

RM EN DE MAMA EN PACIENTES DE RIESGO. REVISIÓN I TEMA

Tipo: Comunicación Oral

Autores: Mercedes Arias González, Alfonso Iglesias Castañón, Beatriz Nieto Baltar, Rosa Mallo Alonso, Cristina Ruibal Villanueva, Marta Rodríguez Álvarez

Objetivos

- Definir riesgo y niveles de riesgo en el cáncer de mama
- Establecer guías para reducir los falsos positivos en RM
- Lograr una tabla de indicación de RM de mama en pacientes con riesgo elevado de cáncer de mama

Material y métodos

Revisión de la literatura reciente sobre la categorización del riesgo de padecer cáncer de mama para definir los grupos de riesgo para esta patología.

Identificación de los avances técnicos y de interpretación de las imágenes de RM de mama que puedan ayudar a mejorar la especificidad de la técnica, especialmente evitando falsos positivos.

Revisión de las guías aprobadas en el seguimiento con imagen de las pacientes de riesgo de carcinoma de mama y de las publicaciones más recientes al respecto, para tratar de sintetizar una tabla que recoja las indicaciones de la RM de mama en este subgrupo de pacientes.

Resultados

¿Qué es el riesgo de cáncer de mama?

El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define riesgo como: “contingencia de proximidad de un daño”.

Por tanto cualquier factor que aumente la posibilidad de que aparezca un cáncer de mama se considerar un factor de riesgo para esta patología.

Los factores que podemos incluir bajo este epígrafe son muchos, aunque sabemos que aquellos que más incrementan la posibilidad de desarrollar un cáncer de mama son:

- Radiación torácica antes de los 30 años.
- Mutación BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN...
- Antecedentes de diagnóstico previo de hiperplasia atípica / carcinoma lobulillar in situ...

Cuantificación del riesgo

Valorando individualmente cada uno de los factores que sabemos están ligados a un aumento de la posibilidad de desarrollar un cáncer de mama y también aplicando diversos modelos matemáticos existentes, cada paciente puede adscribirse a un grupo de riesgo:

- Riesgo poblacional: Riesgo acumulado de cáncer de mama a lo largo de la vida <15%.
- Riesgo moderado: Riesgo acumulado de cáncer de mama a lo largo de la vida entre el 15% y el 20%.
- Riesgo alto: Riesgo acumulado de cáncer de mama a lo largo de la vida >20%.

En este grupo incluiríamos a los pacientes BRCA 1 y BRCA 2, pero también aquellos con síndrome de Li-Fraumeni (TP53), síndrome de Cowden, Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba o que han recibido radioterapia torácica antes de los 30 años por ejemplo.

Podemos por tanto clasificar a los pacientes atendiendo a este criterio y teniendo en cuenta también la edad según se muestra en la tabla siguiente:

	Riesgo poblacional	Riesgo moderado	Riesgo Alto
Riesgo vital desde los 20 años	<15%	≥15% y <30%	≥ 30%
Riesgo entre 40-50 años	<3%	≥ 3-8%	≥ 8%

Como comentábamos previamente, uno de los factores más importantes para que una paciente sea considerada de riesgo alto son los antecedentes familiares:

- Tres o más familiares de primer grado diagnosticados de cáncer de mama o de ovario.
- Dos o más familiares de primero o segundo grado:
 - Dos casos de cáncer de ovario.
 - Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario.
 - Dos casos de cáncer de mama en <50 años.
 - Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de cáncer de mama (uno de ellos en <50 años).
- Un familiar con:
 - Cáncer de mama diagnosticado <30 años.
 - Cáncer de mama y cáncer de ovario en la misma paciente.
 - Cáncer de mama bilateral diagnosticado <40 años.

Así, el riesgo acumulado de padecer cáncer de mama de una mujer de 70 años es del 65% si una mutación BRCA1 y del 45% si la mutación es BRCA2.

Medicina centrada en la salud y cáncer de mama

En realidad estamos hablando no de pacientes en el concepto clásico de la medicina tratamiento de una enfermedad, si no de manejar, orientar e informar a pacientes sanas, es de medicina centrada en la salud, no en la enfermedad (**figura1**).



Figura 1: Se trata de cambiar el concepto de medicina ligado a enfermedad para avanzar hacia una medicina que atiende, asesora y cuida pacientes sanos para evitar que enfermen.

Una medicina que:

- Predice, gracias a la información genética y molecular de la que disponemos.
- Previene, gracias a los programas de cribado y el diagnóstico precoz.
- Personaliza, gracias a los marcadores moleculares y de imagen de la enfermedad.
- Participa, gracias a la interrelación médico-paciente. (**figura 2**).



Figura2: La medicina actual es la de las 4 “P”, **P**redice, **P**reviene, **P**ersonaliza el tratamiento y hace que el paciente **P**articipa en la toma de decisiones.

El objetivo no es la curación, ya que el individuo está sano, sino la posibilidad de anticipar, mejorar el diagnóstico y además conseguir realizar un tratamiento personalizado, que reduce y morbilidad.

El cáncer de mama es una patología pionera en todos estos campos, ya que aunque hasta relativamente poco tiempo el cáncer de mama se clasificaba atendiendo a criterios morfológicos ahora esto ha cambiado radicalmente.

Actualmente se distinguen subtipos tumorales basados, no en características anatómicas, sino en información genómica y su traducción inmunohistoquímica, es decir una clasificación en subtipos moleculares, basada en la biología tumoral (**figura 3**), lo que ha permitido grandes avances.

manejo de estas pacientes.

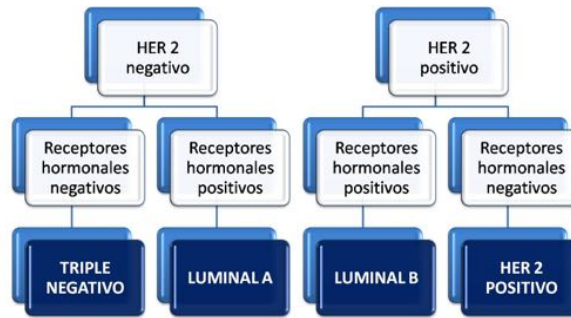


Figura 3: Clasificación del cáncer de mama en diversos subtipos moleculares, atendiendo a las características inmunohistoquímicas del tumor.

La Resonancia Magnética en el cáncer de mama

La Resonancia Magnética (RM) de mama es una técnica de diagnóstico inocua, que permite una resolución espacial y una resolución en contraste muy superior a la mamografía.

Proporciona además información funcional, al poder valorarse básicamente la vascularización (estudio dinámico) y la densidad celular (imágenes de difusión).

Permite por tanto obtener biomarcadores tumorales, reflejo de las características moleculares del cáncer en cuestión.

Así se ha descrito por ejemplo una correlación negativa entre los valores de los mapas de difusión generados a partir de secuencias de difusión y los niveles de la proteína Ki-67 asociada con la proliferación celular y por tanto con la agresividad tumoral (1); correlación inversa entre el aumento de señal en T2 y la probabilidad de malignidad (2); o correlación entre los picos detectados en espectroscopia con RM y la respuesta al tratamiento (3).

La RM además no sólo evalúa el propio tumor sino también su microentorno, proporcionando información adicional sobre su agresividad.

Es por tanto una herramienta diagnóstica de elevado potencial, que ha ido progresivamente incorporándose al arsenal diagnóstico y de seguimiento de cada vez un mayor número de pacientes con cáncer de mama o en riesgo de padecerlo.

Cribado del cáncer de mama con RM

En cualquier método de cribado lo que se pretende es que con una prueba sencilla y de bajo coste se puedan obtener una alta sensibilidad y especificidad para la detección de la patología que se busca.

En el ámbito del cáncer de mama está ampliamente aceptado el cribado con mamografía, aunque se sabe que la mamografía detecta entre un 1-10% de tumores sin implicación pronóstica para los pacientes (4) debido básicamente a la facilidad con la que se visualizan las microcalcificaciones en la mamografía, que en su mayoría traducen carcinomas ductales in situ de baja agresividad.

También es de sobra conocido que el cribado mamográfico infradiagnostica en una proporción variable los cánceres de mama que sí tienen implicación pronóstica, debido a su baja sensibilidad.

