

MANEJO IMAGINOLÓGICO DE PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

CAREN GONZÁLEZ ROJAS, LUÍS PINA INSAUSTI, FRANKLIN MORENO, VÍCTOR ACOSTA MARÍN, CESAR SAÚL VILLAMIZAR

HOSPITAL INTERNACIONAL DE BARQUISIMETO, BARQUISIMETO, ESTADO LARA. SERVICIO RADIOLOGÍA CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA, ESPAÑA. CENTRO INTEGRAL DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA (CIMHO) CENTRO CLÍNICO DR. MARCIAL RÍOS MORILLO, MÉRIDA, ESTADO MÉRIDA, CECLINES, CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Alto riesgo en cáncer de mama viene definido por coexistencia de factores responsables de probabilidad mayor de recaída, la historia familiar representa 25 % y 5 %-10 % corresponden a mutaciones en una línea germinal específica, seguimiento en población de riesgo de inicio temprano, representa un desafío por baja sensibilidad mamográfica en pacientes jóvenes mamas densas; se plantea necesidad de complementarla con otros métodos imaginológicos para diagnosticar lesiones en estadios precoces que permitan tratamientos más conservadores, aplicación de terapia quimiopreventiva; mamografía sigue siendo el principal método de pesquisa en alto riesgo, sin embargo, este es insuficiente por sí solo, múltiples estudios han probado combinación de resonancia magnética y mamografía, mejora detección de lesiones ocultas en ella. Ultrasonido en *second look* y evaluación axilar está bien establecido, en pesquisa es controversial. Pesquisa en mujeres de alto riesgo debe iniciarse más temprano que en otras, anual, multimodal para diagnosticar lesiones más precoces.

PALABRASCLAVE: Cáncer, mama, alto riesgo, pesquisa, multimodal, protocolo.

SUMMARY

High risk breast cancer is defined for any responsible factors probability of recurrence, among factors family history represents 25 % 5 %-10 % correspond mutations in specific germline. Appropriate follow-up in risk population of early onset represents a challenge owing low sensitivity in young patients with mammographic dense breasts, which has raised the need enhance with other imaging methods in order to diagnose early-stage lesions allowing treatments more conservative and chemo-preventive therapy application. Mammography remains the primary method of screening in high-risk population; however, this method is not enough by itself, for this reason, multiple studies have been conducted demonstrating that combination of magnetic resonance and mammography improves detection of occult lesions in mammography. Ultrasound in second look and axillary evaluation is well established, its use remains controversial. Screening in women at high risk should be started earlier than in others, yearly and multimodal to diagnose injuries in earlier stages.

KEY WORDS: Breast, cancer, high-risk, screening, multimodal, protocol.

INTRODUCCIÓN

E

l cáncer de mama (CM), es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo⁽¹⁾. En Venezuela representa la primera causa de muerte oncológica (15,6 %) en la población femenina

Recibido: 12/11/2013 Revisado: 23/12/2013

Aceptado para publicación: 31/01/2014

Correspondencia: Dra. Caren González. Hospital Internacional de Barquisimeto. Barquisimeto, Estado Lara. Tel: 042473457171

E-mail: gonzalez.caren@gmail.com

para el año 2010 ⁽²⁾. Por cada 100 000 habitantes se presentan 40 casos de cáncer de mama, con un índice de mortalidad de 12 casos ⁽¹⁻³⁾.

Para una mujer residente en Europa Occidental, el riesgo de padecer cáncer de mama es de aproximadamente el 9 % a lo largo de la vida ⁽⁴⁾.

Es la segunda causa de muerte más común por cáncer en las mujeres estadounidenses. Para el 2013 se han estimado 234 580 nuevos casos de para ambos sexos (232 340 en sexo femenino y 2 240 en el sexo masculino). Aproximadamente 64 640 carcinomas *in situ* (CDIS) serán diagnosticados en mamas femeninas ⁽⁵⁾.

El riesgo es un concepto derivado de las teorías de las probabilidades por el cual un fenómeno tiene tres alternativas de manifestación: la imposibilidad, la probabilidad y la inevitabilidad. ⁽⁶⁾. El concepto de “alto riesgo” viene definido por la coexistencia de cualquier factor o factores reconocidos como responsables de una probabilidad mayor ⁽⁴⁾.

