

## **SCREENING MAMARIO A QUIÉNES, CADA CUÁNTO Y CON QUÉ ESTUDIOS EL PUNTO DE VISTA DEL IMAGINÓLOGO**

**Daniel Lehrer \***

Por suerte el Dr. Dávalos realizó la descripción de qué es un *screening* y muchas cosas que yo había omitido por una cuestión de tiempo. El Cuadro 1 muestra los siete exámenes que se manejan como estudios *randomizados*. Como bien dijo el Dr. Dávalos el HIP fue el primero, comenzó en el año 1963. Todos ellos mostraron beneficios en todo el grupo de estudio. Casi todos eran entre 40 años y más de 60 años. Lo que tenían eran variaciones entre la frecuencia y veces que realizaron mamografías, y todos mostraron beneficios en el grupo en estudio.

El problema fue cuando quisieron dividirlo y ninguno de estos programas (excepto el canadiense, que fue muy criticado por la calidad de las mamografías y por la *randomización*) estaba preparado para evaluar subgrupos etarios, como el grupo de 40-49 años. A su vez a los 40 años, como bien señaló el Dr. Dávalos, hay menos

cánceres que a los 60 años; entonces, como para probar algo estadísticamente uno necesita un número de casos o tiempo de seguimiento, hizo falta más tiempo de seguimiento porque había menos casos para mostrar un beneficio. Todo lo que está a la izquierda del gráfico que muestra el Cuadro 2 es beneficio del *screening*; es decir, que a largo plazo y mejor aún sumados todos los estudios (más tiempo de seguimiento y mayor número de casos) se mostraron beneficios en ese subgrupo de 40-49 años. Estos beneficios en alguno de los programas llegaron a ser más significativos.

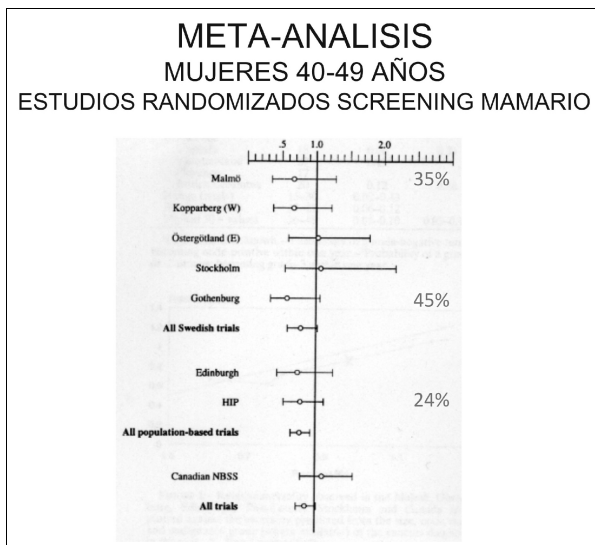
Entonces, señalamos que a medida que aumenta la edad, aumentan las chances de tener cáncer de mama; y no hay un cambio abrupto. Esto de 40-49 años es muy arbitrario, ¿cómo puedo comparar una de 48 con una de 51? la diferencia es casi nula en la incidencia. Es decir, toda división que uno quiera hacer, puede hacerla, pero es arbitraria. No hay ningún factor científico que diga a esta edad sí y a esta edad no.

Entonces, desde el punto de vista científico está demostrado que la mortalidad disminuye a partir de los 40 años. Como señaló el Dr. Dávalos, no hay estudios que muestren a qué edad hay que terminar. Además esos estudios *randomizados* se realizaron en las décadas del sesenta y del setenta, la expectativa de vida a esa edad era totalmente distinta; estudiar a una persona de más de 60 años, sea probablemente el equivalente hoy a una de más de 70 años, la expec-

<b>ESTUDIOS RANDOMIZADOS</b>			
	FRECUENCIA	CONTROLES	SEG. ESTUDIO/ CONTROL
H.I.P.	Anual	4vueltas	18 30.131/30565
KOPPARBERG	24-33 m.	4vueltas	13 38.562/18478
OSTERGOTLAND	24-33 m.	4vueltas	13 38.405/37145
MALMO	18-24 m.	5vueltas	12 20.695/20783
ESTOCOLMO	28 m.	2vueltas	8 38.525/20.651
GOTHENBURG	18 m.	4vueltas	7 20.724/28.809
EDINBURGH	24 m.	4vueltas	10 23.226/21.904
NBSS	Anual	5vueltas	7

**Cuadro 1**

\* CERIM.



