

La Resonancia Magnética en la Aproximación Diagnóstica al Cáncer de Mama en Mujeres de Alto Riesgo

Teresa Taub E., Paulina González M., Alejandra López P.

Centro de Imagenología, HCUCh.

RESUMEN

El riesgo de cáncer de mamas se encuentra considerablemente aumentado en mujeres con historia familiar de la enfermedad y frente a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. La resonancia magnética parece ser más sensible que la mamografía en detectar estos tumores. El *screening* anual combinando ambas técnicas detectaría más cánceres en estadios precoces.

SUMMARY

A family history of breast cancer or the presence of a germ-line mutation of the BRCA1 or BRCA2 gene increases the risk considerably. MRI appears to be more sensitive than mammography in detecting tumors in these women. Annual screening combining Mammography and MRI would detect more cancer in early stages.

En Chile, el cáncer ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte, constituyendo el 23,5% de las defunciones en los últimos 30 años⁽¹⁾. En la mujer chilena, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer, con una tasa de mortalidad que se ha estimado en 13/100.000/año y una incidencia que se ha estimado en 57/100.000/año en mayores de 35 años^(2,3).

Los esfuerzos se han centrado en el diagnóstico precoz, con el fin de disminuir la mortalidad por esta enfermedad.

El *screening* mamario o tamizaje se define como un examen realizado en mujeres sanas asintomáticas, que se utiliza para detectar la enfermedad en estadios precoces antes de tener síntomas clínicos. Se ha demostrado que el *screening* periódico es eficaz y que puede interrumpir la historia natural de la

enfermedad, disminuyendo la tasa de mortalidad. La mamografía se mantiene como el examen estándar en el *screening* mamario y se recomienda a mujeres mayores de 40 años en forma anual. Sin embargo, en mujeres con riesgo aumentado, el control puede iniciarse varios años antes⁽⁴⁾.

En Estados Unidos, el riesgo de presentar un cáncer de mama durante la vida de una mujer es de 1 en 8; sin embargo, algunas mujeres pueden presentar un riesgo aumentado⁽⁵⁾.

Entre los factores de riesgo más importantes están los antecedentes familiares de cáncer mamario. Entre un 20 y un 30% de las mujeres con este diagnóstico, tiene al menos un familiar con la enfermedad. Sólo un 5 a 10 % es atribuible a mutación genética en genes BRCA1 y BRCA2⁽⁶⁾.

La existencia de varios parientes con diagnóstico de cáncer de mamas u ovarios menores de 50 años, el antecedente personal de cáncer de mamas u ovario y la transmisión vertical en 2 o más generaciones, pueden hacer sospechar la presencia de mutación genética⁽⁷⁾.

El riesgo de tener un cáncer de mama a lo largo de la vida es de 2% para la población general a los 50 años y 7% a los 70 años⁽⁸⁾. Sin embargo, aquellas mujeres que son portadoras de mutaciones genéticas presentan un riesgo mucho mayor, de 87% (95%CI 72-95%) para mutación de gen BRCA1⁽⁹⁾ y de 84% para portadoras de BRCA2⁽¹⁰⁾.

El mayor riesgo es entre mujeres con mutación heredada de genes BRCA1 y 2 (50 a 85%).

Otros factores de riesgo:

- historia personal o familiar de cáncer de mamas
- Carcinoma lobulillar in situ
- Atipia
- Cicatriz radiada
- Radiación torácica previa por linfoma de Hodgkin

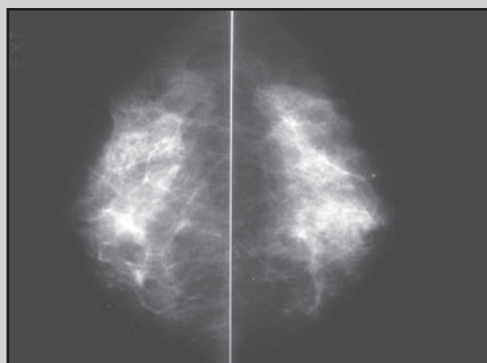
Aunque la mamografía puede detectar el cáncer de mamas en mujeres de alto riesgo, este examen presenta limitaciones, especialmente en aquellas con mamas densas. Según Kopans, si un grupo de 100 mujeres con cáncer de mamas es evalua-

do con mamografía y examen físico, 80 cánceres serán detectados, el 85% de ellos con mamografía y un 15% con examen físico. Los otros 20 cánceres se harán palpables durante el año siguiente y serán diagnosticados como cánceres de intervalo, los que tienden a ser más agresivos. Métodos complementarios a la mamografía tienen el potencial de detectar al menos algunos de esos cánceres, disminuyendo teóricamente la mortalidad⁽¹¹⁾.