La estrategia de pesquisa en mujeres de alto riesgo es diferente a la utilizada en pacientes de la población general (mamografía anual desde los 35 años en Venezuela, mamografía anual a partir de los 40 años en EE.UU y mamografía bianual a partir de los 50 años en Europa) ^(7,8).

Actualmente se considera que la pesquisa anual con enfoque multimodal es la mejor opción de evaluación en este grupo de riesgo, porque pudiese permitir un diagnóstico precoz de cáncer en términos de tamaño tumoral e invasión ganglionar ⁽⁷⁾.

FACTORES DE RIESGO

La historia familiar representa el 25 % de todos los casos de CM; indica un incremento de incidencia del CM en una misma línea (materna o paterna) ⁽⁹⁾, cuanto más cercano sea el familiar y menor sea su edad al momento del diagnóstico, el riesgo de desarrollar dicho cáncer se incrementa ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, es un factor heterogéneo, debido a las implicaciones dependientes del número de familiares con CM, parentesco, edad del diagnóstico, y número de familiares no afectados ⁽¹¹⁾. Tienden a desarrollar la enfermedad significativamente más joven (edad premenopáusicas); cerca del 50 % ya han tenido CM al alcanzar los 50 años ⁽¹²⁾.

En el CM familiar, las mutaciones de una específica línea germinal (BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 y PTEN), representan del 5 % al 10 % del total de casos de CM y ovario ^(4,9,11,12). La edad promedio para el primer diagnóstico es más baja que la observada en pacientes con CM esporádico, suelen ser tumores de alto grado de malignidad, receptores hormonales negativos y pronóstico de supervivencia menor, incluso presentan un alto riesgo de desarrollar un segundo CM primario en aproximadamente un 60 % ^(4,12).

La incidencia del CM entre portadoras BRCA1 incluso en sus 20 años, excede aquel de las mujeres sin historia familiar en sus 40 años (Cuadro 1) ⁽¹⁰⁾.

Se han detectado mutaciones en los genes BRCA que establecen un riesgo para desarrollar cáncer de ovario entre un 15 % a 40 %, por tanto el antecedente familiar de cáncer de ovario en una paciente con CM tiene importancia ⁽¹¹⁾.

MUTACIÓN BRCA1 ^(4,11,13-15)

- 45 % en familias con múltiples casos de CM.
- 90 % en familias con múltiples casos de CM y/u ovario.
- Riesgo de desarrollar CM
- 85 % a los 75 años.
- 19 % a los 40 años.
- 4 % a los 30 años.

MUTACIÓN BRCA2 ^(4,11,13-15)

- Riesgo similar a la mutación BRCA 1.
- 35 % en familias con CM familiar.
- Puede estar mutado en varones con CM, próstata o páncreas.

Apesteguía L., distingue tres niveles de riesgo

basados exclusivamente en la carga genética personal ⁽⁴⁾.

Nivel 1: portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 o BRCA 2, con un riesgo estimado de entre el 50 % y el 85 % a lo largo de su vida.

Nivel 2: riesgo estimado de 30 %-50 %, integrado por dos subgrupos de mujeres:

A. Familiares de primer grado de portadoras de mutación BRCA 1 o BRCA 2, con situación genética personal desconocida. Se realiza el test genético a estas mujeres, en función de un resultado positivo o negativo, pasarían al nivel 1 (test positivo), o al nivel de la población general (test negativo).

B. Mujeres con tres o más familiares de primer o segundo grado afectados por CM antes de los 60 años, cáncer de ovario (sin límite de edad) o CM en varón (sin límite de edad).

Nivel 3: mujeres con dos familiares de primero o segundo grado afectados por CM antes de los 60 años, cáncer de ovario (sin límite de edad) o CM en varón (sin límite de edad). En este grupo el riesgo a lo largo de la vida se estima entre el 15 %-30 %.

Otras mutaciones genéticas pueden aumentar el riesgo de CM: el Síndrome Li-Fraumeni (mutación TP53) con 50 % a 89 % a los 50 años, síndrome de Cowden (mutación PTEN) 30 % a 40 %, síndrome Muir Terre con 12 % y síndrome de Peutz-Jeghers (mutación STK11) lo incrementa en una medida no calculada ^(6,10,16).

