

Los programas de cribado mamográfico: el punto de vista del radiólogo

M. Torres Tabanera

Directora de Procesos de Diagnóstico por Imagen del Servicio Riojano de Salud. Logroño. La Rioja.
Delegada de Programas de Cribado de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM).

Los resultados del metaanálisis de ocho ensayos clínicos, en los que han participado medio millón de mujeres en Europa, Estados Unidos y Canadá, han demostrado que el cribado mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 20% tras un seguimiento entre 13 y 20 años^{1,2}. Este hecho ha sido refrendado por análisis epidemiológicos independientes ante las duras críticas recibidas en los últimos años, no en pocas ocasiones teñidas por un tinte de sensacionalismo^{3,4}.

Aunque desde el punto de vista epidemiológico una reducción de mortalidad de un 20% puede ser considerada como un beneficio significativo, si hablamos de la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina, no cabe duda que pueden añadirse ciertas matizaciones.

Si trasladamos el resultado en la población general a nivel individual, el beneficio es más tangible, ya que se traduce en que una mujer diagnosticada de cáncer de mama en cribado tiene una probabilidad de morir por esta enfermedad un 50% inferior a si el tumor hubiera sido diagnosticado en fase sintomática⁵. Este hecho es confirmación de una de las pocas evidencias de las que disponemos en la actualidad sobre el cáncer de mama y es que el pronóstico está en relación directa con el tamaño tumoral, el grado histológico y la afectación ganglionar. La mayor reducción de mortalidad se obtiene de la detección y tratamiento de carcinomas *in situ* e infiltrantes menores de 10 mm (más específicamente en tumores estadio I), cuya proporción se ha doblado literalmente con la introducción del cribado mamográfico⁶. La consecuencia a corto plazo de la reducción de tamaño y el aumento de los tumores con ganglios negativos es el incremento de tratamientos de menor morbilidad (cirugías conservadoras y reducción de indicación de tratamientos quimioterápicos agresivos) y la disminución de la probabilidad de recurrencia. En un es-

tudio de Barth et al⁷, la probabilidad de requerir tratamiento quimioterápico y mastectomía en pacientes con carcinomas diagnosticados en cribado es 2,9 y 2,5 veces inferior, respectivamente, a si el tumor se diagnostica en fase sintomática.

Otra matización que merece consideración es la metodología aplicada en la medida de reducción de mortalidad. La reducción del 20% citada en el metaanálisis está calculada sobre la población "invitada" a participar en los ensayos. Si el análisis se ajusta a la población realmente "participante" (media del 75% de la población invitada en los ensayos), el porcentaje se incrementa al 30%-40%. Una segunda vertiente del análisis de mortalidad que se ha planteado desde un punto de vista crítico es el impacto del cribado no sólo en la reducción de mortalidad por causa específica (cáncer de mama), sino por todas las causas en las que estarían incluidas posibles complicaciones derivadas de la intervención sobre mujeres sometidas a cribado, relacionadas con el tratamiento de cánceres que no hubiesen progresado. Esta reducción alcanzaría un 13%, resultado lógico ya que es esperable que la reducción de la primera causa de muerte en mujeres entre 40 y 70 años repercuta en la mortalidad total. Sin embargo, más importante que la reducción global de mortalidad es la ganancia en años de vida, por ser una causa de muerte prematura en la mujer².

Si bien la reducción de mortalidad es el argumento epidemiológico de mayor peso, no se puede negar que está siendo el mayor caballo de batalla en el debate sobre el beneficio en distintos grupos de edad. Los datos aportados por los ensayos confirman el beneficio en el grupo de 50-69 años. Pocos ensayos han abordado de forma específica el análisis de grupos de edad inferiores (40-49 años) y superiores (mayores de 70). El grupo de mujeres entre 40-49 años presenta características propias. La incidencia de cáncer es menor que en edades superiores, los tumores son de crecimiento más rápido y la densidad de la mama es mayor, lo que reduce tanto la sensibilidad como la especificidad de la mamografía. Aunque estos tres puntos

Correspondencia: M. Torres Tabanera.
Correo electrónico: mtorres@riojasalud.es

pueden considerarse como tópicos en el debate, tres hechos son ciertos: a) no hay una transición brusca entre los 49 y los 50 años; b) ya hay resultados de ensayos que demuestran un beneficio de una magnitud similar a grupos de edad superior e incluso mayor con un tiempo de seguimiento más prolongado⁸, y c) no cabe duda de que la mayor ganancia en años de vida se produce en este grupo si la actuación es efectiva. En cuanto al grupo con edad superior a 70 años, tanto la incidencia como la sensibilidad y especificidad de la mamografía son mayores, sin embargo, hay que tomar en consideración otros aspectos como la expectativa de vida y la comorbilidad a la hora de sopesar el beneficio del cribado, fundamentalmente en mujeres mayores de 75 años.

