

Cáncer de mama diagnosticado tras cribado. ¿Mejor pronóstico?

María J. Ciudad¹, Myriam Montes¹, Beatriz Lannegrand¹, Nancy Sánchez¹, Laura Escudero¹,
María Duque¹

¹Hospital Cínico San Carlos, Madrid.

Objetivos

- Se asume que un programa de cribado es efectivo cuando disminuye la mortalidad generada por la enfermedad cribada. En cáncer de mama (CM), los programas de cribado con mamografía bianual en mujeres de 50-70 años demostraron en los años 80 una reducción de la mortalidad por CM del 30%. Estos resultados se obtuvieron en ensayos clínicos aleatorizados (1-4), que proporcionan la mayor evidencia científica. Por ello el cribado del CM con mamografía es respaldado por las principales sociedades científicas implicadas en el diagnóstico y tratamiento del CM, y se ha consolidado en muchos países (5).
- No obstante el debate sigue abierto, y son muchos los que señalan las limitaciones de los grandes ensayos, puesto que todos los datos son interpretables y polarizables (6,7). En primer lugar, se trata de estudios realizados hace más de 30 años, con una tecnología y un conocimiento que no es comparable al actual. También ha avanzado espectacularmente el arsenal terapéutico, de forma que el aumento de la supervivencia se ha atribuido, al menos parcialmente, a los tratamientos más efectivos (8).
- Un aspecto a tener en cuenta más allá de la supervivencia, es la capacidad del cribado para favorecer que los CM detectados puedan tratarse de forma menos agresiva. Es decir, ¿permite el cribado de CM reducir la tasa de mastectomía, o el uso de quimioterapia? Parece obvio que si el cribado es efectivo, detectará tumores en estadios más precoces y más asequibles a cirugía conservadora, y menos agresivos con menor beneficio de la quimioterapia. No obstante, este potencial beneficio no se ha conseguido demostrar de forma evidente. En los grandes ensayos clínicos solo se encontraron diferencias entre las lesiones de muy gran tamaño (T3) (1-4).

Objetivos

- En nuestro centro se reciben pacientes con sospecha de CM procedentes tanto de consultas de patología mamaria como de circuitos de cribado. Basándonos en la premisa podemos asumir que el CM en estadios iniciales presenta mejor pronóstico que el CM avanzado, nuestro objetivo es:

**COMPROBAR SI EN NUESTRO CENTRO
EL CM DIAGNOSTICADO TRAS CRIBADO
PRESENTA MEJOR PRONÓSTICO**

Material y método

- Se revisaron retrospectivamente 356 lesiones mamarias biopsiadas en 356 mujeres desde mayo de 2017 hasta enero de 2018, tanto mujeres asintomáticas (procedentes de programas de cribado poblacional, cribado oportunista o cribado de alto riesgo) como mujeres sintomáticas (estudios diagnósticos). No se incluyeron los pacientes varones, las recidivas locales en el lecho quirúrgico de pacientes ya tratadas, ni las lesiones adicionales detectadas en pacientes con diagnóstico BI-RADS 6. En caso de biopsias repetidas para una misma lesión por resultado no concordante, se eligió la muestra más representativa de la lesión según el resultado final.
- Las variables recogidas fueron:
 - Edad
 - Procedencia
 - Resultado histológico incluyendo la clasificación inmunohistoquímica de las lesiones malignas
 - Tamaño de la lesión en imagen. En caso de discrepancia entre distintas técnicas de imagen, prevalece el tamaño medido en RM por haber demostrado mejor correlación con el patrón oro.
- El análisis estadístico se realizó con el paquete informático IBM SPSS Statistics 22. Los tests aplicados fueron chi cuadrado para variables cualitativas y t de Student o ANOVA para variables cuantitativas, según adecuación. El grado de significación se estableció para $p < 0,05$.

Resultados

- Los resultados descriptivos de toda la muestra se resumen en la Tabla 1. Las variables cuantitativas se expresan como media (DE).

	Cribado poblacional	Cribado oportunista	Cribado alto riesgo	Estudio diagnóstico	Total
n	55	117	27	157	356
Edad (años)	59,3 (8,5)	52,6 (15,6)	45,3 (11,3)	52,8 (19,6)	53,2 (16,7)
Tamaño lesional (mm)	14,2 (12,4)	14,3 (9,8)	11,9 (11,8)	28,8 (18,8)	20,6 (16,6)
Lesiones malignas	22 (40%)	27 (23,1%)	7 (25,9%)	85 (54,1%)	141 (39,6%)

- Como era esperable, el grupo de mujeres sintomáticas presentaba lesiones de mayor tamaño, tanto benignas como malignas ($p < 0,01$).
- Se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la distribución por edad de los grupos, ya que las mujeres procedentes de alto riesgo eran las más jóvenes, y las del programa de cribado poblacional mayores que el resto de grupos ($p < 0,01$). También se observó mayor prevalencia de CM en los grupos de cribado poblacional y mujeres sintomáticas frente al resto de mujeres (cribado oportunista y grupo de alto riesgo).

