

Tamizaje del cáncer de mama. Certezas y controversias

El cáncer de mama es globalmente el de mayor incidencia en mujeres, con estimaciones de entre 1.7 y 2.4 millones de casos anuales según diferentes fuentes^{1, 2}. También es globalmente la principal causa de muerte por cáncer con unas 523 000 muertes anuales². Según información del Instituto Nacional del Cáncer de la Argentina, en el año 2012 (último dato disponible) se registraron alrededor de 20 000 nuevos casos de cáncer de mama (que representa el 32.2% de los cánceres en mujeres), mientras que en 2016 se registraron 5645 fallecimientos de mujeres (19.4% de las muertes por cáncer considerando solamente ese sexo) y 45 de hombres por esta enfermedad³. Probablemente estas cifras se encuentren subestimadas.

Se publicaron una serie de trabajos que pusieron en duda la conveniencia del tamizaje del cáncer de mama, fundamentalmente debido al sobrediagnóstico y el consecuente sobretratamiento (revisado en⁴). Si se impone esta política tan contraria al concepto de medicina preventiva, ¿no veremos aumentar nuevamente las tasas de mortalidad que se mantenían constantes, aunque la incidencia seguía incrementándose?

Pese a estos trabajos, la mayoría de las organizaciones internacionales recomiendan consistentemente el tamizaje, por lo menos entre los 45-50 y 75 años de edad. La Sociedad Americana contra el Cáncer (*American Cancer Society*) recomienda que las mujeres con riesgo promedio de padecer un cáncer de mama realicen mamografías regulares desde los 45 años de edad, considerando que entre los 45 y los 54 años deberían realizarla anualmente. Para las mayores de 55 años recomienda realizar el tamizaje cada año o cada dos años, según elección personal. Entre los 40 y 44 años deberían tener la oportunidad de comenzar el tamizaje anual si así lo desean, y el mismo debería continuar mientras el estado de salud sea bueno y su expectativa de vida sea mayor a 10 años⁵. En noviembre de 2014, expertos de 16 países se reunieron en la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) para establecer las características de la detección precoz del cáncer de mama y los efectos adversos de los diferentes métodos de tamizaje. Indican que para las mujeres entre 50 y 74 años existe suficiente evidencia que la detección mamográfica reduce la mortalidad, pero que el riesgo de sobretratamiento también está probado. Entre 50 y 69 años de edad, aquellas que concurren por invitación a realizarse mamografías tuvieron una disminución del riesgo de muerte por cáncer de mama de alrededor del 40%. También se observó una disminución sustancial y consistente en el riesgo de muerte por cáncer de mama entre los 70 y 74 años de edad. En cambio, existen menos estudios que investiguen la consecuencia del tamizaje entre los 40 y 44 o entre los 45 y 49 años y se considera que la disminución de la mortalidad es, en general, menor⁶. La recomendación publicada en 2016 por el Ministerio de Salud de la República Argentina es que las mujeres asintomáticas de entre 50 y 70 años realicen una mamografía cada dos años. La Liga Argentina de Lucha contra el Cáncer de la Argentina (LALCEC) y la Sociedad Argentina de Mastología recomiendan en cambio realizar la primera mamografía a partir de los 40 años. En mujeres jóvenes y con mamas densas, el especialista puede sugerir, además, una ecografía o ultrasonografía. La recomendación de LALCEC es que debe realizarse periódicamente una mamografía, una vez cada tres años para mujeres menores de 40, y una vez por año a partir de esa edad, en la cual aumentan considerablemente las probabilidades de contraerlo. Un trabajo reciente comparó los siguientes regímenes de tamizaje: mamografía anual entre los 40 y los 84 años; mamografía anual entre 45 y 54, y luego bianual entre 55 y 79; y bianual entre 50 y 74 años⁷. La mamografía anual entre los 40 y los 84 años produjo el mayor porcentaje de reducción de muertes por cáncer de mama (39.6%).

Reflexionemos sobre las consecuencias del sobretratamiento y la falta de detección precoz de los tumores en algunos de nuestros países que poseen una alta incidencia de cáncer de mama (fundamentalmente Uruguay y Argentina)⁸. En la práctica clínica habitual no se dispone de herramientas avanzadas de pronóstico (*MammaPrint*, *Oncotype DX* o *PAM50* entre otros) o de tratamiento (paneó genético predictivo de tratamiento, ratones a los que se inoculan porciones del tumor, *Patient-Derived Xenografts* PDX para probar diferentes tratamientos). Por lo tanto, ¿no es más conveniente para la salud de las pacientes la biopsia y/o la resección quirúrgica de tumores que quizás nunca llegarían a crecer, que encontrar esos mismos tumores en un estadio más avanzado y que ya metastatizaron? La mayoría de los tumores estudiados por inmunohistoquímica pertenecen al subtipo luminal A, ya que son positivos para receptores de estrógenos α y progesterona y no sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, HER-2. En el caso de tumores pequeños de este subtipo, sin compromiso ganglionar, luego de la cirugía y radioterapia estas pacientes se tratan solamente con terapia antihormonal, con o sin supresión ovárica de acuerdo a la edad o a características tumorales⁹. Estos tratamientos poseen pocos efectos secundarios. En cambio, la enfermedad metastásica requiere de tratamientos con mayor toxicidad, quimioterapia o terapias dirigidas mediante anticuerpos o pequeñas moléculas y fundamentalmente posee un peor pronóstico. Por lo tanto, la mayoría de los profesionales tratantes y de las pacientes entiende que el sobretratamiento de algunos tumores con biopsia y/o cirugía y tratamiento antihormonal resulta preferible a que algunos de ellos evolucionen produciendo metástasis. En el caso de los tumores de otros subtipos, se justifica un tratamiento más agresivo por el peor pronóstico de los mismos⁹, y su detección precoz lo mejora. Con el sostenido incremento de la esperanza de vida, el tamizaje debería continuar mientras la persona esté en condiciones físicas de realizar los estudios, tal como sugiere LALCEC, que parece ser la recomendación más amplia.