En los últimos años se han elevado voces críticas en contra del cribado mamográfico, tanto en cuanto a la validez del diseño de los ensayos clínicos que han demostrado reducción de mortalidad, como en el énfasis de los aspectos negativos y perjuicios potenciales de su generalización en programas poblacionales.

Probablemente la voz más crítica y con mayor cobertura mediática ha sido la de Götzsche et al⁹, que han descalificado metodológicamente todos los ensayos que demuestran reducción de mortalidad. Estas críticas han suscitado sobradas respuestas a favor de la validez metodológica de esos ensayos y sus resultados. El análisis llevado a cabo por estos autores, aunque metodológicamente pudiera ser correcto y adecuado para la evaluación de otras actuaciones en salud pública, no toma en consideración la complejidad del proceso global del cribado mamográfico. A diferencia de otras intervenciones, el cribado mamográfico no se puede considerar como una medida que se aplica, o no, a una población y en la que se pretende medir unos resultados esperables en un corto-medio plazo. El cribado mamográfico es una concatenación de actuaciones cuya variabilidad y nivel de calidad exigido en cada una de sus fases puede llevar a resultados radicalmente distintos. Fueron precisamente los ensayos en los que el proceso global del cribado planteaba más dudas en cuanto a los criterios de randomización de las mujeres participantes y a la calidad del estudio mamográfico (técnica radiográfica, interpretación y confirmación posterior de casos) los que cumplían criterios metodológicamente válidos para estos autores, punto que ha puesto en entredicho las críticas vertidas, fundamentalmente entre expertos, en el diagnóstico de la patología mamaria.

Aunque la intención de este artículo no es ser exhaustivo en los aspectos negativos del cribado, voy a hacer referencia a los que suscitan mayor debate y, con gran probabilidad, mayor alarma en las mujeres cuando se enfrentan a la decisión de participar o no en un programa de cribado: a) riesgos asociados a la exposición repetida a radiaciones; b) efectos psicológicos y morbilidad por falsos positivos, y c) el riesgo de sobrediagnóstico.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama inducido por radiaciones únicamente ha sido demostrado en supervivientes de los bombardeos atómicos en Japón en la segunda guerra mundial y en pacientes sometidas a radioterapia pa-

ra el tratamiento de linfomas y patologías benignas como la mastitis puerperal en los años 1940-50. En ambos casos las dosis de radiación fueron muy altas (en el rango entre 100 y 1.000 rad), en modo alguno comparables a la exposición en estudios mamográficos (3,2 rad con equipos utilizados hasta 1973 y 0,4 rad con los equipos actuales). Hasta este momento no se ha demostrado ningún cáncer inducido de forma directa por dosis repetidas de radiación en mamografía. Los estudios llevados a cabo en este campo son estimaciones sobre modelos teóricos, por extrapolación de los datos de poblaciones sometidas a dosis extremadamente altas, y en los que se demuestra que los beneficios superan a los riesgos potenciales en proporción de 875 a 1¹⁰. Por otra parte, la continua mejora en las características técnicas de los nuevos equipos y la generalización de los programas de garantía de calidad, con un control dosimétrico cada vez más estricto en las unidades de exploración mamográfica diagnóstica y de cribado, hacen que este riesgo potencial no sea sostenible en nuestros días.

Los efectos adversos de los falsos positivos son sin duda uno de los argumentos utilizados con mayor frecuencia e intensidad por los críticos del cribado mamográfico. Se entiende por efecto adverso tanto el estrés psicológico de la mujer durante y después del estudio diagnóstico tras una lectura positiva con un resultado final de benignidad, como la morbilidad física ocasionada por procedimientos intervencionistas (punciones percutáneas y biopsias quirúrgicas). El trabajo publicado por Elmore et al¹¹ se ha convertido en un clásico de la literatura crítica, por la afirmación de que una mujer de entre 40 y 69 años que se somete a mamografías de cribado anuales durante un período de 10 años tiene un riesgo relativo acumulado de un resultado falso positivo del 49%. Esta estimación no cabe duda que es alarmista y sensacionalista, pero no expresa la realidad del proceso de cribado. La mayoría de los hallazgos mamográficos en cribado que precisan confirmación diagnóstica, únicamente requieren proyecciones complementarias y/o ecografía para aclarar definitivamente el diagnóstico de normalidad o benignidad. El porcentaje de pacientes que requieren punción o biopsia quirúrgica es bajo, de un 1,2% en el estudio de Elmore. Con independencia del efecto sensacionalista de estas estimaciones, el establecimiento de porcentajes de tasa de recitación que puedan considerarse aceptables y que garanticen un equilibrio entre sensibilidad y especificidad es objeto de debate y preocupación entre los expertos en cribado mamográfico. Uno de los trabajos más relevantes en este punto es el publicado por Yankaskas et al¹², quienes definen la tasa de recitación óptima entre el 4,9% y el 5,5%. Existen diferencias geográficas claras entre programas europeos (2%-4%) y estadounidenses (11%-25%), en los que pueden influir factores como la mayor presión médico-legal o la dificultad de obtención de estudios previos comparativos en los segundos, debido en parte a la mayor movilidad de la población y a aspectos organizativos; diferencia que no afecta a las tasas de detección, aunque sí al tipo de tumores diagnosticados (menor tamaño y estadio en estadounidenses)¹⁰. Desde un punto de vista práctico, se pue-