Resultados

- Los resultados descriptivos de las pacientes con CM se resumen en la Tabla 2.

	Cribado poblacional	Cribado oportunista	Cribado alto riesgo	Estudio diagnóstico	Total
n	22	27	7	85	141
Edad (años)	61,1 (6,6)	65,3 (13,7)	55,3 (7,5)	63,5 (16,3)	63,1 (14,4)
Tamaño lesional (mm)	17,1 (15,5)	14,5 (9,8)	17,1 (19,9)	33,6 (21,5)	26,6 (20,6)
Lesiones malignas					
CDIS	4 (19,0%)	6 (22,2%)	0 (0%)	4 (4,8%)	14 (10,1%)
CI	17 (81%)	21 (77,8%)	7 (100%)	80 (95,2%)	125 (89,9%)

- La probabilidad de malignidad aumentó con la edad. En las 145 mujeres en rango de cribado, el 48,3% fueron malignas frente al 77,6% en mujeres mayores de 70 años y el 16,9% en mujeres menores de 50 años ($p < 0,01$).
- El tamaño de los CM detectados en el grupo de pacientes sintomáticas fue mayor (casi el doble) que el de las mujeres procedentes de cribado ($p < 0,01$).

Resultados

- Si categorizamos las lesiones infiltrantes en función de su estadio T (tabla 3), las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

	Cribado poblacional	Cribado oportunista	Cribado alto riesgo	Estudio diagnóstico	Total
T1	6 (35,3%)	9 (37,5%)	4 (57,1%)	5 (6,3%)	24 (19,2%)
T2	4 (23,5%)	1 (4,8%)	0 (0%)	42 (52,5%)	47 (37,6)
T3	7 (41,2%)	11 (52,4%)	3 (42,9%)	33 (41,3%)	54 (43,2%)

- Aunque se aprecia un porcentaje similar de lesiones localmente avanzadas T3 en todos los grupos, resulta muy llamativo que menos del 10% de las mujeres sintomáticas diagnosticadas de CM presentaron un estadio precoz T1 (Figura 1).