En pacientes irradiadas durante el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, el aumento del riesgo para el CM parece comenzar unos cinco años después de la radiación. Dershaw y col., han estudiado 27 mujeres que desarrollaron 29 neoplasias mamarias después de haber sido tratadas por enfermedad de Hodgkin. Los CM fueron diagnosticados en estas mujeres entre 8 y 34 años después de la radiación. En un estudio similar, Aisenberg y col., siguieron a 111 mujeres irradiadas por la enfermedad de Hodgkin. Concluyeron que la pesquisa debería

comenzar unos 8 años después del tratamiento, incluso si la paciente se encuentra al principio de la treintena ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

El *Children's Oncology Group*, evaluó los riesgos de patologías malignas secundarias a tratamiento; sus recomendaciones incluyeron mamografía y resonancia magnética (RM) anual iniciando 8 años después de tratamiento con radioterapia igual o mayor a 20 Gy en tórax o mediastino, o a partir de los 25 años de edad ⁽¹⁹⁾.

Las pacientes con riesgo intermedio incluyen: las que presentan cambios histológicos como el CLIS y la HLA, con un aumento del riesgo anual de desarrollar CM en un 0,5 % a 1 % por año (20 % al 30 % de los pacientes con CLIS desarrollará una lesión maligna invasiva en el transcurso de 15 a 20 años). La HDA aumenta el riesgo de 4 o 5 veces en relación con la población general, y asociada a historia familiar puede llegar a aumentarlo hasta 8-10 veces ⁽²⁰⁾.

Pacientes con historia personal de CM, tienen un riesgo de 0,5 % a 1 % anual de desarrollar carcinoma contralateral ⁽¹⁴⁾ y si adicionalmente presentan predisposición genética, el riesgo de desarrollar este cáncer contralateral o cáncer de ovario dentro de los 5 años después de un tumor previo se estima entre 30 % y 60 % ⁽²⁰⁾.

La densidad mamaria no está incluida en modelos usados para predecir el riesgo de CM, sin embargo, para Boyd y col., mujeres con extensa densidad mamaria tienen doble desventaja: aumento de la susceptibilidad para desarrollar CM (por factores biológicos) y mayor riesgo de que la lesión maligna no sea detectada en la mamografía por el efecto de enmascaramiento de los signos radiológicos ⁽²¹⁾.

Cerca del 2 % de las mujeres judías Askenazi se estiman sean portados de mutación BRCA ⁽²²⁾.

MODELOS DE ESTIMACIÓN DE RIESGO

Existen modelos que pueden estimar el riesgo basados en una compleja historia familiar para CM o la probabilidad de que una mutación

genética esté presente; incluyen: el modelo de Claus ⁽²³⁾, el modelo de Tyrer-Cuzick ⁽²⁴⁾, BRCAPRO ⁽²⁵⁾ y BOADICEA ⁽²⁶⁾.

El modelo de Gail ⁽²⁷⁾ no es aceptable para estimar el riesgo basado en la historia familiar, porque este incluye solo familiares maternos afectados en primer grado, sin embargo, no considera la edad de diagnóstico de dichos familiares; por lo cual este modelo no es recomendado para predecir el riesgo de mutación ni para guiar el uso de pesquisa con RM ^(10,28).

Las mujeres que pueden beneficiarse de un concilio genético y posible prueba para mutación BRCA1 o BRCA2, son: ^(9,10)

Tres o más casos en la familia de cáncer de ovario y/o CM, al menos uno <50 años.

1. Familiares de primer grado no estudiados en la actualidad de un conocido portador de mutación BRCA.
2. Mujeres con historia familiar de CM y ovario en la misma línea (materna o paterna), especialmente si suceden en la misma mujer.
3. CM en un miembro masculino de la familia.
4. Diagnóstico muy temprano de CM (antes de los 35 o 40 años), en la paciente o en un miembro de la familia.
5. Cáncer de ovario epitelial a cualquiera edad.
6. Judío Askenazi con CM de <60 años.
7. Inicio joven de CM bilateral.

PESQUISA MULTIMODALIDAD EN ALTO RIESGO

MAMOGRAFÍA

La Sociedad Americana del Cáncer en el 2003, afirmó que las mujeres con alto riesgo de CM podían beneficiarse de estrategias de detección adicionales a las ofrecidas a las mujeres de riesgo promedio: inicio de pesquisa temprana, incremento en la frecuencia de la detección, adición de otras modalidades diagnósticas como el ultrasonido (US), RM y examen clínico ⁽²⁹⁾. La mamografía continúa siendo el único método

que ha probado reducir la mortalidad por CM. Sin embargo, hay un incremento conocido de cierta subpoblación femenina en las cuales este método ha disminuido su sensibilidad (30 %-48 %), particularmente aquellas con patrón parenquimatoso denso ^(4,21,30-32).

