

Diagnóstico precoz del cáncer de mama con mamografía ¿merece la pena?

RAFAEL CASTRO LÓPEZ

Oncólogo Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.26.2017.21-28>

1. CÁNCER DE MAMA: PERSPECTIVA GLOBAL

El cáncer de mama (CM) es actualmente la segunda neoplasia más frecuente a nivel global, siendo con diferencia el tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres. Los datos estimados por la OMS en el informe más actualizado, en 2012, estiman a nivel global una incidencia de 1.67 millones de casos nuevos diagnosticados. Su elevada incidencia afecta tanto a regiones con un bajo desarrollo socio-económico como a las regiones más desarrolladas del planeta, con una ligera superioridad en las áreas más deprimidas (883 000 casos) que en las más desarrolladas (794 000 casos). La tasa de incidencia adquiere una variabilidad de hasta 4 veces siendo de unos 27 casos por 100 000 en África central hasta 96 casos en Europa Occidental.

Aparte de su elevada incidencia, la mortalidad por cáncer de mama supone la quinta causa global de muerte por cáncer, afectando a 522 000 mujeres (datos estimados también por la OMS en 2012). En las regiones más desfavorecidas es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres (324 000 muertes, el 14.3% de muertes por cáncer); en los países más desarrollados es actualmente la segunda causa de muerte en mujeres (198 000 muertes; 15.4%), sólo superado por el cáncer de pulmón, oscilando entre 6 fallecimientos por 100 000 mujeres en Asia hasta 20 por 100 000 en África occidental.

En nuestro país la situación es similar, con 25 215 casos de CM diagnosticados en 2012 (el cuarto en incidencia, primero en mujeres), con una mortalidad de 6 075 pacientes (Primera causa de fallecimiento por cáncer en mujeres) ⁽¹⁾

Esta elevada incidencia y mortalidad, añadido a la más difícil de calcular morbilidad que genera y costes sanitarios conlleva la necesidad de reducir la incidencia y la mortalidad.

Para lo primero no disponemos de momento de estrategias preventivas claras dada la complejidad de la enfermedad y el aumento global de su incidencia a nivel mundial. Aunque se hayan identificado posibles factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, apenas existe evidencia de éxito terapéutico en la prevención del cáncer de mama, fuera de algunas situaciones excepcionales en pacientes de alto

riesgo (Familias portadoras de alteraciones BRCA1/2, antecedente de carcinoma in situ, etc).

2. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA: LA CLAVE PARA REDUCIR LA MORTALIDAD.

La clave donde se puede mejorar la eficacia radica en un mejor diagnóstico precoz, para así poder diagnosticar la enfermedad en etapas más tempranas, donde es más probable la curación. El cribado poblacional (o screening) para la detección precoz del CM es la estrategia que pretende conseguir estos logros en la reducción de la mortalidad. Aunque existe controversia al respecto, hay un amplio consenso acerca de que los programas de cribado poblacional de CM alcanza un beneficio de alrededor de un 25% sobre la mortalidad atribuible al CM en países occidentales ⁽²⁻⁵⁾.

No obstante, desde la publicación inicial de los primeros programas de detección precoz, ha existido controversia en cuanto a la eficacia del método, la edad inicial de introducción en el programa, las posibles consecuencias adversas derivadas del sobrediagnóstico y la concurrencia de tratamientos agresivos no necesarios.

A finales de 2009 este debate y controversia fueron nuevamente avivados cuando la US Preventive Services Task Force (USPSTF) -Grupos de trabajo de los servicios de Medicina preventiva de los Estados Unidos de América- publicaron sus nuevas recomendaciones respecto al screening de CM tras actualizar los datos de seguimiento de estudios previos y de revisar el modelo estadístico empleado hasta el momento. Los dos cambios más importantes y controvertidos fueron el cambio en el grupo de edad (se eliminaba la mamografía como método de estudio estándar para mujeres en el rango de edad 40-49 años) y en el intervalo entre pruebas (pasando a recomendar estudios bianuales frente al previo de anual para mujeres entre 50-74 años) ⁽⁶⁾

3. ESTRATEGIAS Y EVIDENCIAS PARA EL CRIBADO

El objetivo de cualquier programa de cribado es reducir la mortalidad específica de una enfermedad detectando ésta en una fase preclínica en la que el tratamiento es más eficaz que si esta misma noxa hubiera sido detectada en su fase clínica y, por tanto, en un estadio más avanzado de enfermedad.