Cuadro 2

tativa de vida debe haber aumentado más de 10 años, seguramente.

Hoy en día dicen que hay que hacerlo cuando la expectativa de vida es de 7 años por lo menos, que es el tiempo que tarda el *screening* en demostrar un beneficio.

Por otro lado hay decisiones políticas; es decir, quién lo paga, qué recursos tengo. Éste es un tema muy importante, porque aunque tuviese los recursos económicos, puedo no tener recursos humanos o recursos de equipamiento o de entrenamiento de personal. No es solamente poner equipos; hacer un *screening* implica todo un entrenamiento de toda la cadena.

¿Qué pasó cuando aparecieron los resultados de *screening*? Lo primero que salió fueron las recomendaciones del American College of Radiology. Básicamente, era mamografía de base entre los 35 y 40 años, que hoy ya no se usa. A los 40 años, cada 1 o 2 años, justamente porque no se ponían de acuerdo si traía beneficio o no hacerle mamografía a las mujeres entre 40 y 49 años, era el gran debate de ese momento. Contrariamente a lo que señaló el Dr. Dávalos, en esa edad es donde el crecimiento es más rápido y el beneficio sería hacérselo anualmente.

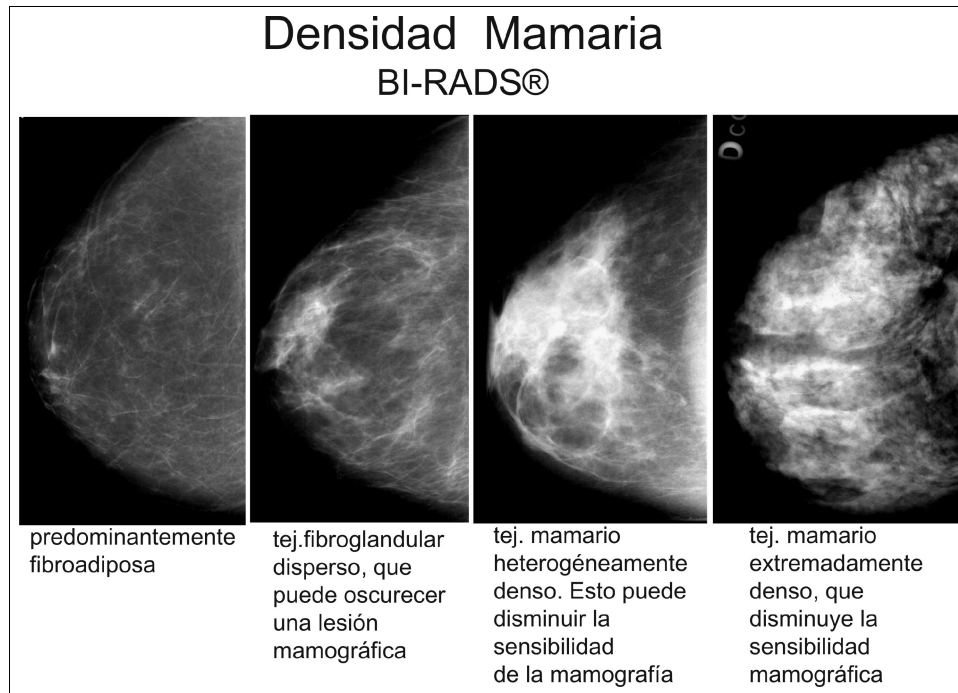
si lo voy a hacer. No había dudas que a partir de los 50 años era anualmente.

Entonces, si sumábamos el examen físico y las mamografías, teníamos que se descubría más o menos el 85% de todos los carcinomas. Había un 15% de carcinomas que pasaban en el intervalo. Como eso era todo lo que teníamos hasta este momento, se decía que la mamografía detectaba casi todos los tumores, un 85% o 90%. Puede detectar carcinomas del tamaño de la cabeza de un alfiler y eso generó unas expectativas muy altas sobre la mamografía. Actualmente el método más sensible es la resonancia, pero si mañana apareciese un método más sensible que la resonancia, el 90% o casi el 100% que se adjudica a la resonancia dejaría de ser real y esto es lo que pasó con la mamografía.