En realidad la mamografía es más eficiente en la detección de aquellos tumores con un crecimiento lento (por tanto menos agresivos) que provocan cambios regresivos en el tejido. La hipoxia provoca muerte celular y por tanto una disminución en la velocidad de crecimiento del tumor.

apareciendo cambios histológicos como la fibrosis y las áreas de necrosis, que se traducen en la mamografía a modo de distorsiones arquitecturales, masas espiculadas o presencia de microcalcificaciones (**figura 4**) (5).

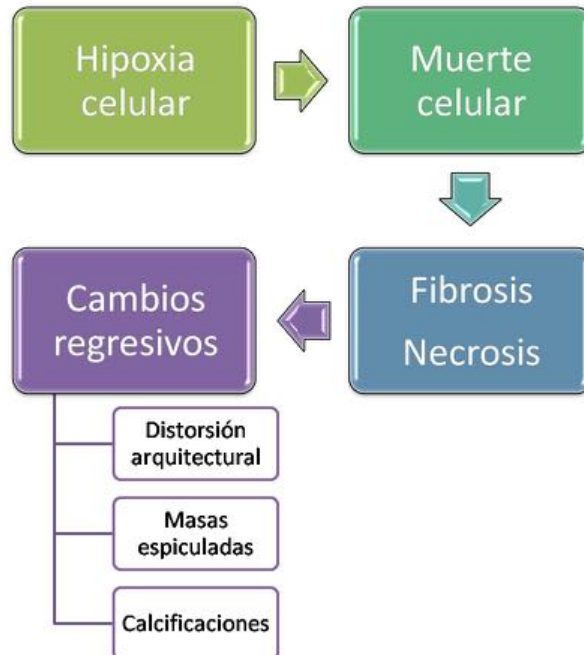


Figura 4: Si la angiogénesis no es suficiente, el crecimiento tumoral se dificulta por la aparición de la hipoxia que provoca muerte celular y zonas de necrosis. Estos cambios que en realidad traducen un tumor con dificultad para crecer, poco a poco se manifiestan con microcalcificaciones, distorsiones arquitecturales o masas espiculadas en la mamografía.

Al contrario, los tumores más agresivos, de rápido crecimiento, tienen suficiente aporte sanguíneo para desarrollarse y por tanto no se necrosan, ni muestran calcificaciones, ni provocan distorsiones arquitecturales, sino que presentan márgenes mejor definidos y no se ven con facilidad en la mamografía.

De lo expuesto parece fácil constatar como refleja la literatura, que la sensibilidad de la RM para detectar el cáncer de mama es casi el doble que la de la mamografía, mientras que su especificidad es similar (**figura 5**) (5,6).

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
MAMOGRAFÍA	Baja 16-40%	Alta 71-100%
RESONANCIA MAGNÉTICA	Alta 93-99%	Alta 81-99%

Mann RM, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol. 2008; 18(7): 1307
 Kuhl et al. MR Imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2006; 14: 391

Figura 5: Comparación entre la sensibilidad y la especificidad de la mamografía y la RM de mama

Sin embargo, el papel de la RM en el cribado del cáncer de mama es todavía limitado, y sólo es aceptado recientemente como veremos, en pacientes de alto riesgo en la mayoría de las guías

Esto se debe fundamentalmente a dos factores:

- Alta sensibilidad de la RM pero creencia tradicional de baja especificidad y falsos positivos
- Alto coste y escasa disponibilidad,

Cómo disminuir los falsos positivos en RM

Nadie discute la elevada sensibilidad de la RM en el diagnóstico del cáncer de mama, cerca del 100%, en cambio, los datos de especificidad publicados son variables y en algunos casos alentadores.

Sin embargo cuando se analizan las series, se comprueba que en manos expertas y con técnica adecuada, su especificidad es elevada y comparable a la de la mamografía (81-99%)

A continuación reseñamos aquellos factores que consideramos más importantes para conseguir mejores resultados posibles con la RM en la evaluación de la mama.

1. Factores técnicos

- a. Realizar siempre el estudio de RM de mama en imanes con campo igual o superior a 1,5T, para conseguir una adecuada resolución temporal y espacial y poder obtener imágenes de difusión.
- b. Utilizar bobinas multicanal abiertas que permitan la posibilidad de biopsia con RM.
- c. Realizar el estudio dinámico con supresión de grasa.
- d. Estudiar ambas mamas con adquisición en el plano axial o sagital, nunca coronal.
- e. Obtener las imágenes en la primera fase del ciclo menstrual en pacientes premenopáusicas (entre los días 6-12 del ciclo) (**figura 6**).

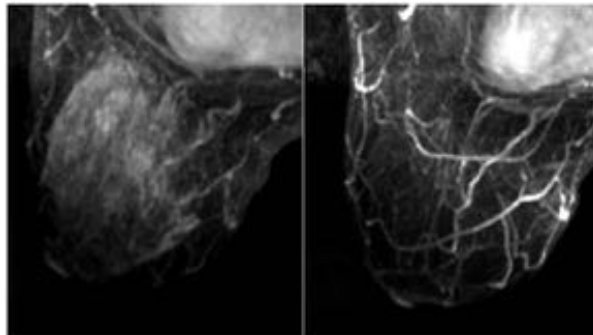


Figura 6: Estudio axial postcontraste en la misma paciente. En la imagen de la izquierda durante la segunda fase del ciclo menstrual, en la imagen de la izquierda, en la primera fase del ciclo, con menor realce parenquimatoso de fondo, lo que permite una detección de las posibles lesiones.

2. Interpretación

- a. Radiólogo con experiencia en la técnica y la interpretación de la RM.
- b. No valorar focos de captación de tamaño inferior a 5mm
- c. No considerar sospechosas captaciones de tamaño superior a 5mm con márgenes definidos.
- d. Valorar la morfología de la lesión y la presencia de grasa (**figura 7**), septos (**figura**

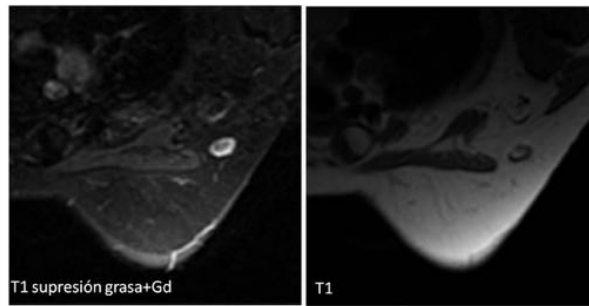


Figura 7: Lesión de morfología oval, de contornos bien definidos, realce periférico y centro graso, corresponden a una pequeña adenopatía en la prolongación axilar.

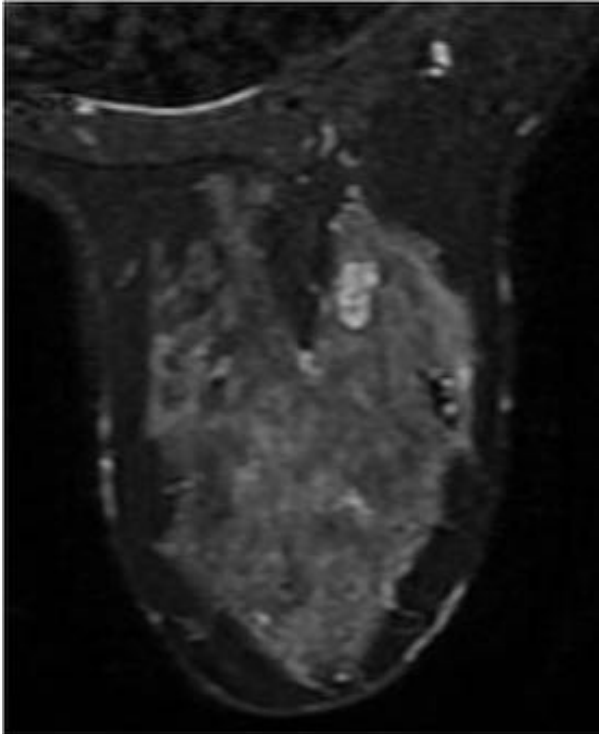


Figura 8: Fibroadenoma con contorno bien definido y con septos hipocaptantes de contraste en su interior.

3. Biopsia

- a. Sólo si no se ve en ecografía dirigida (“second look”) tras la RM, lo que ocurrirá en aproximadamente un 20-30% de los casos (7,8), ya que una “buena RM” requiere “buena ecografía”.
- b. No biopsiar realces no masa sin lesión palpable que no se identifica en ecografía dirigida tras la RM (**figura 9**).

