

# CURSO DE CONTROVERSIAS EN MASTOLOGÍA

## SCREENING MAMARIO

José Dávalos Michel

El Cuadro 1 nos muestra que el cáncer de mama es realmente un gran problema de salud. Hace poco salió en una revista que en Estados Unidos en el año 2008 se han diagnosticado por *screening* 60.000 carcinomas ductal in situ y 180.000 carcinomas invasores; o sea, que a pesar de los esfuerzos todavía se están detectando por *screening* muchos cánceres invasores. Hay una frase que data de 1970 que dice: "hasta tanto no se descubra el tratamiento específico para el cáncer de mama, la mejor manera de aumentar las curaciones consiste en detectarlo lo más tempranamente posible, antes de ser palpable". Entonces, ¿qué podemos hacer para aumentar las curaciones?, es el método de pesquisa para un diagnóstico precoz o mejorar los recursos terapéuticos, fundamentalmente la parte de tratamientos adyuvantes.

¿Qué es el *screening* mamario? Es la búsqueda de enfermedad en pacientes asintomá-

ticas. Sería intervenir en el desarrollo de la enfermedad después de su inicio biológico, antes del desarrollo de los síntomas y se asume que la detección temprana reduce la mortalidad. En caso contrario, no tendrían sentido las campañas de *screening*.

¿Qué objetivos tiene? disminuir la mortalidad y aumento de la calidad de vida, porque hay cirugías menores y hay también menores tratamientos adyuvantes, sobre todo quimioterapia, que alteran la calidad de vida de la mujer. La meta es elevar al máximo la detección de cánceres invasores de pequeño tamaño. El *screening* eficaz deberá intentar detectar un 40% al 50% de cánceres invasores cuando tienen 1 cm o menos de diámetro. El 30% al 40% debieran ser carcinoma ductal in situ. El carcinoma lobulillar in situ no se considera. Debe tratar de detectar la menor cantidad de tumores posibles con ganglios negativos.

No se puede hacer *screening* de cualquier enfermedad, lamentablemente el cáncer de mama es muy frecuente; o sea, tiene una alta prevalencia. La prevalencia quiere decir que empezamos hoy un *screening*, hacemos mamografía a una cantidad de mujeres sanas, y la prevalencia en mama es más o menos de 6 a 10 cada 1.000 mujeres. Después cuando seguimos se llama incidencia y eso es menor, es aproximadamente de 3 o 4 cada 1.000 mujeres. Entonces, tiene que ser frecuente y de alta prevalencia que justifique el costo. La enfermedad tiene que ser seria y tiene que ser tratable; el trata-

### Screening mamario

- El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer.
- En USA 32% de los cánceres nuevos.
- El riesgo de desarrollar cáncer de mama es de 1 cada 8 mujeres.
- Es la 2ª causa de muerte por cáncer, después del de pulmón.
- 18% de las muertes por cáncer en la mujer.
- Produce el 1.5% de todas las muertes de la mujer en el mundo.
- Es la causa de muerte por cáncer más común en las mujeres entre los 40 y 49 años.

Cuadro 1

**Screening mamario**  
**Resultados**

- Estudios randomizados comprobaron que el screening disminuye la mortalidad por cáncer de mama.
- Los resultados fueron más evidentes en el grupo de mujeres de 50 a 59 años.
- En el grupo de 40-49 años los resultados con significación estadística comenzaron a verse después de 10-12 años de seguimiento
  - HIP
  - Malmö
  - Swedisch Two County Trial
  - Edimburgo
  - Gothenburg
  - Canadian National Breast Screening Study I y II
  - Estocolmo

**Cuadro 2**

miento tiene que ser efectivo. Tiene que tener una fase preclínica detectable. El tratamiento en la fase preclínica tiene que ser más efectivo y tiene que haber una disminución de la mortalidad específica en esa fase. El cáncer de mama cumple todas estas condiciones.