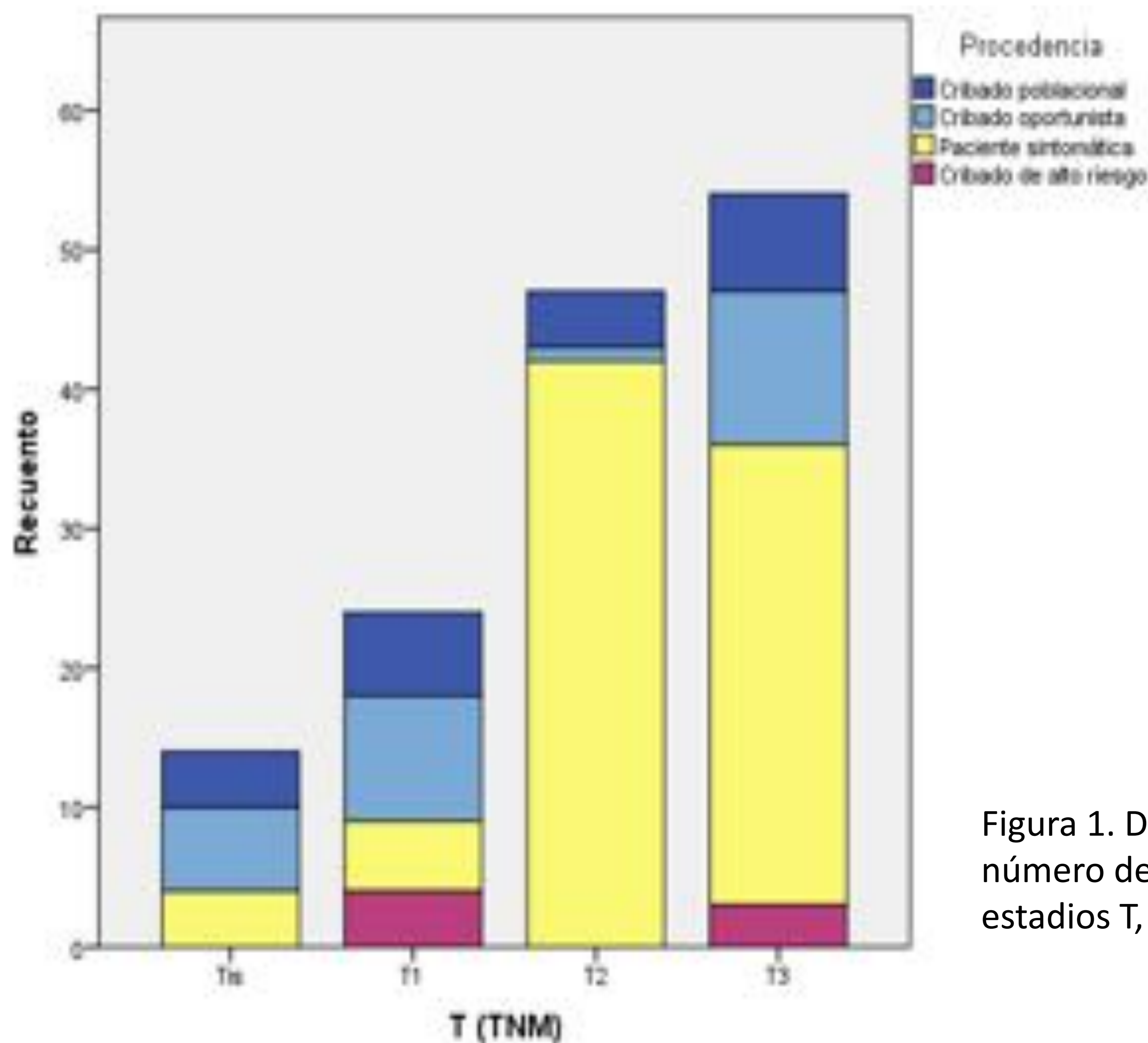


Figura 1. Diagrama de barras agrupado donde se muestra el número de pacientes diagnosticada de cada uno de los estadios T, en función de su grupo de procedencia

Resultados

- Los tumores in situ fueron menos frecuentes en pacientes sintomáticas ($p=0,02$).
- No se encontraron diferencias en el índice de proliferación celular Ki67 entre los distintos estadios T, por lo que no es posible atribuir el mayor tamaño a una mayor velocidad de crecimiento (Figura 2)

