Radiology* 2005;234:353.
37. Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program—the Oslo II Study. *Radiology* 2004;232:197.
38. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773.
39. Freer TW, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: Prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology* 2001;220: 781-786.