



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY



Screening de Cáncer Mamario por mamografía. Controversias básico-clínicas.

Lab de Radiobiología.
Departamento de Biofísica
Facultad de Medicina
UdelaR

Br. Eugenia Geis
Br. Ma. Noel Recoba
Br. Sofía Gil

Orientadora Dra. Olga Lillo

INDICE DE CONTENIDOS

Resumen	3
Fundamentación de la propuesta	4
Introducción	5
Objetivos	13
Metodología	13
Discusión	14
Conclusiones	24
Bibliografía	26
Anexos	33
Apéndice I- Entrevistas	40
Apéndice II- Seminario	53
Agradecimientos	54

RESUMEN

Se realizó una búsqueda bibliográfica en artículos de revistas científicas, en libros y se consultó mediante entrevistas a especialistas en el tema, información sobre la mamografía como screening de cáncer mamario. Se evaluó el impacto del screening mamográfico en la mortalidad por cáncer en relación a la iatrogenia conocida de los procedimientos con rX. Se discutió sobre la edad de inicio e intervalo entre mamografías, sobrediagnóstico y sobretratamiento, posibilidad de utilizar otra técnica que no tenga iatrogenia demostrada. El riesgo de carcinogénesis mamaria como consecuencia de la exposición a radiación ionizante en el intervalo de edades en las que es óptimo realizar la mamografía es bajo pero presente. En seminario se discutió la potencial iatrogenia de la mamografía, alternativas técnicas y la política de screening versus programa de screening en el Uruguay. En las entrevistas surgió el aspecto ético que conlleva someter a las pacientes a rX, y la necesidad de un consentimiento claramente informado. El riesgo de carcinogénesis lo hemos estimado aproximadamente en un caso cada 25000 mujeres sometidas a mamografía. El riesgo es bajo en relación con sus beneficios. El estudio presenta alrededor de 10% de falsos positivos y 15 % de falsos negativos (dependiendo del técnico y el mamógrafo). En pacientes genéticamente predispuestas al cáncer mamario o con mamas ya irradiadas por cáncer previo el screening se realiza por RMN. Este último estudio no presenta evidencia de carcinogénesis, tiene mayor sensibilidad que la mamografía, pero tiene mucha menor especificidad diagnóstica, por lo que no es actualmente adecuado para screening mamario en la población general. Se evaluaron otros métodos como la ecografía y han sido descartados para screening por baja resolución. Se acepta, por ahora, el riesgo cierto de carcinogénesis de la mamografía, esperando mayor desarrollo de técnicas probadamente no iatrogénicas para screening de cáncer mamario.

FUNDAMENTACION DE LA PROPUESTA

El cáncer es responsable de una de cada 4 muertes, en el Uruguay y en países económicamente desarrollados. El cáncer de mama es el de mayor incidencia en la mujer en los países mencionados, siendo curable cuando se diagnostica en estadios tempranos. El screening de cáncer mamario por mamografía ha demostrado detectar neoplasmas de mama en estadios tempranos. Sin embargo hay ciertos trabajos que evidencian correlación del screening con mayor curación de la patología y otros trabajos que niegan dicha correlación.

Una consideración importante en relación a la mamografía es que con la radiación X se pueden detectar imágenes altamente presuntivas de cáncer de mama, pero también puede causarlo (esto último de muy baja probabilidad).

Los organismos internacionales vinculados a radiación ionizante y salud han dado alertas acerca del aumento de la irradiación de la población por procedimientos médicos. Dichas alertas o recomendaciones están basadas en nuevos conocimientos radiobiológicos experimentales (a nivel celular y en animales) y epidemiológicos (actualización de cohortes de Hiroshima, cohortes de accidentes nucleares, accidentes en procedimientos médicos, revisión de historias clínicas). En la última década se aportó evidencia que coloca al tejido mamario entre los más sensibles a carcinogénesis por rX con la energía de los exámenes habituales.

En base a lo anteriormente planteado, nos realizamos la pregunta acerca de la edad de inicio y frecuencia pertinentes para el screening mamográfico en relación al balance riesgo-beneficio y promoción de la salud a nivel poblacional. Adicionalmente, nos planteamos la evaluación de alternativas de screening con métodos imagenológicos sin iatrogenia hasta ahora comprobada.

INTRODUCCION

La mamografía es la exploración radiológica de la glándula mamaria. La presencia de malignidad en la imagen radiográfica se muestra como una distorsión de los patrones normales de los conductos y del tejido conjuntivo. Aproximadamente el 80% del cáncer de mama (CM) se produce en los conductos y puede tener asociados depósitos de microcalcificaciones.

La relación entre el beneficio (vidas salvadas) y el riesgo (muertes causadas) se estima en 1.000:1 a las dosis habituales (Bushong, 2010).

La detección precoz de CM reduce la mortalidad por dicha patología, por ello se emplean programas de screening. Un programa de screening (en español se utilizan también cribado, rastreo o tamizaje) consiste en realizar una prueba a una población que no presenta signos ni síntomas de la enfermedad buscada, pero cuyos miembros tienen algunas características que les identifican en situación de riesgo para desarrollar esa enfermedad. La metodología de screening, como forma de prevención secundaria (Anexo Ia), se basa frecuentemente en los criterios de Frame y Carlson (1975). Se ha constatado que la evolución de muchas enfermedades, principalmente las neoplásicas, puede mejorar mediante detección temprana y tratamientos oportunos (Iribar M, 2009). La enfermedad neoplásica de la mama en etapa asintomática se adapta especialmente a ser rastreada. Parece haber consenso en la necesidad de screening de cáncer mamario en pacientes femeninas a partir de los 40 años (Iribar M, 2009), aunque en la actualidad en países como U.K se recomienda a partir de los 50 años. El Programa Nacional Contra el Cáncer (PRONACAN) propone para las nuevas pautas en cuanto al screening mamario que en Uruguay también se realice a partir de los 50 años.

El cáncer de mama es un tumor de alta incidencia en el mundo occidental y constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer (Globocan, 2012). De acuerdo con la última información disponible las muertes por cáncer constituyen aproximadamente un cuarto del total de las defunciones registradas en Uruguay cada año (estas cifras corresponden al 2010), mientras que la tasa de mortalidad (estandarizada por edad) por cáncer de mama fue de 22.13 cada

100000 hab. en el periodo 2006-2010 (CHLCC, Figura 1, anexo Ib). Si bien este cáncer es el de mayor incidencia, la mortalidad es muy baja. La tasa de incidencia del cáncer de mama en Mujeres en el período 2006-2010 fue 73.99 cada 100000hab (Figura 1, anexo Ib) (Registro Nacional de Cáncer – CHLCC). En la figura 2 (anexo Ib) se representan las tasas estandarizadas por edad de incidencia y mortalidad para países desarrollados (a izquierda) y menos desarrollados a derecha, de acuerdo a las estimaciones más recientes comunicadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) perteneciente a la OMS (Gobocan 2012). Nosotros tenemos un similar perfil epidemiológico que los países desarrollados.

En la figura 4 (anexo Ib) se muestran las tendencias recientes de la mortalidad para el cáncer de mama en el período 1990-2012.

Radiaciones X, imagen radiológica y dosis: Los rX son radiaciones electromagnéticas ionizantes generadas artificialmente, a los efectos de obtener imágenes médicas, en un tubo de rayos catódicos (Frumento, 1995). Como promedio mundial, el 20% de la exposición humana a radiaciones ionizantes corresponde a fuentes artificiales. Dicha exposición artificial se debe principalmente a procedimientos médicos (95%) (UNSCEAR 2008). Cabe destacar que en EEUU la exposición de la población a radiaciones ionizantes artificiales por razones médicas llegó al 50% en 2006-2007 (Schauer y Linton, 2009; Mettler y col, 2009)

Los rX naturales pertenecen al espectro electromagnético natural el cual se extiende desde la radiación de mayor energía como los r_γ , pasando por los rX, UV, luz visible, infrarrojo, hasta las radiaciones de menor energía como las ondas de radio. Del punto de vista físico, la radiación electromagnética está formada por dos campos, uno eléctrico y otro magnético, que oscilan en fase y perpendicularmente entre sí. La energía de estas radiaciones es entregada al medio en cantidades discretas denominadas fotones o cuantos. La energía (E) del fotón viene dada por $E=h\nu$, donde ν es la frecuencia de oscilación y h la constante de Planck. A medida que aumenta ν de la radiación electromagnética, aumenta la energía que deposita cada fotón cuando éste interactúa con la materia. Los fotones γ son por tanto más ionizantes que los

fotones X naturales. Debemos destacar que los rX generados en equipos médicos pueden presentar la energía de los rX naturales (KeV) hasta decenas de MeV en el caso de radioterapia (Frumento, 1995; Aurengo, 2008; Lillo O, 2012). El electronvoltio (eV) es una unidad de energía que representa la energía cinética que adquiere un electrón cuando es acelerado por una diferencia de potencial de 1 voltio. Equivale a $1,602176462 \times 10^{-19}$ Joule (Johns y Cunningham, 1983). La radiación X genera ionización a nivel de ADN por acción directa o fundamentalmente a través de la formación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (OH• es el más abundante). Las lesiones generadas por rX en el ADN son: roturas simples y dobles de cadena, sitios abásicos, cambios de bases, rotura de enlace de H con deformación de la doble hélice, uniones inter e intracatenarias, uniones proteínas-ADN. Las lesiones que producen más aberraciones cromosómicas son las dobles roturas. Las aberraciones cromosómicas son visibles al microscopio óptico y por ende, tanto la dosis de RI recibida como sus posibles efectos a nivel molecular, celular y del organismo, pueden ser evaluables inmediatamente. La importancia de las roturas del ADN radioinducidas radica en las aberraciones cromosómicas que se producen a posteriori. Dichas aberraciones se producen en parte por la unión de los extremos de diferentes cromosomas (ej: dicéntricos) o del mismo cromosoma (formación de anillos). Una pequeña parte de las roturas dobles no reparadas pueden estabilizarse mediante la adición de secuencias teloméricas. La adición de telómeros tras la rotura accidental de un cromosoma, estabiliza al fragmento remanente de dicho cromosoma originando una delección terminal del mismo. Las aberraciones producidas por roturas dobles son altamente frecuentes, aumentando mucho su frecuencia cuando la dosis de radiación excede aproximadamente 1 Gy (Bushong, 2010)

Bergonie y Tribondeau estudiaron la radiosensibilidad celular en relación a letalidad y en 1906 enunciaron la Ley que lleva sus nombres, así: «les rayons X agissent avec d'autant plus d'intensité sur les cellules que l'activité reproductrice de ces cellules est plus grande, que leur devenir karyokinétique est plus long, que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définitivement fixées». Esta ley explica los datos evidenciados posteriormente: las células madre son más radiosensibles que las maduras, el tejido joven es más

radiosensible que el maduro, los tejidos con actividad metabólica elevada también presentan mayor radiosensibilidad (por revisión: Hall, 2006; Bushong, 2010). Existen variaciones interindividuales en la sensibilidad a las RI, el ICRP 79 argumenta: Asimismo, el riesgo de neoplasma radioinducido por vínculo familiar con paciente portador de mutación vinculada a radiosensibilidad es difícil de cuantificar (Chakraborty y col, 1998).

Variaciones genéticas, epigenéticas y factores extrínsecos no verificados están en la base de la variabilidad interindividual a la radiación ionizante (*Turesson et al. 1996*). Hay indicios que se podrían utilizar ciertos biomarcadores con carácter predictivo y pronóstico de la radiosensibilidad de los pacientes (Alsbeih y col, 2013)

Los efectos biológicos de la **radiación ionizante** (como los rX) a nivel de individuos pueden ser de dos tipos: determinísticos o estocásticos.

Las respuestas **deterministas** a la radiación suelen producirse en la exposición a dosis altas y pueden presentarse pocos días después de la irradiación (eritema de piel, mucositis) o en semanas (eritema, mucositis, úlceras, depilación transitoria, sangrados, displasia medular, etc), meses (fibrosis, esclerosis) hasta algún año (cataratas, disfunción renal o hepática, depilación definitiva). Estos efectos presentan dosis umbral, por debajo de la cual no se dan y por encima de la cual hay seguridad de que se presenten; además la severidad del efecto depende de la dosis desencadenante (Nias, 1990; ICRP 2007; Lillo 2012) (Anexo IIa).

Las respuestas **estocásticas** son la mutagénesis y carcinogénesis. Estas respuestas presentan una probabilidad de ocurrencia que es directamente proporcional a la dosis (relación lineal). Cuando la dosis de radiación se dobla, se dobla la probabilidad de que la respuesta estocástica ocurra. Es una relación de dosis-respuesta sin umbral, donde la severidad del desarrollo de eventos biológicos es independiente de la dosis desencadenante (Nias, 1990; ICRP, 2007; Lillo 2012) (Anexo IIb). El cáncer inducido por radiación, al igual que los efectos genéticos (o hereditarios), siguen una relación lineal sin umbral entre probabilidad de ocurrencia del efecto y la dosis.