de hablar de dos grupos de factores que influyen en la tasa de recitación: relacionados con la mujer y con el radiólogo lector. La tasa de recitación es mayor a menor edad, patrón glandular heterogéneo o denso y en vuelta de prevalencia, y en cuanto a factores relacionados con los lectores, sensibilidad y especificidad aumentan a mayor formación, experiencia y, en nuestra opinión, con la posibilidad de *feedback*. De los dos grupos de factores, únicamente es posible influir sobre el segundo. Hay recomendaciones múltiples sobre el número mínimo de mamografías anuales requeridas para mantener la competencia de los lectores, con cifras tan variables como 480, 2.500 ó 5.000. De lo que no cabe duda es de que la especialización y el mantenimiento de la competencia son los dos pilares básicos para mantener tasas de falsos positivos en límites aceptables sin sacrificar la sensibilidad, no sólo en cuanto a número de cánceres detectados sino también en el tamaño de los mismos. El estrés psicológico como efecto adverso también merece matizaciones. Es innegable que un resultado positivo en la mamografía de cribado conlleva ansiedad que en casos extremos puede requerir intervención psicológica e incluso tratamiento farmacológico; sin embargo, también se ha demostrado que estos efectos son transitorios y no afectan a la participación en cribado mamográfico¹⁰. Una de las alternativas que se han discutido para reducir el estrés es la posibilidad de realizar todos los estudios necesarios en una única visita, con comunicación inmediata del resultado. Aunque esta estrategia puede parecer *a priori* ventajosa, tiene limitaciones organizativas, implica costes superiores, mayor tasa de estudios complementarios e imposibilidad de introducción de modalidades de lectura que aumenten la sensibilidad (doble lectura y CAD en un entorno analógico). De cualquier forma, una información adecuada a la mujer sobre las ventajas de la lectura diferida y la posibilidad de recitación sin que ésta signifique necesariamente la confirmación posterior de cáncer, son las herramientas más valiosas en la reducción del estrés psicológico.

El sobrediagnóstico, entendido como el diagnóstico de carcinomas *in situ* e infiltrantes que no hubiesen progresado dejados a su evolución natural y que por tanto no iban a suponer una amenaza para la vida de la mujer, es el tercer perjuicio potencial utilizado en contra del cribado mamográfico.

Aunque estudios llevados a cabo en autopsias demuestran que un porcentaje de carcinomas pueden permanecer latentes a lo largo de la vida de la mujer, la realidad es que no es posible determinar *a priori* cuáles van a tener ese comportamiento y son susceptibles, por tanto, de dejar a su evolución natural. Los datos sobre este punto se han obtenido por simulaciones a partir del número de cánceres detectados en prevalencia, la incidencia esperada y la sensibilidad del estudio mamográfico, en los que se demuestra que el sobrediagnóstico afecta fundamentalmente a la vuelta de prevalencia y en carcinoma ductal *in situ*. Desde un punto de vista cuantitativo supondría 1 de cada 20 carcinomas totales diagnosticados en prevalencia (37% de los carcinomas ductales *in situ*) y 1 de cada 300 totales

en vueltas sucesivas (4% de los ductales *in situ*)¹⁰. Desde un punto de vista teórico el sobrediagnóstico es posible, pero en el estado actual de conocimientos no es factible la diferenciación entre los carcinomas progresivos o no, y en el análisis riesgo-beneficio no se puede obviar el hecho de que es el tratamiento precoz de carcinomas *in situ* e infiltrantes de pequeño tamaño el que contribuye en mayor medida a la reducción de mortalidad⁶.

Los resultados de los ensayos clínicos han sido el punto de partida para la puesta en marcha de programas de base poblacional durante la década de los ochenta, con el objetivo de reproducir, al menos, una reducción de mortalidad similar. Sin embargo, la situación en los programas poblacionales no es superponible a los ensayos, tanto en aspectos metodológicos y organizativos, como en la evaluación de resultados.