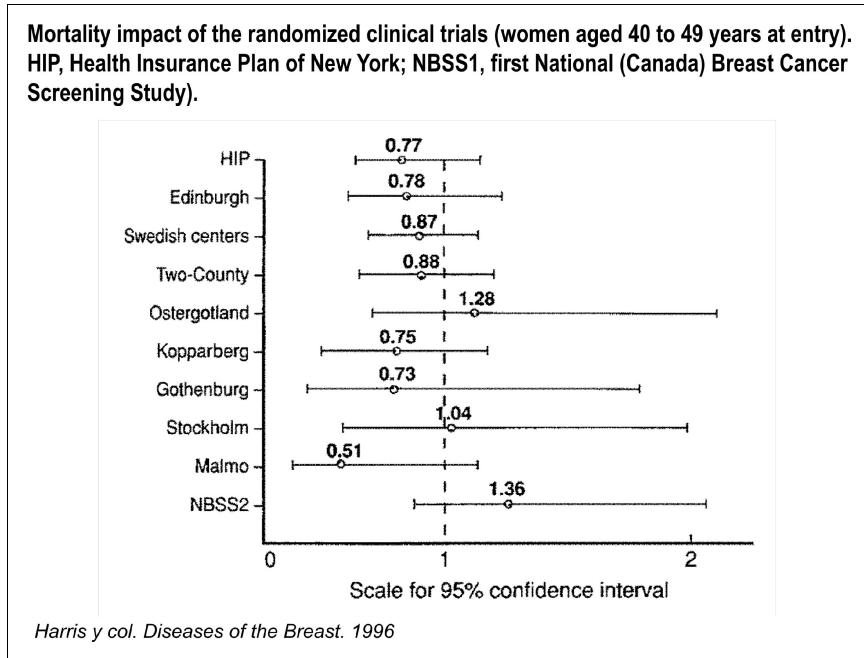
A su vez, el test tiene que ser efectivo, tiene que ser razonablemente seguro, tiene que ser accesible y aceptable; o sea, que la mujer acepte

someterse sana y asintomática a una prueba determinada.

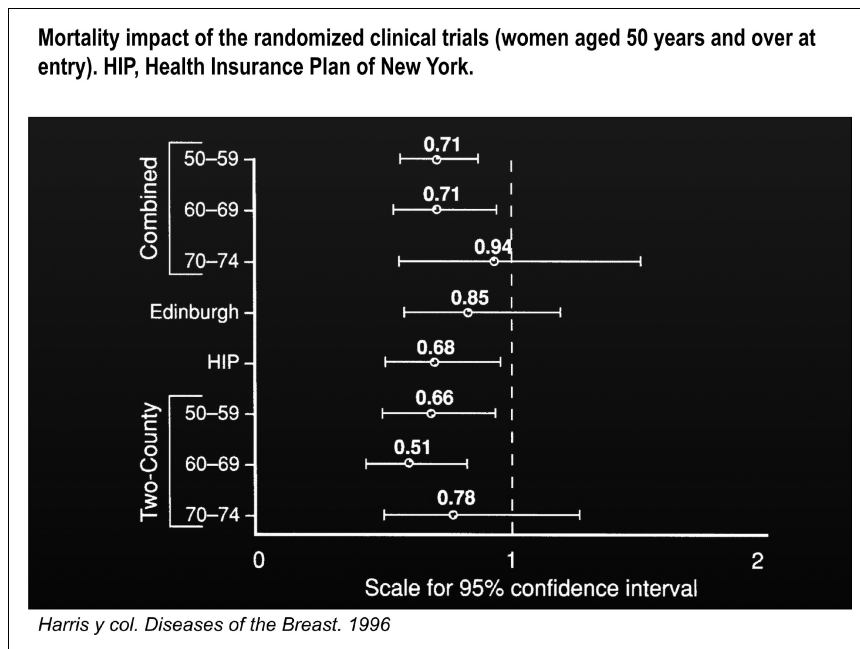
¿Qué métodos tenemos? Autoexamen, examen clínico, mamografía, ecografía y resonancia nuclear magnética. Hay otros métodos para detectar cáncer de mama subclínico, pero los que más se aceptan son éstos.

Ustedes pueden pensar que estoy hablando de fase preclínica de screening en mujer asintomática, pero hay mujeres que van al médico porque no tienen nada y uno les descubre un nódulo, esa es una mujer asintomática también.

