

Beneficios del screening y del seguimiento mamográfico en la mortalidad por cáncer de mama

Dr. Juan Carlos Acevedo B.
Cirujano, Jefe del Centro Integral de la Mama, Clínica Las Condes.
Dra. Bernardita Aguirre D.
Radiólogo, Jefe de Imágenes de la Mama, Clínica Las Condes.

Resumen

La mamografía constituye la herramienta básica en el screening de cáncer de mama, y es el único método que ha demostrado un impacto significativo en la disminución de la mortalidad por esta enfermedad. Los meta-análisis disponibles, muestran una disminución de a lo menos 30%, y ha quedado zanjada toda polémica respecto al supuesto poco o nulo beneficio de la mamografía como método de screening. Así mismo, ya existe consenso que la edad de inicio de éste, debe ser a los 40 años, y es esperable que la real magnitud del impacto de esta medida, muestre a más largo plazo, ser aún mayor respecto a las cifras que hoy conocemos.

Se estima también que una mejor adherencia a los programas de screening, los avances tecnológicos y de control de calidad, podrían redundar en un beneficio aún mayor.

La imagenología mamaria, además de su repercusión en el diagnóstico y manejo de los cánceres, especialmente los no palpables, ha posibilitado la investigación del rol de la ecografía y resonancia magnética en la pesquisa precoz del cáncer mamario, con promisorios resul-

tados, especialmente en mujeres de alto riesgo. Por su parte, la genética y biología molecular, posiblemente tendrán un importante rol en lo que a pesquisa y prevención se refiere.

Se revisa en el artículo, los antecedentes epidemiológicos del cáncer mamario, las pruebas de beneficio y algunos otros aspectos a considerar en la implementación de un programa de screening.

INTRODUCCIÓN

Desde hace mucho tiempo se acepta el uso de la mamografía y examen físico para la evaluación diagnóstica de los síntomas y signos mamarios en la mujer en forma individual. Sin embargo, los programas de screening o detección de cáncer en grandes poblaciones sólo han ido ganando aceptación luego de la documentación de resultados positivos de estudios de seguimiento a largo plazo(1).

El screening se define como un test en mujeres sin clínica sugerente de cáncer mamario, sin exclusión de las mujeres con factores de riesgo y que distinga aquellas que tienen la enfermedad de

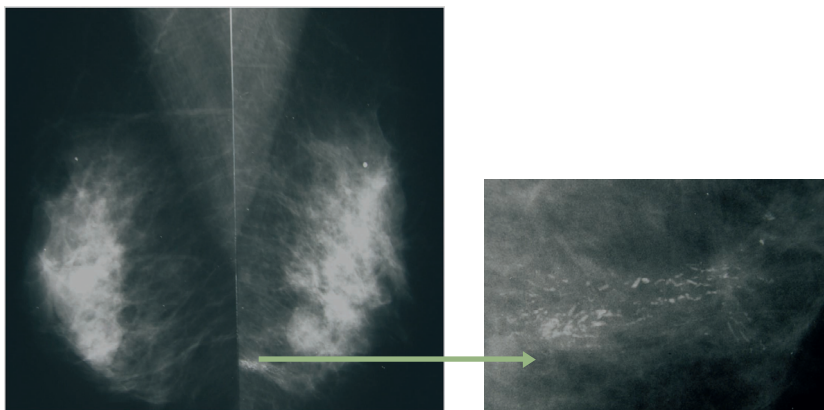


FIGURA: Magnificación Microcalcificaciones.

las que no la tienen. No es un examen diagnóstico. En la práctica, es la mamografía convencional la herramienta fundamental para tal efecto, y comentaremos sobre las exploraciones complementarias.

LA INCIDENCIA DE CÁNCER MAMARIO SEGÚN LA EDAD.

La edad en la que debiera empezar el screening, y posiblemente terminar debería determinarse en función de la incidencia del cáncer mamario a determinada edad, así como la expectativa de vida en relación a esa edad. Considerando que el screening debe efectuarse a miles de mujeres, para detectar relativamente pocos cánceres, los cánceres en estadio precoz deben ser los suficientes para justificar el costo y el esfuerzo.