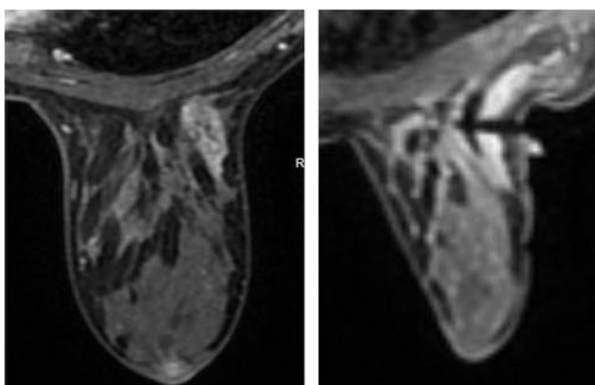


Figura 9: Paciente con alto riesgo familiar de cáncer de mama. Área de realce asimétrico sin masa asociada solamente identificada en RM. La biopsia mostró tejido mamario con cambios fibroquísticos y focos de hiperplasia ductal sin atipia.

En estos casos lo recomendable es realizar un control en 3 meses en aquellas pacientes positivas o de riesgo alto; y a los 6 meses en el resto.

La RM bien utilizada no tiene más falsos positivos que la mamografía, tiene incluso menos que (9), por lo tanto es la mejor técnica de la que disponemos en la actualidad para diagnóstico de cáncer de mama.

También la RM es superior a la mamografía en el diagnóstico del carcinoma ductal primario recurrente infiltrante o intraductal (10), independientemente de la densidad de la mama (11-13)

Se ha demostrado como su utilización en el seguimiento de pacientes de riesgo alto mediante periodo libre de enfermedad.

Por lo tanto, la elevada sensibilidad de la RM es independiente de otros factores como la densidad de la mama y ello hace de la RM la mejor técnica disponible para el diagnóstico precoz de cáncer de mama.

La RM detecta además con mayor facilidad aquellos tumores con mayor angiogénesis (figura 10), es decir, con mayor proliferación celular y mayor capacidad de metastatizar, y por lo tanto más agresivos. Se detecta mejor el cáncer con mayor implicación pronóstica.



Figura 10: Aquellos tumores capaces de incrementar su aporte vascular, pueden crecer y son por tanto más agresivos. Precisamente la angiogénesis es la que provoca el realce precoz en RM, por eso se detectan con mayor facilidad.

Disponibilidad y coste de la RM

Tradicionalmente, la baja disponibilidad de equipos de RM y su alto coste han limitado su utiliz:

El coste aproximado de una RM de mama es de unos 200 €, aproximadamente 10 veces may el de una mamografía, pese a lo cual ya se ha demostrado su coste-efectividad en pacientes riesgo, siendo éste tanto más elevado cuanto mayor es el riesgo de la paciente (14-16).

El motivo del elevado coste de una RM de mama es el tiempo de máquina que requiere y el de radiólogo necesario para revisar todas las imágenes.

Ante esta situación y con objeto de extender el uso de la RM hay autores (17) que estu posibilidad de un protocolo de RM abreviado, con una duración del estudio de sólo 3 min emplear únicamente dos secuencias, una adquisición previa a la administración de contra gadolinio y otra posterior; obteniéndose una serie sustraída de ambas y una proyección de r intensidad (MIP).

La revisión del MIP requeriría sólo de 3 segundos por parte del radiólogo para establecer la pre o ausencia de tumor y en los casos positivos serían necesarios otros 30 segundos para revi imágenes fuente.

Los resultados son muy esperanzadores, con una sensibilidad y especificidad de la prueba si estudio “completo” de RM.

Este protocolo permitiría abaratar muy significativamente el coste de la RM de mama y l accesible para cribado en pacientes de riesgo moderado y aún en pacientes de riesgo pobl según establecen los propios autores.

Se podría incluso pensar en un futuro en el que la RM sustituya a la mamografía. Teóricame podría evitar el sobrediagnóstico de los casos de carcinoma ductal in situ que la mamografía p y también el infradiagnóstico que la baja sensibilidad de la mamografía origina.

RM en pacientes de riesgo

Entre tanto, es importante conocer el estado actual y las recomendaciones de las d sociedades y grupos científicos sobre la utilidad de la RM de mama.

Riesgo alto

Actualmente ya nadie parece discutir el papel de la RM en pacientes de riesgo alto ($\geq 20\%$ incluirá no sólo pacientes BRCA1 o BRCA2 positivos si no también cualquier otro paciente circunstancias personales determinen un riesgo vital alto de padecer cáncer de mama (figu (18).

American College of Radiology
ACR Appropriateness Criteria®

Clinical Condition: Breast Cancer Screening
Variant 1: High-risk women: women with a BRCA gene mutation and their untested first-degree relatives, women with a history of chest irradiation between the ages of 10-30, women with 20% or greater lifetime risk of breast cancer.

Radiologic Procedure	Rating	Comments	RBI ^a
Mammography screening	9	Beginning at age 25-30 or 10 years before age of first-degree relative with breast cancer or 8 years after radiation therapy, but not before age of 25. Mammography and MRI are complementary examinations, both should be performed.	**
MRI breast without and with contrast	9	Mammography and MRI are complementary examinations, both should be performed. See statement regarding contrast in text under "Anticipated Exceptions."	○
US breast	6	If patient cannot have MRI.	○
FDG-PEM	2		*****
Tc-99m sestamibi BSGI	2		*****
MRI breast without contrast	1		○

^aRating Scale: 1,2,3 Usually not appropriate; 4,5,6 May be appropriate; 7,8,9 Usually appropriate

Figura 11: Grado de indicación de las distintas pruebas de imagen en el cribado para cáncer de mama en pacientes de alto según el Colegio Americano de Radiología 2012.

Existiendo un acuerdo unánime en el seguimiento con RM de estas pacientes, los problemas plantean para establecer a qué edad debe comenzarse el cribado y también a qué edad darse por finalizado.

El Colegio Americano de Radiología indica a este respecto en los criterios que publica en 2012 la edad de comienzo del cribado de estas pacientes de alto riesgo deben ser los 25-30 años, 10 años antes que el familiar más joven con cáncer de mama u 8 años después de la radioterapia cualquier caso establece que nunca antes de los 25 años (18) (**figura 12**).

American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® 2012

- 25- 30 años
- 10 años antes que el familiar más joven con cáncer de mama
- 8 años después de radioterapia
- *Nunca antes de los 25 años*

Figura 12: Criterios del Colegio Americano de Radiología 2012 para comenzar el cribado con RM en pacientes de riesgo

También parece razonable fijar una edad de finalización del cribado en estas pacientes, dado que habitualmente la densidad mamaria disminuye con la edad y por tanto la mamografía será menos sensible en la detección del cáncer. Sin embargo hay pacientes de edad con mamas densas además la incidencia del cáncer de mama es mayor en pacientes mayores de 50 años.

El National Institute for Health and Care Excellence, en sus guías, publicadas en 2013 (19), establece los siguientes criterios para la finalización del seguimiento de las pacientes de riesgo alto:

- BRCA1 y BRCA2 o >30% probabilidad de ser portador de BRCA
 - Hasta los 49 años
 - Hasta los 69 años si mamas densas
- Portadores mutación TP53
 - Hasta los 49 años
- >30% probabilidad de ser portador de mutación TP53
 - Hasta los 49 años
 - Si mamas densas hasta los 69 años

Estableciendo por tanto diferencias en función de la densidad mamaria (**figura 13**).

National Institute for Health and Care Excellence, NICE guidelines, 2013

- BRCA1 y BRCA2 o >30% probabilidad de ser portador de BRCA
 - Hasta los 49 años
 - Hasta los 69 años si mamas densas
- Portadores mutación TP53
 - Hasta los 49 años
- >30% probabilidad de ser portador de mutación TP53
 - Hasta los 49 años
 - Si mamas densas hasta los 69 años

Figura 13: Criterios NICE publicados en 2013 para la finalización del cribado de las pacientes de riesgo alto.