¿Qué pasó cuando aparecieron la ecografía y la resonancia? Esos porcentajes altísimos que se decían, empezaron a verse que ya no eran tan altos. Esto está básicamente dado porque la mayor limitante de la mamografía es la densidad (Cuadro 3). A mayor densidad (más blanco), es más difícil reconocer blanco sobre blanco como son las lesiones. Fíjense que en el BI-RADS cada vez que aumenta la densidad, aumenta la excusa que tenemos los radiólogos. Es decir, que, cuando la mama es adiposa no hay ninguna excusa, pero después puede oscurecer una lesión, puede disminuir la sensibilidad, la duda es cada vez mayor.

¿Qué aportó la mamografía digital? En el estudio más importante que se hizo, que es un estudio de ACRIN que estudió a 49.500 mujeres con mamografía analógica y digital, la mamografía digital mostró beneficios para las mujeres menores de 50 años, en pre- y perimenopausia y con mamas en las dos categorías más altas del BI-RADS, heterogéneamente densas y extremadamente densas. Fuera de ese estudio comparativo, no hay estudios de supervivencia; solamente hay estudios comparativos entre mamografía analógica y digital.

¿Qué pasa cuando tenemos mama densa y



Cuadro 3

sobre todo si asociamos mujer joven y alto riesgo? En el alto riesgo y mujer joven, vemos que la mamografía puede detectar sólo el 50% de las lesiones. Les vamos a decir que las vamos a estudiar desde antes, porque tienen cánceres más jóvenes, pero vamos a seguir detectando solamente el 50%. Esa herramienta sola es insuficiente. Cuando se hacía la mamografía sola, en pacientes con mutación genética, teníamos cánceres del intervalo del 35% al 50%, pocos carcinomas in situ, carcinomas mayores de 10 mm en casi un 50% de la población o más, y un alto porcentaje de carcinomas con ganglios positivos. ¿Qué pasó cuando se hizo mamografía más resonancia en este grupo?, los carcinomas del intervalo bajaron a menos del 10%; carcinomas intraductales, la resonancia detecta mejor los de alto grado; los carcinomas menores de 10 mm más los intraductales pasaron a ser más del 50%; y los ganglios positivos pasaron a ser los porcentajes habituales que tenemos en el *screening*.

El Cuadro 4 muestra los estudios de resonancia. Como la resonancia es un método que tiene muy poco acceso, directamente los estudios de resonancia empezaron a buscar las pacientes de alto riesgo. Cuando se hizo el total de la sensibilidad, la mamografía sola estaba cerca del 30% al 40%, mientras que la resonancia estaba entre el 80% y el 100%. La conclusión es que la resonancia es el método más sensible, pero como la resonancia no encuentra todos los carcinomas, la estrategia es mamografía más resonancia, no resonancia sola.

La ecografía aportó tan sólo de todos los estudios 2 casos, que fueron vistos solamente por ecografía; es decir, aportó beneficios respecto de la mamografía. Cuando se hace mamografía más ecografía es beneficioso pero, si se hace mamografía más resonancia, el aporte de la ecografía es casi nulo. Si ustedes tienen una estrategia de hacerles a pacientes de alto riesgo mamografía y resonancia pueden omitir la ecografía.

Supplemental Table 2. Outcomes of combined mammogram and magnetic resonance imaging (+/- ultrasound) screening in women at increased risk

Series	N subjects (carriers)	N cancers	N screen- detected (%)	Detected by screening modality (%)			MRI specificity (%)	MRI positive predictive value (%)
				Mammogram	Ultrasound	MRI		
Kuhl 2005 <sup>39</sup>	529 (43)	43	40 (93)	14 (32)	17 (39)	39 (91)	97.2*	50.0*
MARIBS 2005 <sup>40</sup>	649 (120)	35	33 (94)	14 (40)	ND	27 (77)	81**	7.3**
Kriege 2004 <sup>18</sup>	1909 (358)	50	45 (90)	18 (36)	ND	32 (64)†	89.8**	7.1**
Wamer 2004 <sup>20</sup>	236 (236)	22	21 (95)	8 (36)	7 (32)	17 (77)	95.4*	45.9**
Lehman 2005 <sup>41</sup>	390 (NR)	4	4 (100)††	1 (25)	ND	4 (100)	92.6*	12.9*
Sardanelli 200 <sup>42</sup>	278 (156)	18	18 (100)	10	11	15	NR	62.5

Specificity and positive predictive value using authors' definition of positivity  
 ND- not done  
 NR- not reported  
 \*Positive exam BI-RADS category 4 or 5  
 \*\*Positive exam BI-RADS category 3 or higher  
 † Denominator includes DCIS cases excluded by authors

US sola detectó 2/83 Ca.