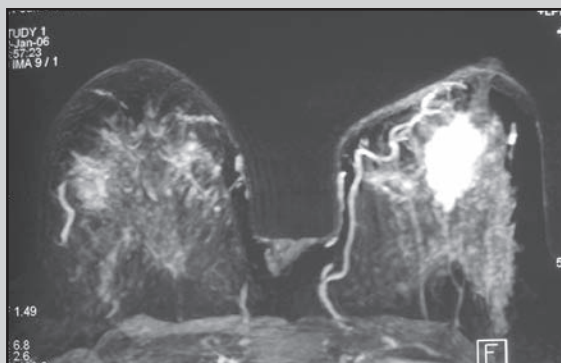
En varios países el tamizaje para cáncer de mamas en mujeres jóvenes con predisposición familiar o genética, es una opción real para disminuir la mortalidad. Debido a la baja sensibilidad de la mamografía en estos grupos, ha sido investigado el valor de la resonancia magnética como un método de *screening*.

La resonancia magnética de mamas es un examen útil en estas pacientes ya que puede detectar cáncer oculto mamográfico y clínicamente⁽¹²⁾. El examen se basa en la neovascularización y angiogénesis del cáncer. Se utiliza medio de contraste paramagnético (gadolinio) endovenoso, el que produce impregnación de lesiones tumorales, la que se ve acrecentada por el aumento de vascularización y de la permeabilidad capilar, causando una extravasación acelerada en el sitio del tumor. Esto permite realizar un estudio dinámico, que

Fig.1 Mujer de 38 años, con antecedentes familiares de alto riesgo, que acude a control de *screening* anual.



a) Mamografía sin alteraciones.



b) RM que demuestra una masa en forma irregular, límites microlobulados, de impregnación homogénea, asociado a prominencia en la vascularización.

evalúa la curva cinética de impregnación junto con la morfología de la lesión (Figuras 1 a y b).

Kriege et al.⁽¹³⁾ comparó resonancia magnética, mamografía y examen físico en 1909 pacientes de alto riesgo, en un período de seguimiento promedio de 2.9 años. Se detectó 51 tumores con una sensibilidad (cáncer invasivo) de 17.9% para el examen físico, 33.3% para la mamografía y 79.5% para la resonancia magnética y una especificidad de 98.1%, 95.0% y 89.8% respectivamente. Además en este estudio, los tumores fueron significativamente de menor tamaño (43.2% de cánceres menores o iguales que 10 mm versus 14% (p 0.001) y 12% (p 0.04)) y con menos linfonodos positivos que en los dos grupos controles. En estudios subsecuentes esta significativa mayor sensibilidad de la resonancia magnética en relación a la mamografía y el estadio favorable del tumor, se mantuvo⁽¹⁴⁾.

Kuhl et al.⁽¹⁵⁾ comparó la efectividad de la mamografía, ultrasonido y resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de mamas en pacientes con alto riesgo familiar. Se evaluó 529 pacientes, realizando 1542 controles en un período promedio de 5.3 años de seguimiento. Se detectó 42 cánceres. La sensibilidad para la mamografía sola fue de 33%, para el ultrasonido fue de 40% y combinados fue de 49%. La sensibilidad de la resonancia magnética fue de 91%. La especificidad de la resonancia (97.2%) y de la mamografía (96.8%) fue equivalente.

Al comparar los cuatro métodos disponibles en la actualidad para el diagnóstico de cáncer de mamas (mamografía, ultrasonido, resonancia magnética y examen físico), en 236 mujeres asintomáticas portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2 controladas entre 1997 y 2003, Warner detectó 22 cánceres. La sensibilidad y especificidad para cada método

fue 77% y 95.4% para resonancia magnética, 36% y 99.8% para mamografía, 33% y 96% para ultrasonido y 9.1% y 99.3% para examen físico respectivamente. Al combinar los cuatro exámenes versus la mamografía y examen físico, la sensibilidad fue de 95% versus 45%⁽¹⁶⁾.