Otra cuestión a resolver es el intervalo de tiempo que debe transcurrir hasta la repetición de la prueba de cribado, hecho especialmente importante en el cribado mamográfico que emplea radiación ionizante en un grupo de pacientes especialmente sensibles a la radiación, ya que se ha demostrado que los genes BRCA están implicados en la reparación de las mutaciones del DNA provocada por radiación, lo que hace a este grupo de pacientes más susceptible (20).

De hecho la guía EUSOMA publicada en 2010 (8), establece que no debe hacerse mamografía a pacientes de riesgo alto menores de 35 años y nunca a pacientes con la mutación TP53 debido a su alta sensibilidad a la radiación.

Hechas estas consideraciones, la recomendación mayoritaria (8, 18, 19) es realizar una mamografía y una RM anual en el seguimiento de las pacientes de riesgo alto dado que se ha visto por estudios que los tumores que aparecen en pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2 doblan su tamaño en un plazo aproximado de 42-56 días y que la velocidad se incrementa con la edad (22).

La tabla que se muestra a continuación trata de resumir el seguimiento por imagen de las pacientes de riesgo alto, basándonos en los criterios recogidos en las guías (**figura 14**):

EDAD	Técnica	≤p30% BRCA o TP53	>p30% BRCA o TP53	BRCA1 o BRCA2	>30%p TP53	TP53
20-29	Mamografía	No	No	No	No	No
	RM	No	No	No	Anual	Anual
30-39	Mamografía	Anual?	Anual	Anual	No	No
	RM	No	Anual	Anual	Anual	Anual
40-49	Mamografía	Anual	Anual	Anual	No	No
	RM	No	Anual	Anual	Anual	Anual
50-59	Mamografía	Anual	Anual	Anual	Bianual	No
	RM	No	Anual si densa	Anual si densa	Anual si densa	Anual?
60-69	Mamografía	Bianual	Bianual	Anual	Bianual	No
	RM	No	Anual si densa	Anual si densa	Anual si densa	Anual?
>70	Mamografía	Bianual	Bianual	Bianual	Bianual	No

Figura 14: Mamografía y RM en el cribado de pacientes de riesgo alto según las guías actuales. Las pacientes con mutación TP53 deben empezar precozmente (aproximadamente a los 25 años) el cribado con RM y evitar la mamografía; en el cribado con RM se recomienda a partir de los 30 años, finalizando a los 50 años o prolongándose hasta los 70 años en pacientes con mamas densas.

Existen algunos estudios que incluso proponen la posibilidad de prescindir de la mamografía en el seguimiento de las pacientes con riesgo alto, sugiriendo el uso de RM anual, esgrimiendo argumentos similares a los que hemos comentado, y dado que la mamografía no detecta cánceres de mama adicionales a aquellos detectados mediante RM (23).

Riesgo moderado

En aquellas pacientes con un riesgo moderado (15-20%) las guías (7, 18, 19) no incluyen a la RM como método de imagen de seguimiento, aunque sí lo valoran como método de imagen a tener en cuenta (18) (**figura 15**).

American College of Radiology
ACR Appropriateness Criteria®

Clinical Condition: Breast Cancer Screening

Variant 3: Average-risk women: women with <15% lifetime risk of breast cancer, breasts not dense.

Radiologic Procedure	Rating	Comments	RRL*
Mammography screening	9		***
MRI breast without and with contrast	3		○
US breast	2		○
MRI breast without contrast	1		○
FDG-PEM	1		*****
Tc-99m sestamibi BSGI	1		*****

Rating Scale: 1,2,3 Usually not appropriate; 4,5,6 May be appropriate; 7,8,9 Usually appropriate

*Relative Radiation Level

Figura 15: Grado de indicación de las distintas pruebas de imagen en el cribado para cáncer de mama en pacientes de moderado según el Colegio Americano de Radiología 2012.

En el caso de la guía NICE de junio de 2013, simplemente se inhibe, constatando que evidencia suficiente para recomendar o no el cribado de cáncer de mama con RM en estas pa (figura 16).

Recommend Annual MRI Screening (Based on Evidence*)
BRCA mutation
First-degree relative of BRCA carrier, but untested
Lifetime risk >20-25% or greater, as defined by BRCAPro or other models that are largely dependent on family history
Recommend Annual MRI Screening (Based on Expert Consensus Opinion†)
Radiation to chest between age 10 and 30 years
Li-Fraumeni syndrome and first-degree relatives
Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes and first-degree relatives
Insufficient Evidence to Recommend for or Against MRI Screening‡
Lifetime risk 15-20%, as defined by BRCAPro or other models that are largely dependent on family history
Lobular carcinoma in situ (LCIS) or atypical lobular hyperplasia (ALH)
Atypical ductal hyperplasia (ADH)
Heterogeneously or extremely dense breast on mammography
Women with a personal history of breast cancer, including ductal carcinoma in situ (DCIS)
Recommend Against MRI Screening (Based on Expert Consensus Opinion)
Women at <15% lifetime risk

Evidence from nonrandomized screening trials and observational studies.

Figura 16: Recomendaciones de la guía NICE publicadas en 2103 para la utilización de la RM de mama en el cribado de pacientes de riesgo moderado.

Incluye en este grupo, en el que dice no hay evidencia para recomendar o no la RM de mama en pacientes con riesgo moderado para cáncer de mama, pacientes con antecedentes de carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia lobulillar atípica, hiperplasia ductal atípica, mama heterogénea densa, y mujeres con antecedentes de cáncer de mama, incluido el carcinoma ductal in situ.

Según las guías publicadas hasta la fecha, el seguimiento propuesto para estas pacientes de moderado sería el expuesto en la tabla (figura17).

	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
Mamografía	No	No	Anual	Anual?	Bianual	Bianual
RM	No	No	No	No	No	No

Figura 17: Mamografía y RM en el cribado de pacientes de riesgo moderado según las guías actuales. La RM de mama aparece recomendada en ninguno de los grupos de edad.

Sin embargo, publicaciones recientes sí abogan por la utilización de la RM en el seguimiento de estas pacientes.

Así por ejemplo un estudio retrospectivo publicado en 2015 en pacientes con seguimiento por RM con atipia o carcinoma lobulillar in situ muestra cómo resulta beneficioso, aunque concluyen que se necesitan estudios más amplios y prospectivos (23).

Otro artículo publicado en 2014 en Radiology (24) muestra la utilidad del seguimiento con RM en pacientes con historia previa de cáncer de mama, especialmente en mujeres de edad inferior a 50 años, con mamas generalmente más densas.

También en 2014, en la revista American Journal of Radiology, se publica otro artículo con un enfoque diferente, evaluando el riesgo en estas pacientes con historia previa de cáncer de mama pero llegando a la misma conclusión, considerar que puede ser útil realizar el seguimiento de pacientes con RM (25).

Más aún, un trabajo recientemente publicado (26) compara la utilidad de la RM en el seguimiento de pacientes con antecedente de cáncer de mama pero sin historia familiar y en el seguimiento de pacientes con riesgo familiar de cáncer de mama, llegando a la conclusión de que resulta incluir mayor utilidad en el primer grupo de pacientes.

Estamos por tanto en un terreno en el que se reconoce la superioridad de la RM para el seguimiento de pacientes con riesgo moderado, aunque no su coste-efectividad. Parece por tanto un procedimiento más económico que médico.

Es aquí donde probablemente empiece a tener cabida la propuesta de la doctora Khul (17) de un estudio de RM abreviado, igual de eficiente pero mucho menos costoso, que probablemente también sea útil en el seguimiento de pacientes con mama densa, en las que se sabe que el riesgo está aumentado (27) y en las que por ejemplo la guía NICE sí recomienda realizar RM (19), no así en el momento el grupo EUSOMA (7) o el Colegio Americano de Radiología (18).

Imágenes en esta sección:



Fig. 1: Se trata de cambiar el concepto de medicina ligado a enfermedad para avanzar hacia una medicina que atiende, asesora y cuida pacientes sanos para evitar que enfermen.



Fig. 2: La medicina actual es la de las 4 “P”, Predice, Previene, Personaliza el tratamiento y hace que el paciente participe en la toma de decisiones.