No es posible relacionar un caso concreto de cáncer con una exposición previa a la radiación, ya que el cáncer es muy frecuente. Aproximadamente el 25%

(CHLCC) del total de defunciones son causadas por cáncer; por tanto, cualquier cáncer inducido por radiación queda enmascarado. La leucemia radioinducida es fácilmente evidenciable debido a que, si bien presenta otros agentes desencadenantes, es una enfermedad relativamente poco frecuente (Bushong, 2010; Aurengo 2008). El riesgo para la salud asociado a la exposición médica a RI es muy bajo, pero presente. Este riesgo es aceptado en el balance beneficio-riesgo frente a cada prescripción de procedimientos médicos con RI, si bien no hay una adecuada formación en la mayoría de los médicos prescriptores (Shiralkar y col, 2003; IAEA 2013). En el Reino Unido (Royal College of Radiologists, 1990) se estima que ocurren 100 a 250 muertes al año por cánceres directamente relacionados con la exposición médica a la radiación. Dicho colegio ha comunicado (análogamente a otros grupos de investigación en la materia) tablas que vinculan dosis de exposición médica a RI con el riesgo carcinogénico. Una tabla tipo (Royal College of Radiologists, 2007) es la que vemos en Anexo IIc.

Se denomina dosis absorbida, de la RI, a la cantidad de energía depositada en el material biológico en forma de ionizaciones. La dosis absorbida se mide en Jules/Kg de tejido y su unidad es el Gray (Gy). El valor de la unidad Gray expresa la dosis recibida por un órgano determinado. La tasa de dosis absorbida, es la energía total absorbida por unidad de tiempo (Aurengo, Petitcherc, 2008)

Para comparar efectos determinísticos o estocásticos generados por diferentes radiaciones o diferentes energías de la misma radiación se ha utilizado el concepto de Eficacia Biológica Relativa (EBR). EBR es la razón de dos dosis (en Gy), de radiaciones de diferente naturaleza o energía, que generan un mismo nivel de efecto letal y/o mutagénico-carcinogénico (Nias, 1990; Hall, 2012).

El factor de ponderación de la radiación (W_r) es un índice de calidad que nos indica la peligrosidad relativa de cada tipo de radiación. Para una dosis dada de una radiación se calcula la dosis equivalente que se expresa en Sieverts (Sv):

$$H(\text{Sv})=D(\text{Gy})\times W_r$$

La dosis equivalente no tiene en cuenta ni la tasa de dosis, ni la geometría de la irradiación, ni el fraccionamiento eventual de la dosis. Es un índice que refleja solo muy aproximada la peligrosidad de las diferentes radiaciones en relación con la inducción del cáncer (Aurengo, Petitcherc 2008)

Se ha atribuido la misma EBR para todas las energías de rX (ICRP 2007). Sin embargo, en diferentes publicaciones se ha evidenciado variación en la EBR de rX de diferente energía. Dicha variación ha sido evidenciada teniendo como referencia a rX de 250 KeV, así como r γ de ^{60}Co o ^{137}Cs (Hill, 2004; Gomolka y col, 2005; Nikjoo y Lindborg, 2010).

Como los diferentes tejidos del organismo tienen diferente sensibilidad a la carcinogénesis inducida por las RI, se utilizan otros factores de ponderación que permiten calcular el índice de peligrosidad carcinogénica de las irradiaciones heterogéneas, este es el factor de ponderación en tejidos (Wt).

La dosis efectiva (E), expresada en Sv, se define como la suma de las dosis equivalentes recibidas por todos los tejidos ponderadas por Wt.

$$E(\text{Sv}) = \sum T Wt \times Ht (\text{Sv}) = \sum T Wt \times Hr \times Dt$$

La dosis efectiva no tiene en cuenta ni las características de la irradiación, ni las del sujeto (Aurengo y Petitcherc, 2008)

Para dosis bajas, menores a 100 mSv, no está clara la relación entre dosis y el riesgo (Aurengo y Patitcherc, 2008).

Dosis efectiva vs Riesgo efectivo: La dosis efectiva tiene fundamental aplicación en la evaluación del riesgo poblacional a la exposición de radiaciones ionizantes, e incluso en el ajuste y control de los límites de dosis para los efectos estocásticos en el contexto regulatorio (ICRP, 2007). A su vez E es también una cantidad conveniente para usar en la justificación de procedimientos médicos y en la práctica del principio de optimización (Martin 2008; Menzel y Harrison, 2012). Sin embargo la precisión de E no garantiza la apropiada evaluación de la exposición de un paciente en particular (Martin, 2008). Los valores de los factores de ponderación de la dosis absorbida en Gy, para ciertos tejidos, se continúan ajustando, e incluso es objeto de revisión el concepto de “dosis efectiva” por parte del comité de radiobiología de ICRP (J-Marc Cossset, 2013; Borrás y col, 2010). Inclusive se está interpelando el

concepto de “dosis efectiva”, postulándose cambiar al concepto de “riesgo efectivo” (Brenner, 2008). Un problema adicional es que los grupos de trabajo que publican intercomparaciones de detrimento de diferentes procedimientos estandar con RI, utilizan “dosis efectiva” sin especificar cual grupo de factores de ponderación utilizan (ICRP 60 o ICRP103), conduciendo a errores en las conclusiones (Borrás y col, 2010).

El Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA), ICRP, UNSCEAR e ICRU han considerado la necesidad de realizar evaluaciones del riesgo vinculado a la exposición a RI por diferentes procedimientos médicos que las encontramos en sucesivas publicaciones de dichas instituciones internacionales y resumidas en Malone y col, 2012. Respecto de la Eficacia Biológica Relativa con rX de energía utilizada en mamografías de screening, diversas publicaciones de la última década jerarquizan que se ha dado poca importancia a la carcinogénesis radioinducida. La evaluación de riesgos mutagénicos y carcinogénicos a través del la EBR es particularmente importante debido a la utilización de los rayos X de baja energía para la mamografía de screening (Frankenberg y col, 2002; Heyes y Mill, 2004; Mestres y col, 2008; Heyes y col, 2009).

El Committee on the Biologic Effects of Ionizing Radiation (BEIR), una sección de la National Academy of Sciences (USA, Universidad de Princeton), ha revisado los datos de los efectos tardíos de las dosis bajas de radiación o radiación de baja LET. Dicho comité ha declarado que teniendo en cuenta el grado de incertidumbre de su análisis, menos de 1rad/año es inofensivo (Bushong, 2010).

Historia de la mamografía

Loa rayos X fueron descubiertos por Wilhelm Roentgen en 1896. En 1913 el cirujano alemán A. Salomon realiza radiografías a 3.000 piezas de mastectomía y las correlaciona con la macroscopía y la microscopía. Salomon reporta el primer caso de carcinoma clínicamente oculto detectado radiológicamente y logra distinguir los tumores infiltrantes de los circunscriptos. Aunque no llega a vincularlas al cáncer, como luego lo haría Leborgne, observa la presencia de microcalcificaciones (Oliva y col, 2004).

En Uruguay, Carlos M. Domínguez y Eduardo Blanco en 1935 llamaron la atención acerca de la utilidad de la radiología mamaria para el diagnóstico de carcinoma.

En enero de 1951 Raúl Leborgne publica un artículo en el que describe la asociación de las calcificaciones, puntiformes y agrupadas, con neoplasia mamaria. Esto es un hito en la historia del diagnóstico precoz del cáncer de mama.

“Con un examen roentgenográfico sistemático y profiláctico de todas las mujeres con antecedentes de cáncer de mama en su familia, entramos en una nueva etapa en la lucha contra el cáncer de mama.” Con esta frase, el Dr. Raúl Leborgne se anticipa a la adopción general del método de screening mamográfico y toma una posición firme, acerca de la efectividad del screening en la disminución de la mortalidad. Raul Leborgne introduce cambios técnicos que mejoran la calidad de la imagen: destaca la importancia de abarcar todo el volumen mamario, utiliza dos exposiciones para localizar el sitio exacto del tumor y enfatiza la utilidad de la compresión de la mama para inmovilizarla y disminuir su grosor, mejorando la calidad de la imagen. Recientemente en Uruguay, el Programa Nacional del Control del Cáncer (PRONACAN) elaboró recomendaciones sobre Screening Mamográfico para el Ministerio de Salud Pública. Dichas recomendaciones no han sido legalmente aprobadas por lo que no se ha podido acceder al documento escrito. En seminario nos hemos informado oralmente por parte de integrantes de CHLCC que dicha institución no recomienda mamografía reglada para las pacientes de 40 a 49 años, y sí convocarlas personalmente para informar adecuadamente acerca de la evolutividad del cancer mamario en esa década, además de informar riesgos y beneficios del examen mamográfico. El PRONACAN recomienda convocar para screening mamográfico a las mujeres de la población a partir de los 50 años y cada 2 años.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO**

El objetivo general del trabajo es la evaluación del balance riesgo-beneficio en relación al screening de cáncer mamario por mamografía con rayos X.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1) evaluación de edad de inicio y frecuencia adecuadas del screening mamográfico
- 2) factibilidad de uso de técnicas no iatrogenicas para screening de cancer mamario en nuestro país.

METODOLOGIA

La búsqueda bibliográfica es realizada en libros, revisiones de equipos multicéntricos, estudios retrospectivos y ensayos que aportaron mucha información al tema como los de Suecia, Dinamarca y Estados Unidos. Se utilizan bases de datos científicas como Cochrane, Biblioteca Virtual en Salud, BVS- Oncología, PubMed, Timbó.

También se busca información mediante entrevistas a especialistas en el tema. Se participa en seminarios de discusión interdisciplinaria sobre screening mamográfico, con participación de médicos, ingenieros y físicos.

DISCUSIÓN

La detección temprana del cáncer de mama puede ser la llave para un tratamiento exitoso en su intención curativa.

La educación a la población, las campañas de detección precoz y el uso de diversas terapias y técnicas quirúrgicas han mejorado la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes (Musé, et al. 2004).

El cáncer de mama es un problema de salud pública en el mundo, a partir de ello se han implementado distintas estrategias para disminuir su mortalidad, siendo hasta ahora la mamografía el examen que ha logrado que así sea (Uchida, 2008). Teniendo en cuenta que la exposición médica a RI debe ser deliberada, la misma debe estar justificada y optimizada, ello quiere decir que debe ser mayor su beneficio que riesgo y con la menor dosis de RI posible.

La aceptación del screening se basa en la evidencia del beneficio de la exploración, que son: la disminución del tamaño y etapa de los canceres al momento del diagnóstico y el aumento de la sobrevida atribuible a la exploración. Para lograr estos objetivos, los dos requisitos claves de un programa de screening son la sensibilidad del método para la detección y el tiempo de intervalo entre la aparición de lesión detectable en forma preclínica y el punto de inicio clínico causante de signos y/o síntomas que son detectables por los métodos de rutina de consultorio (Sojourn Time) (Tabar, 1996; Acevedo y Aguirre, 2006).

Se estima que una mejor adhesión a los programas de screening y los avances tecnológicos y controles de calidad podrían redundar en un beneficio aún mayor. La imagenología mamaria, además de su repercusión en el diagnóstico y manejo de los canceres, especialmente los no palpables, ha posibilitado la investigación del rol de la RNM en la pesquisa precoz del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo (Acevedo y Aguirre, 2006).

Actualmente el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama es clínico y/o imagenológico y de confirmación anatomopatológica. Según el Prof. Musé el autoexamen no ha modificado sobrevida e induce ansiedad y mamografías indicadas inadecuadamente (Cochrane 2013, Musé 2004). En las diversas entrevistas con profesionales en el tema como Dr. Lavista y Dr. Barrios también

sugieren que tanto el autoexamen como la mamografía son técnicas que generan ansiedad, pero no dejan de ser necesarias, como también los estudios posteriores.

Existen 4 características mamográficas de cáncer de mama: la masa, la distorsión, las microcalcificaciones y las densidades. La mamografía identifica en muchos casos cáncer de mama invasivo no palpable en estadio precoz y carcinomas in situ (CDIS) ya que los mismos son detectados a través de las microcalcificaciones. Por otro lado sutiles microcalcificaciones pueden mostrar solamente la punta del iceberg: el tamaño tumoral puede no ser evaluable por rX y sí por Resonancia Magnética (Musé y col., 2004; Tabár L y col, 2008).

El screening con mamografía ofrece la oportunidad de fuerte sugerencia diagnóstica y de seguimiento de las lesiones en los casos dudosos. Datos derivados del Health Insurance Plan y estudios del Breast Cancer Detection Demonstration Project indican que la mamografía (junto con el examen físico) fue un método eficaz para el diagnóstico de lesiones no palpables y se asoció con un efecto positivo sobre la supervivencia debido a la detección del tumor en un estadio más temprano (Howard J, 1987).