En los programas poblacionales no hay una clara separación de grupos de estudio y control. En países desarrollados una amplia proporción de la población femenina tiene acceso a la mamografía y el cribado oportunista supone en nuestros días una carga asistencial elevada en centros públicos y privados. No se ha demostrado que este tipo de cribado tenga un efecto positivo sobre la reducción de mortalidad, pero sí afecta negativamente a la participación en los programas poblacionales organizados y dificulta la comparación de resultados entre participantes y no participantes en los mismos. A este respecto, los programas poblacionales han supuesto una oportunidad de acceso a la mamografía de sectores de población que por su nivel social o cultural lo han visto limitado, especialmente, y de forma creciente, la población inmigrante.

Un segundo aspecto diferencial es la dificultad en la recogida de información y seguimiento en los programas poblacionales, derivada fundamentalmente de la descentralización. En nuestro entorno, los programas son asumidos por las Comunidades Autónomas y, aunque las estructuras organizativas y los criterios técnicos básicos son muy similares, no cabe duda de que se requiere un mayor esfuerzo de coordinación en el análisis de resultados globales.

El tercer aspecto es el organizativo. A diferencia de los ensayos, los programas poblacionales no están limitados en el tiempo, por lo que requieren una estructura organizativa estable en recursos técnicos y humanos, que satisfaga las necesidades tanto de la fase de cribado, diagnóstico y tratamiento posterior de los cánceres diagnosticados, como de la gestión de la información necesaria a lo largo de todo el proceso. No cabe duda de que éste es el punto crítico para la consecución de los objetivos del cribado en reducción de mortalidad con los menores efectos "adversos". El cumplimiento de las recomendaciones de la Guía Europea, los programas de garantía de calidad de las unidades mamográficas, el riguroso mantenimiento de la competencia de los radiólogos lectores, la introducción de estrategias destinadas a aumentar la sensibilidad y especificidad de las lecturas y la disponibilidad de herramientas informáticas específicas son mínimos obligados en la planificación de los programas poblacionales actuales.

Un punto de crítica a los programas poblacionales es la dificultad en la demostración de su efecto en la reducción de mortalidad. Desde un punto de vista epidemiológico, la medida del impacto presenta una complejidad mayor por los motivos expuestos. Sin embargo, comienza a haber datos que indican un cambio en las tendencias de mortalidad. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y el Centro Nacional de Epidemiología, la tasa de mortalidad y el número de defunciones por cáncer de mama se han estabilizado y comienzan a descender desde los años 1995-96, a pesar del aumento de incidencia, y de forma más acusada en el grupo de edad mayoritariamente sometido a cribado en todas las Comunidades Autónomas (50-64 años). ¿Justifican los programas poblacionales este cambio de tendencias? La respuesta requiere un análisis epidemiológico riguroso, pero no cabe duda de que los factores que han cambiado en los últimos años en el cáncer de mama han sido la detección precoz por programas poblacionales y la mejora en los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical Practice: Mammographic Screening for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:1672-80.
2. Smith RA, Duffy SW, MPhil RG, Tabar L, Yen AMF, Chen THH. The Randomized Trials of Breast Cancer Screening: What Have We Learned? *Radiol Clin N Am*. 2004;42:793-806.
3. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term Effects of Mammography Screening: Updates Overview of the Swedish Randomised Trials. *Lancet*. 2002;359:909-19.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group. Mammographic Screening. IARC Press; 2002.
5. Duffy SW, Tabar L, Chen HH, et al. The Impact of Organized Mammography Service Screening on Breast Cancer Mortality in Seven Swedish Counties: A Collaborative Evaluation. *Cancer*. 2002;95:458-69.
6. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of Breast Cancer Screening by Age: new Results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995;75:2507-17.
7. Barth RJ, Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of Breast Cancer on Screening Mammography Allows Patients to Be Treated with Less-Toxic Therapy. *AJR*. 2005;184:324-9.
8. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HHT, Smith RA, Duffy SW. Mammography Service Screening and Mortality in Breast Cancer Patients: 20-years Follow-up Before and After the Introduction of Screening. *Lancet*. 2003;361:1405-10.
9. Götzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet*. 2000;355:129-34.
10. Feig SA. Adverse Effects of Screening Mammography. *Radiol Clin N Am*. 2004;42:807-19.
11. Elmore JG, Barton MB, Moreci VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-Year Risk of False Positive Screening Mammograms and Clinical Breast Examinations. *N Engl J Med*. 1998;338:1089-96.
12. Yankaskas BC, Cleveland RJ, Schell MJ, Kozar R. Association of Recall Rates with Sensitivity and Positive Predictive Values of Screening Mammography. *AJR*. 2001;177:543-9.