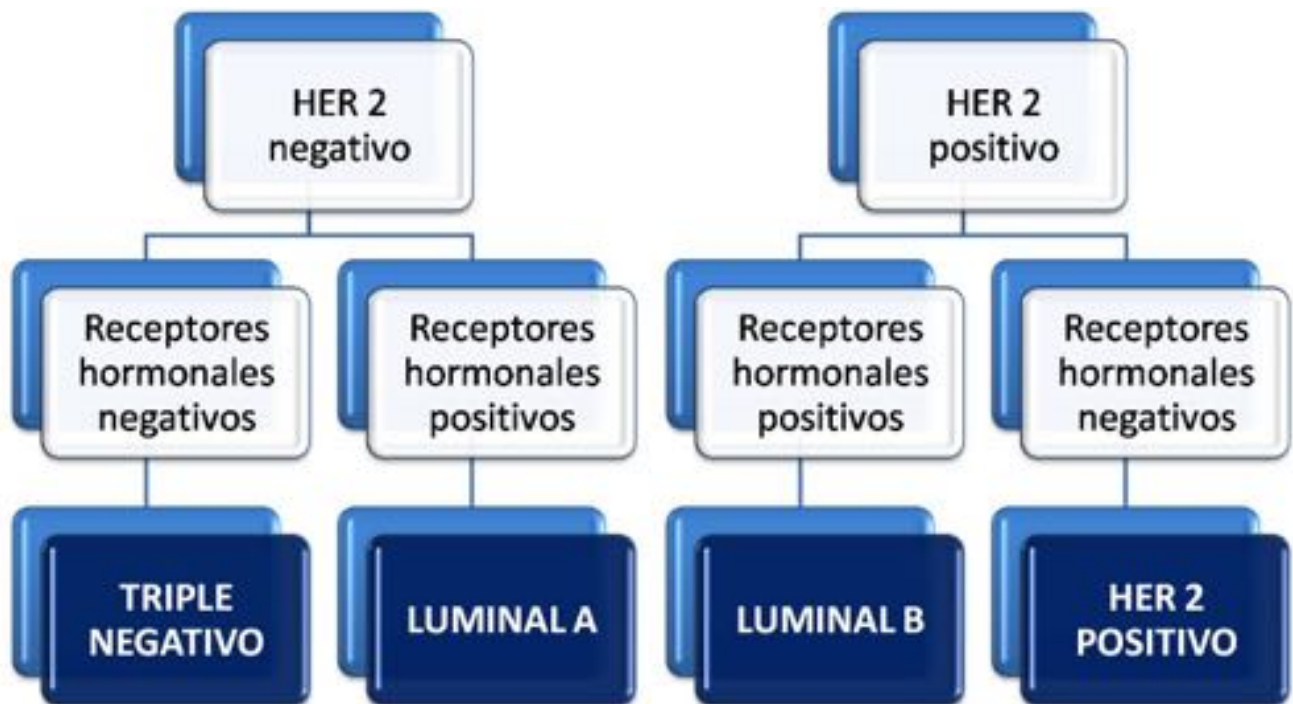


Fig. 3: Clasificación del cáncer de mama en diversos subtipos moleculares, atendiendo a las características inmunohistoquímicas del tumor.

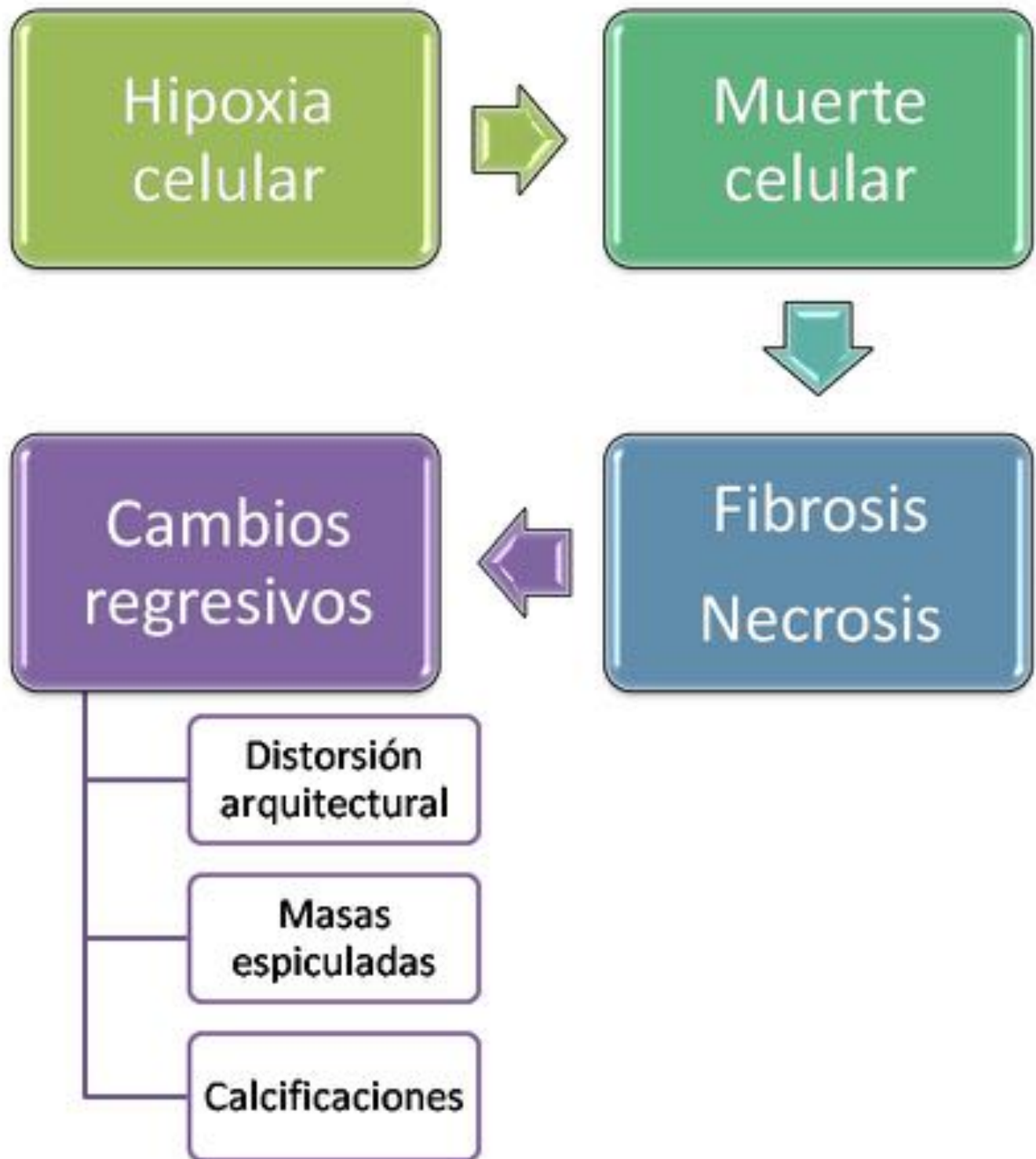


Fig. 4: Si la angiogénesis no es suficiente, el crecimiento tumoral se dificulta por la aparición de la hipoxia, lo que provoca muerte celular y zonas de necrosis. Estos cambios que en realidad traducen un tumor con dificultad

crecer, poco agresivo, se manifiestan con microcalcificaciones, distorsiones arquitecturales o masas espic en la mamografía,

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
MAMOGRAFÍA	Baja 16-40%	Alta 71-100%
RESONANCIA MAGNÉTICA	Alta 93-99%	Alta 81-99%

Mann RM, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol. 2008; 18(7): 1307
Kuhl et al. MR Imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2006; 14: 391

Fig. 5: Comparación entre la sensibilidad y la especificidad de la mamografía y la RM de mama.

