



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



AVANCES EN MEDICINA

El eterno problema de los falsos positivos en el cribado mamográfico



The eternal problem of false positives in mammography screening

M. Seguí Díaz^{a,b}

^a Medicina de Familia y Comunitaria, Unidad Básica de Salud Es Castell, Menorca, Islas Baleares, España

^b Miembro del Grupo de Diabetes de SEMERGEN

Nelson HD, O'Meara ES, Kerlikowske K, Balch S, Miglioretti D. Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. *Ann Intern Med.* 2016;164:226-235.

Resumen

Fundamento: Las mujeres que se someten al cribado mamográfico pueden recibir resultados falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), con la consecuente petición de más pruebas de imagen y biopsias. Es desconocido si estos resultados varían con la edad, con el tiempo desde el último cribado y con los factores de riesgo personales. El objetivo de este estudio es determinar los factores asociados con los resultados FP y FN en las mamografías digitales, y los procedimientos de imagen y biopsias añadidos a estos entre las mujeres sometidas al cribado poblacional del cáncer de mama (CPCM)

Método: Diseño: análisis de datos proveniente de registros sanitarios de 5 Centros de Vigilancia de EE.UU. mediante pruebas de imagen del cáncer de mama (CM) con vínculos

con bases de datos de anatomía patológica y de registro de tumores. Pacientes incluidos: 405.191 mujeres de entre 40-89 años, sometidas al cribado mamográfico digital entre los años 2003-2011. Un total de 2.963 CM invasivos o carcinoma ductal *situ* fueron diagnosticados dentro los 12 meses del cribado mamográfico. Medidas: se calcularon las tasas de los resultados FP y FN y las recomendaciones de pruebas de imagen y biopsias consecuentes a estos, tras una única intervención mamográfica. Se compararon con la edad, intervalo desde el último cribado y factores de riesgo.

Resultados: La tasa de resultados FP fue de 121,2 por 1.000 mujeres cribadas (IC 95%: 105,6-138,7) y la tasa de recomendaciones para practicar pruebas de imagen adicionales de 124,9 por 1.000 mujeres (IC 95%: 109,3-142,3), siendo más altas entre las mujeres entre 40-49 años de edad y disminuyendo a medida que la edad aumentaba. Las tasas de resultados FN fue de 1,0 a 1,5 por 1.000 mujeres cribadas y las tasas para realizar una biopsia ulterior de 15,6 a 17,5 por 1.000 mujeres y no varió significativamente con la edad. Por otro lado los resultados no variaron con el tiempo transcurrido desde el último cribado mamográfico. Las tasas de FP fueron más alta en mujeres con factores de riesgo tales como historia familiar de CM, resultados previos de lesiones benignas por biopsia, mamas de alta densidad, en mujeres más jóvenes y en aquellas con un índice de masa corporal bajo. Como limitaciones se apuntan factores confusores a aquellos que producirían variaciones en las características de los pacientes y en los resultados según las regiones

Correo electrónico: mseguid5@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.03.014>

1138-3593/© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

geográficas. Del mismo modo, los datos relativos al número de familiares de primer o segundo grado con CM y aquellos diagnósticos asociados con resultados benignos de biopsias previas no fueron estudiados.

Conclusiones: Concluyen que los resultados FP con la recomendación de realizar pruebas de imagen adicionales son comunes entre las mujeres que se someten a esta prueba de cribado poblacional, con especial repercusión en mujeres jóvenes y en aquellas que tuvieron factores de riesgo. Las biopsias, a consecuencia de estas técnicas son menos frecuentes. Las tasas de FN, sin embargo, son muy bajas.

Comentario

El cribado poblacional mamográfico ha sido una medida de salud pública no exenta de polémica. La mamografía no previene el CM, solo detecta más precozmente este para así poder poner un tratamiento que modifique su evolución ulterior y esperanza de vida. La mamografía ha sido eficaz para el diagnóstico precoz (prevención secundaria) con el que disminuir la mortalidad hace 20-30 años¹. Sin embargo, su utilización actual es cuestionada, habida cuenta los estrechos márgenes entre la mortalidad por CM de la población cribada y aquella que no, y sobre todo los daños generados por los FP, que es el motivo del estudio que comentamos. En este sentido, traemos aquí un estudio de Miller AB et al., publicado en *BMJ* en el 2014² que comparó los datos de la incidencia y de la mortalidad por CM en mujeres entre 40-59 años que participaron, o no, en un CPCM (con mamografía anual durante 5 años) y durante un período de seguimiento de 25 años en 6 provincias de Canadá. Se incluyeron a 89.835 mujeres que se aleatorizaron a cribados mamográficos (5 anuales) o como controles (sin mamografías). El *hazard ratio* (HR) de muerte por CM diagnosticado durante el período de estudio asociado a la utilización de la mamografía fue de 1,05 (IC 95%: 0,85-1,30). En el período estudiado se detectó un exceso de 142 CM en el grupo de la mamografía que en el grupo control, que tras 15 años de seguimiento se tradujo en un exceso residual de 106 CM (22% de diferencia) en el grupo de la mamografía. Un exceso de CM que fue atribuido a un sobrediagnóstico (mayor riesgo de tener CM —cánceres histológicos— en el grupo de la mamografía que en el grupo control). En este sentido, otro trabajo, de Kalager M et al.³ sobre el CPCM Noruego «Norwegian Screening Program» entre 1996-2005, que comparó la incidencia de CM invasivo entre 1996-2005 entre los condados noruegos que aplicaron el CPCM y aquellos que no, mostró como existiría un sobrediagnóstico de entre el 15-25% en las mujeres sometidas al cribado poblacional. O sea que de entre 6-10 mujeres por cada 2.500 mujeres sometidas al cribado poblacional serían sobrediagnosticadas de CM. Y es que para que una prueba de cribado sea eficaz debe ser sensible, que diagnostique a todas aquellas personas que tienen la enfermedad en una fase asintomática, evitando fundamentalmente los FN, algo que el trabajo de Nelson HD et al., que comentamos muestran; de tal modo que nadie con la enfermedad pase sin diagnosticar. Sin embargo, no hay que olvidar que las imágenes de la mamografía están sujetas a la variabilidad en la interpretación de las mismas por parte de los médicos, dando en algún caso por normal