Cuando hablamos de screening tenemos que tener las fases evolutivas. Hay una fase preclínica total que no tenemos la menor idea cuánto dura y que no la detecta ningún tipo de estudio complementario. Hay una fase preclínica detectable que es el período que es detectado por mamografía fundamentalmente, por ecografía o por resonancia, antes del comienzo de los síntomas, que es lo que se llama "sojourn time"; o sea, una fase preclínica más corta o más larga según la agresividad o el crecimiento del tumor.



**Cuadro 3**



Cuadro 4

El cáncer detectado por *screening* debe tener una fase preclínica prolongada; es lo que los detractores de la mamografía dicen: "la mamografía detecta cánceres indolentes".

A principios del siglo XX se vio que algunas enfermedades mamarias se podían detectar por hallazgos mamográficos. En 1971 en Nueva York con la evolución tecnológica y el ímpetu de la salud pública, empiezan a hacer estudios *randomizados* para ver si controlando mujeres con examen clínico y mamografía, había una disminución de la mortalidad. Ése era el punto final.

En los estudios *randomizados* que se hicieron mucho después, los resultados indicaban que disminuía la mortalidad por cáncer de mama aproximadamente en un 30%. Estos estudios mostraron que era más evidente en las mujeres comprendidas entre 50 y 59 años; entre las de 40 y 49 años al principio se decía que no, pero se vio más tarde los resultados con significación estadística. Existen distintos grupos (Cuadro 2), el HIP es de Nueva York, hay otros que son hechos en Suecia (Swedish Two Country Trial, Gothenburg, Estocolmo, Malmo) y es-

tán los canadienses (Canadian National Breast Screening Study I y II).

En el Cuadro 3 se observa la disminución de mortalidad en las mujeres de 40 a 49 años, fíjense que están todas por debajo. En el Cuadro 4 vemos la disminución en las mujeres mayores de 50 años.

En una recopilación que salió el año pasado en una revista de medicina interna, de la Task Force de prevención de cáncer de mama en Estados Unidos, se incluyen distintos estudios y se ve que de 39 a 49 años hay una disminución de un 15%, entre 50 y 59 años de un 14%, de 60 a 69 años de un 32% y de 70 a 74 años casi nada (Cuadro 5). También muestra el número de pacientes que tienen que ser ingresadas por edad para disminuir una mortalidad por cáncer de mama, que va aumentando cuanto más joven es la paciente.

Los metaanálisis hechos demuestran que hay una disminución de 18% en las mujeres de 40 a 49 años y un 24% en las mayores. La disminución absoluta es de 15% y la disminución relativa del 46% (el 54% restante por terapia ad-

### Screening mamario

**Table 1. Pooled RRs for Breast Cancer Mortality From Mammography Screening Trials for All Ages**

Age	Trials Included, n	RR for Breast Cancer Mortality (95% CrI)	NNI to Prevent 1 Breast Cancer Death (95% CrI)
39–49 y	8*	0.85 (0.75–0.96)	1904 (929–6378)
50–59 y	6†	0.86 (0.75–0.99)	1339 (322–7455)
60–69 y	2‡	0.68 (0.54–0.87)	377 (230–1050)
70–74 y	1§	1.12 (0.73–1.72)	Not available

Nelson HD y col. *Ann Intern Med.* 2009;151:727-737.

**Cuadro 5**

### Screening mamario

#### Contribución absoluta y relativa del screening en la reducción de mortalidad en USA de 1975 a 2000

Disminución absoluta	15%
Disminución relativa	46% (28-65%)
	54% por T. adyuvante

Berry D. *N Engl J Med* 2005; 353: 784

**Cuadro 6**

yuvante) (Cuadro 6).

Hoy se acepta que el *screening* es la manera más simple e importante estrategia de salud pública para reducir la mortalidad por cáncer de mama; es mucho más barato que hacer grandes quimioterapias. La mamografía es el método más adecuado para la detección precoz del cáncer de mama y cumple con los requisitos que debe poseer el test para ser aplicado al *screening*.