La toma de decisiones que lleva a realizar pruebas de detección precoz en una población particular o en un subgrupo de ésta, implica evaluar los costes y beneficios de la misma. En el caso concreto del cáncer de mama, los beneficios más importantes son la reducción del riesgo de muerte y el número de años de vida

ganados. Ponderar los costes implica el impacto económico y los riesgos derivados del proceso en sí (riesgo de irradiación, dolor, molestias, ansiedad), los falsos positivos y el sobrediagnóstico (la detección de un cáncer que nunca se hubiera convertido en clínicamente relevante). La proporción coste-beneficio se modifica significativamente con la edad del sujeto a estudio. La sensibilidad de la mamografía se reduce en mujeres jóvenes (en torno al 75% en la década de los 40 años, aumentando al 90% entre los 50-60 años); la especificidad se sitúa en un 94-97%.

4. CONTROVERSIAS DEL CRIBADO MAMOGRÁFICO

Muchos han sido los puntos de controversia en los últimos años en contra de los programas de screening, llevando a algunos autores a ser escépticos sobre sus beneficios y estableciendo recomendaciones laxas en cuanto a su implantación y ponderando más sus limitaciones que sus beneficios⁽⁷⁾.

No obstante, los beneficios en la reducción de la mortalidad específica por CM son consistentes y vamos a ver, punto por punto, los motivos de controversia más importantes y qué interpretación podemos extraer de los datos disponibles.

4. 1. Edad de inicio de un programa de cribado

Ésta es una de las mayores controversias desde hace al menos 30 años. La controversia a este respecto parte de la cuestión sobre la posible influencia de la menopausia en los resultados del examen. En los principales ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no se había recogido esta última variable y se decidió emplear la edad de 50 años como punto discriminatorio con respecto a la menopausia a efectos de los análisis de subgrupos⁽⁸⁾. Teniendo en cuenta que éste ha sido un análisis retrospectivo, existe un importante sesgo por la medición a los 5 años del riesgo de mortalidad cuando se analizan como grupo separado las mujeres de 40-49 años. En resumen: Se pierde todo el poder estadístico y las conclusiones no pueden ser tenidas en cuenta. En todo caso eleva la hipótesis de que este grupo de edad de mujeres pueda obtener resultados diferentes en el cribado mamográfico, lo que hace recomendable que se diseñe un ECA específicamente para este subgrupo poblacional.

Entre los ECA publicados, ninguno ha incluido un número suficiente de mujeres en esa franja de edad para poder llegar a ninguna conclusión estadísticamente significativa. En meta-análisis se postula una reducción en el riesgo de mortalidad por CM del 15-20% en mujeres de 40-49 años sometidas a cribado mamográfico⁽⁹⁾. De hecho, la USPSTF inicialmente recomendó también incluir a las mujeres de esta edad⁽¹⁰⁾ aunque posteriormente lo desaconsejó al estimar en más de 1900 mujeres las que debían someterse a cribado para evitar una muerte por CM⁽⁶⁾. Sin entrar en detalles, sólo dos ECA han abordado

específicamente este subgrupo de población sin demostrar beneficios, pero han sido estudios muy criticados por su mala metodología (selección de voluntarias en lugar de población general, técnicas mamográficas empleadas, bajo reclutamiento, bajo cumplimiento del programa...) ^(11,12).

4.2. Edad de finalización

Si bien no existen recomendaciones al respecto, la mayor parte de los estudios han incluido a mujeres hasta 70 a 74 años, aunque no hay razones para pensar que el riesgo de CM vaya a finalizar abruptamente al cumplir esa edad y por tanto tal vez el beneficio pueda mantenerse con la edad.

