

EDITORIAL

INFORMACIÓN Y DENSIDAD MAMARIA, UN BIOMARCADOR PERSONAL DE CÁNCER DE MAMA.

La evaluación de la densidad mamaria (DM) es un componente importante del informe de mamografía de detección y transmite información a los médicos remitentes sobre la sensibilidad mamográfica y el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama.

La densidad mamaria se refiere a la cantidad de tejido fibroglandular en relación con el tejido adiposo. Entendiendo el tema y conociendo las categorías de densidad, se puede, potencialmente, salvar vidas.

Mi interés sobre este tópico cobró personalidad al conocer a *Nancy M. Cappello, Ph.D.*, quién podría ser llamada la fundadora del movimiento de educación sobre la densidad mamaria en los Estados Unidos. Cappello, una sobreviviente de cáncer de mama, falleció el 15 de noviembre de 2018 a causa de un síndrome mielodispástico secundario (MDS), un cáncer de médula ósea que fue una complicación de sus agresivos tratamientos anteriores contra el cáncer de mama avanzado al momento del diagnóstico.

Cappello fue diagnosticada con cáncer de mama en etapa 3C en febrero de 2004, sólo seis semanas después de que su mamografía anual resultó normal. Su médico le dijo que el cáncer no se detectó en la mamografía porque tenía tejido mamario denso, un concepto que era poco conocido entre los pacientes en ese momento.

Para asegurarse de que otras mujeres tuvieran acceso a esta información fundamental para tomar decisiones más informadas sobre su atención médica, Cappello desarrolló una incansable obra y fun-

dó las organizaciones sin fines de lucro *Are You Dense Inc.* y *Are You Dense Advocacy* en 2008.

Uno de los esfuerzos más visibles del grupo ha sido trabajar con las legislaturas estatales para promulgar leyes que requieran que las instalaciones de mamografías informen a las pacientes sobre la DM y los riesgos de cáncer asociados. Cappello comenzó con la legislatura en su estado natal de Connecticut, desempeñando un papel fundamental en la aprobación de la primera ley de información sobre densidad mamaria en 2009.

Actualmente 37 estados y el distrito de Columbia requieren algún tipo de notificación sobre DM luego de realizarse la mamografía (sin incluir la ley de Indiana). Es importante destacar que, no todas las leyes implican que las mujeres deban estar informadas sobre su propia densidad, algunas leyes sólo brindan información general al respecto, no hay un standard interestatal de cómo y qué pacientes deben ser informadas. La FDA en Marzo del año 2019, anunció medidas para mejorar el screening mamario y ayudar a empoderar a las mujeres con información relevante en la toma de decisiones para el cuidado de la salud mamaria. En esta oportunidad abierta al público, organizaciones dedicadas como *DenseBreast-info.org* analizaron y propusieron enmiendas y modificaciones en el lenguaje y reportes para reforzar y jerarquizar la importancia de la notificación sobre mama densa.

DenseBreast-info.org es un recurso educativo de New York, desarrollado para proporcionar información sobre la densidad mamaria tanto a pacientes como a proveedores de atención médica.

Wendie Berg MD, PhD, FACR, FSBI, asesora científica principal, reconocida experta en imágenes mamarias, profesora de radiología de la Universidad de Pittsburgh, PA y del Magee-Womens Hospital de UPMC y *JoAnn Pushkin*, directora ejecutiva, fundaron esta herramienta de fuentes médicas, que es el esfuerzo colaborativo de reconocidos expertos en imágenes mamarias y revisores médicos, desarrollada para guiar las discusiones sobre el cuestionamiento de la densidad mamaria y sus implicancias.

DenseBreast-info.org apoya los esfuerzos educativos expandidos sobre la DM en Europa a través de las sociedades y federaciones de radiólogos que comparten recursos con los miembros. Recientemente la información relevante y recursos para pacientes, ha sido traducida y se encuentra disponible a nivel global, en 16 idiomas.

En el año 2016, el Dr Daniel Lehrer y yo, tuvimos el honor de ser convocados para integrar el grupo de médicos asesores (Medical Advisory Board) de *DenseBreast-info.org*, función que seguimos desempeñando hasta el día de la fecha como únicos referentes latinoamericanos, en conjunto con expertos de Estados Unidos, Canadá y Europa.

Los esfuerzos se basan en enfatizar que la mayoría de las mujeres no tienen conocimiento sobre la densidad mamaria (DM), ni de sus consecuencias en el screening/tamizaje mamario y su relación con el riesgo de enfermedad. Debido a las considerables repercusiones de diagnosticar a una mujer con tejido mamario denso, los radiólogos deben trabajar para ser lo más coherentes posible al evaluar la DM.