El desarrollo de tecnología capaz de revelar imágenes fuertemente sugerentes de cáncer de mama en estadios tempranos preclínicos ha optimizado la obtención de muestras anatomopatológicas apropiadas para un diagnóstico positivo (Tabár L y col, 2009).

Los exámenes mamográficos consecutivos documentan frecuentemente los cambios en el tiempo de la aparición de las calcificaciones. Según el Dr. Lavista de 10 microcalcificaciones que se observan en la mamografía, 4 de ellas son malignas. Las calcificaciones tipo piedra triturada son las más asociadas a procesos malignos de la mama; sin embargo pueden estar asociadas a procesos hiperplásicos benignos (cambios fibroquísticos, fibroadenoma) generando problemas en el diagnóstico (Tabár y col, 2008). Las calcificaciones de tipo ramificado se asocian con pronóstico malo aún con tumores pequeños (1-14mm); sus resultados a largo plazo son comparables con los de tumores mucho más grandes y avanzados (Tabár y col, 2008).

Estudios diagnósticos por imágenes de la mama

El procedimiento diagnóstico por imágenes utilizado con mayor frecuencia es la mamografía. La mamografía de screening requiere dos proyecciones de la mama y su compresión, como inicialmente sugiriera el Dr. Raul Leborgne, permitiendo tanto una mejor visualización de la mama para topografiar lesiones existentes como reducir la dosis de radiación mediante la disminución del espesor de la mama (Bland K y Copeland E., 2007).

La Ecografía es una herramienta no iatrogénica y es útil como complemento de la mamografía por rX para la evaluación de las mamas densas y la diferenciación entre masas quísticas y sólidas. En la ecografía pueden pasar inadvertidas las lesiones ocupantes de 5 a 10 mm de diámetro y las masas ocupantes en las mamas grasas. La ecografía es útil para dirigir la biopsia por aspiración con aguja fina, y la biopsia con aguja gruesa.

Puntos que generan polémica en el screening mamario

- Edades que se benefician del screening y su frecuencia óptima.

El beneficio asociado con la mamografía de screening en mujeres mayores de 50 años es un hecho universalmente aceptado. El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, siendo de agresividad máxima en la cuarta década (Acevedo y Aguirre, 2006; Iribar M, Diez P, 2009).

La sensibilidad de la mamografía depende del tamaño de la lesión, la edad y la densidad del tejido mamario (cuanto más denso, menor sensibilidad) (Musé, y col. 2004; Acevedo y Aguirre, 2006). En las mujeres jóvenes las mamas son más densas y disminuye la sensibilidad del estudio, sobre todo en el caso de lesiones no calcificadas, pudiendo encontrar una mayor cantidad de falsos positivos. Sin embargo, el reemplazo del tejido fibroglandular se realiza de una forma progresiva desde los 30 hasta los 70 años y no de forma brusca a partir de los 50 años (Iribar M, Diez P, 2009).

El Colegio Interamericano de Radiología es partidario de comenzar el cribado a los 35 años ya que se observa un aumento de la curva de incidencia del cáncer de mama (Iribar M, 2009).

Las pautas generales para el cribado del cáncer de mama, recomendadas por grupos de profesionales seleccionados se encuentran en anexo III, y varían según la región geográfica (Bland y Copeland, 2007).

Algunas organizaciones médicas no apoyan el cribado mamográfico en mujeres de 40-49 años, esto puede ser explicado por los estudios aleatorizados que no han conseguido demostrar una reducción significativa de la mortalidad en este grupo de edad , además de demostrar una baja incidencia del cáncer de mama (Fletcher SW, Black W, Harris R, 1993).

El plan de seguro de salud de la prueba de New York fue el primer estudio randomizado que mostro beneficio real del screening para cáncer de mama. Incluyo 62000 mujeres entre 40 y 64 años y se demostró un 23% de reducción de la mortalidad, lo que fue estadísticamente significativo. Las pruebas controladas aleatorias han demostrado que el screening mamográfico periódico es eficaz y que la historia natural de la enfermedad puede ser interrumpida con la subsecuente disminución de la enfermedad (Shapiros S, Venet W, 1988).

En este estudio también se evaluaron las muertes en los primeros 5 años, no se encontraron diferencias entre el grupo de 40-49 y mayores de 50 años, sin embargo después de 18 años de seguimiento del HIP se obsrevó una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa, del 25% en mujeres de 40-49 años y del 21% en mujeres de 50-59 años desde el comienzo del estudio (Shapiro S y cols., 1988; Iribar M, 1998).

En 1997, Hendrick y cols encontraron una reducción en la mortalidad del 29% en el metaanálisis de estudios suecos para el grupo de 40-49 años donde se observó un progresivo aumento de la reducción de la mortalidad (Armstrong K, 2009). En ese mismo año también se publica una reducción del 45% en mujeres de 39-49 años en el ECR de Gothenburg Breast Screening Trial (Bjurstam y cols, 1997.)

En el Uruguay no hay estudios randomizados en el tema, sin embargo se ha generalizado el concepto de que es apropiada la mamografía anual a partir de los 40 años. Algunos oncólogos como el Prof. Musé la han recomendado a partir desde los 50 años y creen controvertido realizarla en menores de esa edad sin factores de riesgo y asintomáticas ya que la sensibilidad del estudio disminuye significativamente en la década de los 40 años (Musé y col, 2004).

Como dijo el Prof. E Barrios en su entrevista, el mayor riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad. Igualmente el beneficio óptimo asociado con la mamografía de screening es en mujeres mayores de 50 años siendo un hecho universalmente aceptado (Bland K y Copeland E.,2007). Es así como ya dijimos por la menor incidencia de la enfermedad y porque entre los 40-49 años la sensibilidad de la técnica es de un 83% y en cambio a partir de los 50 años es cercana al 100% (Fletcher y cols, 1993; Boring y cols. 1994).

No hay evidencia que favorezca o esté en contra del fin del screening a determinada edad, ya que no hay suficiente información a partir de los 75 años (Uchida, 2008). Lo que se conversó con el Dr. Lavista es que hay que considerar la expectativa de vida de cada paciente para que sea de beneficio el screening, si se considera que tendrá una sobrevivida mayor a 5 años y la calidad de la paciente lo amerita si se continúa.

La otra controversia que existe es el intervalo entre mamografías. Tábar y col demostraron que en la franja etaria de 40-49 años si se realiza el screening cada 2-3 años hay una disminución de la mortalidad en un 4-15% y si se realiza anualmente es del 36%, esto es porque los casos diagnosticados son cánceres invasores y de rápida evolución. En la franja de 50-69 años la diferencia entre hacer el screening cada 1 año y realizarlo cada 2-3 años no es tan significativa (Tábar y cols. 1996).

En las diversas entrevistas realizadas encontramos diferencias entre nuestros profesionales, en el caso de la oncóloga Alonso recomienda hacerlo desde los 50 años cada 2 años, siendo importante hacer seguimientos diferenciales a las pacientes con factores de riesgo alto a partir de los 40. El imagenólogo Lavista recomienda realizar la mamografía a partir de los 40 años de manera anual y el Dr. Barrios cree que podría realizarse de manera trianual ya que la exposición a RI por más que sea a mínimas dosis, es un riesgo que hay que considerar.

- Sobrediagnóstico y sobretratamiento. Carcinoma ductal in situ (CDIS) son falsos positivos?

Se han presentado varios puntos de vista respecto a si realmente hay un sobrediagnóstico y sobretratamiento, por un lado la revisión de Cochrane descalifica a la mamografía como el gold standard para el screening. Dicha

revisión argumenta que la mamografía genera ansiedad, dolor o malestar a la compresión, costos asociados, exposición a rayos X y falsos positivos numerosos (Gotzsche, 2008). Estudios observacionales recientes muestran que con el screening se presenta más sobrediagnóstico que en los ensayos y muy poca o ninguna reducción en la incidencia de cánceres avanzados de mama (Gøtzsche y Jørgensen, Cochrane 2013).

Si asumimos que el screening reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 15% y que el sobrediagnóstico y sobretratamiento es un 30%, esto significa que por cada 2.000 mujeres invitadas para la detección a lo largo 10 años, se evitará la muerte por cáncer de mama a una mujer y 10 mujeres sanas, serán tratadas de forma innecesaria. Por otra parte, más de 200 mujeres experimentarán ansiedad y la incertidumbre durante años debido a los resultados falsos positivos (Gøtzsche y Jørgensen, Cochrane 2013).

El porcentaje de resultados falsos negativos oscila alrededor del 10% según NCI. Los falsos negativos se dan por limitación de la técnica, errores humanos, densidad mamaria y cáncer sin calcificaciones entre otros (Musé y cols. 2004). Por este motivo, el médico debe efectuar un examen físico cuidadoso y no basarse solamente en una mamografía negativa. Las anomalías mamográficas que requieren una evaluación ulterior comprenden masas ocupantes, microcalcificaciones, densidades estrelladas o una deformación de la arquitectura mamaria (Sickles EA, 1986)

Un punto de discusión primordial es el tratamiento al momento de detectar CDIS, estos pueden considerarse como falsos positivos ya que en la historia natural de la paciente no tiene por qué evolucionar a cáncer invasor. Los grupos de Gotzsche afirmaban que su análisis revela una agresividad excesiva en el tratamiento que se da, pero lo que no se tiene en cuenta es que los protocolos de tratamiento han avanzado mucho en los últimos años y no es comparable con los ensayos clínicos que al día de hoy tienen más de 30 años (Gotzsche, 2000). Por lo que, la manera de afrontar la terapia apropiada en CDIS y en otros estadios tempranos de la enfermedad debe verse cada caso como único y basarse en los nuevos protocolos y guías de práctica clínica que han sido un gran avance. Incluso se ha discutido si la disminución de la

mortalidad ha sido por los planes poblacionales de screening o por el avance de los tratamientos (Borrás JM y cols.2003)

-Costo/efectividad

El screening realizado con mamografía convencional es más efectivo en cuanto a costo y accesibilidad que otros equipamientos o técnicas (Peregrino y col, 2012).

En cuanto a costos se ha evaluado si el screening es un ahorro económico a corto o largo plazo, y no ha habido una diferencia considerable (Uchida, 2008).

-Screening para detección de cáncer de mama utilizando 2D o 3D

Ciertos estudios han evidenciado que la adición de tomosíntesis de mamografía (3D) aumenta la detección del cáncer de mama y reduce los resultados falsos positivos. Sin embargo se necesitan más estudios para evaluar la relación con los resultados clínicos (Sumkin JH, 2013).

-Resonancia

En el examen por RM, el aumento en la perfusión por neovascularización y difusión vascular, presentes en los tumores, puede determinar incrementos de señal en las lesiones tumorales mamarias. Por este motivo es capaz de brindar información distinta a la obtenida en mamografía (Müller-Schimpfle M, 1997).

Hay patologías en las que no está indicada la RM, por ejemplo, no es capaz de diferenciar un nódulo benigno de uno maligno, no permite distinguir un cáncer inflamatorio de una mastitis, ni diferenciar una adenopatía axilar metastásica de una inflamatoria, tampoco muestra la presencia de microcalcificaciones (Pediconi F, Dominelli V, 2010).

La RM es el examen más sensible para identificar la gran mayoría de los cánceres infiltrantes y varios de los cánceres in situ de alto grado, además tiene la mejor correlación con el tamaño histológico real. Sin embargo no es capaz de ver microcalcificaciones, que sí son evidentes con la mamografía, aunque según el Dr. Lavista se podría ver el realce de éstas. En el seminario de Mamografía, la Prof. Stratta dijo que no se ve el realce mencionado en RM.

Los falsos negativos son poco frecuentes, sin embargo son frecuentes los falsos positivos. Debido a que también reconoce lesiones benignas como inflamatorias o regenerativas, tiene una baja especificidad, estimada entre 67-77%, identificando una lesión, pero no su naturaleza (Peters N, Borel Rinkes IH, 2008; Tabar 2008)

Existe limitación en cuanto al tamaño de los cánceres detectables, por razones técnicas, actualmente solo los cánceres invasores mayores de 5mm son identificados como tal en las imágenes (Peters NH, Borel Rinkes IH, 2008).

Si bien es un examen que no tiene iatrogenia demostrada, por los motivos nombrados anteriormente no es un buen examen para utilizarlo en un screening poblacional para cáncer de mama (Pediconi F, Dominelli V, 2010)

Las indicaciones de la RMN en relación a la detección de cáncer de mama son de screening en mujeres de alto riesgo como portadoras de las mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2 con un riesgo del 65% y 45% respectivamente, de padecer cáncer de mama antes de los 70 años (Warner E, Messersmith H, 2008; Tabar 2008).