Si el screening anual estuviese disponible para todas las mujeres, la tasa de detección sería la que se presenta en la Tabla 1:

La incidencia general del cáncer de mama (casos/100.000) es rara antes de los treinta años, pero aumenta en forma progresiva con el aumento de la edad(2)(3).

Sin embargo, el número de cánceres diagnosticados en las mujeres en la década de los 40 (16%) es aproximadamente el mismo que el encontrado en las mujeres en los 50 (17%) y poco menor que el número encontrado en las mujeres en los 60 (24%) o los 70 (23%)(4).

En consideración a estos datos, la incidencia de la enfermedad entre los 40 y 49 años, sólo debe contrastarse con cada una de las demás décadas y no con el total de las poblaciones incluidas en los primeros screenings, de 50 a 79 años, y por lo tanto asumir que el screening en las primeras está tan justificado como el de las mayores de 50 años(5).

No es menor el hecho de que en la discusión de la década anterior, respecto a la edad de inicio de los programas de screening, los

argumentos esgrimidos tenían más base político-económicas que médicas.

En resumen, la chance individual de una mujer de desarrollar un cáncer de mama es relativamente baja en consideración a su edad, pero el riesgo acumulado a lo largo de su vida es alto, dada la sumatoria de estos múltiples “pequeños riesgos anuales”, llegando a ser, si seguimos a una mujer desde su nacimiento hasta los 80 años del 11%, o una de cada nueve mujeres, en los Estados Unidos(6).

MÉTODOS DE DETECCIÓN

El propósito del screening es disminuir la mortalidad, detectando el cáncer de mama en cualquier estadio más precoz y más curable que el encontrado en ausencia de screening.

La mamografía, el examen físico (EF) y la autopalpación (AP) mamaria, son métodos complementarios de screening; y cada uno debe ser capaz de detectar cánceres “ocultos” por una o ambas de las otras modalidades (7).

La detección por EF o AP depende de la apreciación táctil de las diferencias entre un tumor y el tejido circundante. Estas diferencias táctiles no significan que necesariamente va a estar presente un hallazgo mamográfico, especialmente en mamas densas.

La AP tiene valor, en tanto puede efectuarse en forma mensual y puede detectar cánceres de intervalo que se hacen clínicamente palpables entre una y otra mamografía y examen clínico anual (8)(9). Sin embargo, la mamografía es claramente más sensible en la detección de los tumores pequeños, que resultan de mejor pronóstico.

El Breast Cancer Detection Demonstration Projects (BCDDP) (10) fue un gran estudio americano (desde 1973 a 1981), que incluyó 280.000 mujeres examinadas con mamografía y examen físico, pero no fue randomizado, por lo que sus resultados si bien no son prueba de beneficio del screening, entregan información

TABLA 1 / TASA DE INCIDENCIA EN PROGRAMAS DE SCREENING			
40 - 49	1.6	x	1.000 mamografías por año
50 - 59	2.5	x	1.000 mamografías por año
60 - 69	3.8	x	1.000 mamografías por año
70 - 79	4.3	x	1.000 mamografías por año

importante(11)(12): (Tabla 2)

- El 39% (1375/3548) de los cánceres se diagnosticaron sólo con mamografía.
- El 7% (257/3548) sólo por examen físico.
- El 51% (1805/3548) por las dos modalidades.
- El EF fue menos eficiente para las lesiones en estadios tempranos y la AP mostró ser deficiente comparativamente(13).

La mejoría en la técnica de la mamografía desde 1985, y especialmente desde 1990 ha permitido la detección de lesiones más precoces, en mayor proporción que en cualquiera de los programas de screening implementados antes de esa fecha.

El impacto que vaya a tener la mamografía digital en la mortalidad por cáncer de mama está pendiente (14).

La información hoy disponible deriva del estudio multiinstitucional, patrocinado por el National Cancer Institute (NCI) y American Cancer Radiology (ACR) publicado el año 2002. Este estudio incluyó 49500 mujeres, estudiadas con ambas modalidades: mamografía convencional y digital. En él, no se demostró diferencia en la acuciosidad diagnóstica entre ambos métodos para la población total sometida a screening(15).

El análisis de subgrupos mostró que, en pacientes menores de 50 años, en pacientes con mamas densas y en mujeres pre o perimenopaúsicas, la mamografía digital presentó superioridad diagnóstica(16).