La mayoría de las guías recomiendan iniciar pesquisa mamográfica en población de riesgo a los 30 años o, como argumentan algunos autores, 10 años antes de la edad del diagnóstico de CM del pariente más joven en el histórico familiar. El gran problema que enfrenta este grupo de pacientes muy jóvenes es que cerca de 30 % de las veces, las mamas pertenecen al patrón 3 o 4 de densidad del ACR; con mayores tasas de cánceres de intervalo y peor pronóstico por ser clínicamente palpables ⁽³⁰⁻³²⁾. Además, hay un riesgo teórico de carcinogénesis inducida por radiación en estas mujeres genéticamente susceptibles ^(10,33).

En dos estudios realizados donde se evaluaron 361 pacientes portadoras de mutación BRCA, la pesquisa mamográfica solo reveló 11 de 21 cánceres y cerca del 48 % se presentaron como cánceres de intervalo entre pesquisas anuales ⁽¹⁰⁾, sugiriendo que la mamografía sola es inadecuada para pesquisa de portadoras BRCA ^(10,34).

ULTRASONIDO

El uso del US en mujeres con mamas densas, mamografías y examen clínico negativos demuestra un incremento en la tasa de detección del CM del 2,8 a 4,6 por cada 1 000 mujeres ^(32,35,36).

En un estudio multiinstitucional de pesquisa con US mamario patrocinado por *American College of Radiology Imaging Network* (ACRIN), incluyeron a mujeres con mamas densas y factores de alto riesgo reportando un incremento de tasa de detección de CM de 4,2 por 1 000 mujeres ⁽³²⁾.

En todos los estudios, los cánceres de mama detectados por US han sido reportados como pequeños carcinomas invasivos, con alta

proporción de ganglios negativos, con un tamaño promedio de 9-11mm^(10,32-35).

Apesteguía L, sugiere que el US será muy frecuentemente utilizado como complemento a la mamografía y RM, para revisar mamas y axilas, especialmente en mamas de densidad elevada⁽⁴⁾.

Sin embargo, EUSOMA y NCCN no consideran necesario el uso del US en mujeres de alto riesgo si la pesquisa anual es realizada con RM, por no haber evidencia de beneficio adicional pero cuando exista un hallazgo de lesión sospechosa por RM el “*second look*” ultrasonográfico permitirá localizar la anormalidad y realizar biopsia con aguja de corte^(33,37).

RESONANCIA MAGNÉTICA

Se ha demostrado que la RM proporciona mayor sensibilidad que la mamografía en la detección de cáncer invasivo de mama en mujeres con riesgo genético o familiar elevado^(4,7, 38-42).

Es importante enfatizar que la RM no reemplaza a la mamografía. Existen casos, particularmente de CDIS, que son detectables por mamografía pero no por RM⁽³⁵⁾.

El consorcio internacional de RM de las mamas (IBMRC), realizó un estudio multicéntrico en 13 centros localizados en EE.UU y Canadá, concluyendo que la RM debería prescribirse en el seguimiento de mujeres con alto riesgo, no como sustituto de la mamografía sino como examen complementario para aumentar la eficacia de la vigilancia por imagen para este grupo de mujeres⁽⁴³⁾.

La RM no está recomendada para pesquisa en pacientes con estimación de riesgo <15 %, definida por modelos ampliamente dependientes de la historia familiar^(27,31, 33, 37, 38,44,45).

La Sociedad Europea de la Imagen de la Mama (EUSOBI), Sociedad Americana del Cáncer (ACS) y NCCN, afirman que no hay suficiente evidencia para recomendar o no la RM en: CLIS, HLA, HDA, historia personal de

CM incluyendo CDIS, mamas extremadamente densas o heterogéneas en la mamografía^(10,31,33,37).

MULTIMODALIDAD

A través de cuatro series en las cuales se realizó pesquisa mamográfica, US y RM a mujeres de alto riesgo, se evidenció que la sensibilidad de la combinación mamografía y US fue de 52 %, comparada con 92,7 % de la combinación mamografía más RM^(7,10, 28, 39,42).