En el Cuadro 7 tenemos algunas modificaciones, porque éstos son trabajos antiguos, sobre todo los *randomizados* correspondían a ma-

mografías viejas. Esto va cambiando y sobre todo el valor de predicción 1 (VPP<sub>1</sub>) es en todas las mujeres con mamografías anormales un 5% al 10%; y el valor de predicción 2 para las biopsias de un 25% a 40%. Los aparatos nuevos detectan muchas cosas, pero son muy poco específicos, ése es el gran problema que tenemos con las mujeres asintomáticas.

El objetivo deseable es que un valor de predicción sea más de un 40%; que el cáncer de incidencia sea un 2%; que el carcinoma in situ sea el mayor posible (30%); que el estadio 0 y I sea más del 60%; y tratar de mejorar la especi-

<b>Screening mamario</b>	
<b>Sensibilidad y valor predictivo de la mamografía</b>	
	<u><b>Sensibilidad</b></u>
40-49 años	53-81%
≥ 50 años	73-81%
VPP <sub>1</sub> (todas las mujeres con mamografías anormales)	5-10%
VPP <sub>2</sub> (en biopsias)	25-40%

Basset L y col. *Agency for Health Care Policy and Research*. 1994  
Kerlikoske K y col. *JAMA* 1993; 270: 2444

Cuadro 7

ficidad para que sea mayor a un 90%, porque así disminuimos los falsos positivos y disminuimos las biopsias en mujeres que están sanas.

El ultrasonido, en general, no está considerado como método de *screening*, sino como un complemento de la mamografía. Los estudios *randomizados* en la detección de cáncer de mama en mujeres asintomáticas con el aporte del ultrasonido, comenzaron en 2003 por ACR Image Network (ACRIN) y el incremento de detección con mamas densas es de 2,8 a 4,6 cánceres por 1.000 mujeres. Este es un trabajo de Gordon y col.

El más importante es el de Berg y col. que dice que agregando un simple *screening* ultrasónico a la mamografía se detecta de 1,1 a 7,2 cánceres por cada 1.000 mujeres de alto riesgo, pero también aumenta sustancialmente el número de biopsias por falsos positivos. Fíjense que la mamografía tenía un valor de predicción positivo próximo al 40% y el ultrasonido tiene un valor de predicción positivo de 9%; o sea, que detecta mucho (muchas biopsias) y hay poca especificidad.

El examen clínico tiene una sensibilidad de

un 17% a 58% y una especificidad de un 94%. Los primeros trabajos, como fueron hechos en la década del setenta y del ochenta, había mamografías de mucho menos calidad que ahora y entonces decían que el examen clínico intervenía. Hay aproximadamente un 10% de los cánceres que son ocultos a la mamografía; entonces, nosotros tenemos que seguir haciendo examen clínico. Detecta el 5% al 15% de los cánceres de mama y aumenta la sensibilidad diagnóstica de la mamografía un 4% a 7%.

Su impacto en la mortalidad por cáncer de mama es desconocida. Los trabajos de 1970 decían que influía; los trabajos actuales no sé. Quizás el Dr. Lehrer nos puede ofrecer estudios más modernos, pero los actuales no muestran los datos a los que he tenido acceso.

Aumenta la sensibilidad de la mamografía en el *screening*. Es más efectivo en la detección de cáncer de mama en las mujeres jóvenes, con menos falsos positivos y sobrediagnóstico que con la mamografía de *screening*. El sobrediagnóstico, dicen los detractores de la mamografía, es el diagnóstico de cáncer in situ. Sostienen esos detractores que ese cáncer in situ nunca va a ir a cáncer invasor. No estoy de acuerdo con eso.

El autoexamen no disminuye la mortalidad y los trabajos que se han hecho de autoexamen en San Petersburgo o Shanghai, no han demostrado que disminuya. La evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra del autoexamen, porque estos estudios se han hecho en lugares donde hay pocos recursos, pero por lo menos crea consciencia como para que la mujer se examine.

En cuanto a la resonancia magnética, las indicaciones habituales fueron como modalidad de segunda línea. Ahora apareció como modalidad de primera línea, que es el *screening* en mujeres de alto riesgo.