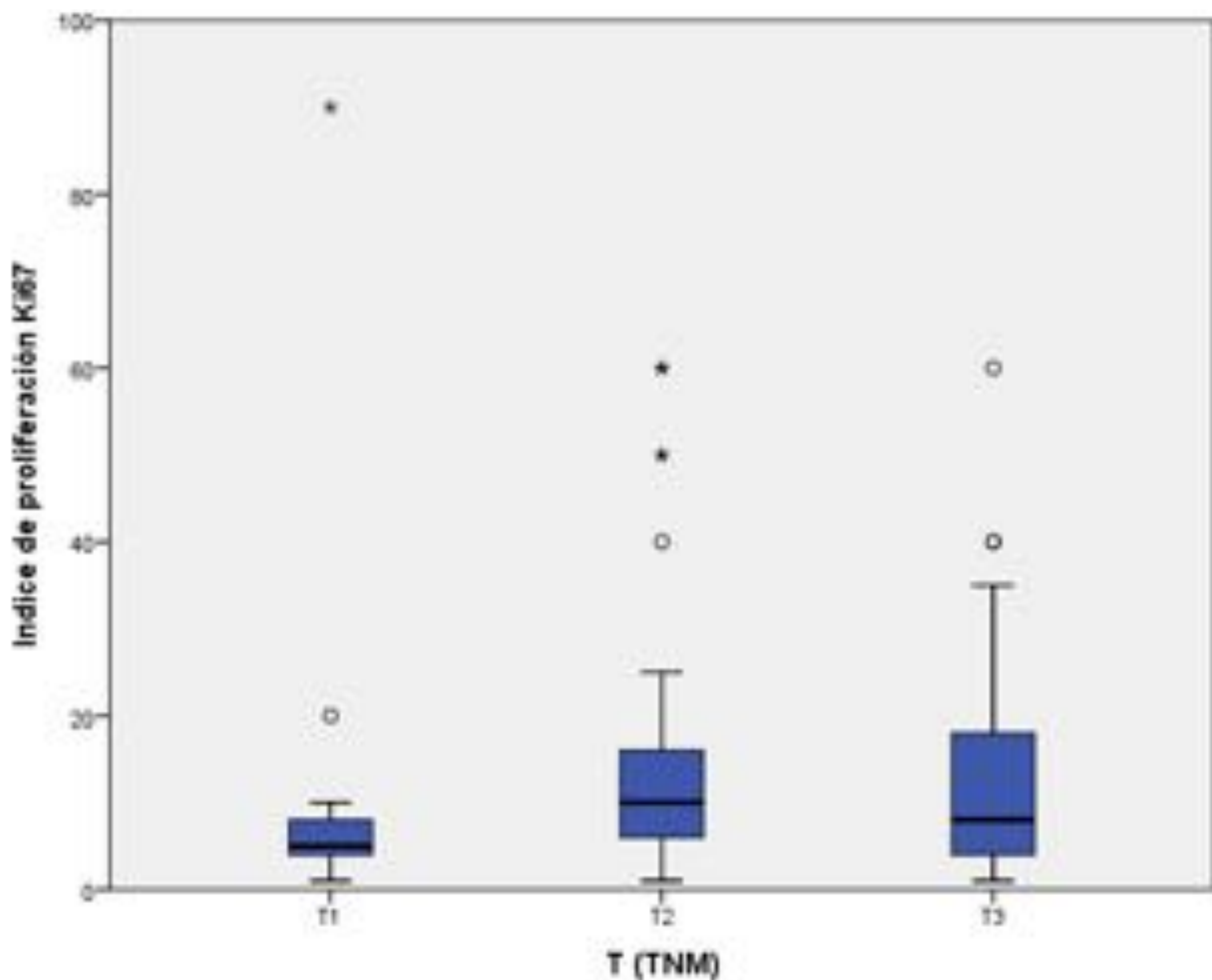


Figura 2. Diagrama de cajas donde se muestra la relación del índice de proliferación celular Ki67 con el estadio T de los CM infiltrantes biopsiados. Las cajas ilustran los valores centrales entre p25 y p75, la línea gruesa central indica la mediana. Los círculos y asteriscos marcan los casos con valores atípicos.