Debido a que la especificidad de la resonancia es menor que su sensibilidad, el *screening* con este método puede producir un número significativo de biopsias con resultado negativo. Estas biopsias se pueden considerar falsos positivos del método, y representar una desventaja desde el punto de vista económico, tiempo y ansiedad de la paciente. El VPP para lesiones detectadas por resonancia magnética vistas o no en mamografía varía entre el 18-89% según diferentes estudios. Sin embargo, el número de cánceres detectados por resonancia magnética, pero ocultos para la mamografía en mujeres que tuvieron *screening* con el primer método, es de 2-7%⁽¹⁷⁾, con un promedio de 3.75%.

La más alta sensibilidad de la resonancia se da en cánceres invasivos; sin embargo, estudios recientes indican que puede ser mayor que la mamografía también en el diagnóstico de carcinoma *in situ* (89% vs. 30%, p<0.001)⁽¹⁸⁾.

Frente a lesiones sospechosas en la resonancia magnética, se realiza la ecografía de *second-look*, en la cual se va a buscar dirigida-mente el hallazgo detectado para ver si tiene representación ultrasonográfica y de esa forma poder realizar la biopsia correspondiente, aunque no haya sido visualizada en una ecografía previa. Se ha visto que el ultrasonido puede detectar el 23% de estas lesiones, existiendo una mayor correlación con las lesiones de tipo masa que las de tipo no masa, asociándose a cáncer con mayor frecuencia las lesiones que son vistas en la ecografía (43% vs. 14%, p 0.01)⁽¹⁹⁾.

Dado que no todas las lesiones visibles en resonancia se pueden identificar en *second look* ecográfico, se genera la exigencia de contar con los instrumentos necesarios para realizar biopsias percutáneas en el resonador. En la actualidad, en nuestro país no se cuenta aún con tales instrumentos debido a su alto costo.

CONCLUSIÓN

El *screening* mamario con resonancia magnética en mujeres de alto riesgo puede permitir un diagnóstico más temprano de la enfermedad. Este efecto a largo plazo podría contribuir a disminuir la mortalidad en estas mujeres, lo que deberá ser demostrado en futuros protocolos.

REFERENCIAS

1. Causas de mortalidad según certificado de defunción; Anuario de demografía. Instituto Nacional de Estadísticas, 1999.
2. Estadísticas de natalidad y mortalidad en Chile, Ministerio de Salud de Chile, 2000.
3. Incidencia del cáncer de mama. Programa de Cáncer de Mama. Unidad de Patologías Mamarias. Servicio de Salud, Chile. 2000.
4. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:564-71.
5. Claus EB, Schildkraut JM, Thomson WD. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996;77:2318-24.
6. Morrow M. Managing breast cancer risk. BC Decker Inc., 2003.
7. Ries LAG, Kosary CL. SEER cancer statistics review, 1973-1995. National Cancer Institute Bethesda, MD, 1998.
8. Ford D, Easton DF, Pet J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457-62.
9. Ford D, Easton DF, Stratton M. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The breast cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
10. Kopans DB. Breast cancer screening with ultrasonography (commentary). *Lancet* 1999;354:2096-97.
11. Morris E, Liberman L, Ballon D, Robson M, Abramson A, Heerdt A, Dershaw D. MRI of occult breast carcinoma in high-risk population. *AJR* 2003;181:619-26.

12. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C, Besnard P, Zonderland H, Obdeijn I et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.
13. Kreige M, Brekelmans C, Boetes C, Muller S, Zonderland H, Obdeijn I et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer* 2006;106:2318-26.
14. Kuhl C, Schrading S, Leutner C, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-76.
15. Warner E, Plewes D, Hill K, Causer P, Zubovits J, Jong R et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292,Nº11:1317-25.
16. Morris EA and Liberman L, eds. *Breast MRI: Diagnosis and intervention*. NY: Springer Science + Business Media, Inc;2005.
17. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, et al. Determination of presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and MR imaging. *AJR Am J Roetgenol.* 2003;180 (suppl.):52-3.

CONTACTO

Dra. Teresa Taub Estrada
Centro de Imagenología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Santiago, Chile
Fono: 978 8412
E-mail: ttaub@redclinicauchile.cl