32 (39%) detectados x Mx. Sola  
 45 (54%) Mx. + US

Mx + US? beneficio muj.c/ riesgo hered.  
 pero poco beneficio respecto MRI

M. Robson and K. Offit . NEJM 2007; 357:154-62

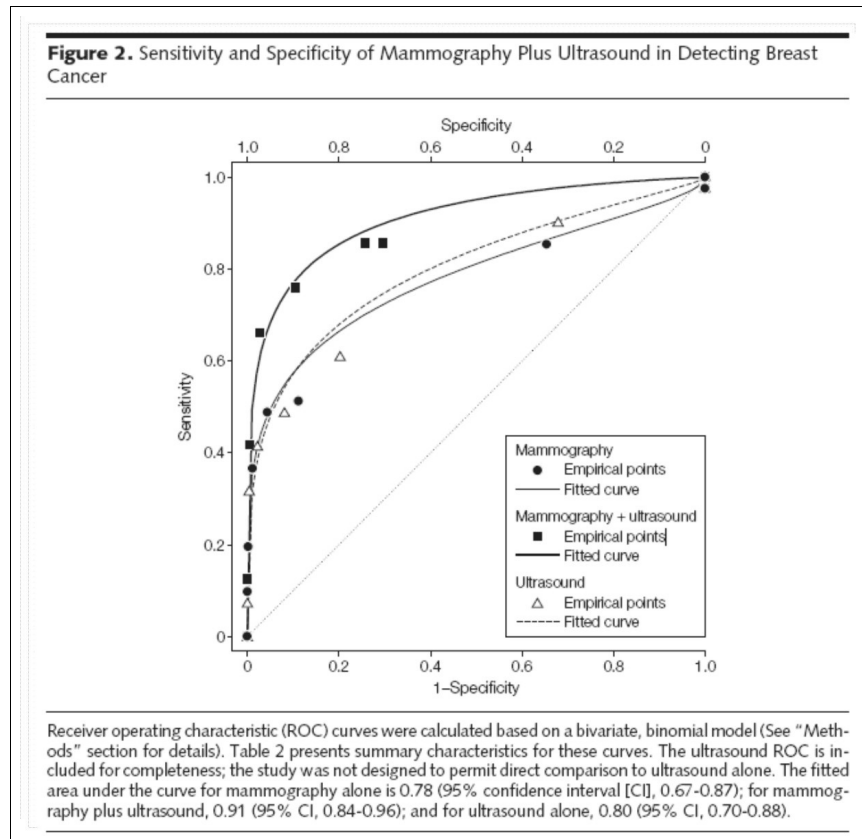
Cuadro 4

Los estudios de ecografía, como era un método disponible en todos los consultorios, no comenzaron con pacientes de alto riesgo, comenzaron en la población en general. Uno de los estudios analizó como complemento de la mamografía realizar la ecografía a todas las pacientes que tuviesen mamas de acuerdo a las categorías de BI-RADS que no fueran la categoría 1, porque en la categoría 1 la sensibilidad de la mamografía fue del 98%. A medida que aumenta la densidad, disminuye la sensibilidad de la mamografía llegando al 47% en el grupo de la categoría 4 del BI-RADS (más de 2.000 mujeres). La ecografía se mantuvo bastante estable en todos los grupos. La ecografía sola encontró el 15% de los carcinomas, el 37% de los no palpables (más en mujeres menores de 50 años) y el tamaño de los carcinomas detectados fue exactamente igual que los detectados por la mamografía, eran todas lesiones pequeñas.

Crystal, que es otro estudio, hizo algo muy parecido y lo único que vio es que la inciden-

cia en mujeres que tenían alto riesgo era mayor. Los dividió en su pequeño estudio y encontró que tenía 4 pacientes que tenían alto riesgo y la incidencia fue de más 1%, ya no del 7‰ como dijo el Doctor.