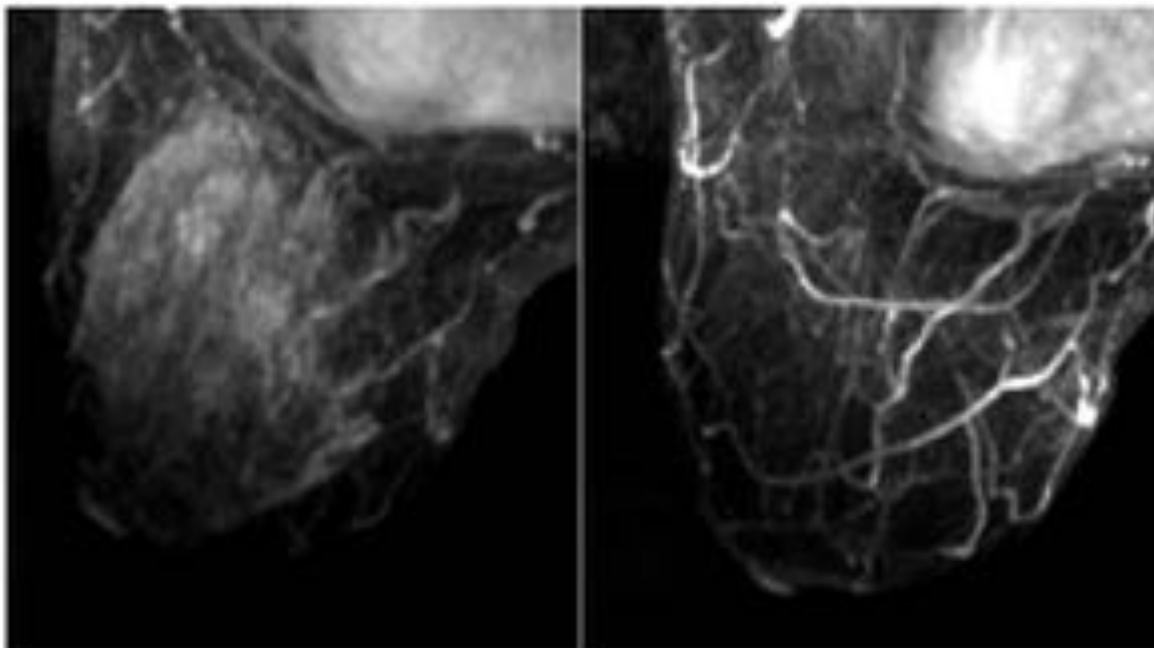


Fig. 6: Estudio axial postcontraste en la misma paciente. En la imagen de la izquierda durante la segunda fase del ciclo; y en la imagen de la izquierda, en la primera fase del ciclo, con menor realce parenquimatoso de fondo, lo que permite una mejor detección de las posibles lesiones.

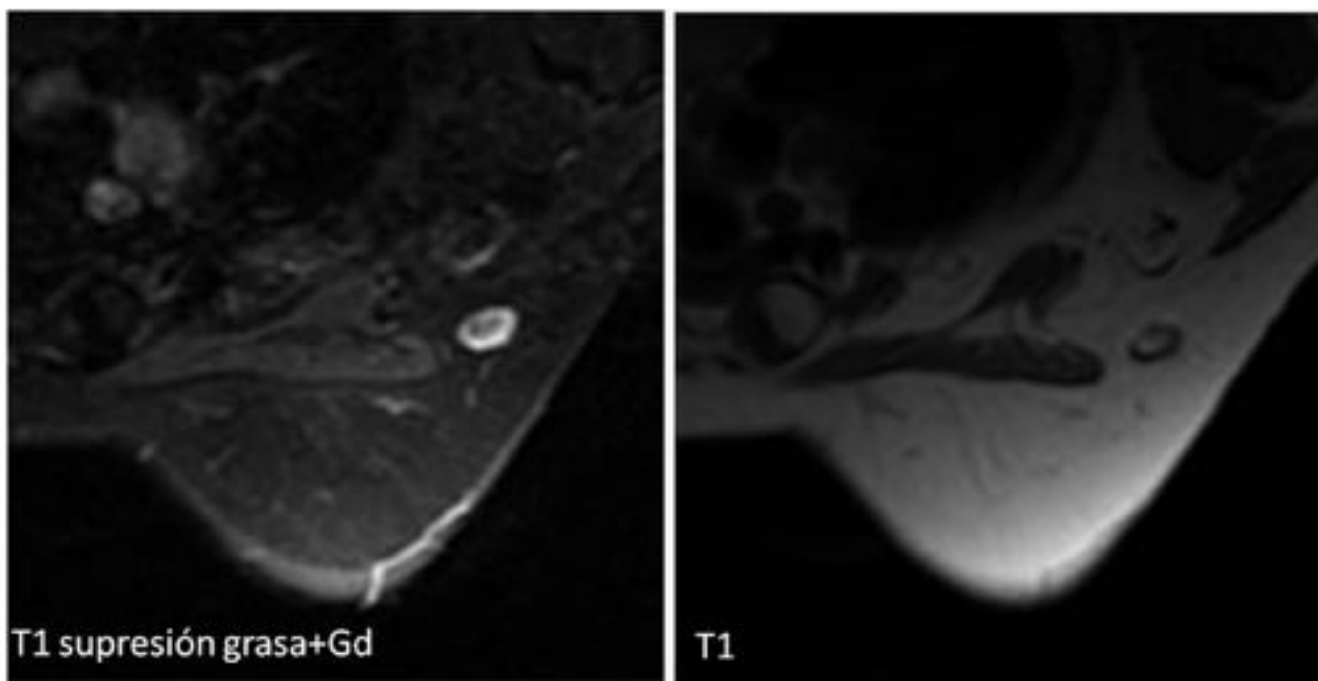


Fig. 7: Lesión de morfología oval, de contornos bien definidos, realce periférico y centro graso, corresponde a pequeña adenopatía en la prolongación axilar.

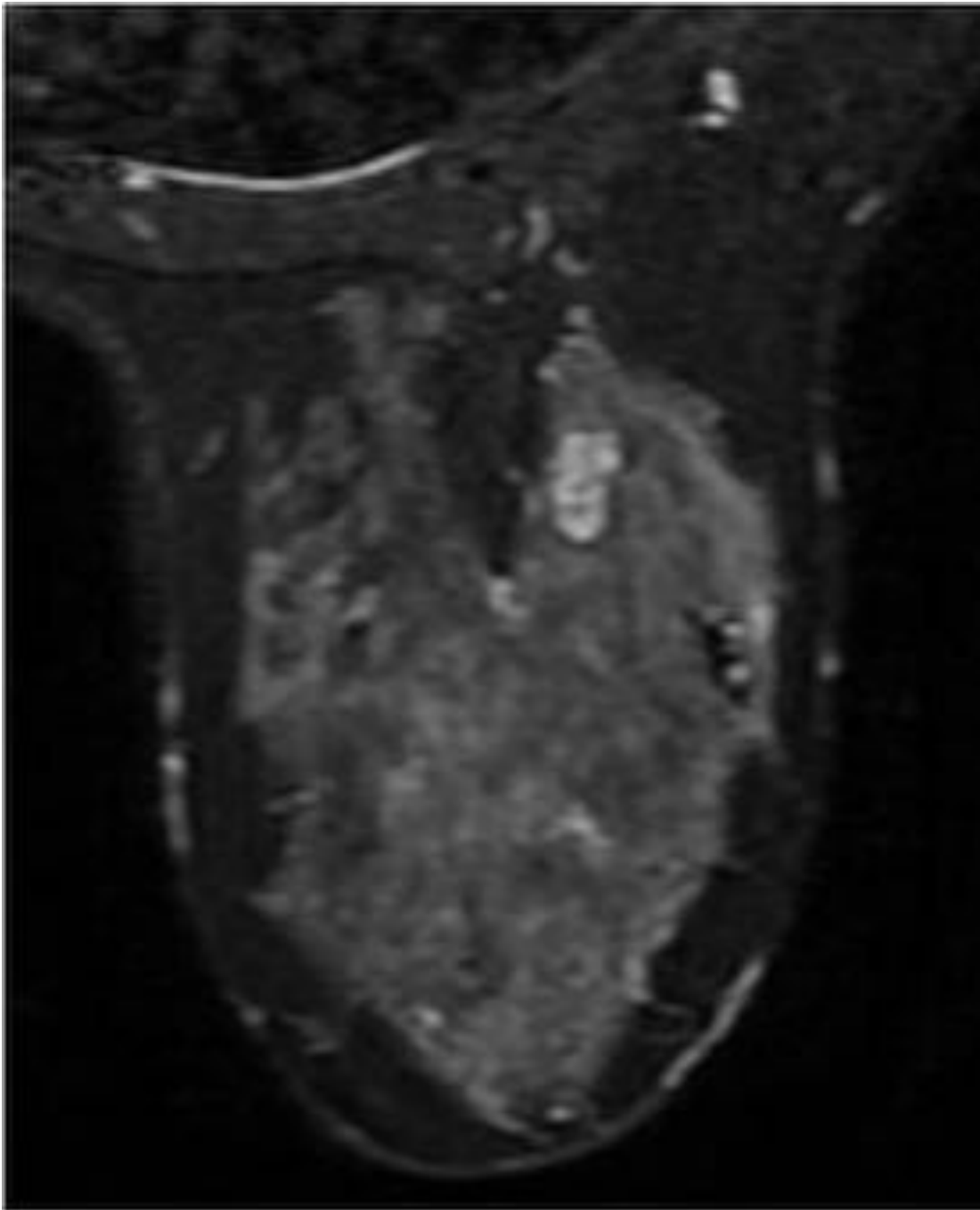


Fig. 8: Fibroadenoma con contorno bien definido y con septos hipocaptantes de contraste en su interior.