Resultados

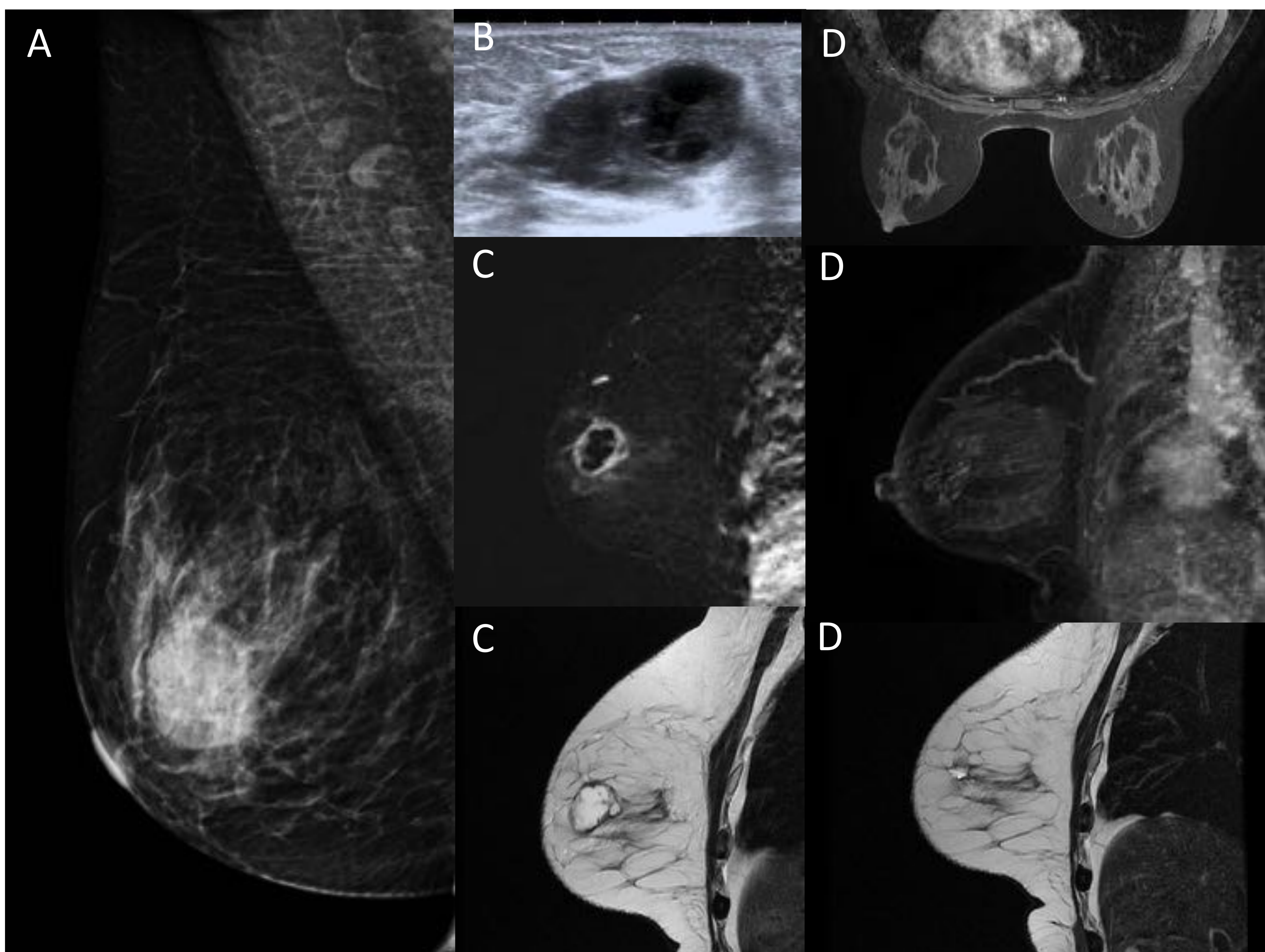
- Los tumores in situ fueron menos frecuentes en pacientes sintomáticas (p=0,02).
- Los resultados del análisis inmunohistoquímico de los CM biopsiados se reseñan en la Tabla 4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, tampoco en el valor de Ki67 ni en la sobreexpresión del oncogen Her2.

