

## CARTA CLÍNICA

### Cáncer de intervalo, cribado y marcadores de riesgo en neoplasias mamarias



#### Interval cancer, screening, and risk markers in breast tumours

Mujer de 64 años, sin antecedentes familiares de cáncer de mama, a la que se realiza una mamografía de cribado con resultado normal según el informe radiológico (BIRADS 2) (fig. 1A). Al mes de esta prueba, la paciente se palpa un nódulo fijo y doloroso en la región retro areolar derecha, de aproximadamente 4 cm, con coloración eritematosa en la superficie cutánea adyacente, y un segundo nódulo en la región axilar derecha, por detrás del músculo pectoral mayor, también fijo y doloroso, de unos 2 cm de diámetro.

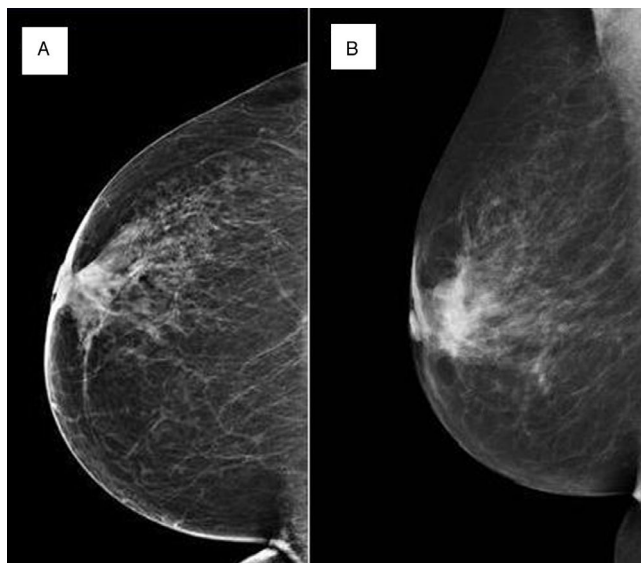
Consulta por este motivo, y se instaura tratamiento antibiótico ante posible mastitis. Se reduce el eritema, pero se mantiene la palpación de ambos nódulos y aparece retracción del pezón derecho. Se le realiza una ecografía mamaria que se completa con una mamografía, demostrando la

presencia de una masa sólida de contorno irregular y ecoestructura heterogénea con vascularización, de 2,5 cm, micro calcificaciones en cuadrante interno de mama derecha, y un ganglio axilar derecho incrementado de tamaño (fig. 1B). En la mama izquierda se observan también grupos de micro calcificaciones (fig. 2).

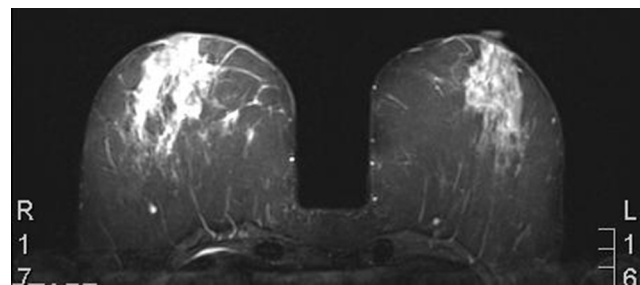
La biopsia con aguja gruesa (BAG) de la mama derecha muestra carcinoma infiltrante pobremente diferenciado, con afectación metastásica del ganglio axilar. La histología de mama izquierda muestra asimismo carcinoma intraductal de alto grado con comedonecrosis, sin amplificación de HER2/neu. Al revisar la mamografía de cribado realizada a la paciente, un radiólogo diferente al que interpretó la mamografía inicial no descarta indicios no concluyentes de malignidad.

En el estudio de extensión se identifica una lesión ocupante de espacio en pala iliaca izquierda de 2,9 cm de diámetro, que corresponde a una metástasis ósea. El tumor mamario derecho ha crecido hasta 6 cm en mes y medio, al igual que las adenopatías. Se inicia tratamiento quimioterápico neoadyuvante, planteando mastectomía bilateral posterior si la evolución lo permite.

La prevalencia de los tumores sincrónicos bilaterales de mama se sitúa en torno al 0,2% del total de neoplasias mamarias<sup>1</sup>. Se considera que la mayoría de los tumores sincrónicos bilaterales de mama se originan como tumores diferentes, no uno como metástasis del otro<sup>2</sup>, lo que concuerda con las distintas características anatómopatológicas de las neoformaciones presentadas por la paciente.



**Figura 1** Imagen de la mamografía de cribado (A) y de la mamografía diagnóstica (B) realizadas a la paciente.



**Figura 2** Resonancia magnética nuclear realizada como parte del protocolo de estudio de extensión de la enfermedad tumoral.

Las enfermas con este tipo de tumores tienen peor pronóstico, con un riesgo de fallecimiento 37% superior al del resto de pacientes con cáncer de mama<sup>3</sup>. El pronóstico es peor entre las mujeres que presentan esclerosis en los ganglios afectados y componente lobular como parte del carcinoma<sup>2</sup>.

Llama la atención que la paciente del caso fue sometida a una mamografía de cribado, que fue interpretada como normal solo un mes antes de identificar la masa palpable.

En el momento actual, la mayor parte de los organismos responsables de las actividades de cribado, a nivel nacional e internacional, recomiendan realizar mamografías bienales en mujeres entre los 50 y 70 años (evidencia moderada, recomendación débil). Sin embargo, la reducción de la mortalidad por cáncer de mama secundaria a las nuevas terapias incluso en estadios avanzados de la enfermedad hace que el número atribuible de fallecimientos evitados por el cribado sea cada vez menor<sup>4</sup>.

