



# REVISIÓN BIBLIOGRAFICA DEL CRIBADO DE CANCER DE MAMA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO: BCRA 1 Y 2 ¿ES REALMENTE LA MAMMOGRAFÍA NECESARIA Y A QUÉ EDAD?

María Santos, Maribel Moya, Julia Oliva, Miriam Reche, José María Ballesteros, Nuria Serra Serra, Ana Llamas, José Miguel Castro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis



# Objetivo docente

Las recomendaciones generales actuales en las pacientes con mutaciones en la línea germinal en genes BRCA1 y 2 son comenzar el cribado con resonancia magnética (RM) de mama anual a partir de los 25 años, junto con mamografía (Mx) anual a partir de los 30 años.

No obstante, la radiación que supone la Mx en pacientes más susceptibles, y la menor sensibilidad frente a la RM en la detección de cáncer, está abriendo el debate sobre la reconsideración de nuevos protocolos de cribado. Junto a ello, las diferencias en la presentación e histología de los tumores en BCRA1 y BCRA2 también abre un debate en cuanto a desarrollo distinto de las estrategias de prevención para cada subgrupo.

Cada vez son más los estudios que plantean un seguimiento por imagen con RM como única prueba. El objetivo de esta revisión es conocer los últimos estudios acerca de la RM como cribado en esta población y conocer si existe suficiente evidencia actual para reformular las recomendaciones de las principales sociedades.

# Revisión del tema

Entre las mujeres, el cáncer de mama es el más diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer, con una cifra de alrededor de 570.000 muertes por año<sup>1</sup>

Los factores de riesgo sólo explican menos de la mitad de los casos, y además en muchos de ellos son factores de riesgo no modificables. Por ello la prevención primaria no consigue obtener una reducción significativa en la incidencia.

No obstante las estrategias de prevención secundaria que consisten en los programas de cribado sí han demostrado reducir las tasas de mortalidad<sup>2</sup>. En concreto, en el Sistema Nacional de Salud de España se realiza un programa de cribado a todas las mujeres con edades entre 50 y 69 años de edad (a excepción de algunas comunidades autónomas en las que la edad de inicio es a los 45 años) a través de una mamografía cada 2 años<sup>3</sup>.

Pero hemos de saber que no todos los factores de riesgo tienen el mismo efecto sobre el desarrollo de cáncer de mama. De esta forma se han establecido tres categorías a modo de clasificación de las pacientes según el porcentaje de riesgo estimado de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida (tabla 1).

GRUPOS DE RIESGO	RIESGO EN % DE DESARROLLAR CANCER DE MAMA
RIESGO POBLACIONAL	10-15
RIESGO INTERMEDIO	15-20
RIESGO ALTO	20-25

# Revisión del tema

El riesgo bajo hace referencia al riesgo que presenta la población general, en las que se aplica la estrategia de cribado que hemos comentado. Existen casos de mujeres que presentan factores asociados que incrementan este porcentaje de riesgo basal, a las que llamamos “riesgo elevado”. En ellas a su vez distinguimos la categoría “riesgo intermedio” y “riesgo alto”<sup>4</sup>. Debido a estas diferencias con la poblacional normal, las estrategias de prevención han de ser diferentes a la población normal. No obstante definir cuáles son las pacientes de cada grupo y qué herramientas diagnósticas son las más adecuadas para realizar la prevención secundaria conlleva una importante controversia en los profesionales especialistas en cáncer de mama.

## ¿Cómo saber a que grupo pertenece cada paciente?

Las pacientes de alto riesgo son aquellas que presentan mutaciones genéticas, siendo las BCRA1 y BCRA2 las más conocidas. La American College of Radiology (ACR), la European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) la European Society of Breast Imaging (EUSOBI) y la American Cancer Society (ACS) incluyeron en esta categoría otras mutaciones menos conocidas (PTEN, TP53, STK11, PALP2, ATM...). También incluyeron como pacientes con alto riesgo definido por modelos matemáticos estadísticos (Gail MH, Claus EB, BRCApro, Cuzyck, BOADICEA) y aquellas con exposición a radiación torácica a edad inferior a los 30 años. Además en 2018 la ACR añadió a las pacientes con historia personal de cáncer de mama que presentan mama densa y a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años.<sup>5-9</sup> (Tabla 2)