¿Qué desventajas tiene el *screening*? Produce ansiedad; son mujeres sanas; repetición de estudios; el famoso "clase 0"; magnificado; eco-

<b>Screening mamario</b>	
<b>Fase preclínica detectable (“sojourn time”)</b>	
<u><b>Edad (años)</b></u>	<u><b>Tiempo (años)</b></u>
40-49	2.4
50-59	3.7
60-69	4.2

Tabar L. *Radiol Clin North Am* 1987; 38: 625

**Cuadro 8**

grafías; resonancia; falsos positivos; punciones que dan negativas; mayor número de biopsias.

Las controversias en *screening* mamario se refieren a: ¿cuándo comienza?; ¿cada cuánto tiempo se hace?; ¿cuándo termina?; ¿quién financia los costos? Son problemas que hay que tener en cuenta.

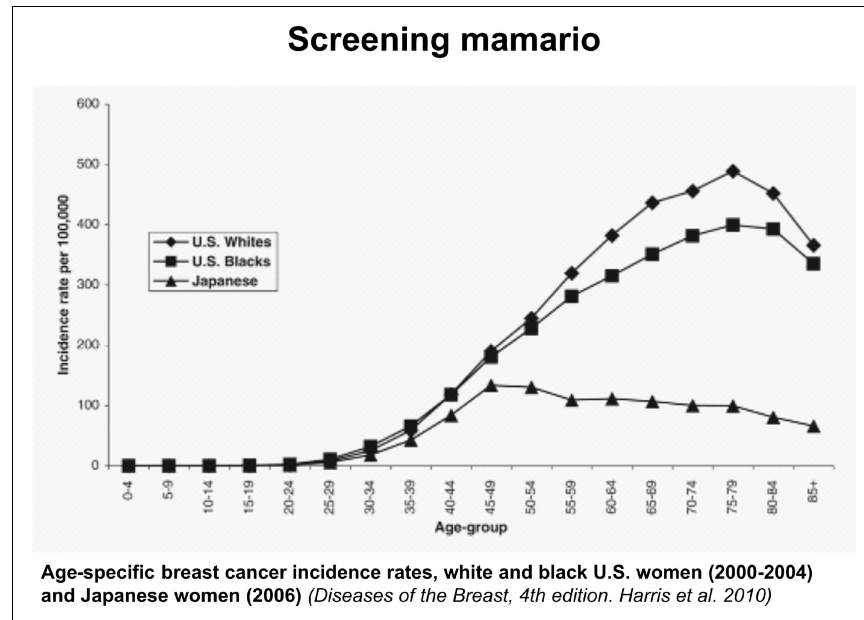
El famoso "sojourn time" que está desactualizado, es el tiempo que tarda un tumor de ser preclínico a clínico (Cuadro 8). Esto creo que tiene su tiempo, es del año 1987. Esto lo único que muestra es que cuánto más joven es la mujer, más rápido crece el tumor, entonces los que dicen que hay que hacerle cada 2 o 3 años a una mujer joven, están equivocados. Cuando más joven la mujer, más frecuente tiene que ser el *screening*.

El cáncer de intervalo es el tumor que aparece en la ronda. Por ejemplo, hoy una mujer tiene un examen clínico, mamografía y ecografía normal, y a los 4 meses tiene un tumor mamario con ganglio positivo, ése es el cáncer de intervalo, el cáncer que surge entre dos rondas. En Inglaterra, por ejemplo, se hacía cada 3 años, en Holanda y Francia se hace cada 2 años; entonces, si la razón entre el cáncer de intervalo y el

cáncer esperado es igual, quiere decir que uno está haciendo el intervalo de las rondas en forma inadecuada. Los *screening* más frecuentes son generalmente mejores que los que tienen intervalos más prolongados entre las rondas. Cuánto más largo el intervalo entre rondas de *screening* menos probable que los cánceres de crecimiento rápido o moderadamente rápido, puedan ser beneficiados. Ésos son los que dicen que la mamografía detecta solamente los cánceres de crecimiento lento. El intervalo del *screening*, para ser efectivo, debiera ser menor al tiempo del "sojourn time"; o sea, el tiempo entre que el cáncer de preclínico se hace clínico o palpable.