La mamografía detecta normalmente tumores en estadios tempranos, cuando el tratamiento es más efectivo, mejorando así el pronóstico y la supervivencia. El principal problema que se discute es, tal como se enunció anteriormente, el sobretratamiento. En muchos países se establecieron políticas de tamizaje organizado, y se las sugiere como muy útiles en países desarrollados con buena infraestructura sanitaria, que pueden sostener estos programas en el tiempo¹. Sin embargo, la mamografía es menos efectiva en mujeres de menos de 40 años y mamas densas. La determinación con ultrasonido resulta adecuada para mamas densas, aunque no es capaz de detectar muchos tumores debido a que las propiedades acústicas de tejidos sanos y tumorales es en algunos casos muy similar. Además, requiere de radiólogos experimentados, no siempre disponibles. Otras técnicas como tomosíntesis, resonancia magnética, tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones son costosas¹⁰ y al ser más sensibles aumentan el riesgo de sobretratamiento¹¹. Se ha descrito que la ecografía como suplemento de la mamografía mejora la sensibilidad del tamizaje, pero a expensas de una reducción de la especificidad y un aumento de las biopsias realizadas¹⁰.

Un aspecto especial del problema involucra a las mujeres jóvenes. Inclusive considerando ambos sexos, el cáncer de mama fue en 2015 el de mayor incidencia entre los 30 y los 64 años². Se ha descrito que en el hemisferio occidental, alrededor del 4% de los cánceres de mama son diagnosticados en mujeres de menos de 35 años, con el agravante que en muchos casos el comportamiento de estos tumores es más agresivo que en mujeres mayores, provocando una gran pérdida de vidas cada año¹². Con cálculos muy aproximados ello implicaría anualmente entre 68 000 y 100 000 mujeres a nivel global (de acuerdo con diferentes estimaciones de incidencia) y cerca de 800 mujeres en la Argentina. Por el momento, los estudios clínicos no han sido convincentes respecto al beneficio de realizar chequeos periódicos en mujeres de menos de 40 años. En muchos casos, la densidad mamaria disminuye la eficacia de la técnica mamográfica. La ecografía, pese a sus limitaciones, no produce irradiación y permite detectar ciertos tumores (aunque no todos) en un estadio incipiente. ¿No debería comenzarse el tamizaje de cáncer de mama a edades tempranas, por lo menos en aquellas mujeres que poseen historia

familiar de esta enfermedad? En los casos de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario, especialmente si a la madre se le diagnosticó durante la etapa premenopáusicas, los estudios comienzan 10 años antes de la edad de detección del cáncer en la madre. Probablemente con esta política, que ya han adoptado numerosos ginecólogos, salvaríamos muchas vidas de jóvenes que de otra manera detectarían sus tumores cuando ya metastatizaron, requiriendo de tratamientos más drásticos, que en muchos casos causan resistencia y cuyo pronóstico es peor.

Isabel A. Lüthy

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME),
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
(CONICET), Buenos Aires, Argentina
e-mail: isabel.luthy@gmail.com

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3: 524-48.
3. Ministerio de Salud. Estadísticas. En: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/mortalidad/> y <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia/> 2017; consultado septiembre 2017.
4. Jorgensen KJ, Kalager M, Barratt A, et al. Overview of guidelines on breast screening: Why recommendations differ and what to do about it. *Breast* 2017; 31: 261-9.
5. Kerlikowske K. Progress toward consensus on breast cancer screening guidelines and reducing screening harms. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1970-1.
6. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372: 2353-8.
7. Arleo EK, Hendrick RE, Helvie MA, Sickles EA. Comparison of recommendations for screening mammography using CISNET models. *Cancer* 2017 Aug 21. doi: 10.1002/cncr.30842. [Epub ahead of print]
8. GLOBOCAN. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. En: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012>; consultado septiembre 2017.
9. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28: 1700-12.
10. Wang L. Early diagnosis of breast cancer. *Sensors (Basel)* 2017; 17: 1572.
11. Narod S. Breast cancer: The importance of overdiagnosis in breast-cancer screening. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 5-6.
12. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg* 2017. doi: 10.1007/s13304-017-0424-1. [Epub ahead of print]

Agradecimientos: Los Dres. Claudia Lanari (Instituto de Biología y Medicina Experimental) y Hugo Gass (Hospital de Agudos Magdalena V de Martínez, General Pacheco, Buenos Aires) revisaron el manuscrito y realizaron importantes aportes al mismo.