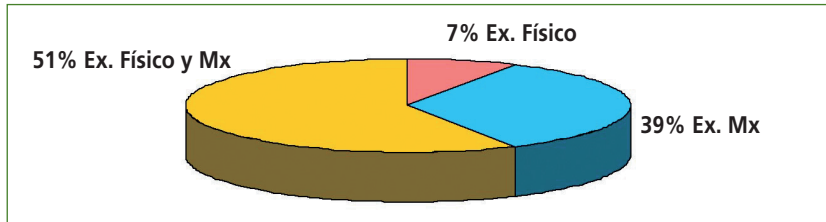
CRITERIOS DE BENEFICIO Y PARÁMETROS DEL SCREENING

La aceptación del Screening se basa en la evidencia del beneficio de la exploración que son:

1. La disminución del tamaño y etapa de los cánceres al momento del diagnóstico.
2. Aumento de la sobrevida atribuible a la exploración(17).

Para lograr estos objetivos, los dos requisitos claves de un programa de screening son la sensibilidad del método para la

TABLA 2 / BREAST CANCER DETECTION DEMONSTRATION PROJECT (PCDDP)



detección y el tiempo de intervalo entre el inicio del estadio preclínico detectable y el punto de progreso al estadio clínico, causante de los signos y/o síntomas que son detectables por los métodos diagnósticos de rutina.

Este intervalo se llama sojourn time.

SOJOURN TIME

2.4 años en mujeres entre 40-49 años

3.7 años en mujeres entre 50-59 años

4.2 años en mujeres entre 60-69 años

(18) Tabar L. Int J Cancer 1996; 66 (4):413-419

El *sojourn time* es una medida de cuán precoz puede ser detectada la enfermedad mediante el screening.

Si el intervalo es mayor al promedio del *sojourn time*, aumentan los cánceres de intervalo y empeora el pronóstico de los cánceres incidentalmente detectados.

El *lead time* se define como el tiempo ganado diagnosticando antes que el paciente presente síntomas. Puede variar desde

la mitad del sojourn time en el estado preclínico hasta el *sojourn time* completo. Mientras más largo sea el *lead time*, mayor probabilidad de detectar la enfermedad en un estadio temprano.

Respecto a la sensibilidad, es primordial el uso de tecnología de excelencia, control de calidad de los procesos según las normas estándares vigentes y que el programa sea realizado por tecnólogos y radiólogos experimentados.

En Chile, la Sociedad de Radiología comenzó un plan de acreditación voluntaria de los centros mamográficos a modo de garantizar la calidad del servicio a médicos y pacientes.

Considerando los factores de sensibilidad e intervalo, es destacable la publicación de Tabar y cols., con información actualizada del programa de screening de las dos comunas suecas, en la cual se ha estimado que la sensibilidad de la mamografía en las mujeres de 40 a 49 años es del 83% y en las de 50 a 69 años es del 100%(11).

Con esa sensibilidad y con aproximadamente un 90% de cumplimiento del programa se ha estimado la **disminución de la mortalidad** en las distintas décadas según el intervalo de controles :

Mujeres de 40 a 49 años	control anual	36%
	control cada 2 años	18%
	control cada 3 años	4%
Mujeres de 50 a 59 años	control anual	46%
	control cada 2 años	39%
	control cada 3 años	34%
Mujeres de 60 a 69 años	control anual	44%
	control cada 2 años	39%
	control cada 3 años	34%

Como se puede ver, el intervalo entre los screening es considerablemente más crítico en el grupo de 40 a 49 años.

PRUEBAS DE BENEFICIO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.

El Plan de Seguro de Salud de la Prueba de New York (HIP)(19) fue el primer estudio randomizado que mostró beneficio verdadero del Screening para cáncer de mama.

Incluyó 62.000 mujeres entre 40 y 64 años y en el grupo intervenido se demostró un 23% de reducción de la mortalidad, lo que fue estadísticamente significativo.

La metodología de análisis incluyó examen físico y mamografía, y se ha estimado que el 19% de los cánceres fueron detectados sólo por la mamografía.

Las pruebas controladas aleatorias han demostrado que el screening mamográfico periódico es eficaz y que la historia natural de la enfermedad puede ser interrumpida, con la subsecuente disminución de la tasa de mortalidad(19).