Sí es de gran utilidad indicar RMN en otros casos post-diagnóstico como la detección temprana de recidiva en mamas tratadas, evaluación de prótesis, detección de neoplasia oculta y búsqueda del tumor primario, posterior a biopsia quirúrgica con bordes positivos, monitoreo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y evaluación preoperatoria de la extensión tumoral. (Warner E, Messersmith H, 2008)

-Riesgo de carcinogénesis por mamografía.

El Royal College of Radiologists, en Londres, publicó una tabla (anexo IIC) donde compara las diferentes cantidades de radiación en diversos procedimientos, como una tomografía de abdomen o algo más simple como una rXTx, con el riesgo carcinogénico adicional que presenta cada estudio. Dicha tabla indica que el riesgo de carcinogénesis en, por ejemplo, como mencionamos anteriormente, una rXTx con una dosis efectiva de 0,02 mSv equivale a 1 caso de cáncer adicional por año cada millón de habitantes; si la mamografía presenta una dosis efectiva de 0.4 mSv el riesgo es de 1 caso de cáncer adicional por año cada 50000 procedimientos (Mettler 2008, Malone y

col, 2012). En cambio, según datos de Howard 1987 la dosis efectiva de la mamografía es estimada en 4mSv, presentando riesgo carcinogénico de 1 en 5000, siendo el mismo riesgo enunciado en el seminario de “Screening mamográfico y alternativas instrumentales” por la Dra. en física Carolina Rabin.

Según la actualización de ICRP 2007 (anexo IID) la mama pasó a ser uno de los tejidos más radiosensibles, cada uno de los coeficientes representa un porcentaje de la irradiación en el cuerpo entero (100%), y su suma total es igual a 1. De esta forma, la dosis efectiva permite diferenciar 2 estudios realizados con iguales parámetros radiológicos, pero que en diferentes partes del cuerpo tendrán valores diferentes por irradiar órganos distintos.

En cuanto al riesgo radiológico vs al riesgo natural en relación al cáncer, durante la vida se asume que el riesgo natural de morir por cáncer es de un 25%, y el riesgo asociado a exposición por rX aumenta en 100mSv un 1% (Francis RV, 2008). Por lo tanto, el riesgo asociado al uso de rX en la clínica es bajo en comparación al riesgo natural. Sin embargo, es importante considerar que para aceptar cualquier riesgo adicional, debe ser mayor el beneficio que el riesgo para el paciente. Debe comunicarse a los pacientes el riesgo que conlleva el uso clínico de radiaciones y promoverse el uso de la menor dosis efectiva para protocolos de imagen en medicina (Francis RV, 2008).

En la década del 90 se concluyó que el screening mamográfico con rX para la población femenina general, aun teniendo en cuenta las hipótesis más pesimistas, presenta un beneficio que excede ampliamente el riesgo teórico (por revisión: Mettler 1996; Feig y Hendrick, 1997; Beemsterboer y col, 1998). Sin embargo en Mettler y col, 2008 se llama la atención sobre la exposición médica a RI de la población ya que en EEUU la misma ha llegado (en 2006) a un nivel de riesgo para la salud poblacional, igualando a la exposición natural. (van Leeuwen, [online]; Den Otter, 1996; Law, 1997; Hu y col, 2002; Jansen-van der Weide, 2010).

-Consentimiento informado

El Comité de Bioética de la Facultad de Medicina ha puesto sobre la mesa los factores bioéticos que hay que tener en una política de screening en el Uruguay. Uno de los puntos en discordia es la obligatoriedad del estudio, el Dr.

Barrios dice: “nosotros creemos que no es conveniente obligar a la mujer”. De esta manera en el caso que esté en desacuerdo la mujer tiene la posibilidad de negarse y firmar un consentimiento informado que asume por su propia responsabilidad la voluntad de no hacérselo.

Otro punto es la realización del screening entre los 40-49 años, es un asunto bioético desde el punto de vista en el que se expone a la mujer a un screening que no es ampliamente justificado.

- Programa o política de screening

Según el Dr. Barrios en Uruguay hay una política de screening, en el que se difunde el beneficio de la realización de una mamografía anual, sin embargo no es un Programa de screening el cual es más organizado y conlleva varios puntos: entre ellos que se defina una prueba diagnóstica, que se delimite una población objetivo, que haya mecanismos de invitación personal a cada mujer y que se verifique la realización de un seguimiento con un intervalo de tiempo adecuado, así como también que sea aceptado, factible y que tenga una cobertura mínima. En el Seminario generado en el ámbito del Núcleo de Ingeniería Biomédica, el Ing. Rafael Alonso planteó que en el Uruguay ha habido paulatinamente una leve baja de la mortalidad en la Tasa Ajustada para el cáncer de mama, no siendo lo esperado. Ello lo adjudicó principalmente a que la cobertura en el país es para menos del 70% de las mujeres y que no hay equidad en quienes pueden acceder más fácilmente y quiénes no. También hizo hincapié en que debe haber un control de calidad de manera universal para los mamógrafos, cosa que hoy en día no se hace.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Creemos fundamental la realización de la mamografía como screening del cáncer mamario y que la paciente esté en conocimiento de los riesgos que conlleva la técnica y de los beneficios que ella produce, sabemos que estos procedimientos pueden generar ansiedad, sin embargo basándonos en la revisión bibliográfica y entrevistas a referentes en el tema consideramos que es apropiada su realización en los grupos erarios en que está debidamente justificada. Es necesaria la confección de un consentimiento informado para todo procedimiento y que cuando la paciente, debidamente informada, esté en desacuerdo con realizarse el screening lo exprese con su firma. Si bien es dudoso para Cochrane 2013, los departamentos de mastología en general, tienen la convicción de que es útil el Screening por mamografía. Es importante recalcar a la comunidad médica y a los pacientes, la importancia de la periodicidad del procedimiento, pues solo así el screening tiene su verdadero beneficio.

Como sabemos hasta ahora, la mamografía es el método gold-standard para el screening mamográfico. Es el método que mejor visualiza los diferentes tipos de lesiones relacionadas con cáncer mamario, es accesible a toda la población, tiene un costo-efectividad aceptable como política de salud y aumenta sobrevida.

La edad de inicio sigue siendo muy discutida, consideramos que más allá de que entre los 40-49 años la mama es más densa y tiene mayor radiosensibilidad y menor sensibilidad el estudio, hay que informar y dar la posibilidad de elegir a la paciente de realizarlo, principalmente a las pacientes de alto riesgo, ya que a esta edad los cánceres que se diagnostican son más agresivos y rápidamente progresivos. Luego de esta edad, a partir de los 50 años, es la edad que concluimos es de mayor beneficio pudiéndose realizar cada 2 o 3 años. Es importante saber que la validez del estudio es efectiva si tiene continuidad (periodicidad).

Más allá de que no haya estudios a partir de los 74 años, creemos importante continuar realizando el estudio si la paciente tuviera una expectativa de vida superior a 5 años.

JNCI publico un reporte sobre las causas de muerte en los ensayos donde se hizo screening mamográfico randomizado. Concluyeron que los beneficios del screening mamográfico podrían estar sobreestimados, ya que es difícil estimar el beneficio del screening usando la mortalidad, ya que hay muchos factores que intervienen, como un buen o mal tratamiento (Block WC, Haagstrom DA, 2002).

Todas las discusiones y conclusiones que han surgido indican claramente que el estudio mamográfico y el desarrollo de sus avances en el tratamiento ha sido beneficioso tanto como para disminuir la mortalidad como la importancia en educar a la sociedad en ello. El daño que genera la radiación se considera mínimo en comparación al beneficio que genera el estudio.

Teniendo en cuenta todo lo analizado previamente y sobre todo que la mama está entre los tejidos más radiosensibles, podemos concluir que, si bien existe una cierta probabilidad de iatrogenia, es mayor el beneficio que el riesgo. Según NCI y la Dra. en Física Carolina Rabin la mamografía presentaría en nuestro país de 1 caso adicional de cáncer por año cada 5000 mamografías. Por otro lado la mamografía es la técnica que hasta ahora presenta mejor balance especificidad/sensibilidad. La MNR no cumple con los criterios de adecuada relación costo-accesibilidad/eficacia para programas de screening y adicionalmente tampoco reconoce muchos tipos de cáncer in situ. La ecografía convencional tiene menor sensibilidad y especificidad que la mamografía. Es prometedora la elastografía cuya utilidad en diagnóstico de cáncer mamario y mayor eficacia que la ecografía convencional fue mostrada en seminario.

El desarrollo de tecnología no iatrogénica capaz de revelar imágenes fuertemente sugerentes de cáncer de mama en estadios tempranos preclínicos es un desafío para la física y la ingeniería.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- A.A de Freitas Peregrino, Cid Manso de Mello Vianna. Analise de custo-efetividade do rastreamento do câncer de mama com mamografia convencional, digital e IMR. *Ciencia & Saúde Colectiva*, 17 (1): 215-222, 2012.
- Acevedo JC, Bernardita Aguirre. Beneficios del screening y del seguimiento mamográfico en la mortalidad por cáncer de mama. *Rev Med Clinica Condes*. 2006; 17(4):165-170.
- Alsbeih G, El-Sebaie M, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, Shoukri M, Al-Rajhi N. SNPs in genes implicated in radiation response are associated with radiotoxicity and evoke roles as predictive and prognostic biomarkers. *Radiat Oncol*. 22(8):125, 2013.
- Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, et al. Screening Mammography in women 40-49 years of age: A systematic review for the American College of Physicians *Ann Intern Med* 2009; 146: 516-26.
- Aurengo, Petitcherc. Biofísica. Tercera edicion, Interamericana de España, SAU, 2008
- Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen*. 5(2):81-7, 1998.
- Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, et al. The Gothenburg Breast screening trial first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years st randomization. *Cancer* 1997; 80: 2091-9.
- Bland K y Copeland E. ed panamericana 2007
- Block WC, Haagstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cacer Inst*. 2002; 94 (3):167-173.
- Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S: *Cancer statistics 1994*; 44: 7-26.
- Borrás C, Huda W, Orton CG. The use of effective dose for medical procedures is inappropriate. *Medical Physics* 37: 3497, 2010.
- Borrás JM, et al. La evidencia del cribado del cáner de mama; la historia continua. *Gac Sanit* 2003, 17(3):249-255.
- Brenner DJ. Effective dose: a flawed concept that could and should be replaced. *Br J Radiol*. 81: 521-3, 2008.

- Bushong SC. Manual de Radiología para Técnicos 9ª Ed. ELSEVIER ESPAÑA, S.L, 2010.
- Cosset, JM. www.mariecurie.com.ar – eventos científicos anteriores – actualización de protección radiológica.
- Chakraborty R, Little MP, Sankaranarayanan K. Cancer Predisposition, Radiosensitivity and the Risk of Radiation-Induced Cancers. IV. Prediction of Risks in Relatives of Cancer-Predisposed Individuals. *Radiation Research*, 149(5): 493-507, 1998.
- Den Otter W, Merchant TE, Beijerinck D, Koten JW. Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Research*. 16:3173-3175, 1996.
- Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 22:119-24, 1997.
- Fletcher SW, Black W, Harris R et al. Report of the international workshop on screening for breast cancer. *J Nat Cancer Inst*. 1993; 85:1644-56.
- Frame y Carlson. A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. *THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE*. Vol:2. N°1 (p29-36), N°2 (p123-9), N°3 (p189-94), N°4 (p283-9). 1975.
- Freig SA: Assessment of the hypothetical risk from mammography and evaluation of the potential benefit, *Radiol Clin North Am* 21:173, 1983
- Friewald SM, Elizabeth A. Rafferty. Detección del cancer de mama utilizando tomosíntesis en combinación con la mamografía digital. *Jama* 2014; 311 (24): 2499-2507.
- Globocan - 2012) (Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 6, 2013. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
- Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-134.
- Hall EJ. Radiobiology for the Radiologist. Ed: J.B. Lippincott Company, 2012.

- Harrison JD, Streffer C. The ICRP protection quantities, equivalent and effective dose: their basis and application. *Radiat Prot Dosimetry*, 127(1-4):12-8, 2007.
- Horvath E, Pinochet A. Indicaciones de la resonancia magnética mamaria. En: *Avances en Diagnóstico por Imágenes: mama*. Castro Barba M y Rostagno R, eds. p71-81 Buenos Aires: Journal, 2010.
- HowardJ: Using mammography for cancer control: an unrealized potential, *Cancer* 37:33, 1987
- Hu JJ, Smith TR, Millar MS, Lohman K and Case LD. Genetic regulation of ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. *Environ. Mol. Mutagen.* 39:208–215, 2002.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiation Protection of patients. https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/InformationFor/HealthProfessionals/6_OtherClinicalSpecialities/referring-medical-practitioners/ 2013
- International Commission on Radiological Protection, *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Publication N° 26. 1977.
- International Commission on Radiological Protection, “1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection: ICRP Publication 60,” *Ann. ICRP* **21**, 1991.
- International Commission on Radiological Protection, “The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP: Publication 103,” *Ann. ICRP* **37**, 2007.
- Iribar M, Diez P Screening mamográfico en patología mamaria. En: guía práctica de patol mamaria Bruno Salvador (1º Edición). Asturias: Proygest SL, 2009: 81-93.
- Iribar M, Planificación, realización y auditoría mamográfica de los programas de screening. I curso Internacional de la SEDIM. Abstracts screening de mama. Madrid: Ed Aula Médica, 1998: 23-52.
- Iribar M. Tamizaje del cáncer mamario: actualidad y controversias. En: *Avances en Diagnóstico por Imágenes:mama*. Castro Barba M y Rostagno R, eds. p1-11 Buenos Aires: Journal, 2010.

- Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, y col. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol*, 20: 2547-2556. 2010.
- Johns HE, Cunningham JR. *The Physics of Radiology*. 4ª edición, Charles C. Thomas publicaciones, USA, 1983.
- Law J. Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *The Br J Radiol*. 70: ,1997
- Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on March, 22th, 2014.
- Malone J, Guleria R, Craven C, y col. Justification of diagnostic medical exposures: some practical issues. Report of an IAEA consultation. *Br J Radiol*, 85(1013):523-38, 2012.
- Martin CJ. The application of effective dose to medical exposures. *Radiat Prot Dosimetry* ,128(1): 1-4, 2008.
- Menzel HG, Harrison J. Effective dose: a radiation protection quantity. *Ann ICRP*, 41 : 117-23, 2012.
- Mettler FA, Upton AC, Kelsey ChA, y col. Benefits versus risks from mammography: A critical reassessment. *Cancer*. 77: 903–909, 1996.
- Mettler FA, Thomadsen BR, Bhargavan M, y col. MEDICAL RADIATION EXPOSURE IN THE U.S. IN 2006: PRELIMINARY RESULTS. *Health Physics*. 95: 502-507, 2008.
- Mettler FA Jr, Bhargavan M, Faulkner K, Gilley DB y col. Radiologic and Nuclear Medicine Studies in the United States and Worldwide. *Radiology*, 253: 520-531, 2009.
- Ministerio de Salud Pública. División Estadística. Últimas cifras disponibles en el sitio web http://www.msp.gub.uy/ucepidemiologia_6490_1.html 22/5/2013.
- http://www.uruguayeduca.edu.uy/Userfiles/P0001%5CFile%5Cprotecc_rad.pdf.
- Müller-Shimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, et al. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast médium enhancement in MR Imaging of the breast. *Radiology* 1997; 203:145-9.
- Musé, et al. Aspectos prácticos de la Clínica oncológica. 2004; 18:235-240.

- Nordic Cochrane Centre. Screening for breast cancer with mammography Copenhagen, Denmark. 2012
- Nias AHW. An introduction to Radiobiology. John Wiley & Sons Ltd England. 1990.
- Oliva M, Sartori E, Gotta C. Evolución del diagnóstico radiológico de la mama: su impacto en la morbimortalidad por cáncer de mama. Rev. Argent. Radiol. 68: 161, 2004.
- Pediconi F, Dominelli V. Aspectos técnicos de la resonancia magnética mamaria. En: Avances en Diagnóstico por Imágenes:mama. Castro Barba M y Rostagno R, eds. p53-58 Buenos Aires: Journal, 2010.
- Peters NH, Borel Rinkes IH, et al. Metaanalysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. Radiology 2008; 246:116-24.
- Royal College of Radiologists and National Radiological Protection Board. Patient dose reduction in diagnostic radiology. *Documents of the National Radiological Protection Board*. 1:No 3, 1990.
- Royal College of Radiologists. Making the best use of clinical radiology services, 6th edition. London: The Royal College of Radiologists, 2007.
- Shapiro S, Sickles EA, Strax P, Vener I. Periodic screening for breast cancer the Health Insurance Plan Project and its sequelae. 1963-1986. Baltimore: John Hopkins University Press, 1988; 77.
- Schauer DA y Linton OW. National Council on Radiation Protection and Measurements Report Shows Substantial Medical Exposure Increase. Radiology, 253: 293-296, 2009.
- Shiralkar S, Rennie A, Snow M, Galland RB, Lewis MH, Gower-Thomas K. Doctors' knowledge of radiation exposure: questionnaire study. BMJ. 327: 371, 2003.
- Siedman H.Golb, et al. Survival experience in the breast cancer detection demonstration Project. CA Cancer J. Clin, 1987:37:258-290
- Sickeles EA, Ominsky SH, Sollito SA, et al. Medical audit of rapid-throughput mammography screening practice. Methodology and Results of 27, 114 examinations. Radiology 1990; 175:323-327

- Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH III, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years: Current evidence from randomized controlled trials. (published erratum appears in cancer1995; 75:1619-26.
- Sumkin JH, The Lancet Oncology, 14(8): 292-293, 2013.
- Tabár László, Tot Tibor, Dean Meter. Cáncer de Mama. Detección temprana mediante mamografía. Ed. AMOCLA-Venezuela, 2009. Ed original en idioma inglés: Thieme Medical Publishers,Inc., 2008.
- Turesson I, Nyman J , Holmberg E, Odén A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. IJROBP. 36(5):1065–1075, 1996.
- Uchida M;. Mamografía de screening y realidad chilena. Revista Chilena de Radiología. 2008; 14: 130-134.
- UNSCEAR 2008 report. Sources and effects of ionizing radiation. Vol I. New York, 2010.
- van Leeuwen.http://www.helmoltz-uenchen.de/fileadmin/ISS/PDF/Risikoanalyse/Georgetown/van_Leeuwen.pdf
- Vannier Michael W.; Screening Mammography: What good Is it and how can we know if it works? Journal National Cancer Institute. 2012, 104:1039.
- Verdún F, Françoise Bochud, et al. Radiation Risk: What you sould Know to tell your patients. RadioGraphics, 2008; 28:1807-1816.
- Warner E, Messersmith H, et al. Systematic review : using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cáncer. Ann Inern Med 2008; 148:671-9.
- Warwik Lee. Screening Mammography. Inside Radiology. 2009; QUID. 1-5

ANEXO Ia: PREVENCIÓN.

La prevención primaria evita la adquisición de la enfermedad.

La prevención secundaria va encaminada a detectar la enfermedad en estadios precoces en los que el establecimiento de medidas adecuadas puede impedir su progresión.

La prevención secundaria se basa en los cribados poblacionales y para aplicar estos han de darse unas condiciones predeterminadas definidas en 1975 por Frame y Carlson para justificar el screening de una patología.

- 1) Causa común de morbimortalidad.
- 2) Detectable y tratable en etapa presintomática.
- 3) Los tests para diagnosticarla deben ser efectivos y eficaces.
- 4) El tratamiento temprano debe ser mejor que el tratamiento en la etapa sintomática o de diagnóstico habitual.
- 5) El daño potencial de la intervención debe ser menor que el del tratamiento no precoz.

La prevención terciaria comprende aquellas medidas dirigidas al tratamiento y a la rehabilitación de una enfermedad para enlentecer su progresión y, con ello la aparición o el agravamiento de complicaciones e invalidez.

Llamamos prevención cuaternaria al conjunto de actividades que intentan evitar, reducir y paliar el perjuicio provocado por la intervención médica. Se evita el daño obviando actividades innecesarias

ANEXO Ib: FIGURAS Y TABLAS

Fig. 1 Incidencia y mortalidad de los principales sitios en Mujeres. Período 2006-2010. Tasas ajustadas



Cáncer de MAMA en Uruguay 2006 – 2010

INCIDENCIA	T. A.	Casos en el periodo	Promedio anual
Mujeres	73.99	9205	1841

MORTALIDAD	T. A.	Casos en el periodo	Promedio anual
Mujeres	22.13	3317	663

T.A.: Tasa ajustada por edad a la población mundial estándar expresada en casos x 100000.

Fig. 2 Patrones de incidencia del cáncer en países desarrollados y menos desarrollados (Globocan 2012, IARCWHO).

Mujeres

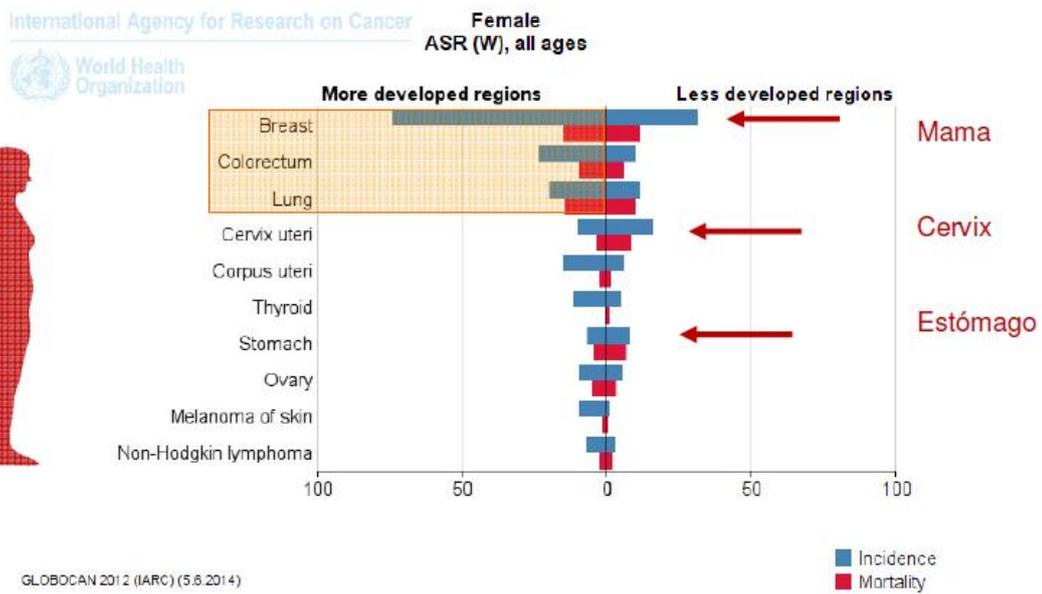
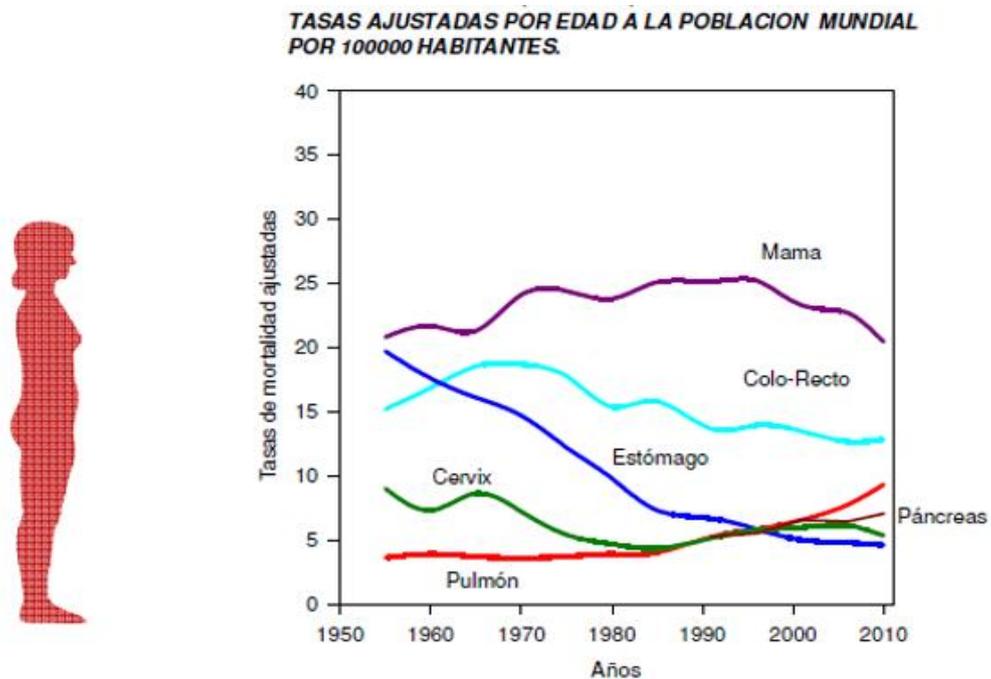


Fig. 3 Tendencias de largo plazo en la mortalidad por cáncer en Uruguay, 1953-2012, Mujeres



NUMERO DE CASOS POR INTERVALO ETARIO INCIDENCIA DEL CANCER
EN EL URUGUAY 2006-2010

HOMBRES

	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54
Mama	0	0	0	0	0	1	0	3	1	7	13
			55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y más	Sin edad	Total
C50	Mama		13	7	16	7	11	12	6	0	97