4.3. Número de mujeres que es necesario incluir para evita una muerte por CM (NNS)

La NNS se refiere el número de de mujeres que debe someterse al cribado para evitar una muerte por CM. Es una medida fiable de la eficacia de una intervención y clave en la toma de decisiones. El cálculo en los diferentes ECA se ha estimado en función de diferentes parámetros y estratificando por grupos de edad. Por término medio, se acepta que con el cribado mamográfico iniciado a partir de los 40 años podría evitar 1 muerte por CM por cada 1000 mujeres participantes en el programa, con un resultado de 33 años de vida ganados ⁽¹³⁾. En mi opinión un dato nada despreciable.

4.4. Intervalo del cribado

Ha habido polémica en este concepto, pues las recomendaciones han variado entre la recomendación anual y bianual, o ambas en función de la edad de las mujeres en seguimiento. ⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾. Actualmente se recomiendan cada 2 años puesto que el beneficio observado en los ECA era similar en mujeres a partir de los 50 años. La reducción del intervalo en mujeres entre 40-49 años a mamografía anual no se recomienda pues parece que contribuye más la densidad mamaria a disminuir la sensibilidad de la prueba que una supuesta mayor agresividad tumoral a estas edades ⁽¹⁴⁾.

4.5. Riesgos de la detección

Este es uno de los puntos más controvertidos en los programas de cribado del CM, pues la realización de mamografías tiene una serie de riesgos que van más allá de la evidente molestia de la propia técnica, que comprime la mama para logra una imagen óptima.

A) Sobrediagnóstico. No es un término médico sino epidemiológico. Se refiere a la detección de cánceres de mama (por ejemplo tumores in situ) que nunca causarían síntomas ni la muerte del paciente (el verdadero objetivo de un programa de cribado). Así, los detractores del cribado argumentan que se logra considerar enfermas a mujeres que realmente no lo son y someter a tratamiento a personas que nunca lo hubieran necesitado, y además justifican que dan una incidencia de la enfermedad mayor que una población de mujeres no sometidas a cribado. Realmente en las condiciones actuales de la ciencia médica no podemos predecir cuántas de las acciones médicas que realizamos son necesarias para salvar la vida del paciente y cuántas no. Por ejemplo, se ofrece quimioterapia adyuvante a muchas mujeres con CM puesto que incrementa la supervivencia poblacional, pero algunas de ellas ya se curarían solamente con la cirugía y algunas fallecerán irremediablemente pese a todo el tratamiento administrado (recibiendo quimioterapia “innecesariamente”). Así que, aunque puede ser cierto en algunos casos, no tenemos datos fiables actualmente que nos permitan dejar sin biopsiar lesiones sospechosas, lo mismo que no podemos predecir entre 2 tumores aparentemente iguales si podemos dejar de hacer algún tratamiento con impacto en supervivencia ⁽¹⁵⁾.

B) Falsos positivos. Una mamografía anómala genera gran ansiedad en la paciente, consumo de su tiempo laboral y familiar en la realización de nuevas pruebas, etc. Incluso puede ser necesario llegar a una biopsia para probar que era una falsa alarma. La mayor parte de las veces los falsos positivos se resuelven con sencillas técnicas de imagen adicionales (de entrada necesarias para el 5-7% de las mujeres en cribado). Menos del 2% de mujeres seleccionadas por alteraciones en la primera imagen requerirán biopsia. Un 20-30% tendrán un CM. La biopsia es una técnica poco agresiva y segura, por lo que creo que compensa bastante dado el beneficio diagnóstico ⁽¹³⁾.

C) Riesgos por la radiación. No hay ninguna evidencia actual de que la dosis de radiación mamográfica sea causante de cáncer de mama. La única salvedad (más precautoria que demostrada) es evitar la mamografía antes del desarrollo completo de la mama (es decir, evitar en adolescentes) ⁽¹⁶⁾.