El intervalo óptimo resulta de un balance entre el período más efectivo para disminuir las muertes a través de una detección temprana y el costo de efectuar los estudios con mayor frecuencia. En nuestro país es muy difícil hacer eso, porque hay que aplicar en cada provincia, en cada lugar, las necesidades de la región.

El Cuadro 9 está sacado del último libro de Harris. Este gráfico nos va a indicar más o menos la edad en la cual podemos hacer el *screening*; es decir, cuando la enfermedad empieza a



Cuadro 9

ser frecuente e importante. A nosotros nos va a interesar la curva de arriba, si bien no somos anglosajones pero casi todos somos blancos. Acá nos muestra que hasta los 35 años no tiene sentido hacer *screening*, mamografías, etc., por una cuestión de la frecuencia. Habíamos dicho que la enfermedad tiene que ser frecuente, vemos que antes de los 35 años es muy poco frecuente, entonces no estaría indicado.

Las recomendaciones de la Society of Breast Imaging and American College of Radiology son: Mujeres con riesgo habitual, mamografía anual a partir de los 40 años; puede ser la de base a partir de los 35 años. Mujeres con riesgo aumentado, mutaciones genéticas o mujeres no testeadas, mamografía anual a partir de los 30 años; no antes de los 25 años. Mujeres con riesgo mayor al 20% de desarrollar cáncer, basados en historia familiar materna o paterna, anual a partir de los 30 años o 10 años antes de la edad de la menor afectada; no antes de los 25 años. Con madres o hermanas con cáncer de mama en la premenopausia, mamografía anual a partir de los 30 años o 10 años antes de la

edad del diagnóstico de la menor afectada; no antes de los 25 años. Con historia de irradiación torácica por enfermedad de Hodgkin u otras, entre los 10 y 30 años, mamografía anual a partir de los 8 años después de la terapia radiante, pero no antes de los 25 años.

No hay estudios *randomizados* de disminución de mortalidad en *screening* mamográfico en menores de 40 años, mayores de 75 años y con mamografía digital.

Las recomendaciones de resonancia magnética son: Portadoras de BRCA 1-2, anualmente a partir de los 30 años. Familiares de primer grado no testeados de portadores de mutaciones, anualmente a partir de los 30 años. Mujeres con riesgo de más de 20% en su vida, anualmente a partir de los 30 años. Mujeres con historia de irradiación torácica, anualmente después de los 8 años. Fíjense que la que no se hace antes de los 25 años es la mamografía, la resonancia sí. Mujeres con cáncer diagnosticado en una mama y mama contralateral, esto es relativo como *screening* de la mama contralateral. Puede ser considerada en las mujeres que tienen un

riesgo entre 15% y 20%.

El ultrasonido puede ser considerado en mujeres de alto riesgo en quienes esté indicada la resonancia magnética, pero no puedan realizarla. También puede ser indicado con mamas densas, como complemento de la mamografía.

El examen clínico, dicen cada 2 ó 3 años; soy partidario de hacerlo cada año. Alto riesgo, anual a partir de los 20 años. A los 40 años o más, anualmente.

Autoexamen, evidencia insuficiente para recomendar o no el autoexamen. Cada uno hará con sus pacientes lo que le parezca prudente.

Las indicaciones por riesgo son: Con un riesgo promedio, mamografía anual a partir de los 40 años y si es mama densa completarla con la ecografía. Con alto riesgo, es mamografía anual y resonancia magnética anual. Mujeres con ries-

go de más de 20%, mamografía anual y resonancia magnética anual. Historia de irradiación torácica entre los 10 y 30 años, también está indicada la mamografía y la resonancia magnética anual, comenzando 8 años después de la radioterapia. La mamografía no es recomendada antes de los 25 años. Cuando hay historia personal de cáncer de mama, la mamografía se puede indicar antes de los 25 años, a partir del diagnóstico, independiente de la edad; podría considerarse resonancia nuclear magnética o ultrasonido, y si en el *screening* se incluye la resonancia nuclear magnética, el ultrasonido no es necesario. En las mujeres con mamas densas como único factor de riesgo, el agregado del ultrasonido al *screening* mamográfico puede ser útil para incrementar la detección del cáncer de mama. Muchas gracias.