	Cribado poblacional	Cribado oportunista	Cribado alto riesgo	Estudio diagnóstico	Total
Luminal A	9 (52,9%)	13 (61,9%)	4 (57,1%)	35 (43,8%)	61 (48,8%)
Luminal B	6 (35,3%)	7 (33,3%)	1 (14,3%)	29 (36,3%)	43 (34,4%)
Her2 enriquecido	2 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (11,3%)	11 (8,8%)
Triple negativo	0 (0%)	1 (10%)	2 (28.6%)	7 (8,8%)	10 (8,0%)

- No se encontraron CM “triple negativos” entre las mujeres procedentes de cribado poblacional, aunque este dato debe interpretarse con cautela ya que puede deberse únicamente al comportamiento agresivo de estos tumores, que se manifiestan con frecuencia como cáncer de intervalo.

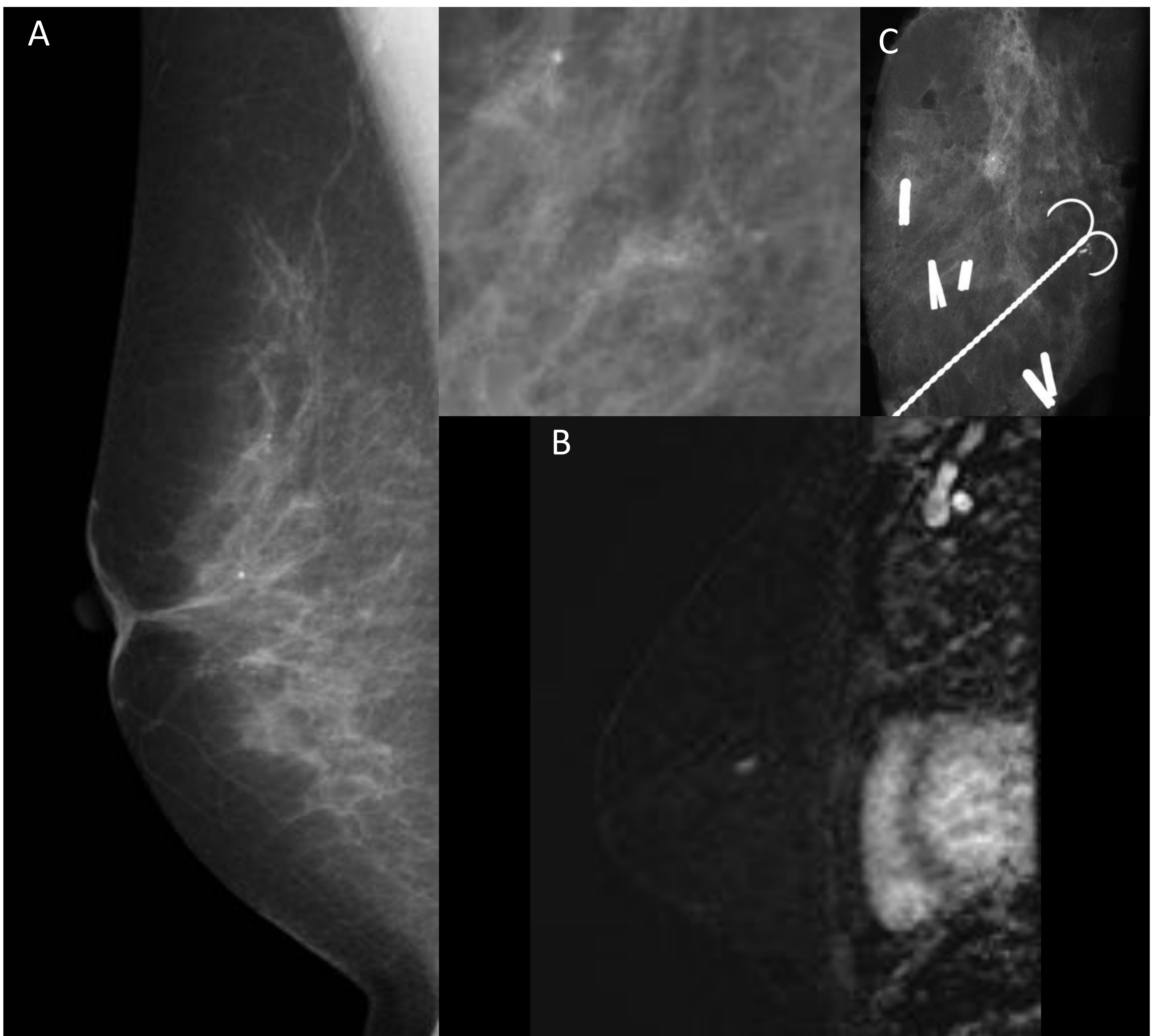
Caso “tipo” en paciente sintomática

Mujer de 51 años que consulta por autopalpación de nódulo en mama derecha. Se realizó mamografía (A) en la que se identifica un nódulo ovalado de 3cm, denso y con borde borrado. En la ecografía (B) la lesión presenta áreas anecoicas que sugerían lesión quística compleja. Se obtuvo BAG de la lesión que se informó de carcinoma infiltrante NOS RE – RP – Her2 – Ki67 40%. Axila negativa. Se colocó marcador radiopaco y se realizó RM (C) que evidencia alta señal de la lesión BI-RADS 6 en las secuencias potenciadas en T2 y realce rápido y periférico en las secuencias postcontraste, debido a las extensas áreas quístico-necróticas por el rápido crecimiento tumoral. Recibió tratamiento sistémico obteniendo una respuesta completa tanto por imagen (D) como en el estudio histológico de la pieza, donde persistían restos milimétricos de CDIS.