El protocolo 6666 de ACRIN, del que tuvimos el honor de participar, estudió pacientes con riesgo, fue antes de la determinación de la American Cancer Society de las tablas de riesgo, por lo tanto la tabla de riesgo es ligeramente distinta. Se estudiaron 2.808 mujeres que debían tener por lo menos alta densidad en uno de los cuadrantes, tenían que tener factores de riesgo y tenían que tener más de 25 años. Más del 50% fueron pacientes que tuvieron antecedente personal; ése fue el grueso de la población de este estudio. Obviamente vamos a ver que se superponen bastante, quizás el riesgo era un poco más alto, en lugar de ser el 20% como exige la American Cancer Society era 25%, pero se aceptaba el Gail, que hoy para antecedente familiar no es aceptado.





Cuadro 5

¿Qué es lo que mostró? En el Cuadro 5 se observa la curva de la mamografía sola, la curva de la ecografía sola y la curva de las dos juntas; vemos como mejora la sensibilidad. La sensibilidad de la mamografía sola fue del 50% y mamografía más ecografía 78%. Es decir, que agregar la ecografía prácticamente hace como una vuelta de incidencia solamente, es mucho lo que aporta, es el 50% de los cánceres. Como vemos tienen carcinomas pequeños, el 90% invasores. No vamos a encontrar carcinomas in situ y el 90% ganglios negativos. Estos son los resultados del primer año. No les puedo mostrar tablas de lo último porque recién fue enviado para publicación el estudio que incluye los 2 años posteriores de seguimiento, pero el resultado se mantuvo. El costo que se pagó con esto fue un incremento de falsos positivos, lo mismo con la reso-

nancia. Si lo que ustedes conocen es que cuando hacemos la mamografía, un 25% de las biopsias iban a ser carcinomas, acá en la primer ronda fue el 8% o 9%. ¿Qué pasó en las rondas siguientes? Mejoró, pero igual no fue tan bueno como el de la mamografía. Lo mismo pasa con la resonancia, indica muchas biopsias. En la medida que esa paciente continúa haciéndose resonancias la especificidad mejora, pero siempre generan falsos positivos todos estos métodos.

Si tenemos que indicar uno u otro, vamos a ir por las dificultades que tiene cada uno.

La resonancia para hacerla generalizada tiene muy alto costo, poca disponibilidad. No hay lugares en los resonadores para hacer tantas resonancias y hay que inyectar el contraste. Hubo una última vuelta en el estudio de ACRIN de resonancia y el 50% de las mujeres de nuestra po-

Annals of Internal Medicine		 	
SCREENING FOR BREAST CANCER USING FILM MAMMOGRAPHY CLINICAL SUMMARY OF U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE RECOMMENDATION			
Population	Women Aged 40–49 Years	Women Aged 50–74 Years	Women Aged ≥75 Years
Recommendation	Do not screen routinely. Individualize decision to begin biennial screening according to the patient's context and values.	Screen every 2 years.	No recommendation.
	Grade: C	Grade: B	Grade: I (Insufficient evidence)
Risk Assessment	This recommendation applies to women aged ≥40 years who are not at increased risk by virtue of a known genetic mutation or history of chest radiation. Increasing age is the most important risk factor for most women.		
Screening Tests	Standardization of film mammography has led to improved quality. Refer patients to facilities certified under the Mammography Quality Standards Act (MQSA), listed at <a href="http://www.fda.gov/cdrh/mammography/certified.html">www.fda.gov/cdrh/mammography/certified.html</a> .		
Timing of Screening	Evidence indicates that biennial screening is optimal. A biennial schedule preserves most of the benefit of annual screening and cuts the harms nearly in half. A longer interval may reduce the benefit.		
Balance of Harms and Benefits	There is convincing evidence that screening with film mammography reduces breast cancer mortality, with a greater absolute reduction for women aged 50 to 74 years than for younger women.		
	Harms of screening include psychological harms, additional medical visits, imaging, and biopsies in women without cancer, inconvenience due to false-positive screening results, harms of unnecessary treatment, and radiation exposure. Harms seem moderate for each age group.  False-positive results are a greater concern for younger women; treatment of cancer that would not become clinically apparent during a woman's life (overdiagnosis) is an increasing problem as women age.		
Rationale for No Recommendation (I Statement)	Among women 75 years or older, evidence of benefit is lacking.		
Relevant USPSTF Recommendations	USPSTF recommendations on screening for genetic susceptibility for breast cancer and chemoprevention of breast cancer are available at <a href="http://www.preventiveservices.ahrq.gov">www.preventiveservices.ahrq.gov</a> .		