El Estudio Nacional Canadiense de Screening (CNBS) claramente ha demostrado debilidad metodológica y en especial, la participación de centros con mamografías de mala calidad técnica(20).

Si se analiza la evidencia separando las décadas de 40 a 49 años y de 50 a 69 años, se observa que los beneficios se hacen más evidentes en forma más temprana en la década de los 50, y más tardíos en la década de los 40.

Dependiendo de los criterios de inclusión o exclusión y duración del seguimiento, los meta-análisis han demostrado considerables variaciones en la reducción de la mortalidad, pero la magnitud de este beneficio es menor tomando todos los estudios en conjunto que individualmente.

El intervalo de 24 meses es efectivo en reducir la mortalidad en mayores de 50 años, pero falla en mujeres menores, que

suelen tener tumores más agresivos, por lo que se requiere de más largos períodos de observación para ver beneficio.

El conjunto de cánceres de intervalo en mujeres menores de 50 años con seguimiento anual sería equivalente al conjunto de cánceres de intervalo en mujeres mayores de 50 años con seguimiento cada dos años.

La única experiencia chilena publicada es la del Instituto de Radiomedicina (IRAM) realizada con mujeres mayores de 40 años beneficiarias de la Isapre Fundación del Banco del Estado. El estudio se inició en 1988 e incluyó 2749 mujeres. Se demostró una prevalencia de 3.3 cánceres por 1000 mamografías al año, resultados similares a otros estudios.

De 34 cánceres encontrados, 32 fueron tratados con cirugía conservadora (94%) y 17/34 (50%) fueron no palpables al

RESUMEN DE ESTUDIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS EN SCREENING DE MAMA

ESTUDIO	PROTOCOLO DE SCREENING	FRECUENCIA	EDAD POBLACIÓN	INVITADAS	CONTROL	AÑOS SEGUIM.	REDUCCIÓN DE RIESGO MORTALIDAD
HIP (1963-1969)	2PPM EFM	ANUAL	40-64	31.000	31.000	18	23%
EDINBURG (1979-1988)	1 o 2 PPM EFM INICIAL	24 MESES	45-64	23.000	23.000	14	36%
SWEDISH TWO-COUNTRY STUDY	1 PPM	24 MESES	40-74	77.058	52.661	20	32%
MALMO (1976-1990)	1 o 2 PPM	18-24 MESES	45-69	30.662	29.407	12.7	n.s
STOCKHOLM (1981-1985)	1 PPM	28 MESES	40-64	40.000	20.000	11.4	26%
GOTHENBURG (1982-1988)	2 PPM POR 5 ROUNDS	18 MESES	39-59	21.000	30.611	12	44% en 39-49 a n.s en 50-54 a
CNBSS-1 (1980-1987)	2PPM EFM	12 MESES	40-49	25.214	25.216	16	-7%
CNBSS-2 (1980-1987)	2PPM EFM	12 MESES	50-59	19.711	19.694	13	n.s

EFM: examen físico mamario

momento del diagnóstico.

El estudio contó con un grupo control, y las mujeres del grupo intervenido, se beneficiaron con el diagnóstico de cánceres más pequeños, con un mayor porcentaje de cánceres ocultos (50% v/s 9%), con un mayor porcentaje de tratamientos conservadores (94% v/s 64%) y, finalmente con una mayor supervivencia libre de enfermedad (86% v/s 70%) a cinco años. La mediana de seguimiento fue de 62 meses para las mujeres del grupo "screening" y de 24,5 meses para las mujeres del grupo control (21).

RIESGO HIPOTÉTICO DE CÁNCER INDUCIDO POR RADIACIÓN

No se ha demostrado a la fecha que alguna mujer haya desarrollado un cáncer mamario secundario a la radiación anual recibida por muchos años de haber sido sometida a sucesivas mamografías.