Una revisión de 2013 encabezada por Gøtzsche encontró que solo se evitaban 10 muertes de cada 2.000 tumores de mama encontrados en los programas de cribado, mientras que 200 mujeres sanas son sometidas a pruebas invasivas e incluso tratamientos de forma innecesaria, al resultar como falsos positivos en el *screening*<sup>5</sup>. Es decir, es posible que el *screening* de cáncer de mama produzca un sobrediagnóstico de la entidad<sup>6</sup>, con las complicaciones secundarias a las pruebas diagnósticas y a las terapias empleadas en mujeres que realmente no tienen cáncer.

Por el contrario, otros grupos han presentado trabajos más recientes que afirman que, si se ajusta el cribado al rango de edad entre los 50-69 años, el beneficio en el descenso de la mortalidad supera al riesgo de los efectos por sobrediagnóstico y al de aparición de cáncer secundario a la radiación (1-10 de cada 100.000 mujeres). Este beneficio se incrementa cuando el cribado incluye la exploración física mamaria por parte de un profesional, simultáneamente a la mamografía<sup>7</sup>.

Además, en nuestro medio, la mayoría de los diagnósticos de cáncer de mama tienen lugar tras la palpación de una tumoración por parte de la mujer y no por técnicas de cribado<sup>6</sup>.

De cualquier forma, la literatura sobre el sobrediagnóstico y el beneficio real del cribado es extensa y continúa en desarrollo. Algunos estudios sitúan la tasa de falsos negativos en torno al 10% de los casos. Esto significa que de cada 10 mujeres en las que el *screening* debería diagnosticar cáncer, una de ellas es clasificada como sana<sup>7</sup>.

Estudios recientes, como los de Choi et al., destacan que un elevado porcentaje de los tumores de intervalo, como el del caso que se presenta, son en realidad «tumores de intervalo perdidos», es decir, tumores que pasaron inadvertidos en la mamografía. En dicho estudio se observó que hasta un 32,5% de dichos tumores de intervalo presentaban cambios mínimos sugerentes de enfermedad neoplásica en la última mamografía de cribado<sup>8</sup>.

Ante una tasa de falsos negativos tan alta, cabe discutir si el cribado poblacional de cáncer de mama debería realizarse exclusivamente en mujeres con un riesgo incrementado de presentar la enfermedad, para evitar los efectos deletéreos del cribado en las mujeres que pudieran no beneficiarse del mismo. Se han identificado que determinados factores genéticos como las mutaciones en los genes BRCA1 y

2, la edad de la menarquia, el consumo de terapia hormonal sustitutiva, la historia personal de enfermedades benignas de la mama, el incremento de densidad mamaria y el consumo de alcohol incrementan el riesgo de cáncer de mama<sup>9</sup>. Sin embargo, la influencia real de estos factores sobre el desarrollo de la enfermedad y la comparación de resultados en términos de morbilidad entre programas dirigidos a mujeres de alto riesgo y programas de cribado poblacional ha de ser desarrollada.

Como conclusiones, el caso referido lleva a reflexionar sobre la necesidad de realizar mamografías bienales como método de cribado poblacional de cáncer de mama en las mujeres de entre 50-69 años de edad (algunos estudios indican que hasta los 75 años), porque si bien es cierto que la mortalidad asociada al cáncer de mama detectado en los programas de cribado parece ser menor que la de los tumores diagnosticados fuera de los mismos<sup>10</sup>, ello podría ser debido a que los tumores detectados mediante *screening* fueran menos agresivos y de más lento crecimiento. Se debe avanzar, además, en los métodos radiológicos para minimizar el riesgo de exposición incrementando su sensibilidad y especificidad y, por último, sería importante la identificación y reconocimiento de los factores de riesgo que permitieran estratificar a las mujeres, estableciendo protocolos de cribado con distinta intensidad según dicho riesgo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

No ha existido apoyo financiero alguno para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses en ninguno de los autores de este artículo.

## Bibliografía

1. Krishnappa R, Chikaraddi SB, Deshmane V. Primary synchronous bilateral breast cancer. *Indian J Cancer*. 2014;51:256–8.
2. Chen JJ, Wang Y, Xue JY, Chen Y, Chen YL, Xiao Q, et al. A clinicopathological study of early-stage synchronous bilateral breast cancer: A retrospective evaluation and prospective validation of potential risk factors. *PLoS One*. 2014;9:e95185.
3. Holm M, Tjønneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: A review and meta-analysis

- of observational studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:461–75.
4. Marzo Castillejo M, Bellas Beceiro B, Vela Vallespín C, Nuin Villanueva N, Bartolomé Moreno C, Villarubí Estrella M, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. *Aten Primaria.* 2014;46 Supl 4:S24–41.
  5. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001877.
  6. Brusint B, Vich P, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Díaz-García N, Redondo-Margüello E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (II/V). *Semergen.* 2014;40:381–391.
  7. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al., International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer screening-viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2015;373:2353–8.
  8. Choi WJ, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Chae EY. Analysis of prior mammography with negative result in women with interval breast cancer. *Breast Cancer.* 2015 [Epub ahead of print].
  9. Vich P, Brusint B, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Díaz-García N, Redondo-Margüello E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (I/V). *Semergen.* 2014;40:326–33.
  10. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, et al. European Code against Cancer, 4th edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S139–52.
- M.Á. Acosta-Benito<sup>a,\*</sup> y P. Vich-Pérez<sup>b</sup>
- <sup>a</sup> *Centro de Salud Parque Europa, Pinto, Madrid, España*  
<sup>b</sup> *Centro de Salud Alpes, Madrid, España*
- \* Autor para correspondencia.  
*Correo electrónico: maacostabenito@gmail.com*  
(M.Á. Acosta-Benito).