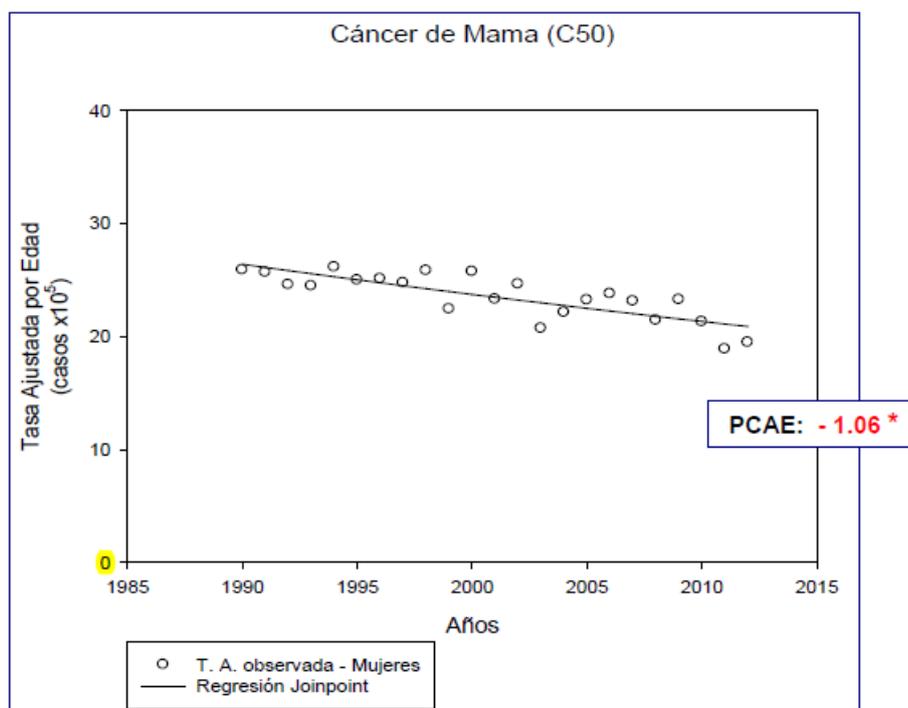
NUMERO DE CASOS POR INTERVALO ETARIO INCIDENCIA DEL CANCER
EN EL URUGUAY 2006-2010

MUJERES

	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54
C50	Mama	0	0	1	1	9	45	150	293	618	940
			55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y más	Sin edad	TOTAL
C50	Mama	938	1.014	1.048	1.035	949	647	583	2		9.205

Fig. 4 Gráficos por tipo de cáncer. Tendencia de la mortalidad 1990-2012

MORTALIDAD EN URUGUAY
CANCER DE MAMA
ICD-O 3ª : C50



TA: Tasa ajustada por edad a la población mundial estándar expresada en casos x 100000.

PCAE: Porcentaje de Cambio anual estimado para el período 1990-2012.

* PCAE estadísticamente significativo

Tablas por sexo con número de casos, tasa ajustada por edad y tasa bruta.

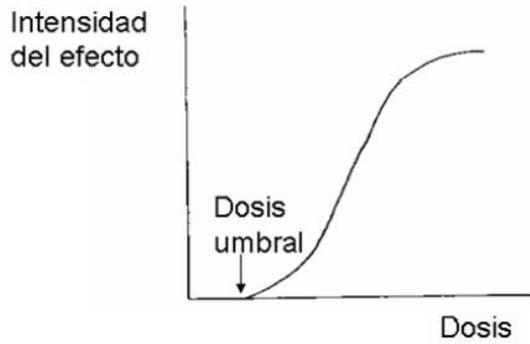
MUJERES

Año	Nº Casos	T.A.	T.B.
1990	579	25.90	36.91
1991	604	25.69	38.25
1992	589	24.60	37.05
1993	604	24.48	37.75
1994	634	26.15	39.37
1995	611	25.00	37.69
1996	640	25.11	39.23
1997	623	24.75	38.06
1998	672	25.85	40.91
1999	605	22.44	36.71
2000	672	25.76	40.64
2001	621	23.31	37.43
2002	667	24.65	40.07
2003	592	20.73	35.45
2004	628	22.15	37.48
2005	688	23.24	40.93
2006	708	23.79	41.98
2007	665	23.14	39.30
2008	626	21.45	36.88
2009	665	23.27	39.05
2010	653	21.32	38.22
2011	611	18.89	35.76
2012	629	19.49	36.72

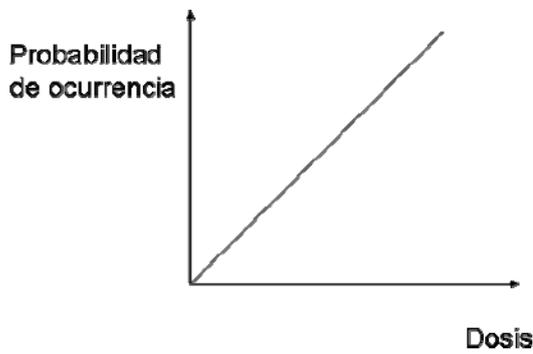
TA: Tasa ajustada por edad a la población mundial estándar expresada en casos x 100000.

TB: tasa bruta.

ANEXO IIa: Grafico de efectos deterministas



ANEXO IIb: Gáfico de efectos estocásticos



ANEXO IIc:

Table 1: Dose/Risk Communication The Royal College of Radiologists approach [17].

Investigation	Effective Dose (mSv)	Equivalent No. of Plain Chest Radiographs	Approximate Equivalent Period of Natural Background Radiation*	Additional Lifetime Risk of Fatal and Non-Fatal Cancer**	RCR Symbolic Representation***
Plain PA chest radiograph	0.02	1	3 days	1:1,000,000	▲
Thyroid scintigraphy (Tc99m)	1	50	6 months	1:10,000	▲▲
CT chest (non contrast)	8	400	3.6 years	1: 1,200	▲▲▲
CT Abdomen	10	500	4.5 years	1:1,000	▲▲▲▲
MDCT Cardiac (64 slice)	15	750	7 years	1:750	▲▲▲▲▲

*Average background radiation is 2.2 – 2.4 mSv per year. **These examples relate to a 50 year-old male. Multiply by 1.38 for women, by 4 for children under 1 year, and by 0.5 in an 80 year old male; *** ▲ <1 mSv; ▲▲ 1 – 5 mSv; ▲▲▲ 5 – 10 mSv; ▲▲▲▲ > 10 mSv)

ANEXO IID

Tabla 2 Coeficientes de radiosensibilidad según los diferentes órganos y tejidos

Tejido/órgano	W_T
Mama	0,12
Médula ósea roja	0,12
Colon	0,12
Pulmón	0,12
Estómago	0,12
Gónadas	0,08
Tiroides	0,04
Vejiga	0,04
Hígado	0,04
Esófago	0,04
Piel	0,01
Cerebro	0,01
Superficie ósea	0,01
Glándulas salivales	0,01
Resto del organismo	0,12

ANEXO III: Tabla: pautas generales para el cribado del cáncer de mama recomendadas por grupos de profesionales seleccionados (Bland K y Copeland E.,2007)

Organización o país	Edad de 40 a 49 años	Edad de 50 a 59 años	Limite superior de edad
American Cancer Society	MM anual ECM anual AEM mensual	MM anual ECM anual AEM mensual	No existe un limite superior de edad, tomar en cuenta estado general y enfermedades concurrentes.
American College of Physicians	MM basada en la desicion de cada paciente ECM anual	MM cada 1-2 años ECM anual	No existe un límite superior de edad especificado.
National Cancer Institute	MM cada 1-2 años ECM anual AEM mensual	MM cada 1-2 años ECM anual AEM mensual	Continuar el cribado salvo que lo contraindique el estado general de salud de la paciente.
Canadá	MM anual (según la provincia) ECM anual (según la provincia)	MM cada 2 años (según la provincia) ECM cada 2 años (según la provincia)	Hasta los 69 años inclusive
Suecia	MM cada 18 meses (50% de los condados)	MM cada 2 años (en todos los condados)	hasta los 74 años inclusive

APÉNDICE: ENTREVISTAS Y RESUMEN DE SEMINARIO

Dra. Isabel Alonso

- que aspectos considera destacar de la importancia de su especialidad? Es una especialidad desgastante que requiere un compromiso muy importante con el paciente

-Cual considera que fue o fueron los aportes importantes, o hechos determinantes, en su formación como médico especialista? Contar con excelentes profesores y haber elegido lo que me gusta hacer

-el interés por el tema "screening mamográfico "como comenzó? fue en la carrera de grado o en el postgrado? Fue ya siendo especialista en oncología, y por dedicarme a Mastología

-el auto examen modifica Sobrevida? ¿induce ansiedad innecesaria?

No modifica la SV de la paciente. Yo no creo que genere ansiedad innecesaria, lo mejor es que cada persona conozca su cuerpo y este atenta a cualquier modificación

-Como define hoy la importancia del screening de cancer mamográfico?

Hay estudios controvertidos a nivel internacional respecto sobretodo al sobrediagnostico y la realización de estudios tal vez innecesarios .

La realización es fundamental para detectar tumores en etapas precoces que aseguren la curación de la paciente

-Está de acuerdo con los criterios de Frame y Carlson para aplicar estudios de screening a la población? agregaría o quitaría algún criterio? No, estoy de acuerdo.

-Que importancia tuvo el DrRaulLeborgne en el pautado del diagnóstico radiológico de ca de mama? Fue fundamental ya que la primera MX fue realizada por el en el Pereira Rossell (aun esta la mesa en la que se realizó)

-que edad de inicio considera apropiada para el screening de ca de mama y cual es la frecuencia correcta? La revisión realizada evidencio 1que la disminución de la mortalidad por cáncer de mama se ve cuando las Mx se realizan según algunos desde los 40 años y otros desde los 49 años en adelante y la propuesta es cada 2 años y luego de los 50 anual

. En nuestro medio dada la idiosincrasia de la población y la alta incidencia de la enfermedad, en la población de riesgo promedio se aconseja cada 2 años en pacientes de 49 en adelante y en pacientes menores el médico analizara los riesgos. La disminución de la mortalidad varía desde 20 a 40 % según los estudios y los resultados de los metanálisis. (SurgClin North Am 1989 79:961. -en pacientes de 40 a 49 años los cánceres son invasores y rápida progresión... que hacer para diagnóstico precoz? Existen los llamados cánceres de intervalo que aparecen a veces antes del año de la MX y que son muy agresivos. Es importante que el paciente consulte frente a cualquier modificación corporal -porque hay tantos trabajos que hablan de sobretratamientos cuando lo que hay es sobrediagnóstico con rX? El problema es que una vez establecida la sospecha deben ponerse en marcha otros estudios y tratamientos en situaciones que tal vez nunca hubieran llegado a manifestarse clínicamente -Considera necesario cambiar a otra técnica de screening que no presente iatrogenia probada?

Creo que por el momento no contamos con otra técnica

-Que probabilidad de curación presentan las pacientes con cáncer mamario diagnosticado inicialmente por rX en E I? Los cánceres de mama en estadio I se curan en 90% de los casos.

-Que posibilidades vislumbra para la ecografía y para la resonancia magnética, de ser apropiadas técnicas de screening de cáncer de mama? Creo que son estudios complementarios. La RNM demostró que en pacientes portadores de los genes de predisposición al cáncer BRCA1 y 2 puede llevar al diagnóstico precoz en % mayor que la Mx.

-Que bibliografía nos recomendaría? 1) como citas antiguas y sólidas, vigentes aún en ciertos aspectos o que dejen una enseñanza; 2) citas recientes con aportes básicos o clínicos novedosos o de relevancia?

Fletcher SW et al : report of International workshop on screening for Breast cancer J Natl Cancer Inst 85:1664, 1993

Tabar L et al : reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomized trial from the Breast Cancer Screening

Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. Lancet 1:829,1985.

Tabar Cancer 91: 1974,2001

Peto et al Uk and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years Lancet 355: 1822,2000.

Entrevista Dr. Lavista

1- La imagenología es un pilar diagnóstico importante en todas las especialidades. Yo era ayudante quirúrgico, pero lo que me llamo la atención y me llevo a hacer imagenología y me decidi específicamente en mama, fue que vemos al paciente como un todo.

O sea, la paciente llega, le hacemos el screening, le descubrimos algo y le hacemos el diagnóstico preoperatorio y localización preoperatoria para la cirugía. Después de la cirugía, la controlamos imagenologicamente en el posoperatorio, de complicarse, la mayoría no se complica. Y después la seguimos en el screening sucesivo, entonces vemos a TODA la paciente, y eso hace que no veamos mamografías, no nos consideramos mamografistas. Yo formo parte de departamentos de mastología, donde la imagenología es uno de los pilares básicos, así como la cirugía, la ginecología, la psiquiatría, la psicología, la oncología, la radioterapia. Somos un pilar fundamental en el tratamiento, pero además vamos más allá de la imagen, no solamente nos quedamos con una mamografía. Acá en este departamento, yo trato de hacer todo, veo los pacientes, le hago la punción, tengo citólogo en el momento, o sea, vemos todo. La controlamos si tiene complicaciones posoperatoria, le hacemos el marcado para la radioterapia y la controlamos, o sea, vemos a la paciente como un TODO, ya que de por sí, la imagenología nos aleja un poco de los pacientes, hace cuanto que no hago una historia clínica, un lote de años. Y de esta manera estamos un poco más cerca.