Cuadro 6

blación, a la que nosotros invitamos, se negaron a hacer la resonancia aunque fuera gratis. Obviamente todavía no era una indicación formal de la American Cancer Society, pero no todo el mundo acepta hacerse ese estudio. La biopsia es más difícil, al menos al hacerla por resonancia. La ecografía es operador dependiente, no tenemos una señalización como es el contraste, así que a lo mejor pasamos al lado del carcinoma y no fuimos capaces de detectarlo y en nuestro medio se exige la realización de la misma por un médico; es decir, que hay que tener mucha cantidad de médicos para poder implementar esto como *screening*. Como vimos antes, todo esto genera menor especificidad.

Cuando salieron los estudios de resonancia, la American Cancer Society indica agregar resonancia a quienes tienen más de un 20% de ries-

go a lo largo de su vida; entre el 15% y el 20% que consulte con su médico y menos del 15% no hacerla.

Hay un trabajo donde explica cuáles son los elementos y son: mutación genética BRCA 1 o 2 positiva; haber tenido una radiación de tórax entre los 10 y 30 años, empezar 8 años después de la radioterapia; tener otros trastornos genéticos. Los factores de riesgo se determinan a través de varias tablas. Hay otra tabla que propone cómo estudiarlo; muy parecida a la de la American Cancer Society; la única diferencia es que indica resonancia en los CLIS.

El Cuadro 6 muestra un estudio que generó toda la polémica en Estados Unidos. Es el estudio que hicieron el U.S. Preventive Screening Task Force (USPSTF), que es la que regula todos los estudios de *screening*. Le encargó a otra

Screening Mamográfico						
¿Con Riesgo Aumentado?						
Deberían comenzar a la edad en que tengan <b>igual riesgo</b> que una mujer promedio de <b>40 ó 50 años</b> , dependiendo de la política nacional ó del programa de screening						
Age of Woman at Risk (years)	No Relatives with Breast Cancer [7]	One 1 <sup>st</sup> Degree Relative [7]	Two 1 <sup>st</sup> Degree Relatives [7]	BRCA-1 Carrier [63]	BRCA-2 Carrier [63]	40 a sin antedc. ?
20	0.04	0.1	0.2	1.8	1.0	35 a con 1 flia 1° gr. 32 a con 2 flia 1° gr.
30	0.4	1.0	2.0	10	6.6	25-30 a mutac. BRCA 2 20 a mutac. BRCA 1
40	1.4	2.5	5.2	20	15	
50	1.9	3.2	5.3	22	18	
60	2.3	3.5	5.6	19	17	
70	2.5	4.2	5.7	NS <sup>a</sup>	NS	

Berg W. Tailored Screening for Breast Cancer: What Now and What Next?  
Aceptado para publicación en AJR

Cuadro 7

agencia que es la que se encarga de investigación y de calidad que determine cuál es el riesgo. Ellos hicieron un estudio por computación. Tomando un beneficio previsto de la mamografía en mujeres del 15% del beneficio del *screening*, muy bajo. El resultado que obtuvieron fue que a las mujeres entre 40 y 49 años, grado C, es no hacerlo. Como se originó una gran polémica, dijeron que había que ver en cada uno, pero la indicación es grado C, no hacer, porque hay más cantidad de biopsias. Pero al haber tomado un valor tan bajo como el 15%, es muy probable que el exceso de biopsias esté exagerado. Entre los 50 y 74 años, cada 2 años, en lugar de cada año. Nuevamente dicen que es el punto de equilibrio, para ellos, según el cual se detecta la mayor parte de los carcinomas y hay menos cantidad de biopsias. Es relativo, porque se hacen tantos impulsos para poder detectar más doble lectura y demás, que perder un 20% del beneficio del *screening* es bastante. No hay estudios que demuestren el beneficio del *screening*.

En respuesta a eso (lo mencionado fue en noviembre del 2009), en enero de 2010 salió la publicación de la Sociedad de Imaginología Mamaria y el American College of Radiology (Cuadro 7). Lo único que es distinto es que la American Cancer Society pone como edad de finalización 5 o 7 años de expectativa de vida o no hacerlo cuando hay comorbilidades que impliquen que no se vaya a hacer nada a pesar que encuentre algo. Además, le da un rol a la ecografía, que no tiene en la American Cancer Society, cuando dice que hay indicación para hacer resonancia, pero por algún motivo la mujer no se la hace. Agrega la mama densa; es decir, el concepto es agregar la ecografía en la mama densa, a ese porcentaje de pacientes que tienen entre un 15% y un 20%, no las mayores de un 20%. El concepto sería que todas comiencen a la misma edad que tiene la mujer con un riesgo normal, que sería a los 40 años; buscar que comiencen a esa edad. Para unificar, podríamos decir que a los 30 años deberían empezar las que tienen un riesgo muy aumentado.