En el año 2000 Kuhl y col., compararon la imagen por RM con métodos de imágenes convencionales (mamografía y US), en la pesquisa de CM en 192 pacientes de alto riesgo, cuyos resultados preliminares demostraron que entre las tres modalidades de imágenes, solo la RM permitió el correcto diagnóstico, clasificación y estadiaje local de todos los casos de CM⁽²⁸⁾.

En 2004 Hille, Vetter y Hackeloer re-evaluaron el papel del US en el diagnóstico de lesiones mamarias malignas y concluyeron que tenía alta sensibilidad en mujeres asintomáticas con mamas densas y de alto riesgo; en consecuencia, era aconsejable emplearla en el seguimiento de CM para este grupo adjunto a la mamografía y a la RM⁽⁴⁴⁾.

En dos estudios multicéntricos (2004-2005), 14 de 86 CM (16 %), de los cuales 6 fueron invasivos, fueron detectados en mamografía pero no en RM. Se desconoce cuántos de los casos diagnosticados por mamografía pudieron ser detectados por US. Sin embargo, concluyeron que la RM era más sensible que la mamografía en el diagnóstico de tumores en pacientes de alto riesgo^(38,45).

En el 2004 Warner y col., compararon la sensibilidad y especificidad de la mamografía, US, RM y examen físico, como métodos de pesquisa para el CM en pacientes con mutación del gen BRCA evidenciando que la RM fue más sensible para la detección de dicha patología que el resto de los métodos solos⁽³⁹⁾.

En el año 2005 Kuhl y col., compararon la eficacia de la mamografía, US y RM en la vigilancia en 529 pacientes con alto riesgo familiar de CM (riesgo de por vida del 20 % o más). Encontraron baja sensibilidad para mamografía (33 %), US (40 %), ambos (49 %) y la RM 91 % lo cual los llevó a concluir que la mamografía y el US parecen insuficientes para el diagnóstico temprano en estas pacientes y que al incluir la RM el diagnóstico del cáncer de mama se lograría con mayor sensibilidad y en etapa más temprana ⁽³⁰⁾.

Sardanelli y col., en el 2007 realizaron un meta-análisis comparando el examen físico, mamografía, US y RM como métodos de pesquisa en 278 pacientes de alto riesgo genético para CM. Concluyeron que la RM tiene una alta sensibilidad (94 %) para detección de este cáncer en seguimiento anual multimodal (lo cual también incluye examen clínico de las mamas, US y mamografía), en pacientes de alto riesgo. Además, el enfoque multimodal permite un diagnóstico precoz de cáncer en términos de tamaño tumoral e invasión ganglionar ⁽⁷⁾.

Por otra parte, la adición de la RM en el régimen de pesquisa puede permitir detectar cánceres de otro modo insospechados no solo en pacientes con mutaciones en el gen BRCA, sino también en mujeres con fuerte historia familiar conocida de CM u ovario; en ambos grupos la mujer con historia personal de CM debe ser incluida ⁽⁷⁾.

En el 2007 la ACS en su guía para la pesquisa del CM, especifica que la RM tiene mayor sensibilidad y capacidad de diagnosticar tumores más pequeños, en comparación con la mamografía, y que los tipos de cáncer que se detectan con la RM contribuyen a la reducción de la mortalidad ^(31,46).

Berg W y col., publican en el año 2009 una revisión acerca de la pesquisa en mujeres de alto riesgo concluyendo que en dicha población, particularmente si también presentan mamas densas, es recomendable realizar RM anual

como complemento a la mamografía. En mujeres de riesgo intermedio con mamas densas, especialmente aquellas con otros factores de riesgo, y en mujeres de alto riesgo con mamas densas y contraindicación para RM, la pesquisa con US complementario es una opción cuando se dispone de personal capacitado ⁽⁴⁾.

En 2010 la Sociedad de la Imagen Mamaria (SBI) y el Colegio Americano de Radiología (ACR), publican una guía de recomendaciones en el uso de mamografía, RM, US y otras tecnologías para la detección del CM clínicamente oculto; exponiendo las indicaciones del uso de RM y US como complementos a la mamografía en el grupo de mujeres de alto riesgo ⁽³⁵⁾.