La imagenología mamaria no se concibe aislada, sino como clínico-imagenológica. Los doctores Leborgne en el Pereira Rossel, fueron los

profesores de mi profesor Horbat, que fue el que me enseñó a mí la imagenología mamaria junto con la Dra. Milans. Y me enseñaron que es una entidad clínico-imagenológica, porque no es lo mismo que venga una mujer con un nódulo palpable a los 20 que a los 40 o 60 años, según la clínica le voy a catalogar ese nódulo palpable con cierta sospecha. No es lo mismo una mujer que tenga una hermana y una madre con cáncer a la hora de hacerse la mamografía que una sin antecedentes. Entonces, nosotros hacemos incapié en la clínica, no es lo mismo que ese nódulo palpable venga con retracción del pezón que sin retracción del pezón, no es lo mismo que el nódulo venga con piel de naranja o sin piel de naranja, no es lo mismo lo que describió el Dr. Leborgne que es un signo de discordancia clínico-imagenológica que dice que cuando algo se palpa más de lo que se ve orienta malignidad. Eso quiere decir que si yo la palpo de 5cm y tiene una imagen en la mamografía de 2cm, eso es sospechoso.

La clínica es fundamental, la historia personal de la paciente. Importa los familiares de primer grado que hayan tenido cáncer. Importan los factores protectores, lo que haga que la paciente se someta a menos estímulos hormonales, como la lactancia materna, la menarca tardía, la menopausia precoz, todas esas cosas nos van a dar una idea de que paciente está detrás de esa mamografía. No es lo mismo si esa paciente tuvo un cáncer de ovario, un cáncer de colon, saber que existen alteraciones genéticas que favorecen al cáncer de mama, no es lo mismo si esa paciente se irradió el tórax previamente, TODO eso nosotros lo ponemos junto con la mamografía. Entonces, a la hora de enfocarnos a una mamografía, tenemos la historia.

Uno de los factores de riesgo para tener cáncer de mama es haberse irradiado el tórax.

2- Hoy en día, ustedes no son lo mismo que nosotros y yo no fui lo mismo que mi grado 2. Antes la medicina, cuanto más trabajabas mejor, pasabas 10 días haciendo guardias. Y hoy yo tengo que agradecer que trabajo de lo que quiero, soy joven, no hago guardias. Yo iba a ser cirujano, y la vida del cirujano, ustedes saben es de guardia, aunque hoy en día no son de 24 horas, son de cada vez menos horas. Pero hoy en día los médicos, tampoco es todo el día trabajar porque no tenemos vida. Yo trabajo de lunes a viernes de 9 de la

mañana a 7 de la tarde, antes no existía. Entonces, por un lado la parte científica y por otro lado la parte personal, digo, yo me descubrí un cáncer haciéndome una ecografía porque me viche y me lo descubrí, entonces uno empieza a hacer un balance. Yo soy del interior. Empecé en la española de ayudante quirúrgico y en el militar, entonces empecé a conocer gente y me decían “dedicate a esto” y uno va. La base es que a todos nos gusta la medicina, podemos ser cardiólogos, podemos ser pediatras, todo más o menos nos gusta. La subespecialidad, bueno, uno a medida que va viendo posibilidades laborales se va haciendo. Hoy mi vida gira en torno a la mastología.

3- La imagenología mamaria tiene 2 ramas, el screening y el diagnóstico. En ningún departamento de mastología se hace puramente screening, como se hace por ejemplo en la comisión honoraria de lucha contra el cáncer. En los departamentos que yo trabajo, mas o menos el 90% de las pacientes vienen a screening y el 10% diagnóstico, entonces yo no estoy exclusivamente para el screening. De hecho, al mastólogo imagenologo le aburre un poco el screening, ustedes calculen que para encontrar cada mil pacientes, 4 o 5 a lo sumo 10 en determinadas poblaciones son patológicas. Yo trabajo acá que hago mas o menos 100 mx por semana, en la médica que hago 106 mx por día, en el militar que hago 106 mx por día, en el casmu informo unas 130, en el clínicas 20 y en el evangélico unas 80. Entonces, por semana veo 2000 mx, pero no estoy dedicado a screening. Por ejemplo, yo hoy acá tengo, ECOs, tengo Mx, tengo Mx y ECOs, tengo punción, tengo biopsias, si bien es lo básico y lo importante es el screening, nosotros completamos más si hacemos diagnóstico.

4- Creo que una frase famosa de un imagenólogo mamario, dice que hasta que no exista la cura del cáncer la única posibilidad que tiene la mujer de sobrevivir de un cáncer de mama es haciéndose el autoexamen, el examen físico hecho por un especialista y la Mx. Si bien la que se demostró que disminuye la sobrevida con múltiples ensayos, desde los 70'es el screening mamario por Mx. El autoexamen es básico. Si bien si se palpa, ya pasó el screening, está en una etapa clínica. Pero logramos que muchas pacientes consulten por patologías benignas. Pero, no está demostrado que disminuya la sobrevida, si está demostrado que ayuda y mucho. Porque? Porque ustedes

saben que el 5% de los cánceres no se ven por mx y otro 10% no se va a ver por fallas técnicas de la Mx porque el técnico no posicionó bien o no comprimió bien, entonces, nos podemos comer de 100 unos 10 cánceres. Cómo podemos evitarlo? Por el examen físico. Si el dato clínico me dice: Mx, paciente noto bulto en mama derecha en cuadrante superoexterno. Si yo no veo nada, Opa, pero el medico palpó, la paciente palpo, entonces la cito para hacerle un examen físico yo, para un complemento ecográfico o para un enfoque adicional.

El 95% de los datos clínicos que nos llegan a nosotros son de la periferia, de médicos de familia y nos ponen "ver control". Y llega la paciente y tiene un bochón así, nunca le hicieron el examen físico, entonces, es fundamental, no tanto porque disminuzca la sobrevida, sino para nosotros disminuir los falsos negativos.

Ustedes saben que la periferia mamaria es un área difícil en la mamografía, entonces si nosotros partimos que en un Ex Físico bien hecho, ahí cambia la cosa.

5- Es fundamental, el la política de screening que más se estudió en el tiempo, desde el 70´se han hecho estudios randomizados, prospectivos, doble ciego, que demostraron que la Mx modifica la sobrevida, más o menos en un 30%, hay estudios en que más y otros en que menos.

Partimos de la base que es una prevención secundaria, no? Que no podemos evitar que aparezca, si podemos diagnosticarlo temprano, en una etapa sub-clínica. Se van a salvar de 10, 3 pacientes.

6- Hoy en día se han modificado un poco, a ver, los criterios son del 70 y es lo que tiene que tener una enfermedad para que sea pasible de screening y el cáncer mamario las tiene todas. Es un problema importante, porque nosotros conocemos toda la historia natural y eso quiere decir, por ejemplo, el cáncer de mama empieza con hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in-situ, carcinoma micro-invasor, carcinoma invasor y metástasis. Nosotros sabemos como se manifiesta mamográficamente cada etapa, yo se como las microcalcificaciones que estoy viendo traducen carcinoma in-situ; una masa traduce infiltración, entonces yo se que buscar y cuando buscar. Porque si no se como se manifiesta el cáncer de mama no se que buscar.

Después es de una frecuencia tal que al estado le conviene tratarlo.

El cáncer de mama tiene 3 etapas imagenológicas, la primera no se ve ni se palpa, la segunda que se llama de "latencia" que se ve pero no se palpa que ahí es donde entra el screening, y la tercera se ve y se palpa que es la etapa clínica.

La Mx es el estudio con mejor sensibilidad-especificidad para el screening, es barata, está en todos lados, es transportable, es rápida, y tiene un defecto que es la compresión que la paciente rezonga. Si yo lo diagnostico más temprano, el tratamiento a la que voy a someter a la paciente va a ser menos engorroso, menos agresivo que en otra, porque si no tengo como tratarla en una etapa precoz para que voy a hacer un screening. El Uruguay tiene la tecnología para tratar todas las etapas, el militar es el departamento de mastología de referencia, hacemos ROL, Snol, Mamotom, cosas que recién ahora se está haciendo en lo privado. De nada serviría, hacer diagnóstico de cáncer de mama si le tenemos que decir a la paciente que de vaya a Brasil a tratar porque nosotros acá no podemos, para eso no le hacemos screening.

Y cuando hablamos de costo-beneficio, el económico es fácil, diagnóstico temprano me cuesta menos tratarlo; pero en el aspecto biológico cambia el costo beneficio por ejemplo en pacientes con alto riesgo, porque?, porque seguramente tenga mamas densas, porque son mamográficamente benignos, entonces no me sirve, porque baja sensibilidad y la especificidad, entonces, la relación del diagnóstico temprano con Mx no está del todo determinada. Si hay que hacerla, pero hay que acompañarla con resonancia.

Los criterios de Wilson son lo mismo, nada más que los agrupa en criterios en base a la enfermedad que tiene que tener ciertas características para hacer screening, después el segundo grupo es en base al método, tiene que ser accesible, barato, etc. Y el último es del programa de screening que tiene que no tener diferencias entre lo público y lo privado y tiene que poder ser repetido en el tiempo, porque ustedes saben que las mujeres se benefician del screening a partir de los 5 años. también tiene que estar bien establecida la población porque de nada me sirve que en Montevideo se haga a los 40, en Artigas a los 60, en Rivera a los 50, en Mercedes a los 45, o sea, tiene que ser universal. Tiene que tener políticas laborales, un día libre.

7- El Dr. Raúl Leborgne fue un visionario, todos los libros hacen referencia. Fue el primero que hizo famosa a la mamografía, la masificó. Antes se describía pero nadie sabía para que servía. El Dr. Le dio la importancia y describió el valor de las microcalcificaciones, que es la principal forma de manifestación del cáncer de mama en la población de screening.

8- El gold-standard es la mamografía, no nos sirve ni la Eco ni la RNM.

9- Ningún estudio la siguió más de los 74 años, entonces está demostrado el beneficio hasta los 74 años, después como beneficia a partir de los 5 años, se dice que se puede continuar siempre y cuando la mujer a los 74 años tenga una esperanza de vida mayor de 5 años. El beneficio mayor se da a partir de los 50 años, no quiere decir que a los 40 no haya beneficio, pero es mucho menor. Los 3 grandes centros que son USA, Suecia y el Reino Unido lo hacen a partir de los 40 años. Unos lo hacen anual, otros bianual. Para mí es anual a partir de los 40. Entonces, el mayor beneficio es a los 50 años, pero ya vienen controlándose desde los 40 y a esa edad es donde se encuentra con mayor frecuencia cánceres más invasores. O sea, cuanto más joven es la paciente, más agresivo el cáncer y más indiferenciado es. Cuando vemos una mamografía horrible, ese cáncer no va a matar a la paciente, cuando tiene una masa espiculada una mujer de 60 años, ese es un cáncer ductal común de la vejez. Los cánceres que matan son los indiferenciados, o sea, la célula puede ser similar a la célula mamaria, es diferenciado, o puede ser muy básico en su arquitectura que se llama anaplásico y parece benigno, pero está creciendo tan rápido que no le da al tejido mamario a hacer una reacción memoplásica, que es lo que le da la apariencia fea al cáncer. Entonces, al ser de apariencia benigna, pasa desapercibido en la mamografía, crece rápido y son muy agresivos. Son los que se ven en las pacientes de alto riesgo.

10- Depende. Existen 4 tipos de patrones mamográficos, adiposo, de la mujer posmenopausica, la extremadamente densa, de la mujer joven, y después está la fibroglandular y la densa. La sensibilidad y especificidad para detectar cáncer de mama en la mamografía aumenta con la edad. Si veo en una mujer de edad avanzada, los falsos negativos son casi nulos. Si agarro mamas como las de ustedes, los falsos negativos van a ser millones. Entonces depende del rango etario donde yo me mueva.

11- El screening es el que disminuye la mortalidad y mejora la sobrevida. En el Uruguay va en el 15%, vamos bien. Porque? Ustedes saben que si agarro una población sometida a screening y otra que no, los canceres que voy a encontrar en la población con screening son menor a 1cm y los que voy a encontrar en la población no sometida a screening son palpables, son mayores de 2 cm, y el factor de peor pronóstico es la axila, que van de la mano del tamaño tumoral. Si los cánceres que opero son mayores a 2 cm, la mayoría de las mujeres van a tener metástasis axilares y a distancia, y la sobrevida ahí será mínima. Si diagnostico un cáncer menor a 10mm, la sobrevida a los 20 años es del 90%, y si lo diagnostico mayor de 2cm va a ser menos que el 40%.