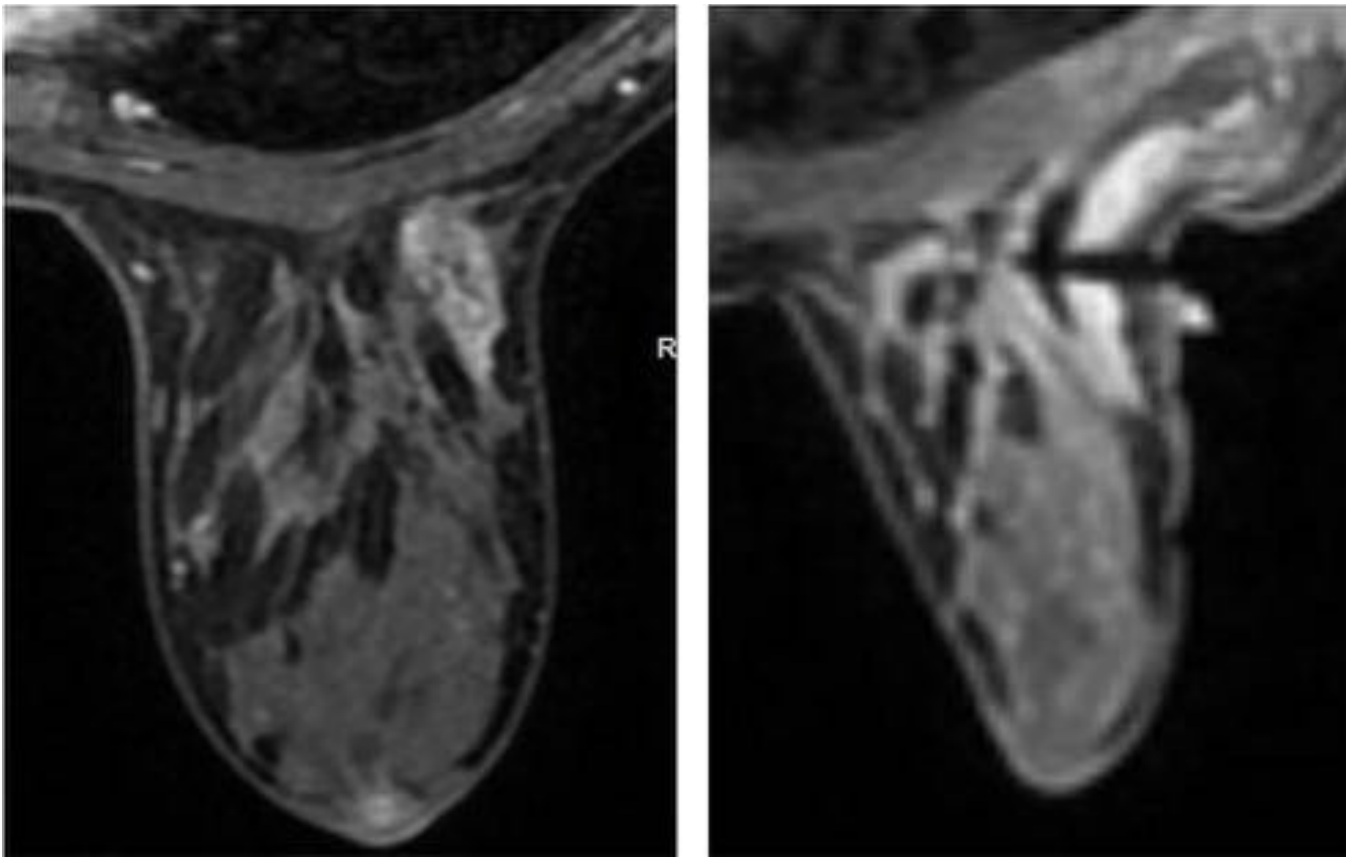


Fig. 9: Paciente con alto riesgo familiar de cáncer de mama. Área de realce asimétrico sin masa asociada solamente identificada en RM. La biopsia mostró tejido mamario con cambios fibroquísticos y focos de hiperplasia ductal sin atipia.



Fig. 10: Aquellos tumores capaces de incrementar su aporte vascular, pueden crecer y son por tanto más agresivos. Precisamente la angiogénesis es la que provoca el realce precoz en RM, por eso se detectan con mayor facilidad.

**American College of Radiology
ACR Appropriateness Criteria®**

Clinical Condition: Breast Cancer Screening

Variant 1: High-risk women: women with a BRCA gene mutation and their untested first-degree relatives, women with a history of chest irradiation between the ages of 10-30, women with 20% or greater lifetime risk of breast cancer.

Radiologic Procedure	Rating	Comments	RRL ^a
Mammography screening	9	Beginning at age 25-30 or 10 years before age of first-degree relative with breast cancer or 8 years after radiation therapy, but not before age of 25. Mammography and MRI are complementary examinations, both should be performed.	☞☞
MRI breast without and with contrast	9	Mammography and MRI are complementary examinations, both should be performed. See statement regarding contrast in text under "Anticipated Exceptions."	○
US breast	6	If patient cannot have MRI.	○
FDG-PEM	2		☞☞☞☞
Tc-99m sestamibi BSGI	2		☞☞☞☞
MRI breast without contrast	1		○
Rating Scale: 1,2,3 Usually not appropriate; 4,5,6 May be appropriate; 7,8,9 Usually appropriate			^aRelative Radiation Level

Fig. 11: Grado de indicación de las distintas pruebas de imagen en el cribado para cáncer de mama en pa de riesgo alto según el Colegio Americano de Radiología 2012.

American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria[®] 2012

- 25- 30 años
- 10 años antes que el familiar más joven con cáncer de mama
- 8 años después de radioterapia
- *Nunca antes de los 25 años*

Fig. 12: Criterios del Colegio Americano de Radiología 2012 para comenzar el cribado con RM en paciente riesgo alto.

National institute for Health and Care Excellence, NICE guidelines, 2013

- BRCA1 y BRCA2 o >30% probabilidad de ser portador de BRCA
 - Hasta los 49 años
 - Hasta los 69 años si mamas densas
- Portadores mutación TP53
 - Hasta los 49 años
- >30% probabilidad de ser portador de mutación TP53
 - Hasta los 49 años
 - Si mamas densas hasta los 69a

Fig. 13: Criterios NICE publicados en 2103 para la finalización del cribado de las pacientes de riesgo alto

EDAD	Técnica	≤p30% BRCA o TP53	>p30% BRCA o TP53	BRCA1 o BRCA2	>30%p TP53	TP53
20-29	Mamografía	No	No	No	No	No
	RM	No	No	No	Anual	Anual
30-39	Mamografía	Anual?	Anual	Anual	No	No
	RM	No	Anual	Anual	Anual	Anual
40-49	Mamografía	Anual	Anual	Anual	No	No
	RM	No	Anual	Anual	Anual	Anual
50-59	Mamografía	Anual	Anual	Anual	Bianual	No
	RM	No	Anual si densa	Anual si densa	Anual si densa	Anual?
60-69	Mamografía	Bianual	Bianual	Anual	Bianual	No
	RM	No	Anual si densa	Anual si densa	Anual si densa	Anual?
>70	Mamografía	Bianual	Bianual	Bianual	Bianual	No

Fig. 14: Mamografía y RM en el cribado de pacientes de riesgo alto según las guías actuales. Las patient mutación TP53 deben empezar precozmente (aproximadamente a los 25 años) el cribado con RM y evita mamografía; en el resto el cribado con RM se recomienda a partir de los 30 años, finalizando a los 50 año prolongándose hasta los 70 años en el caso de mamas densas.