TAMIZAJE MASIVO ORGANIZADO		
Características del tamizaje	Mínimo	Opcional
Edad de comienzo del tamizaje	50 años*	40 años
Frecuencia	Cada 2 años	Anual
Edad de final del tamizaje	70 años	79 años
Número total de exámenes por mujer	11	40
Población de mujeres**	3.554.000	6.038.000
	39.094.000	241.520.000
	* Excepto en grupos de alto riesgo	
	** Estimación año 1997	

Cuadro 8

En Europa la que regula todo es la EUREF; regula cómo hacer los *screenings*, la calidad, el control de calidad y demás. Exponen que debe ser un factor de salud pública, ofrecido por salud pública a mujeres entre 50 y 69 años. Cada 2 años, mamografía solamente. Mamografía, muy poco justificado por debajo de los 35 años. Resonancia todavía está en investigación, a pesar de que ha demostrado beneficios en mujeres de alto riesgo. Eso es lo que dicen las indicaciones actualmente; lo que está en la página ahora en la EUREF.

En los países europeos que hacen *screening*, la mayor parte es entre 50 y 69 años, bienal; algunos pueden hacer trienal y algunos pueden tener 74 años como edad máxima, pero más o menos todos siguen eso. Mientras tanto, la Sociedad Europea de Imaginología Mamaria, dice lo mismo que la American Cancer Society; es más, la mayor parte de los trabajos de la American Cancer Society fueron hechos en Europa.

En Australia empezó en el 1991. El programa de ellos que es con cita telefónica. Las mujeres llaman y piden turno, es gratis. El objetivo de ellos es mujeres entre 50 y 69 años, bienal; pero si llama una mujer que tiene 40 años no le dicen que no. Si tiene más de 70 años tampoco le dicen que no. Eso es lo que tienen y han disminuido la mortalidad un 28%.

Es muy interesante la última publicación del Globocan (2008); es decir, qué pasa con el cáncer de mama en el mundo. Países de alta incidencia, Canadá, Estados Unidos, Europa, Australia, Argentina y Uruguay. En los países donde hay *screening* la mortalidad ha disminuido más de lo que había en el Globocan en el año 2002; ha disminuido en Europa, Australia y Estados Unidos. Acá quedamos igual. Las tasas de mortalidad de los países europeos, de los Estados Unidos y de Australia, todas para abajo. La incidencia sigue aumentando, encuentran más cánceres, la mortalidad disminuye.

Comparando qué pasa en el modelo europeo y qué pasa en el modelo norteamericano, podríamos decir que uno es un menú fijo para todo el mundo y para una parte de la población, el otro es un menú a la carta que lo paga uno. El europeo está financiado por el estado, mientras que el norteamericano lo financia cada mujer. El europeo es solamente mamografía, mientras que el norteamericano para las mujeres que tienen un riesgo normal, mamografía solamente. El europeo invita solamente 50-69 años; el norteamericano invita todas a partir de los 40 años. El norteamericano considera a las pacientes de alto riesgo; en el europeo no vemos cómo se las incluye. En el norteamericano es mucho mayor el costo. El beneficio en el europeo va a ser sig-



nificativo pero más limitado que en el norteamericano. Obviamente hay diferencias.

En el Cuadro 8 se observa un cálculo de recursos necesarios para que ustedes se den una idea de que no es un tema menor. Fue elaborado cuando se propuso hacer un estudio en Argentina. El *screening* incluye mujeres de 50 años, cada 2 años, hasta los 70 años. La cantidad de estudios que hay que realizar es de 39.094.000. Si ustedes incluyen pacientes entre

40 años hasta los 79 años, la población a estudiar es de 6.038.000, lo que hay que hacer es 241.520.000 estudios; es decir, que no es un tema menor. Mientras no tengamos reglas, hagamos lo mejor que podamos para la mayor cantidad de gente, pero sepamos que hay un montón de gente en nuestro medio que queda sin estudiar y es por eso que no conseguimos mejorar la mortalidad.

Muchas gracias.