Están surgiendo nuevas líneas de investigación en pacientes con diagnósticos histológicos de neoplasia lobular o hiperplasia ductal atípica que parecen beneficiarse de la categorización como alto riesgo y con ello de los cribados específicos.<sup>10-11</sup>

# Revisión del tema

## Pacientes de Riesgo Alto

Mutaciones BCRA 1 y 2

Otras mutaciones: PTEN, TP53, STK11, PALB2, ATM<sup>1</sup>

Riesgo alto por historia familiar en Test BRCApro, Boadicea, Gail MH, Claus EB, Cuzyck<sup>1</sup>

Exposición a radiación torácica a edad inferior a 30 años<sup>1</sup>

Historia personal de cáncer de mama + mama densa (tipo c/d ACR)<sup>2</sup>

Historia personal de cáncer de mama antes de los 50 años<sup>2</sup>

1. Principales sociedades radiológicas europeas y americanas.

2. Sólo por la ACR.



# Revisión del tema

## ¿Y cuál es la estrategia de diagnóstico precoz que se recomienda en este grupo?

Tanto las guías americanas (ACR) como europeas (EUSOMA y EUSOBI) recomiendan mamografía anual junto con RM como estrategia de cribado en las pacientes de alto riesgo<sup>12-14</sup>. Estas recomendaciones se basan en los datos obtenidos en la literatura donde la RM obtiene unos valores de sensibilidad superiores a la MX aislada (90% vs 25-59%) en la detección de cáncer de mama en pacientes con alto riesgo<sup>15</sup>. En el estudio HIBCRIT<sup>16</sup> se obtuvo que el número de cánceres de mama detectados en las pacientes de alto riesgo fue de un 36% sólo con mamografía y de 93% empleando mamografía y resonancia magnética. Además añadir ecografía en la revisión anual con mamografía y resonancia no aumenta este porcentaje de detección.

Además esta detección mayor de cáncer de mama tiene impacto en la supervivencia. Garet et al<sup>17</sup> obtuvieron una supervivencia estimada a los 10 años mayor en las pacientes de alto riesgo asintomáticas en las que se incluyó la RM como herramienta de cribado. Aunque existen algunas limitaciones en este estudio, como que el grupo control fue obtenido anterior a 1990 y el grupo de cribado con RM + Mx posterior, Santoro et al<sup>18</sup> analizaron 9 cohortes de pacientes, incluyendo el estudio HIBCRIT, y vieron como el uso de ambas técnicas permitía una detección de cánceres de menor tamaño y con axila clínicamente negativa a la detección.



# Revisión del tema

## ¿Qué ocurre con las pacientes BCRA?

En primer lugar, aunque hasta hace poco se ha considerado este grupo como único, la forma diferente de presentación del cáncer entre los dos tipos de mutación BCRA hace que se deba establecer distintas estrategias de cribado. Algunas de las diferencias entre las dos mutaciones son<sup>19</sup>:

- Los tumores BCRA 1 presentan una edad de presentación algo inferior: 58% de cánceres detectados en menores de 40 años, frente a 50 % detectado en BCRA2.
- Los tumores BCRA 1 son más invasivos, con un tamaño mayor de 2 cm en el momento del diagnóstico.
- CDIS es más frecuente en BCRA2. un 18% en BCRA 2 frente a un 6.5% en BCRA1.

Estas diferencias van a condicionar por tanto distintas estrategias de cribado dentro de las pacientes con mutación BCRA.



# Revisión del tema

## ¿Cuándo y qué pruebas diagnósticas realizar en el cribado de BCRA?

Parece haber consenso en cuanto a la edad de comienzo de realización de pruebas diagnósticas. Según las evidencias hasta la fecha, la edad indicada para comenzar el cribado sería a los 25 años con RM <sup>20</sup>.

**Pero, ¿cuándo introducir la mamografía? ¿Y cada cuánto realizar los controles?** Es al intentar contestar a estas dos preguntas cuando surgen las principales discrepancias en la comunidad científica.

La edad de introducción de la mamografía oscila entre los 30-40 años dependiendo de las guías europeas o americanas que consultemos. Por lo general, las guías americanas recomiendan la introducción a los 30 años <sup>7, 10, 12</sup>.

Sin embargo, la EUSOMA <sup>6</sup> recomienda su introducción a partir de los 35 años. Esta tendencia de retrasar la edad de comienzo de cribado con Mx es objeto de numerosas investigaciones recientes. Una justificación de dicha actuación se basa en los efectos de las radiaciones ionizantes, que son más nocivas en pacientes jóvenes y todavía más en pacientes con mutación BCRA, las cuales son más susceptibles a mutaciones oncogénicas <sup>21</sup>.