lo que pudiera ser patológico. Por otro lado, la sensibilidad de la mamografía (85-95%) hace que no solo detecte el CM si no otras enfermedades benignas la mama (FP). Esto no sería un problema si estos FP no generaran una cascada diagnóstica muchas veces yatrogénica. Según la Nordic Cochrane Centre, por cada 2.000 mujeres que se someten al CPCM bienalmente durante 10 años, una se beneficiará de las mamografías y evitará morir por CM. Pero a 10 mujeres se les diagnosticará equivocadamente de cáncer y serán tratadas innecesariamente. Estas mujeres perderán parte o toda su mama, y a menudo recibirán radioterapia y quimioterapia. Al mismo tiempo, 200 mujeres sanas serán alarmadas innecesariamente (FP) por imágenes sospechosas que precisarán otras pruebas para descartar la malignidad (otras mamografías, ecografías, biopsias, . . .), como muestra el estudio de Nelson HD et al.⁴. Los otros factores necesarios en una prueba de cribado es que sea económica y segura para la persona sana, que es a quien se aplica. Lo primero no admite discusión en la mamografía, lo segundo entra dentro de la inocuidad de la radiación acumulada en la vida de la mujer (cribado bineal) y sus efectos sobre la mama. Otro aspecto enmarcado en la sensibilidad de la prueba y que entra en el desconocimiento en la evolución de los CM es la detección de CM incipientes (histológicos) que pudieran regresar espontáneamente pero que su detección precoz obliga a la intervención terapéutica, como vimos en el estudio de Miller AB et al.^{2,5}. Por otro lado, el desconocimiento sobre la velocidad de crecimiento del tumor⁶ hace que se olvide que es posible que se produzca un CM en medio del intervalo entre las mamografías, generando en las mujeres una sensación de falsa seguridad y retrasos a la hora de pedir ayuda cuando se detectan algún cambio en la mama. Es por esto, que si bien las cifras comparativas de mortalidad son discutibles, habida cuenta que esta en la actualidad no depende en exclusiva de la detección precoz del CM (mamografía), si no también de los avances oncológicos en el tratamiento del CM, el porcentaje de FP y sus repercusiones diagnóstico/terapéuticas posteriores, hace que las CPCM sin información previa⁷ y sin consentimiento de las mujeres deban o suspenderse, como propugna Gøtzsche PC y la Canadian Task Force on Preventive Health Care; o, alternativamente adaptarse a campañas preventivas ofrecidas desde la consulta médica con información suficiente (ventajas e inconvenientes) y consentimiento de la mujer⁸. Y es que las CPCM en la actualidad no reducirían en el mundo occidental la incidencia de CM en estado avanzados (> 20 mm) y con ello no disminuirían del riesgo de metástasis al tiempo que no disminuiría en general la mortalidad por esta causa en términos poblacionales. Tal vez sea que el aumento de la conciencia y de la autorresponsabilidad de las de las mujeres que consultan más precozmente por bultos en sus pechos y la utilización de nuevos fármacos (tamoxifeno, . . . y la quimioterapia) efectivos en las recurrencias y metástasis, han modificado la supervivencia de la mujer con CM y haga innecesarias las CPCM.

Bibliografía

1. Seguí Díaz M, Díaz Femenia R, Arremberg Alarcon J. Prevención secundaria del cáncer de mama. *Jano*. 1999;69-76.

2. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised screening trial. *BMJ*. 2014;348:g366.
3. Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: Results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med*. 2012;156:491–9.
4. Gøtzsche PC, Hartling OJ, Nielsen M, Brodersen J. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane.dk*. 2008 [consultado 9 Mar 2016] Disponible en: <http://www.bmj.com/content/suppl/2009/02/17/338.jan27.2.b86.DC1/gotp602920.www.pdf>
5. Elmore JG, Fletcher SW. Overdiagnosis in breast cancer screening: time to tackle an underappreciated harm. *Ann Intern Med*. 2012;156:536–7.
6. Zahl PH, Maehlen J, Welch HG. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med*. 2008;168:2311–6.
7. Seguí Díaz M. La importancia del consejo previo a la mamografía en las campañas de detección del cáncer de mama. *Aten Prim*. 1999;24:102.
8. Gøtzsche PC. Time to stop mammography screening? *CMAJ*. 2011 [Epub ahead of print] Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/183/17/1957.full>