

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Marina Alta. Denia. Valencia. España.

^cServicio de Obstetricia y Ginecología. King's College Hospital. Fetal Medicine Foundation. Londres. Reino Unido.

Correspondencia:

Dr. A. Millet Serrano.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Sección de Enfermedades de la Mama.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: amillets@amillets.com

Fecha de recepción: 17/10/2007.

Aceptado para su publicación: 7/11/2007.

RESUMEN

Un estudio reciente ha sugerido la utilidad del cribado con resonancia magnética (RM) de la mama contralateral en pacientes con cáncer de mama. Pensamos que una decisión de esta índole debería basarse en datos sólidos. El clínico debería informar a la paciente de que, en la actualidad, estos datos todavía no están disponibles. Por el contrario, una sólida evidencia apoya la eficacia de otras medidas, como la cirugía profiláctica o la quimioprofilaxis con SERM.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama. Cribado. Resonancia magnética.

ABSTRACT

A recently published study has suggested the utility of magnetic resonance imaging (MRI) to screen the contralateral breast in women with breast cancer.

Resonancia magnética y cáncer mamario contralateral

Magnetic resonance imaging and contralateral breast cancer

In our view, such a decision should be based on highly consistent evidence. Clinicians should inform their patients that, to date, solid evidence for this strategy is lacking. In contrast, reliable data indicates the benefits of other strategies such as prophylactic surgery and/ or chemoprevention with selective estrogen receptor modulators (SERM).

KEY WORDS

Breast cancer. Screening. Magnetic resonance imaging.

En marzo de 2007 ha visto la luz en el *New England Journal of Medicine* un artículo titulado "MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer" ("Estudio con resonancia magnética de la mama contralateral en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama")¹. Los autores intentan determinar la utilidad de cribar con resonancia magnética (RM) la mama contralateral en pacientes ya diagnosticadas de un tu-

mor mamario. Como nuestro grupo publicó recientemente en POG un caso de cáncer de mama contralateral no palpable, “invisible” en la mamografía y sólo detectable en la RM², nos gustaría comentar la cuestión.

Las pacientes con cáncer de mama tienen un gran riesgo de presentar un tumor contralateral: la prevalencia de segundos tumores sincrónicos y metacrónicos es, aproximadamente, del 2 y el 15%, respectivamente^{3,4}. Los métodos aceptados actualmente para cribar la mama contralateral son la exploración física (EF) y la mamografía, con tasas de detección que oscilan entre el 0,2-1% para la EF y el 1-3% para la mamografía³. Aunque existen pocas, y cortas, series para valorar la eficacia del cribado con RM de la mama contralateral en pacientes con cáncer de mama, todo sugiere que esta eficacia es superior a la del cribado con mamografía^{3,5-8}. El artículo publicado en *New England Journal of Medicine* apoya esta idea¹: en 30 (3,1%) de las 969 pacientes sin evidencia de enfermedad contralateral en la EF y en las mamografías, la RM detectó un cáncer de mama oculto, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 88%. La RM llevó a realizar 121 biopsias, 21 de las cuales fueron neoplasias —18 infiltrantes y 3 *in situ*—. El tamaño medio de los tumores detectados fue de 11 mm. La detección de tumores contralaterales no se relacionó con la densidad mamográfica, el estatus menopáusico o las características histológicas del tumor. Los autores concluyen que, en mujeres con cáncer de mama, la RM permite diagnosticar tumores contralaterales, indetectables con la mamografía y la EF.

Otra población en la que se ha propuesto el cribado con RM es la de las mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1* y *2*. Aunque sólo constituyen el 5-10% de los cánceres de mama, estas mujeres son las que presentan el mayor riesgo acumulado de presentar la enfermedad durante su vida⁹. La mayor diferencia de estos tumores respecto a los que ocurren en ausencia de predisposición genética es la mayor agresividad biológica de los primeros: proliferan rápidamente, no suelen presentar receptores hormonales y, generalmente, se presentan a edades tempranas (el 50% por debajo de 50 años). A estas edades, la sensibilidad de la mamografía es escasa por lo que la mitad de los casos se diagnostican clínicamente (tumores de intervalo) entre las mamografías anuales¹⁰⁻¹⁴.

El artículo del *New England Journal of Medicine* plantea una cuestión de máxima actualidad e importancia: ¿debemos someter a todas las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama a cribados con RM? La evidencia que apoya la superioridad de la RM frente a otros métodos diagnósticos es cada día más sólida: varios estudios no aleatorizados sugieren que la sensibilidad de la RM es superior a la de la mamografía, aunque su especificidad sea significativamente menor —sensibilidad del 71-91 y del 33-40% para la RM y la mamografía, respectivamente, y especificidad del 93-95 y del 81-97% para la RM y la mamografía, respectivamente^{5,8,15-21}—. La estrategia que consigue las mejores sensibilidades es la combinación de ambas técnicas. Sin embargo, hoy día ni un solo estudio ha podido demostrar que el empleo de la RM mejore el pronóstico de las pacientes ya diagnosticadas de cáncer de mama o con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Varias razones pueden explicar por qué una técnica más sensible, en este caso la RM, que permite diagnósticos más tempranos, puede no reducir la mortalidad por cáncer de mama: o bien la RM detecta lesiones que no suponen una amenaza para la paciente o que, por el contrario, no son curables pese a un diagnóstico temprano^{22,23}. Aunque algún estudio encuentra que la RM detecta tumores menos evolucionados que la mamografía (lesiones *in situ*, axilas no infiltradas²⁴), no constituye una evidencia sólida de la superioridad de la RM en términos pronósticos, puesto que los estudios observacionales están sometidos a numerosos sesgos²³.