**American College of Radiology
ACR Appropriateness Criteria***

Clinical Condition: Breast Cancer Screening

Variant 3: Average-risk women: women with <15% lifetime risk of breast cancer, breasts not dense.

Radiologic Procedure	Rating	Comments	RRL*
Mammography screening	9		☼☼
MRI breast without and with contrast	3		○
US breast	2		○
MRI breast without contrast	1		○
FDG-PEM	1		☼☼☼☼
Tc-99m sestamibi BSGI	1		☼☼☼☼
Rating Scale: 1,2,3 Usually not appropriate; 4,5,6 May be appropriate; 7,8,9 Usually appropriate			*Relative Radiation Level

Fig. 15: Grado de indicación de las distintas pruebas de imagen en el cribado para cáncer de mama en pa de riesgo moderado según el Colegio Americano de Radiología 2012.

<p>Recommend Annual MRI Screening (Based on Evidence*)</p> <ul style="list-style-type: none"> BRCA mutation First-degree relative of BRCA carrier, but untested Lifetime risk ~20–25% or greater, as defined by BRCAPRO or other models that are largely dependent on family history
<p>Recommend Annual MRI Screening (Based on Expert Consensus Opinion†)</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiation to chest between age 10 and 30 years Li-Fraumeni syndrome and first-degree relatives Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes and first-degree relatives
<p>Insufficient Evidence to Recommend for or Against MRI Screening‡</p> <ul style="list-style-type: none"> Lifetime risk 15–20%, as defined by BRCAPRO or other models that are largely dependent on family history Lobular carcinoma in situ (LCIS) or atypical lobular hyperplasia (ALH) Atypical ductal hyperplasia (ADH) Heterogeneously or extremely dense breast on mammography Women with a personal history of breast cancer, including ductal carcinoma in situ (DCIS)
<p>Recommend Against MRI Screening (Based on Expert Consensus Opinion)</p> <ul style="list-style-type: none"> Women at <15% lifetime risk
<p>Evidence from nonrandomized screening trials and observational studies.</p>

Fig. 16: Recomendaciones de la guía NICE publicadas en 2103 para la utilización de la RM de mama en cribado de pacientes de riesgo moderado.

	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
Mamografía	No	No	Anual	Anual?	Bianual	Bianual
RM	No	No	No	No	No	No

Fig. 17: Mamografía y RM en el cribado de pacientes de riesgo moderado según las guías actuales. La Rmama no aparece recomendada en ninguno de los grupos de edad.

Conclusiones

1. La RM de mama es una técnica inocua, capaz de detectar con casi el doble de sensibilidad casi la misma especificidad que la mamografía un cáncer de mama independientemente de la densidad de la mama o el riesgo personal de la paciente.
2. La RM de mama consigue evitar el diagnóstico de cánceres con escasa influencia pronóstica detectando con mayor facilidad precisamente aquellos tumores más agresivos.
3. La RM de mama resulta coste-efectiva en el seguimiento de pacientes con riesgo elevado.

cáncer de mama por su elevada sensibilidad y especificidad en manos expertas, y por su inocuidad.

4. La mayoría de las guías incluyen la RM de mama anual en el seguimiento de pacientes de riesgo alto a partir de los 30 años, y desde los 25 en la mutación TP53.
5. La mayoría de las guías indican parar el cribado con RM de mama en riesgo alto a los 50 aunque la guía NICE recomienda continuar hasta los 70 años en pacientes con mamas de riesgo alto.
6. Las guías no recomiendan realizar la RM de mama en el seguimiento de pacientes con riesgo moderado para RM de mama, pero tampoco la contraindican.
7. Existen cada vez más publicaciones que indican la utilidad de la RM de mama en pacientes de riesgo moderado, siendo su aplicación más una cuestión económica que médica.
8. Parece probable que las actuales indicaciones se amplíen en un plazo corto de tiempo.
9. Es posible que se acepten protocolos de estudio de RM de mama más cortos y por tanto económicos para ampliar las indicaciones de cribado de la RM de mama a un mayor número de pacientes.
10. No podemos descartar que incluso la RM de mama se utilice en el cribado de pacientes de riesgo poblacional, dada su elevada sensibilidad, si se solventan los problemas de coste y disponibilidad de la exploración.

Bibliografía / Referencias

1. Mori N, Ota H, Mugikura S, et al. Luminal-type breast cancer: correlation of apparent diffusion coefficients with the Ki-67 labeling index. *Radiology*. 2015 Jan;274(1):66-73.
2. Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, et al. Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI. *J Magn Reson Imaging*. Feb;9(2):187-96.
3. Danishad KK, Sharma U, Sah RG, et al. Assessment of therapeutic response of locally advanced breast cancer (LABC) patients undergoing neoadjuvant chemotherapy (C) monitored using sequential magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI). *Biomed 2010 Apr*;23(3):233-41. doi: 10.1002/nbm.1436.
4. Etzioni R, Xia J, Hubbard R, Weiss NS, Gulati R. A reality check for overdiagnosis estimates associated with breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Oct 31;106(12).
5. Kuhl CK. The changing world of breast cancer. A radiologist's perspective. *Invest Radiol*. 50(9): 615-28.
6. Mann RM, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008; 18(7): 1307
7. Francesco Sardanelli. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from EUSOMA working group *European Journal of Cancer* vol. 46, 1296 - 1316, 2010
8. Beran L, Liang W, Nims T, et al. Correlation of targeted ultrasound with magnetic resonance imaging abnormalities of the breast. *Am J Surg* 2005;190(4): 592-4.
9. Kuhl CK. MR imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2006 Aug;14(3):391-402.
10. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: prospective observational study. *Lancet*. 2007; 370: 485-92.
11. Sung JS, Lee CH, Morris EA, et al. Screening breast MR imaging in women with a history of chest irradiation. *Radiology*. 2011; 259: 65-71.
12. Sung JS, Lee CH, Morris EA., et al. Screening breast MR imaging in women with a history of lobular carcinoma in situ. *Radiology*. 2011; 261: 414-20.
13. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer

- addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*. 2012; 307: 1394-1404.
14. Lee JM, McMahon PM, Kong CY, et al. Cost-effectiveness of breast MR imaging and screen-film mammography for screening BRCA1 gene mutation carriers. *Radiology* 2011; 219: 793-800
 15. Plevritis SK, Kurian AW; Sigal BM et al. Cost-effectiveness of Screening BRCA1/2 Mutation Carriers With Breast Magnetic Resonance Imaging. *JAMA* 2006; 295 (20): 2374-2384
 16. Taneja C, Edelsberg J, Weycker D, et al. Cost Effectiveness of Breast Cancer Screening With Contrast-Enhanced MRI in High-Risk Women. *J Am Coll Radiol* 2009; 6(3): 171-179
 17. Kuhl C, Schrading S, Strobel K, et al. Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging (First Postcontrast Subtracted Images and Maximum-Intensity Projection)—A Novel Approach to Breast Cancer Screening With MRI. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2304
 18. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. <http://www.acr.org/-/medias/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/BreastCancerScreening>
 19. NICE guidelines. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer-related risks in people with a family history of breast cancer. NICE guidelines (CG164) 2013.
 20. de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, et al. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(3): 205-9.
 21. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Hop WCJ, et al. BRCA1 Mutation and Young Age Predicts Fast Breast Cancer Growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian Magnetic Resonance Imaging Screening Trials. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7357-62.
 22. Wamer E, Messersmith H, Causer P, et al. Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to Screen Women at High Risk for Breast Cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 657-66.
 23. Schwartz T, Cyr A, Margenthaler J. Screening breast magnetic resonance imaging in women with atypia or lobular carcinoma in situ. *J Surg Res*. 2015; 193(2): 519-22.
 24. Gweon HM, Cho N, Han W, et al. Breast MR imaging screening in women with a history of breast conservation therapy. *Radiology*. 2014; 272(2): 366-73.
 25. Schatch DV, Yamaguchi K, Lai J, et al. Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI. *AJR*. 2014. 202(2): 289-92.
 26. Lehman CD, Lee JM, DeMartini WD, et al. Screening MRI in women with a personal history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(3): 1-8.
 27. Assi V, Warwick J, Cuzick J et al. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9: 33-40.