PROTOCOLOS DE PESQUISA

Protocolo mamográfico para mujeres de alto riesgo (SBI-ACR) ⁽³⁵⁾

- Mujeres con mutación BRCA probado o aquellas no probadas pero que poseen familiares de primer grado (madre, hermanas o hijas) con mutación BRCA demostrada. Mamografía anual a partir de los 30 años (pero no antes de los 25).
- Mujeres con riesgo de vida mayor o igual al 20 % para CM basado en la historia familiar. Mamografía anual a partir de los 30 años (pero no antes de los 25), o 10 años antes de la edad del diagnóstico de la familiar afectada más joven, lo que ocurra primero.
- Mujeres con madres o hermanas con CM premenopáusico. Mamografía anual a partir de los 30 años (pero no antes de los 25), o 10 años antes de la edad del diagnóstico de la familiar afectada más joven, lo que ocurra primero.
- Mujeres con historia de radiación torácica (usualmente por enfermedad de Hodgkin) recibida entre la edad de los 10 y 30 años. Inicio de mamografía anual 8 años después

de finalizada la radioterapia, pero no antes de los 25 años de edad.

- Mujeres con biopsias con reportes de neoplasia lobular (CLIS e HLA), HDA, CDIS, carcinoma de mama invasivo o cáncer de ovario. Mamografía anual desde el momento del diagnóstico, sin tener en cuenta la edad.

Dentro del protocolo, recomiendan detener el *screening* mamográfico ⁽³⁵⁾

- Cuando la expectativa de vida es menor a 5-7 años basado en la edad o condiciones de co-morbilidad.
- Cuando no se pueda actuar antes resultados anormales en la pesquisa en razón a la edad o condiciones de co-morbilidad.

Protocolo pesquisa anual con RM adicional a mamografía bilateral ^(31-33,37)

- Mutación BRCA.
- Riesgo de vida igual o mayor al 20 %, definido por modelos que sean ampliamente dependientes de la historia familiar. Comenzando a los 30 años de edad ⁽⁴⁷⁾.
- Historia familiar que sugiera predisposición genética.
- Radiación torácica.
- Pedigríes con predisposición genética sugestiva o conocida ⁽⁴⁷⁾

Mujeres: a partir de los 25 años o individualizar basado en la edad de la familiar más joven.

Hombres: mamografía base a los 40 años; mamografía anual si el estudio base demuestra ginecomastia.

- Síndrome Li-Fraumeni y familiares de primer grado.
- Síndromes Cowden y Bannayan - Riley-Ruvalcaba y familiares de primer grado.

Por otro lado EUSOMA considera que pacientes de cualquier edad sometidas a

mastectomía reductora de riesgo, deben tener RM de mama dentro de los 3 meses previos a la cirugía para descartar CM oculto ⁽³³⁾.

Protocolo US en pesquisa de alto riesgo ^(10,33-35)

- Mujeres de muy alto riesgo quienes presentan intolerancia o contraindicación a la RM o material de contraste administrado (Gadolinio).
- Todas las mujeres con mamas densas.
- *Second look* para lesiones de sospecha en RM.

DISCUSIÓN

El riesgo de padecer CM no es igual en toda la población, las mujeres con riesgo promedio son aquellas que presentan un riesgo de por vida <15 %, las de riesgo intermedio entre 15 %-20 % y las mujeres de alto riesgo presentan una probabilidad igual o > de 20 % ^(6,37).

El adecuado manejo de mujeres portadoras de un mayor riesgo de por vida para el CM, sigue siendo un tema de debate ⁽³⁰⁾. La elevada prevalencia e inicio temprano de dicha patología en esta población de riesgo amerita un intenso protocolo de imagen para seguimiento ⁽⁴⁷⁾.

El objetivo de los programas de pesquisa a largo plazo es el de diagnosticar CM en estadios precoces; además la detección de lesiones pre-invasivas y pre-malignas podrían tener mayores implicaciones en la valoración del riesgo individual, en el manejo de la (el) paciente y en la posibilidad de administrar quimioprevención ⁽⁴⁷⁾.

La mamografía sigue siendo el principal método de imágenes para pesquisa del cáncer de mama para la población en general y para mujeres de riesgo intermedio y alto. No obstante, este seguimiento deberá comenzar en edades más precoces lo cual conlleva a disminución de la sensibilidad del método por la presencia de mamas densas ^(10,47).