D) Daño psicológico. La población general acepta los programas de cribado como algo positivo y aumenta la satisfacción de las pacientes ⁽¹⁷⁾.

E) Mamografía digital vs analógica. En mujeres mayores de 50 años la sensibilidad y especificidad son comparables, aunque la mamografía digital sí ofrece una sensibilidad mejor y significativa en las menores de 50 años ⁽¹⁸⁾.

5. DISCUSIÓN

Debemos ser capaces de diferenciar los beneficios y los riesgos individuales con los poblacionales a la hora de proponer un programa de cribado del cáncer de mama. Es cierto que en ocasiones habrá pacientes con diagnóstico y tratamiento no necesario, o que diagnostiquemos y tratemos a pacientes con tumores agresivos y letales pese a las intervenciones realizadas.

Con los datos de los ECA sabemos que incluir a una población de mujeres a cribado del CM disminuye el riesgo de muerte por CM. Este dato inapelable es el objetivo último de cualquier programa de cribado por cáncer y lo cumple. Además, los análisis de los ECA están en ocasiones obtenidos por técnicas mamográficas desfasadas y superadas técnicamente con los equipos modernos. También hay que tener en cuenta que los datos se han obtenido partiendo del espectro de mujeres invitadas a participar en el programa de cribado, no a las que realmente participaron. Es decir, que mujeres que rechazaran participar pero fallecieran de CM también se contabilizaron como fallecimientos pese al cribado; por lo tanto, el impacto del cribado será todavía mayor aunque no posible de cuantificar.

Teniendo todo esto en cuenta, creo que debemos seguir defendiendo los programas de cribado de CM pese a sus limitaciones, pues hasta la fecha no hay ninguna medida mejor para reducir la mortalidad por CM. Una cosa imprescindible al ofrecer el programa a cualquier mujer debe ser explicar los pros y contras, y los riesgos del programa y ella, libremente y con toda la información decidir si quiere o no participar en el programa. En nuestro entorno sanitario se ofrece a través del sistema nacional de salud a mujeres de entre 45 y 69 años con un programa bianual de mamografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015, Mar 1;136(5):E359-86.
2. Duffy SW, Tabár L, Chen H-H, Holmqvist M, Yen M-F, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven swedish counties. *Cancer* 2002;95(3):458-69.
3. Tabar L, Vitak B, Yen MF, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Number needed to screen: Lives saved over 20 years of follow-up in mammographic screening. *J Med Screen* 2004;11(3):126-9.

4. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005, Oct 27;353(17):1784-92.
5. Group SOSSE. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006;15(1):45.
6. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009, Nov 17;151(10):716-26, W-236.
7. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Jun 4(6):CD001877.
8. Kopans DB, Halpern E, Hulka CA. Statistical power in breast cancer screening trials and mortality reduction among women 40-49 years of age with particular emphasis on the national breast screening study of canada. *Cancer* 1994, Aug 15;74(4):1196-203.
9. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: A new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997(22):87-92.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: Recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002, Sep 3;137(5 Part 1):344-6.
11. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian national breast screening study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992, Nov 15;147(10):1459-76.

12. Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. Trial steering group. *J Med Screen* 1999;6(3):144-8.
13. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2011, Sep 15;365(11):1025-32.
14. Bailey SL, Sigal BM, Plevritis SK. A simulation model investigating the impact of tumor volume doubling time and mammographic tumor detectability on screening outcomes in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2010, Aug 18;102(16):1263-71.
15. Kopans DB, Smith RA, Duffy SW. Mammographic screening and "overdiagnosis". *Radiology* 2011, Sep;260(3):616-20.
16. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology* 2011, Jan;258(1):98-105.
17. Tyndel S, Austoker J, Henderson BJ, Brain K, Bankhead C, Clements A, Watson EK. What is the psychological impact of mammographic screening on younger women with a family history of breast cancer? Findings from a prospective cohort study by the PIMMS management group. *J Clin Oncol* 2007, Sep 1;25(25):3823-30.
18. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2006;61(3):178.