Dado que la DM elevada es un factor de riesgo importante para el cáncer, es fundamental comprender los posibles mecanismos que conducen a la malignidad. Existe una cantidad de reportes que describen la influencia del aumento de la rigidez de la matriz extracelular en la promoción de estadios avanzados del cáncer de mama, por ejemplo, como mediador de la migración celular y las metástasis para formar tumores secundarios.¹ Sin embargo, aunque la rigidez del tejido mamario se relaciona con el riesgo de cáncer², se sigue investigando sobre el vínculo entre el aumento de la rigidez local (en las escalas de longitud microscópica detectadas por las células) y el daño del ADN, que es responsable de las formas más tempranas de la enfermedad.

La DM alta podría promover cambios genéticos que causan carcinogénesis. Alternativamente, puede reducir los niveles de productos genéticos que evitan de forma natural la aparición de tumores. Por lo tanto, es crucial comprender los vínculos entre la DM y las alteraciones genéticas.

Nuevos estudios revelan que la DM comparte un componente genético con el cáncer de mama y que algunos de los genes asociados con él están involucrados con el exceso de proliferación celular.

Los cambios en la expresión génica dentro del compartimento estromal también son cruciales. Es esta parte de la mama la que más contribuye a la micro-rigidez local que perciben las células epiteliales. Sin embargo, aunque está claro que los diferentes tipos glandulares se alteran notablemente en composición, estructura y propiedades mecánicas, los detalles moleculares de estas variaciones siguen estando poco definidos. La DM tiene mecanismo celulares y moleculares propios.

Si analizamos la densidad mamaria y la relación con las imágenes, sabemos que la mamografía es la única modalidad de diagnóstico por imágenes que ha demostrado reducir las muertes por cáncer de mama según los resultados de ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales.^{3,4} El mayor beneficio se observa con la mamografía anual a partir de los 40 años.⁵

Sin embargo, no todas las mujeres se benefician por igual con la mamografía.

El rendimiento de la misma depende de la densidad mamaria.

Factores a tener en cuenta:

1. La densidad mamaria se determina mediante una mamografía ya sea visualmente o cuantitativamente y se describe como una de cuatro categorías (ver Figura 1):

(A) Tejido a predominio adiposo (B) Tejido fibroglandular disperso (C) Tejido heterogéneamente denso; o (D) Tejido extremadamente denso.

Las mamas (C) heterogéneamente densas; o (D) extremadamente densas son consideradas “mamas densas”. (www.densebreast-info.org)

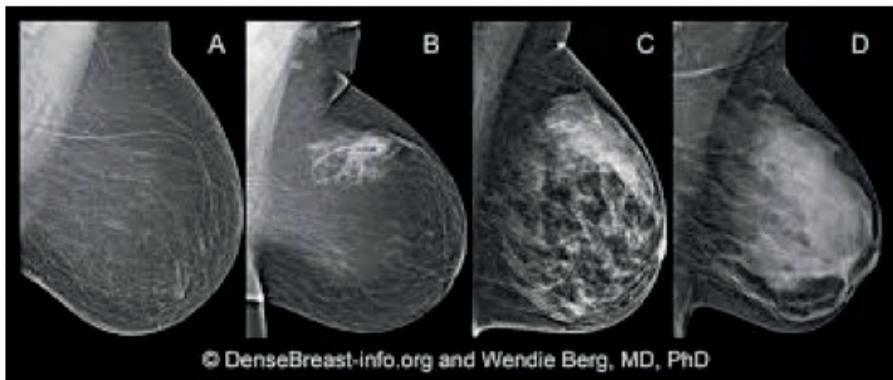
2. Las mamas densas son frecuentes. (40% de las mujeres de 40 años o más tienen mamas con alta densidad).

3. Aunque el tejido mamario denso es normal se lo considera un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama y cuanto más densa es la mama, mayor el riesgo.

4. La mamografía sigue siendo la prueba de detección estándar del cáncer de mama y demostró que reduce la mortalidad por esta causa. Sin embargo, en las mamas densas, los cánceres se pueden ocultar en la mamografía y pueden pasar desapercibidos hasta que son de mayor tamaño y extensos.

5. Otras pruebas de detección, como la ecografía o resonancia magnética, cuando se agregan a la mamografía, aumentan sustancialmente la detección de cáncer de mama en estadio temprano en mujeres con mamas densas.

6. El diagnóstico con pruebas complementarias, posibilita la detección precoz, la mejor calidad de vida y la curabilidad de la enfermedad.