Hemos revisado diversos estudios y recomendaciones las cuales sugieren que la RM es superior a la mamografía sola, a la mamografía combinada con el US o mamografía más US y examen físico de las mamas, para la vigilancia de mujeres de alto riesgo para CM. Sin embargo, debe realizarse siempre como complemento a la mamografía.

La RM de mama mejora la detección de lesiones invasivas ocultas en mamografía (mayor sensibilidad), con tumores de dimensiones máximas de 1 cm o menos y ganglios negativos en varios de los estudios, no está aún claro si esto se traducirá en una disminución de la mortalidad. Aún preocupa su baja especificidad ⁽⁴⁷⁾.

El US ha demostrado incrementar la tasa de detección de CM en pesquisa de pacientes de alto riesgo con mamas densas; presenta ventajas sobre la RM: es bien tolerado por las pacientes, ampliamente accesible, no amerita preparación previa ni uso de contraste endovenoso, y es más económico ⁽¹⁰⁾. Los CM detectados son generalmente pequeños carcinomas invasivos con alta proporción de ganglios negativos, es un buen método para evaluación axilar y útil en el caso de *second look* tras lesión de sospecha en RM. Sin embargo, la sensibilidad de la combinación mamografía-US, sigue siendo

inferior a la combinación mamografía-RM ^(10, 32, 33, 35, 36, 47).

Los diversos protocolos recomendados para pesquisa de CM en mujeres que presentan factores de alto riesgo, recomiendan que:

- La pesquisa comience en edades más precoces que los de la población de riesgo promedio, independientemente de la densidad mamaria.
- La periodicidad será anual.
- La mamografía debe ser el método inicial.
- RM debe ser usada como complemento a la mamografía.
- El US será usado en *second look*, evaluación axilar y en mamas densas a las cuales no se les realizó RM.

En conclusión, la pesquisa de CM en mujeres de alto riesgo debe ser multimodal siendo la combinación de mamografía más RM la que arroja mayor sensibilidad con detección de lesiones maligna, pre-malignas y pre-invasivas en estadios más precoces permitiendo tratamientos más conservadores y terapéutica de quimioprevención. Sin embargo, el US debe ser considerado como método complementario importante en la evaluación de la región axilar siendo la metástasis ganglionar un indicador pronóstico del CM.

Cuadro 1. Probabilidad de ser diagnosticada con cáncer de mama dentro de los próximos 10 años en función de la edad (10)

Edad de la mujer en situación de riesgo (años)	Probabilidad (%) diagnóstica de CM dentro de los próximos 10 años.				
	Familiares primer grado con CM			Portador BRCA1	Portador BRCA2
	Ninguno	Un familiar	Dos familiares		
20	0,04	0,1	0,2	1,8	1,0
30	0,4	1,0	2,0	10	6,6
40	1,4	2,5	5,2	20	15
50	1,9	3,2	5,3	22	18
60	2,3	2,5	5,6	19	17
70	2,5	4,2	5,7	NE	NE