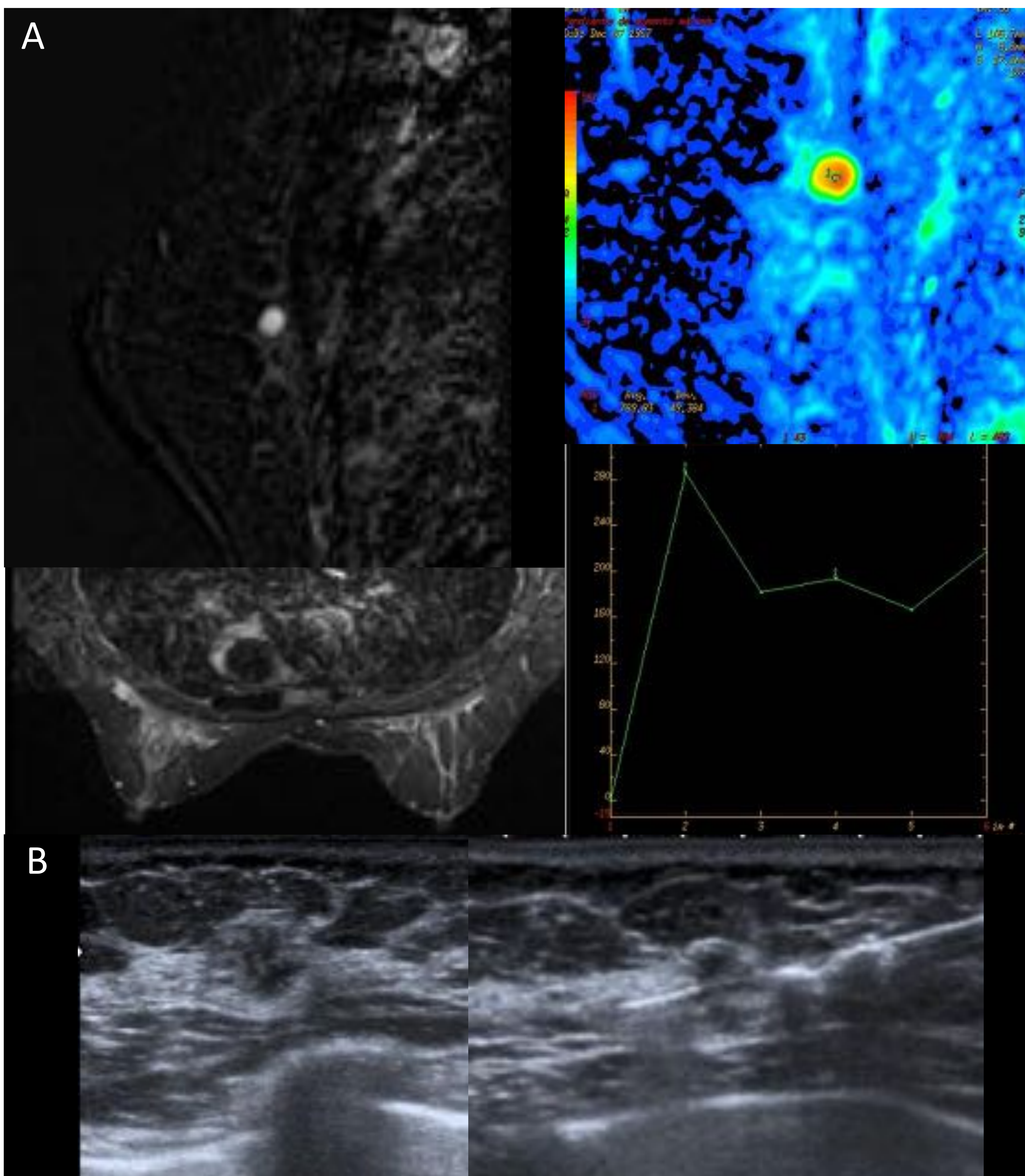
Caso “tipo” en paciente asintomática

Mujer de 60 años que consulta tras mamografía de cribado con categoría BI-RADS 4b por microcalcificaciones de nueva aparición. Se realizó MG en proyección lateral estricta para guiar el procedimiento de biopsia (A) en la que se identifica un grupo de microcalcificaciones pleomórficas finas de 1cm. Se obtuvo BAG de la lesión que se informó de carcinoma in situ RE + RP + Ki67 5%. Se realizó RM (B) que evidencia un realce no masa de distribución focal que se corresponde con la lesión biopsiada. Se realizó cirugía conservadora guiada por arpón (C), y en el análisis de la pieza quirúrgica persisten únicamente focos de hiperplasia ductal atípica. Recibió tratamiento adyuvante con anastrozol y actualmente se encuentra en revisiones.