12- Todo screening trae cosas negativas, además de la ansiedad, etc. En USA cuando empezó el screening, se decía que de 100 hallazgos sospechosos 10 terminaban siendo malignos y 90 benignos y se las operaban a todas y eran económicamente inviable. Actualmente no se opera nada sin un previo diagnóstico preoperatorio, si bien encareces un poquito porque estás haciendo biopsias, no operas nada que no sea maligno. Entonces si bien el sobretratamiento existe, va de la mano del sobrediagnóstico, porque algunas pacientes sea benigno o maligno prefieren sacarse el tumor. En cuanto a las microcalcificaciones, de 10, 4 son malignas e indefectiblemente voy a operar. Y también depende de la experiencia, no es lo mismo yo que llevo 7 años que mi profesor que lleva 40, entonces siempre se puede sobrediagnosticar. Igualmente cada vez hay mejor tecnología y se sobrediagnostica menos.

13- Existen 3 métodos de imagen en mama, ECO. Mx y RMN. El PET vamos a sacarlo. Y existen 4 formas de presentación de cáncer de mama: la masa, la distorsión, las micro y las densidades. La Mx ve las 4.

La Eco ve sólo la masa, puedo hacer una ECO a una paciente de 40 años y decirle que está normal y que este llena de microcalcificaciones y tenga un carcinoma-in situ de alto grado y le digo que esta normal, por eso no sirve para screening. Según los criterios que me dijeron hoy, no serviría. También tiene muchos FN y FP porque veo sólo 1 forma de cáncer.

Por otro lado, la RMN, uno diría que es mucho mejor, pero no sirve. Porque? Ustedes saben que la RNM tiene un 100% de sensibilidad, si te dice que es negativo, es negativo. Pero no tiene nada de especificidad, eso quiere decir

que va a ver cosas que no va a saber que son, que se ven sólo por RNM y no por MX. Le hago una RNM a una mujer y le digo que tiene una masa pero que no se que es, y me va a decir que se la saque, y no puedo hacer biopsias porque en Uruguay no se hacen Biopsias por RNM, entonces tengo que sacar toda la mama de repente por una masa de 3mm.

Entonces, lo básico que tiene que tener una técnica de screening en la alta especificidad. La mx tiene 94% de sensibilidad y casi 92% de especificidad. Entonces a veces cuando hacemos RNM y vemos algo que no sabemos que es, tenemos que hacer una mx dirigida porque la RNM me dice si hay algo o no hay algo, pero nada más. También es una técnica extremadamente cara, tiene que ser informada por especialista, no es accesible porque sólo hay en Montevideo y Paysandú. Una MX lleva 10 min y la RNM lleva media hora y hay que poner contraste i/v, hay que poner una vía, no tiene que tener nada metálico, no tiene que tener claustrofobia, sale cara la impresión, entonces no es rentable.

14- Mas que dosis efectiva para cada paciente, sirve para comparar entre pacientes. Porque hoy en día la imagenología mamaria no es sólo radiación. Si me puede servir comparar entre mamógrafos, más para ver la dosis recibida por los equipos.

15- Hay gente que dice que una vez que uno tiene cáncer nunca se cura, siempre somos pacientes oncológicos. Pero hoy se dice que la paciente muere con el cáncer y no del cáncer, va a vivir toda la vida entendiendo que sea un E1, que quiere decir que es menor de 1cm, en la mama, axila negativa, o un carcinoma ductal in situ que todavía no invadió, van a vivir una vida normal. Hoy en día el cáncer de mama no es el vicho que era antes.

16- Personalmente no concibo trabajar en un departamento que tenga sólo Mx. Acá tengo Mx y ECO. En el H.de Clínicas tengo Mx, ECO y RNM. En la médica MX y ECO. En el Casmu hay 2 Mx y Ecógrafos. Es un departamento de MASTOLOGIA, no podemos dejar a pacientes con más incertidumbres que certezas. Nosotros somos médicos consultantes, yo no veo a la paciente, no soy el medico tratante. En el mundo, a mi me llega el pedido y no le doy el resultado a la paciente, acá si. Entonces nosotros hoy en día tenemos los informes estipulados de una manera que la paciente cuando lo lea y vaya a

internet y diga “ha, tengo cáncer”. Entonces tengo que hacer un informe que de certezas y por eso tenemos que tener un departamento de mastología con todas las herramientas.

Entrevista de Epidemiología al Prof. Dr. Enrique Barrios

1. Cuales aspectos considera a destacar de importancia en su especialidad en el screening mamario?

En realidad mi investigación es la epidemiología del cáncer, y el objetivo general sería la caracterización del patrón oncológico del país y en particular hay varias sub-líneas: la distribución espacial, las tendencias, las predicciones de casos, los factores de riesgo, marcadores tumorales. Pero tengo el rol en este momento de coordinar el Registro Nacional de Cáncer desde hace unos años. De esta manera, como ustedes saben, los registros poblacionales de cáncer son la vía aferente de los programas de control del cáncer. Por qué? Porque son los que tienen la información para decir al programa cual es la situación epidemiológica, cuáles son aquellos cánceres que necesitan atención para implementar las medidas y especialmente para la evaluación. Mucho antes que la disminución de la mortalidad lo que disminuye es el estadio. Por screening cribado o tamizaje se entiende una cosa organizada, se tiene una población blanco, hay una ventana de edades y esos resultados se recogen a población cerrada. Lo que tenemos acá es una política de detección precoz. Pero ese no es lo que se entiende en el mundo un tamizaje organizado.

2. Qué país es ejemplo de screening mamario?

Los países escandinavos. En América del Sur no existe. En Francia hay algunas poblaciones bien organizadas. En el norte de Italia también.

3. En los países con desarrollo tecnológico y económico ha ido aumentando la incidencia del cáncer de mama en las últimas décadas. Dicho aumento se adjudica... la puesta a punto de los programas ha sido causa del aumento de la incidencia?

Sí, cada vez que se implementa un programa de detección precoz o de screening organizado siempre hay una antisituación del caso. Entonces, los casos nuevos tienen un pico porque si no se hubiesen diagnosticado más tarde

o no se hubiesen diagnosticado. Entonces al anticipar esos casos hay una subida de la incidencia y es un pico que se instala en una línea de base y se da en los primeros años. Esto es propio del proceso de tamizaje. Qué pasó en Uruguay? En Uruguay no hubo programa de screening si es algo que se va desarrollando de a poco en el consultorio del médico. Se indican de manera institucional pero no organizada. De manera que el incremento de incidencia de cáncer de mama en Uruguay operó en casi toda la segunda mitad del siglo XX y fue un aumento paulatino. Fueron muchos factores operando de manera combinada. Factores de riesgo como la terapia hormonal posmenopáusica. Los hábitos, el sobrepeso, el alcohol, también factores de vulnerabilidad genética propios de nuestras poblaciones por sus orígenes. Lo más importante de todo es que en Uruguay pasó temprano el ascenso demográfico y ahora la gente puede vivir más. El cáncer de mama es un cáncer que depende de la edad, el primer factor de riesgo del cáncer de mama es la edad y el segundo es haber tenido uno en la otra mama. En conclusión, un programa de screening genera en su inicio un pico en la incidencia y después retorna a la línea de base en la que se encontraba el país.

4. En los últimos veinte años ha descendido la mortalidad por cáncer de mama. A qué se adjudica la disminución de la tasa ajustada de mortalidad?

Lo que se disminuyó fue la tasa ajustada de mortalidad que es donde pesan más las edades jóvenes. Si miras la tasa bruta, no cambió mucho. Eso indica que lo que ha ocurrido es una prolongación de la sobrevida y es una indicación de que los riesgos de morir por cáncer de mama disminuyen. La muerte es francamente dependiente de los estadíos en los que se detecta el cáncer de mama. Hoy en día todavía hay una proporción de mujeres no despreciable en las que se les diagnostica en etapas tardías. No todos los cánceres diagnosticados en etapas tempranas evolucionan bien, por eso hay que saber cuáles tipos son los de más riesgo identificables en la citología molecular. Por eso es importante la clasificación de los diferentes tipos de cáncer de mama. En este momento tenemos cuatro o cinco tipos diferentes dependiendo de su composición molecular. Por lo tanto le adjudicamos este aumento de la sobrevida al diagnóstico precoz y al avance del tratamiento. Y ha mejorado no solo la sobrevida sino la calidad de vida de la paciente.

5. Cuál es su consideración acerca de la importancia del doctor Raúl Leborgne en cuanto al diagnóstico radiológico del cáncer de mama?

A nivel universal hizo un aporte sustantivo con la mamografía en el diagnóstico del cáncer. El hizo una contribución universal a la medicina. Gracias a él y a su técnica hizo que en el Uruguay se le diera la importancia que merecía y por eso en estos años ha habido mejores diagnósticos.

6. Considera necesario cambiar el programa de screening por otra técnica que no tenga iatrogenia comprobada?

Si, el problema que tiene la Mx es que por más que se haya minimizado la dosis y que la probabilidad de carcinogénesis sea baja, siguen siendo radiaciones ionizantes y éstas agentes físicos, carcinogénicos y que no tienen umbral y al no tener umbral, por más baja que sea la probabilidad, la carcinogénesis está.

Lo cierto es que existen métodos de imagen sin iatrogenia comprobada, pero todavía no tienen éxito y son todavía caras como para implementarlas de manera masiva.

7. Aspectos bioéticos de la mx.

La evidencia es compleja, hay trabajos canadienses que ponen en interrogación la eficiencia de la mx en el descenso de la mortalidad, pero está hecho en mujeres de 40 a 59 años. Mientras que el foco de la mx está establecido como de máxima eficiencia entre los 50 y 69 años. Y la frecuencia es muy importante también porque hay un compromiso entre la agresión y la probabilidad de lo que se llama el cáncer de intervalo. En Suecia es cada 3 años. Después está el problema de la obligatoriedad, nosotros creemos que no es conveniente obligar a la mujer. Digamos que en el caso que este en desacuerdo la mujer tenga la posibilidad de negarse y firma un papel que asume por su propia responsabilidad la voluntad de no hacérselo.

Seminario “Screening mamográfico y alternativas instrumentales:

El seminario fue realizado en el Núcleo de Ingeniería Biomédica bajo la coordinación del Prof. Ing. Franco Simini. En el seminario se evaluaron las diferentes técnicas de obtención de imágenes de tumores mamarios del punto de vista diagnóstico, entendiendo que si bien el riesgo carcinogénico de la exposición a los rX de la mama es relativamente bajo, el mismo está presente en toda exposición. La Prof. Agda. Dra. Alicia Stratta comparó, del punto de vista diagnóstico la mamografía con técnicas probadamente no iatrogénicas como la ecografía convencional y la resonancia magnética. Los físicos Javier Brum y Nicolás Benech destacaron la utilidad en el diagnóstico de cáncer mamario de la evaluación ultrasonográfica de tejidos con diferente elastancia, jerarquizando la ventaja comparativa de la elastografía en relación a la ecografía convencional. La Dra. en Física Carolina Rabin aportó datos sobre la frecuencia carcinogénica inducida por estudios radiológicos de mama: 1 evento carcinogénico cada 5000 mamografías. La Prof. Adj. Dra. Cecilia Castillo informó sobre las recomendaciones del Programa Nacional de Control de Cáncer (MSP) para el pautado uruguayo de screening mamográfico, jerarquizando la necesidad de la mamografía como método de gran utilidad en el diagnóstico precoz de cáncer mamario, siendo el estudio que presenta el mejor balance especificidad/sensibilidad. El Prof. Agdo. Ing. Rafael Alonso jerarquizó como integrante del PRONACAN la necesidad de tener un verdadero programa organizado de screening y no solamente una política de detección precoz. Finalmente se discutió la necesidad de desarrollo de tecnología diagnóstica probadamente no iatrogénica para la realización de screening de cáncer mamario.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Centro de documentación de la CHLCC por brindarnos la posibilidad de realizar un taller de búsqueda bibliográfica y por permitirnos utilizar libros referentes en el tema, y al Servicio de Radioterapia del HPR por brindar un lugar de reunión.

También agradecemos a la Dra. Isabel Alonso, Dr. Fernando Lavista y Prof. Dr. Enrique Barrios por brindarnos su valioso tiempo en las entrevistas realizadas. Destacamos el apoyo del Prof. Ing. Franco Simini, quien generó un seminario interdisciplinario sobre “Screening mamográfico y alternativas instrumentales” en el ámbito del Núcleo de Ingeniería Biomédica, involucrando cátedras de Física de Fac de Ciencias, cátedras de Oncología Médica y Radioterapia, de Imagenología, de Métodos Cuantitativos y Lic. en Imagen de Fac de Medicina, así como representantes del MIEM.