© DenseBreast-info.org and Wendie Berg, MD, PhD

© 2015-2020 DenseBreast-info.org

Figura 1. (BIRADS) 5a edición: cuatro categorías de densidad mamaria (de menos a más tejido fibroglandular).

métodos complementarios en mamas densas. Sin embargo, sabemos que presenta confusión entre los médicos el cómo y cuándo facilitar el cribado personalizado para mujeres con mamas densas u otros factores de riesgo de cáncer de mama.

El aumento de información implica que los especialistas y otros proveedores de atención primaria, tienen la responsabilidad de guiar las discusiones con los pacientes sobre el significado de la DM y si la detección suplementaria más allá de la mamografía, podría ser beneficiosa.

Se describen tanto un aumento en los falsos positivos^{6,7} como una reducción en la detección del cáncer en mujeres con alta densidad mamaria.⁸ Las mujeres con mamas densas muestran menores reducciones en la mortalidad por cáncer de mama^{9,10} y desarrollan más cánceres de intervalo¹¹ que las mujeres categorizadas como “no densas”.

Entendiendo los alcances de la densidad mamográfica, podemos transformar la oportunidad de las mujeres.

Además de enmascarar los cánceres, el parénquima denso es uno de los factores de riesgo más fuertes y prevalentes para desarrollar cáncer de mama.¹²

Dependiendo de la edad y el estado hormonal, las mujeres con tejido heterogéneamente denso y extremadamente denso tienen 1.4-1.6 y 1.5-2.1 veces más probabilidades de desarrollar cáncer de mama respectivamente en comparación con las mujeres con densidad fibroglandular dispersa.¹³

Los datos sobre el tipo histológico, la agresividad, el tamaño y el estado ganglionar de los cánceres de mama en mamas densas son escasos. Un análisis agrupado encontró que las mujeres más jóvenes

7. Existen factores que pueden contribuir y aumentar la densidad mamaria tales como el alcohol, las terapias de reemplazo hormonal y factores ambientales como la contaminación.

Hay evidencia que demuestra una mejor detección precoz del cáncer de mama mediante

(<55 años) con mamas densas tienen más probabilidades de tener tumores con receptor de estrógeno negativo (RE-) en comparación con las mujeres mayores; el aumento del tamaño del tumor y el estado positivo de los ganglios linfáticos se correlacionaron con el aumento de la densidad mamaria.¹²

Aunque la mamografía ha demostrado su valor para reducir la mortalidad por cáncer de mama, el impacto negativo de la densidad mamaria en el rendimiento mamográfico destaca la necesidad de estrategias de detección más eficaces.

La tomosíntesis (Mamografía 3D), la ecografía (US.), la resonancia magnética (RM), la imagenología molecular de la mama (MBI) y la mamografía con contraste (CEM) han demostrado ser valiosas para mejorar la detección del cáncer de mama en mujeres con mamas densas.

En mujeres con mamas densas, la ecografía aumenta la oportunidad diagnóstica de 2.0 a 2.7 por 1000 usando la ecografía, y el 88% de los cánceres detectados sólo en la detección de ultrasonido son invasivos. La detección es mejorada con la utilización de mamografía 3D (Tomosíntesis) y también se destaca la disminución de falsos positivos y tasas de recitaciones en comparación con la mamografía digital directa.

En las mujeres que se someten a una resonancia magnética de detección, no hay ningún beneficio adicional si se le agrega la detección de US, aunque sirve para la localización de las lesiones luego del examen funcional (RM/CEM).¹³

La imagenología molecular del seno (MBI) es una técnica de medicina nuclear que utiliza una cámara gamma dedicada para representar la captación preferencial de Tc-99m.MBI. Es una alternativa de técnica funcional para las mujeres que no pueden someterse a una resonancia magnética.

La resonancia magnética con contraste es un método muy sensible al cáncer de mama, no limitado por la densidad de la mama y sin radiación ionizante. La sensibilidad general de la RM de mama para el cáncer de mama es del 90%.¹⁵

La mayor parte de la literatura sobre detección y resonancia magnética involucra mujeres de alto riesgo para quienes la resonancia magnética de mama reduce notablemente los cánceres de intervalo y la enfermedad en estadios avanzados. Si bien la resonancia magné-

tica muestra claramente cánceres adicionales, la preocupación con respecto al sobrediagnóstico permanece.