# Revisión del tema

En este ensayo multicéntrico prospectivo<sup>22</sup> se obtuvo que el valor adicional de la Mx a la RM era limitado en pacientes menores de 43 años, y más significativamente en mutación BCRA 1, donde todos los cánceres detectados con Mx se observaron también con RM en este grupo de pacientes.

- En el grupo de menores de 40 años de BCRA1, la Mx aumento la sensibilidad un 9,3%. Sin mamografía 3 de 46 cánceres de este grupo, incluyendo 2 CDIS, no hubieran sido detectados. En cambio en el grupo de 41/50 años y mayores de 50 años, tan solo se hubiese dejado de detectar un CDIS.
- En BCRA 2 en el grupo de menores de 40 años, la Mx aumento la sensibilidad un 34,5%. Sin mamografía 6 de 18 cánceres no hubieran sido detectados de este grupo, incluyendo 2 DCIS. En el grupo de 41/50 años y mayores de 50 años, se hubiesen dejado de detectar 3 cánceres (1CDIS) y 2 cánceres (1CDIS) respectivamente.

En el trabajo de Heijndsdijk et al<sup>23</sup> por debajo de 40 años, se detectó sólo un cáncer invasivo de 25 casos solo por mamografía en mutación BCRA1, frente a 7 casos de 11 cánceres diagnosticados en BCRA2 (P < 0.0001).

En el metaanálisis de Phi et al<sup>24</sup> añadir Mx a RM no aumento la sensibilidad significativamente (aumentó un 3.9% en BCRA 1 y 12.6% en BCRA2, P>0.05). Sin embargo, en BCRA 2 menores de 40 años, un tercio de los cánceres fueron detectados por mamografía solo.

Por tanto se puede concluir que el valor de la mamografía a la RM es limitado en BCRA1, mientras que aporta valor en BCRA2, especialmente en menores de 40 años.



# Revisión del tema

## ¿Se puede omitir totalmente la Mx en BCRA?

Existen muchos estudios abogan por la total omisión de la Mx en pacientes con BCRA1.

En este estudio de Krammer et al<sup>25</sup> se examinó un total de 496 pacientes BCRA 1y BCRA2, analizando las características histológicas de los tumores en cada grupo:

- Se observó que la mamografía detectó menos cánceres en pacientes BCRA1 que BCRA 2 debido a la falta de calcificaciones y a mayor incidencia de cánceres agresivos en BCRA1 que a menudo se presentaban como imágenes benignas o cánceres de intervalo.
- En este estudio además no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la detección de cáncer dividido por edad de menor y mayor de 40 años, de tal manera que la sensibilidad de la RM frente a la Mx no difería con la edad. De las : 250 BRCA1 solo se encontraron 2 pacientes con mamografía positiva que mostraron una RM falsa negativa: uno fue un CDIS y un carcinoma invasivo.

En el estudio retrospectivo de Glen Lo et al<sup>26</sup> Se diagnosticaron un total de 45 cánceres (33 invasivos y 12 carcinomas ductales in situ), 43 se observaron con RM y 14 con mamografía, sin observar ningún cáncer detectado solo en la mamografía. Por ello recomiendan reconsiderar el uso de mamografías en la detección de cáncer en las poblaciones de alto riesgo.

El ensayo EVA<sup>27</sup> supone uno de los estudio con una cohorte más amplia hasta la fecha, de 687 mujeres de alto riesgo. En él se obtuvo que tanto la Mx como la ecografía mostraban una sensibilidad similar, sin un aumento significativo al combinarlas. No obstante, la RM mostró una sensibilidad mayor, sin aumentar de manera significativa al añadir la Mx o RM. Además algo más novedoso con respecto a otros estudios fue que la RM mostró mayor sensibilidad también para la detección de CDIS con respecto a la Mx (6 de 11 CDIS fueron detectados sólo con MR).



# Conclusiones

La evidencia por tanto es suficiente para recomendar el retraso de la introducción de la Mx a los 40 años en las pacientes BCRA1. Además de que la adición de la mamografía a la RM no aporta un aumento significativo en la detección de cáncer por debajo de esta edad, son múltiples las evidencias acerca del riesgo que supone la radiación en estas pacientes. Sin embargo ya han aparecido varios estudios que proponen retirar definitivamente la Mx en BCRA1 independiente de la edad, aunque todavía son escasos.