El riesgo hipotético, se deduce a partir de los efectos secundarios a la radiación recibida por las mujeres sobrevivientes de la bomba atómica de Hiroshima y Nagasaki, a efectos en pacientes tratadas por tuberculosis pulmonar con fluoroscopia en las décadas del 20 y 30, y a efectos en pacientes con Linfoma de Hodgkin tratadas con irradiación mediastínica, en todas las cuales hubo una mayor incidencia de cáncer de mama comparada con la población general. Sin embargo estas poblaciones recibieron dosis sobre 100 a 1000 rads, lo que es considerablemente mayor a los 0,25 rads de una mamografía.

El riesgo hipotético de desarrollar cáncer de mama como consecuencia de la irradiación recibida durante la mamografía basado en evidencia indirecta de estudios con altas dosis es mínima frente a los beneficios que aporta el screening mamográfico (22) (23).

AUDITORÍA EN SCREENING MAMOGRAFICO

En la primera auditoría médica de la práctica mamográfica, la interpretación

de la información se basa primariamente en la comparación con datos publicados. Se incluye como ejemplo, algunos datos recopilados de una auditoría de 40.000 mamografías de screening de la Universidad de California (24).

Screening Universidad de California, San Francisco (EEUU):

- Se encontró masa palpable en 5.6% (asintomáticas).
- Radiólogos experimentados tienen un porcentaje menor de informes anormales (6% y 1,6% si se dispone de mamografía anterior). A su vez generan más biopsias e identifican más cánceres no palpables y en estadio precoz, en su total de informes anormales, respecto de radiólogos menos experimentados.

De las anomalías del screening:

- 25% fueron catalogadas normales con exámenes adicionales (la mayoría de estos casos correspondió a superposición de tejido normal simulando masas en sólo una proyección).
- 10% correspondió a quistes.
- 33% "probablemente benignas" => control en 6 meses.
- **30% requirió biopsia y fue (+) para cáncer en un 32.5%.**
- Prevalencia de 7,2 cánceres por 1.000 mamografías.
- Incidencia de 2.5 cánceres por 1.000 mamografías.
- BIRADS 0 => 21.7% malignidad. (Incluye a todas las anormales llamadas a ex. complementarios)
- BIRADS 4 => 59.5% malignidad.
- BIRADS 5 => 95% malignidad.

COSTOS DEL SCREENING

En términos muy generales, y dejando de lado las consideraciones que implican la decisión de implementar un programa masivo de Screening a nivel público, algunos datos pueden dar una visión general del costo del screening.

Aproximadamente el 10 a 15% de las mujeres va a necesitar proyecciones mamográficas complementarias o ultraso-

nido. Entre un 20 a 30% de las mujeres requerirá un seguimiento a corto plazo (25).

En el grupo de mujeres de 40 a 49 años, se indicarán cinco biopsias y se espera encontrar un cáncer en 1000 mamografías por año, mientras que en el grupo de mujeres de 50 a 59 años se espera realizar 5.5 biopsias con la probabilidad de diagnosticar dos cánceres.

Respecto al costo-efectividad del screening, estudios americanos muestran que el costo del screening con mamografía anual desde los 40 a 49 años es de U\$ 18.000 y desde los 50 a 59 años, U\$ 16.100. El cálculo por año salvado sería de U\$ 105.000 en las mujeres de 40 a 49 años, y U\$ 21.400 para las de 50 a 59 años(26).

RECOMENDACIONES

La mamografía no es la solución final del cáncer mamario. No todas las vidas se salvan con la detección temprana y no todos los cánceres son detectados por la mamografía. Sin embargo, hasta que no se descubra un método de prevención, y no se encuentre una cura universal o un mejor método diagnóstico, la mejor oportunidad que tienen hoy las mujeres para reducir la posibilidad de morir por cáncer mamario es el Screening mamográfico.

Existe consenso en la recomendación de **mamografía anual desde los 40 años**, en virtud a la evidencia del beneficio existente(27).

La práctica clínica ha ido incorporando una mamografía "basal" a los 35 años, que razonablemente tranquiliza a las pacientes antes de sus futuros controles anuales.

El seguimiento en las mujeres de alto riesgo debe evaluarse caso a caso, según sea la edad y el factor de riesgo existente, de modo de ofrecerle un plan de seguimiento que incorpore otras modalidades imagenológicas, cuyos beneficios y nivel de evidencia deben ser debidamente ex-

plicados a la paciente.