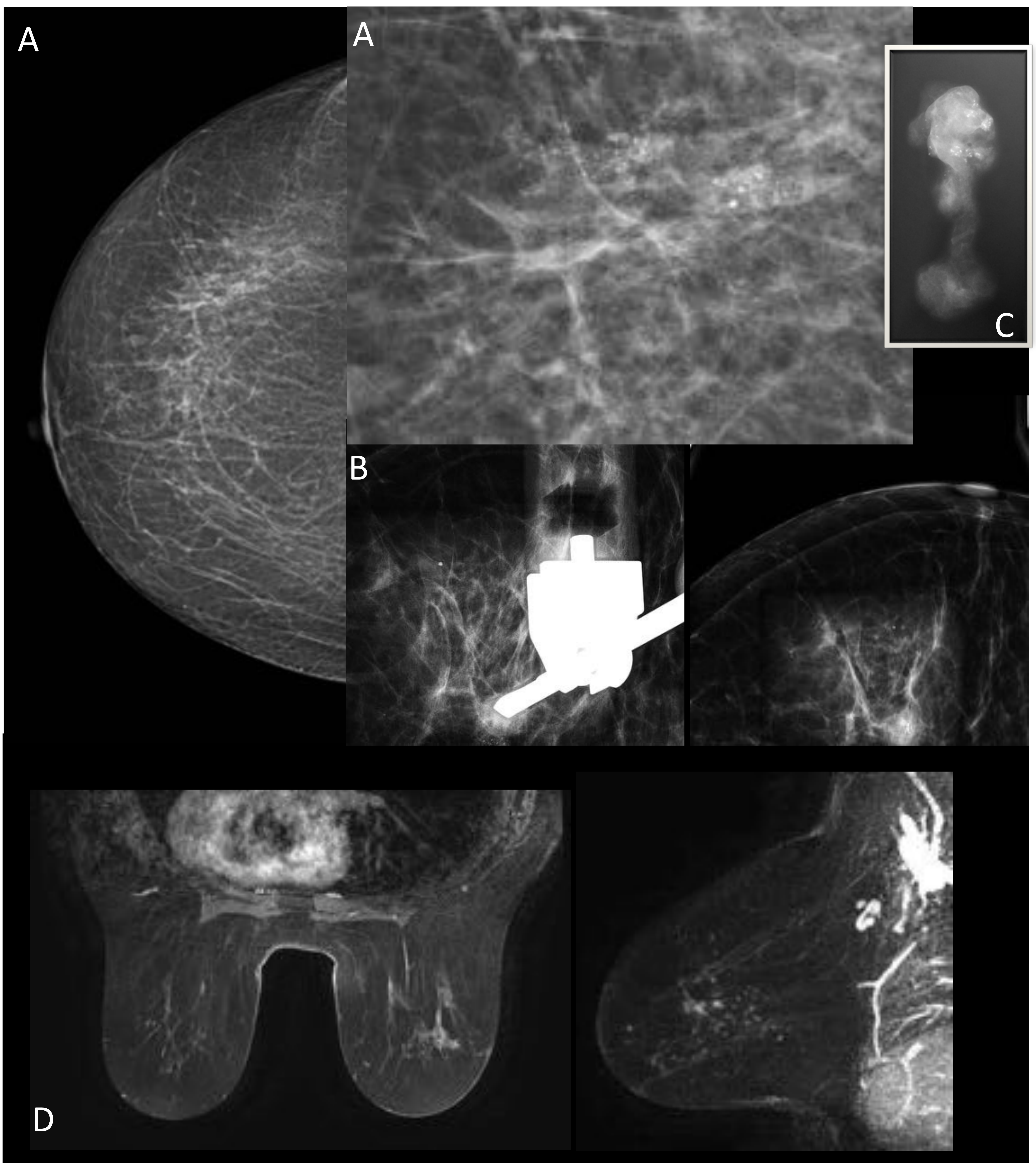
Caso “tipo” en cribado de alto riesgo

Mujer de 52 años, en seguimiento de alto riesgo por AF de CM en dos hermanas menores de 50 años, una de ellas con mutación BRCA2(+) de la que la paciente no es portadora. Asintomática. Según protocolo se realizó RM mamaria (A) en la que se identificó un nódulo milimétrico de localización posterior y muy periférico en la unión de los cuadrantes externos de la mama izquierda, con realce rápido, de nueva aparición. Se realizó ecografía dirigida (B) localizando la lesión, de la que se obtuvo BAG que se informó de carcinoma infiltrante NOS Grado 2 RE + RP – Her2 – Ki67 14%. Axila negativa. Se realizó cirugía conservadora guiada por arpón, BSGC (-) y posterior radioterapia. Actualmente la paciente se encuentra en revisiones.



Caso “tipo” en cribado poblacional

Mujer de 61 años, con AP de tiroidectomía y sin AF de interés. Asintomática. Se realizó MG de en programa de cribado poblacional (A) en la que se identificó un grupo de microcalcificaciones en el CSE derecho, pleomórficas finas de nueva aparición. BI-RADS 4b. Se realizó biopsia asistida por vacío (B) de la lesión, de la que se obtuvo muestra representativa (C) que se informó de carcinoma ductal in situ con necrosis. La RM (D) confirmó un área de realce no masa en el área de microcalcificaciones.



Conclusiones

- Las pacientes diagnosticadas de CM tras un estudio de cribado presentan menor estadio T y más incidencia de lesiones in situ, lo que sugiere un mejor pronóstico con más probabilidad de realizar cirugía conservadora y menos de requerir tratamiento sistémico.

Referencias

1. <https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/breast-cancer/>
2. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/screening/screening-2012-review>
3. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/breast-cancer-screening>
4. http://www.cochrane.org/CD001877/BREASTCA_screening-for-breast-cancer-with-mammography
5. [Sardanelli F](#), [Aase HS](#), [Álvarez M](#), et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. [Eur Radiol](#). 2017 Jul;27(7):2737-2743. doi: 10.1007/s00330-016-4612-z.
6. Bleyer A, Baines C, Miller AB. Impact of screening mammography on breast cancer mortality. [Int J Cancer](#) 2016;138(8):2003-12
7. Njor SH, Paci E, Rebolj M. As you like it: How the same data can support manifold views of overdiagnosis in breast cancer screening. [Int J Cancer](#). 2018. doi: 10.1002/ijc.31420
8. Hofmann, B. Fake facts and alternative truths in medical research. [BMC Med Ethics](#) 2018;19(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12910-018-0243-z>