En la población BCRA2, todavía se requieren más estudios para aplicar esta estrategia en , por lo que en estas pacientes las principales sociedades radiológicas y oncológicas mantiene la introducción de la mamografía a partir de 30 años.

Es importante sin embargo destacar grandes estudios, como el ensayo EVA, que arrojan resultados superiores de RM en todos los subgrupos de pacientes de alto riesgo en la detección de cáncer sobre la combinación de RM y Mx combinadas y que recomiendan la reconsideración de los protocolos actuales de cribado tanto en BCRA1 como en BCRA2.

**Son necesarios por tanto más estudios y meta análisis que reúnan los datos suficientes para considerar la sustitución definitiva de la RM + Mx por RM única tanto en BCRA1 y BCRA2 independientemente de la edad.**



# Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394–424
2. WHO (2014) WHO position paper on mammography screening. World Health Organization, Geneva, pp 1–84.
3. [Intranet]. Red de Programas de Cribado de Cáncer; 2017. Disponible en: <https://cribadocancer.es/indicadores-cancer-de-mama/>
4. L. Apesteguía Ciriza. Manejo de pacientes de alto riesgo de cáncer de mama. *Radiología*, 52 (2010), pp. S18-S21
5. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*. 2015;25:3669---78, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-3807-z>.
6. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al., Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46:1296---316. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.015>.
7. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:297---316, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21446>.
8. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010;7:18---27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2009.09.022>.
9. Alonso Roca S, Jiménez Arranz S, Delgado Laguna AB, Quintana Checa V, Grifol Clar E. Abordaje en el cribado de cáncer mamario en grupos poblacionales de riesgo elevado [Breast cancer screening in high risk populations]. *Radiología*. 2012;54(6):490-502. doi:10.1016/j.rx.2011.11.013



# Referencias

10. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol*. 2018;15:408-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.11.034>.
11. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):18-30. doi:10.1007/s12094-018-1973-6
12. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2007 May-Jun;57(3):185]. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89. doi:10.3322/canjclin.57.2.75
13. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1307-1318. doi:10.1007/s00330-008-0863-7
14. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-1316. doi:10.1016/j.ejca.2010.02.015
15. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148(9):671-679. doi:10.7326/0003-4819-148-9-200805060-00007
16. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol*. 2011;46(2):94-105. doi:10.1097/RLI.0b013e3181f3fcdf
17. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis [published correction appears in *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Oct;147(3):689. Gareth, Evans D [corrected to Evans, D Gareth]; Nisha, Kesavan [corrected to Kesavan, Nisha]; Yit, Lim [corrected to Lim, Yit]; Soujanya, Gadde [corrected to Gadde, Soujanya]; Emma, Hurley [corrected to Hurley, Emma]; Sarah, Ingham [corrected to Ingham, Sa]. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):663-672. doi:10.1007/s10549-014-2931-9
18. Santoro F, Podo F, Sardanelli F. MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(3):685-687. doi:10.1007/s10549-014-3097-1



# Referencias

19. Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5265-5273. doi:10.1200/JCO.2009.27.2294
20. Llorc G, Chirivella I, Morales R, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):956-961. doi:10.1007/s12094-015-1435-3
21. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ*. 2012;345:e5660. Published 2012 Sep 6. doi:10.1136/bmj.e5660
22. Van Zelst JCM, Mus RDM, Woldringh G, et al. Surveillance of Women with the BRCA1 or BRCA2 Mutation by Using Biannual Automated Breast US, MR Imaging, and Mammography. *Radiology*. 2017;285(2):376-388. doi:10.1148/radiol.2017161218
23. Heijnsdijk EA, Warner E, Gilbert FJ, et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(9):1458-1468. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-1196
24. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016;114(6):631-637. doi:10.1038/bjc.2016.32
25. Krammer J, Pinker-Domenig K, Robson ME, et al. Breast cancer detection and tumor characteristics in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(3):565-571. doi:10.1007/s10549-017-4198-4
26. Lo G, Scaranelo AM, Aboras H, et al. Evaluation of the Utility of Screening Mammography for High-Risk Women Undergoing Screening Breast MR Imaging. *Radiology*. 2017;285(1):36-43. doi:10.1148/radiol.2017161103
27. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1450-1457. doi:10.1200/JCO.2009.23.0839