¿Por qué este afán por confirmar los beneficios pronósticos de la RM de cribado? En efecto, si está demostrado que el cribado con mamografía de la población general reduce la mortalidad por cáncer de mama y que la combinación de mamografía y RM es superior al empleo aislado de la mamografía, ¿por qué no extrapolar este resultado a las pacientes con mutaciones de *BRCA* cribadas con RM? Aunque en los casos sin mutación genética la extrapolación podría plantearse, en las pacientes con mutaciones de *BRCA 1* y *2* la diferente biología tumoral no permite asumir que la RM de cribado será tan eficaz^{10,25}: la reducción de mortalidad obtenida con mamografía en pacientes de más edad y con tumores menos agresivos nunca debería extrapolarse al cribado de una población mucho más joven y con tumores más agresivos.

Esta incertidumbre respecto al cribado con RM de pacientes de alto riesgo contrasta con la muy consolidada evidencia que sustenta la eficacia de la prevención primaria en estas pacientes: mastectomía y anexectomía profilácticas o quimioprevención con SERM son altamente eficaces en poblaciones de alto riesgo²⁶⁻³⁰. Sirva sólo como ejemplo: el tamoxifeno reduce la incidencia de cáncer de mama en un 49% de las poblaciones de alto riesgo y de cáncer de mama dependiente de estrógeno (dos tercios de los tumores) en un 69%; su perfil de riesgo es muy favorable en pacientes premenopáusicas²⁶. Asimismo el raloxifeno presenta una razón beneficios/riesgos to-

davía más favorable que el tamoxifeno³¹. Aunque todos estos procedimientos llevan más efectos secundarios que el simple cribado, debemos explicar a nuestras pacientes que no hay datos fiables sobre la eficacia del cribado con RM y que, por el contrario, sí podemos asegurar la eficacia de la prevención primaria. Las mujeres deberían ser informadas minuciosamente, evitando la tentación de orientar su decisión hacia la RM en detrimento de otras alternativas demostradamente eficaces. Finalmente, las implicaciones económicas de generalizar el cribado con RM a todas las pacientes con cáncer mamario podrían ser dramáticas para todo nuestro sistema sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl C, Hendrick RE, Pisano CD, Hanna L, et al. MRI Evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1295-303.
2. Millet AV, Soler J, Evangelio Llorca B, Leal Benavent A. Cribado con resonancia magnética de la mama contralateral en pacientes con cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49:601-5.
3. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, et al. MRI findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *Am J Roentgenol.* 2003;180:333-41.
4. Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron B, Gazder P, Hawkins H, et al. Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the two breasts. *Surgery.* 2000;128:702-7.
5. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardemann E, Hocke A, et al. Breast MRI screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology.* 2000;215:267-79.
6. Slanetz PJ, Edmister WP, Yeh ED, Talele AD, Kopans DB. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast.* 2002;8:145-8.
7. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology.* 2003;226:773-8.
8. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Bernard 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;351:427-37.
9. Khoury-Collado F, Bombard AT. Hereditary breast and ovarian cancer: what the primary care physician should know. *Obst Gynecol Surv.* 2004;59:537-42.
10. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol.* 2002;20:2310-8.
11. Meijers-Heijboer H, Van Geel B, Van Putten WIJ, Henze-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345:159-64.
12. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MMA, Meijers-Heijber EJ, Crepin CMG, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol.* 2001;19:19-20.
13. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Glogowski E, Nelly B, Barakat B, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2002;20:1260-8.
14. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Word M, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer.* 2004;100:2079-83.
15. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Faston DF, Eeles RA. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a

- prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet.* 2005;365:1769-78.
16. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zurobitz JT, Jonás RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004;292:1317-25.
 17. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, Robson M, Abramson AT, Heerdt A, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *Am J Roentgenol.* 2003;181:619-26.
 18. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D'Agndo G, Natuli PG, Grecco M, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Expl Clin Cancer Res.* 2002;21:115-24.
 19. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn AI, Bartels KC, De Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Tretta.* 2000;63:53-60.
 20. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Bex L, Belt P, Hendriks H, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1095-102.
 21. Kuhl C, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Sptz N, Wadelmann 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;23:8469-76.
 22. Morrow M. Magnetic resonance imaging in breast cancer: Is seeing always believing? *Eur J Cancer.* 2005;41:1368-9.
 23. Hillman BJ. Do we need randomized controlled clinical trials to evaluate the clinical impact of breast mr imaging? *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2006;14:403-9.
 24. Kriege M, Brekelmans CT, Peterse H, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, et al. Tumor characteristics and detection method in the MRISC screening program for the early detection of hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;102:109-19.
 25. Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, Slezuk JM, McDonnell SK, Sebo TJ, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including brca1 and brca2 mutation carriers. *Cancer.* 2003;97:1-11.
 26. Fisher B, Constantino JP, Wickerham L, Redmond CK, Cabaña M, Cromin WM, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-88.
 27. Hartmann L, Schaid D, Sellers T, McDonnell S, Woods J, Sitta D, et al. Bilateral prophylactic mastectomy (PM) in BRCA 1,2 mutation carriers [abstract]. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2000;41:222.
 28. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Zinder C, Watsohn P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA 1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1475-9.
 29. Grann VR, Jacobson JS, Whang W, Hershman V, Heitjan DF, Animan KH, et al. Prevention with tamoxifen or other hormones vs prophylactic surgery in BRCA 1/2- positive women: A decision analysis. *Cancer J Sci Am.* 2000;6:13-20.
 30. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA.* 2006;295:2727-41.
 31. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Ponles TJ, Canley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA.* 1999;281:2189-97.