Es importante recalcar a la comunidad médica y a las pacientes, la importancia del cumplimiento del control anual, pues sólo así el screening podrá mostrar su verdadero beneficio. Creemos también que para lograr una buena adherencia al screening, debe existir una conducta acogedora e informativa de los profesionales de salud involucrados, que disminuya la ansiedad y miedo de la paciente, que muchas veces es el punto de partida luego de alguna experiencia familiar traumática o de una acción mediática, pero que a la larga atentan contra su adhesión al programa de pesquisa precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1> Baines CJ, Millar AB, Kopans DB: Canadian National Breast Screening Study: Assessment of technical quality by external review. *AJR* 1990; 155: 743-747.

2> American Cancer Society. Mammography guidelines 1983: background statement and up-date of cancer-related check-up guidelines for breast cancer detection in asymptomatic women. *CA Cancer J Clin* 1983; 33:255.

3> Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S: *Cancer Statistics* 1994; 44: 7-26.

4> American Cancer Society. The American Cancer Society guidelines for the cancer related check-up. *CA Cancer J Clin* 1992; 42: 44-45.

5> Feig SA, Estimation of currently attainable benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years. *Cancer* 1995; 75: 2412-2419.

6> Elwood JM, Cox B, Richardson AK, The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials* 1993; Document 32

7> Barton MD. Physical Examination Sensibility for Breast Cancer. *JAMA* 1999; 282 (13): 1270-1280.

8> U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002: 137.

9> Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH III, Smith RA, Benefit of mammography screening in women aged 40-49: Current evidence from randomized trials. *Cancer* 1995; 75: 1619-1626.

10> Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, et al.: Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1987; 37: 258-290.

11> Fletcher SW, Black W, Harris R, et al: Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *JNCI* 1993; 85: 1644-1656.

12> Tabar L, Fagerberg G, Chen H-H, et al.: Efficacy of breast cancer screening by age: New Results from The Swedish two-county trial. *Cancer* 1995; 75: 2507-2517.

13> Smart C, Highlights of the evidence of benefits for women aged 40-49 years from The 14-years follow-up of The Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1994; 74: 296-300.

14> Lewin JM. Full field digital mammography v/s conventional mammography. *Radiology* 2001; 218 (3): 873-880.

15> Lewin JM. Full field digital mammography v/s conventional mammography. *AJR American Journal of Roentgenology* 2002; 179(3): 671-677.

16> Ciatto S, Brancato B, Bagliani R, Turci M. A methodology to evaluate differential Costs of full field digital as compared to conventional screen film mammography In a clinical setting. *Eur J Radiology* 2006; 57: 69-75.

17> Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A: Reduction in Breast Cancer Mortality by Mass Screening with Mammography: *Lancet* 1985: 829-832.

18> Tabar L. *Int J Cancer* 1996; 66 (4): 413-419.

19> Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L. Periodic Screening for Breast Cancer. The Health Insurance Project and Its Sequelae, 1963-1986. Baltimore, MD: John Hopkins University Press, 1988.

20> Kopans DB, Feig SA: The Canadian National Breast Screening Study: A critical review. *AJR* 1993; 161: 755-760.

21> Acevedo JC, et al. Programa de

Screening y tratamiento de Cáncer de Mama. *Rev. Chilena de Cancerología* 1998. Vol 8: 27-34.

22> Letton AH, Mason EM, Ramshaw BJ. Twenty years review of a breast cancer screening project ninety-five percent survival of patients with non palpable cancers. *Cancer* 1996; 77: 104.

23> Shapiro S. Periodic screening for breast cancer. The Health Insurance Plan Project its Sequelae 1963-86. Baltimore, John Hopkins University Press. 1988.

24> Sickles EA, Ominsky SH, Sollitto RA, et al. Medical audit of rapid-throughput mammography screening practice. Methodology and results of 27, 114 examinations. *Radiology* 1990; 175: 323-327.

25> Feig SA. Mammographic screening of women aged 40-49. Benefit, risk and cost considerations. *Cancer* 1995. 76: 2097-2106.

26> Tengs TO, Adams M, Pliskin J, et al: Five-hundred life-saving interventions and Their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995; 15: 369-390.

27> Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH III, Smith RA. Benefit of mammography screening in women aged 40-49: Current evidence from randomized trials. *Cancer* 1995; 75: 1619-1626.