En los últimos años existe evidencia creciente a favor de la resonancia y la utilización de protocolos abreviados que tienen el potencial de ser utilizados como una herramienta de diagnóstico por imágenes independiente para la detección del cáncer de mama, no solo en mujeres de alto riesgo, sino en mujeres de riesgo medio o levemente elevado, como mujeres con tejido mamario denso o antecedentes de cáncer de mama.^{16,17}

La mamografía digital doble energía con contraste (CESM, mamografía espectral con contraste), utiliza el realce vascular del contraste yodado inyectado para representar el cáncer en una mamografía. La evidencia apoya su utilización como alternativa (mismas indicaciones) a la RM. Según la literatura y el interés creciente en el método, la destacan las investigaciones como de preferencia de médicos derivadores y pacientes por su accesibilidad, menores costos, menor curva de aprendizaje y rápido resultado. Estos informes promisorios promovieron el inicio reciente de un ensayo clínico para mujeres con mamas densas (CMIST Trial).¹⁸

En los últimos años los algoritmos de IA (inteligencia artificial) demostraron eficacia para determinar con éxito la DM.¹⁹

Estas mediciones están diseñadas para ayudar a los médicos a evaluar la DM de manera más objetiva y a su vez administrar mejor el cuidado de la salud mamaria de las pacientes.

Con la IA, ahora tenemos la capacidad de aprovechar una gran cantidad de información en menor tiempo y con una atención más personalizada y dirigida a nuestros pacientes. En el caso del cáncer de mama, podemos predecir mejor la probabilidad de que una mujer tenga cáncer en el futuro y mejorar las posibilidades de su tratamiento. El algoritmo puede asimismo beneficiar a grupos cuyo riesgo de cáncer está subestimado.

Recientes investigaciones muestran la posibilidad de entender a la densidad mamográfica como marcador y así poder accionar en estrategias de prevención para reducir la incidencia de cáncer de mama. Las terapias que se utilizan hasta ahora para reducir la densidad y, por lo tanto, para proteger potencialmente contra el cáncer que surge de una DM alta, incluyen principalmente moduladores selectivos de RE.²⁰

Una mayor comprensión de los mecanismos de retroalimentación de señalización biomecánica entre el estroma rico en matriz extracelular y las células, o por diferencias genéticas intrínsecas, es crucial para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para tratar a las personas con un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama.

La DM nos alienta a transformarnos como médicos especialistas en favorecer estrategias de screening personalizado y de prevención.

Como médica dedicada al cuidado y prevención de la salud mamaria y en mi rol de actual Jefa del Servicio de Diagnóstico e Intervencionismo de Diagnóstico Maipú, quiero compartir el mensaje de lo aprendido sobre el resultado de las investigaciones: "Si sabemos que la densidad mamaria es un factor de riesgo para cáncer de mama y juega un rol importante en la agresividad tumoral en mujeres jóvenes, debemos comprometernos a no perder la oportunidad de ofrecer a las mujeres una forma más costo efectiva de detección".

REFERENCIAS

1. Butcher DT, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9:108–22 ◀
2. Boyd NF et al. Evidence that breast tissue stiffness is associated with risk of breast cancer. *PLoS One*. 2014;9:e100937 ◀
3. Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 ◀
4. Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish Two -County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 2011; 260: 658-663 ◀
5. Helvie MA, Bevers TB. Screening Mammography for Average -Risk Women: The Controversy and NCCN's Position. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:1398 -1404 ◀
6. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson AN, et al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162:673 -681 ◀
7. Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, et al. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncology* 2019; 5:635 -642 ◀
8. Destounis S, Johnston L, Highnam R, Arieno A, Morgan R, Chan A. Using Volumetric Breast Density to Quantify the Potential Masking Risk of Mammographic Density. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208:222 -227 ◀
9. van der Waal D, Ripping TM, Verbeek AL, Broeders MJ. Breast cancer screening effect across breast density strata: A case -control study. *Int J Cancer* 2017; 140:41 -49 ◀
10. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabar L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25 -year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1219 -1228 ◀
11. Wanders JOP, Holland K, Karssemeijer N, et al. The effect of volumetric breast density on the risk of screen -detected and interval breast cancers: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2017; 19:67 -80 ◀
12. Engmann NJ, Golmakani MK, Miglioretti DL, Sprague BL, Kerlikowske K, Breast Cancer Surveillance C. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. *JAMA Oncology* 2017; 3:1228-1236 ◀◀
13. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 : 1156-1169 ◀◀
14. Mann R et al. Resonancia magnética de mama: Recomendaciones de la EUSOBI sobre la información a las mujeres. *Eur Radiol* (2015) 25:3669–3678
15. Bertrand KA, Scott CG, Tamimi RM, et al. Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:798-809 ◀
16. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:390-399 ◀
17. Kuhl CK, Stobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. *Radiology*. 2017;283:361–370. ◀
18. <https://www.acr.org/Research/Clinical-Research/CMIST> ◀
19. Winkler et al., Breast Density: Clinical Implications and Assessment Methods *RadioGraphics*. 2015; 35:316-324. doi: 10.1148/rg.352140134 ◀
20. Cuzick J et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:744–52. ◀