NS: no estadiado

REFERENCIAS

- González C, Romero L, Moreno F, Rodríguez A, Petrilli A, Cellamare O. Incidencia y hallazgos imaginológicos del cáncer de mama en mujeres menores de 50 años en la unidad de Mastología clínica de mama, San Cristóbal, Estado Táchira: En el período comprendido entre enero de 2008 y abril de 2009. *Rev Argent Mastol.* 2010;29:102:43-52.
- Anuario de mortalidad 2010 Ministerio del Poder Popular para la Salud, Caracas septiembre 2012. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
- Organización Panamericana de la Salud. Regional core health data initiative. Disponible en: URL: <http://www.paho.org/hq/index.php>.
- Apesteguía L. Manejo de pacientes de alto riesgo de cáncer de mama. *Radiología* 2010;52:18-21.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
- Gil E, Gercovich F, Novelli J. Estrategias de reducción de riesgo en cáncer de mama. Quimioprevención. En: Hernández G, Bernardello E, Aristodemo J, Barros A, editores. *Cáncer de mama.* Venezuela: McGraw Hill; 2007.p.63-75.
- Sardanelli F, Podo F. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT Study): Interim Results. *Radiology.* 2007;242:698-715.
- Sociedad Venezolana de Mastología. Reunión de Consenso de Radiólogos Mastólogos: Imágenes Patología Mamaria. Caracas: SVM; 2007.
- Balmaña J, Diez O, Rubio I, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;(5)21:20-22.
- Berg W. Tailored supplemental screening for breast cancer: What now and what next? *AJR.* 2009;192:390-399.
- Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(1):16-31.
- Kuhla C, Kuhn W, Schilda H. Management of women at high risk for breast cancer: New imaging beyond mammography. *Breast.* 2005;14:480-486.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1, 2011 Breast Risk Reduction. Disponible en: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf.
- Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O, Swiss Institute for Applied Cancer Research Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol.* 2003;14(1):9-19.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1, 2003. Breast Risk Reduction. Disponible en: URL: http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html.
- Aisenberg A, Finklestein D, Doppke K, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer.* 1997;79(6):1203-1210.
- Janjan NA, Wilson JF, Gillin M, Anderson T, Greenberg M, Schewe K, et al. Mammary carcinoma developing after radiotherapy and chemotherapy for Hodgkin's disease. *Cancer.* 1988;61(2):252-254.
- Dershaw D, Yahalom J, Petrek J. Breast carcinoma in women previously treated for Hodgkin's disease: Mammographic evaluation. *Radiology.* 1992;184(2):421-423.
- Landier W, Bhatia S, Eshelman D, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol.* 2004;15(22):4979-4990.
- Stavros T. Lesiones atípicas, de alto riesgo, pre-malignas y localmente agresivas. En: Stavros T, editor. *Ecografía de Mama.* Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p.689-709.
- Boyd N, Guo H, Martin L, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(3):227-236.
- Kerlikowske K. The mammogram that cried Wolfe. *N Engl J Med.* 2007;356(3):297-300.
- Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997;336(20):1401-1408.
- Claus E, Risch N, Thompson W. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73(3):643-651.

25. Tyrer J, Duffy S, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporation familial and personal risk factor. *Stat Med*. 2004;23(7):1111-1130.
26. Berry D, Iversen E, Gudbjartsson D, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol*. 2002;20(11):2701-2712.
27. Antoniou A, Pharoah P, Smith P, Easton D. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(8):1580-1590.
28. Gail M, Brinton L, Byar D, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-1886.
29. Kuhl C, Schmützler R, Leutner C, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: Preliminary results. *Radiology*. 2000;215(1):267-279.
30. Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burker W. "American Cancer Society guidelines for breast cancer screening (2003). Women's Faculty Committee Publications and Presentations. Paper 162. Disponible en: URL: http://escholarship.umassmed.edu/wfc_pp/162.
31. Kuhl C, Schrading S, Leutner C, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8469-8476.
32. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:75-89. [Erratum in *CA Cancer J Clin*. 2007;57(3):185].
33. Berg W, Blume J, Cormack J, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Elevated risk of breast cancer mammography vs., mammography alone in women at combined screening with ultrasound and supplementary material. *JAMA*. 2008;299(18):2151-2163.
34. 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(8):1296-1316.
35. Bigenwald R, Warner E, Gunasekara A, Hill KA, Causer PA, Messner SJ, et al. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(3):706-711.
36. Lee C, Dershaw D, 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(1):18-27.
37. Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, Ghirardi M, Bellarosa S, Angelini O, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breast: Evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer*. 2008;44(4):539-544.
38. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1, 2013 Breast Cancer Screening and Diagnosis. Disponible en: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
39. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004;351(5):427-437.
40. Warner E, Plewes D, Hill K, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004;292(11):1317-1325.
41. Stoutjesdijk M, Boetes C, Jager G, Beex L, Bult P, Hendriks JH, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(14):1095-1002.
42. Tilanus-Linthorst MM, Bartels C, Obdeijn, Oudkerk M. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer*. 2000;36(4):514-519.
43. Warner E, Plewes D, Shumak R, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3524-3531.
44. Dunfield L, Severn M. Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2007:20. Disponible en: URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/>

I3010_MRI-Breast-Cancer_tr_e.pdf

45. Hille H, Vetter M, Hackeloer B. Re-evaluating the role of breast US in current diagnostic of malignant breast lesions. *Ultraschall Med.* 2004;25(6):411-417.
46. Leach M, Boggis C, Dixon A, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: A prospective multicenter cohort study (MARIBS). *Lancet.* 2005;365:1769-1778.
47. Smith R, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: A review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *Ca Cancer J Clin.* 2013;63(2):87-105.
48. Riedl C, Ponhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, pre-invasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):6144-6152.