

¿EXISTEN CÁNCERES NO DETECTABLES EN LA MAMOGRAFIA?

Dras. Eleonora Horvath(1), María Cecilia Galleguillos(1), Valeria Schonstedt(2)

1. Servicio de Imagenología Mamaria, Clínica Alemana de Santiago. Chile.

2. Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

Abstract: Women are greatly misinformed about the rate of false negatives found in mammography and tend to overestimate its sensitivity. This situation might create an increase in the number of lawsuits and demands of financial compensation. The frequency of mammographically occult cancers is estimated between 7 and 24%, depending on the evaluated population. These cancers are defined as those that have not been detected mammographically, but have been detected by other breast imaging methods such as ultrasound, magnetic resonance; by feeling or by the discovery of a metastasis.

The small tumoral size, the absence of microcalcifications and the low stromal reaction represent the histopathological characteristics responsible for the non-detectability, especially in cases of radiologically dense breasts, where the false negatives can reach up to 30%. The complementary breast US and the timely use of the breast MR significantly improve the detection rate. However some breast cancers are not represented on imaging, and are solely histopathological findings.

Key words: Breast, Cancer, Mammography.

Resumen: Entre las mujeres existe gran desinformación sobre la tasa de falsos negativos de la mamografía, tendiendo a ser sobrestimada su sensibilidad. Esta situación podría generar un incremento en el número de demandas y solicitud de compensaciones económicas.

La frecuencia de los cánceres mamográficamente ocultos se estima entre 7 y 24%, dependiendo de la población estudiada. Estos cánceres se definen como aquellos que no son detectados mamográficamente pero sí mediante otros métodos imagenológicos, como ultrasonografía (US) y resonancia magnética (RM) mamaria, o bien mediante palpación o aparición de una metástasis reveladora. El pequeño tamaño tumoral, la ausencia de microcalcificaciones y la escasa reacción estromal representan las características histopatológicas responsables de la no detectabilidad, especialmente en mamas radiológicamente densas, donde el porcentaje de falsos negativos es cercano al 30%. La US de complemento y el uso oportuno de la RM mamaria mejoran significativamente la detección, no obstante,

algunos cánceres mamarios permanecen exclusivamente como hallazgos histopatológicos.

Palabras clave: Cáncer, Mama, Mamografía.

Introducción

Entre la población femenina existe una percepción errónea respecto de la capacidad de la mamografía para detectar cáncer: según Barratt y Domenighetti^(1,2) un 70% de las mujeres piensa que la sensibilidad de la mamografía es superior al 95% (la mitad de ellas incluso piensa que es de 100%). Es más, el 45% de las mujeres interrogadas opina que debería existir una retribución financiera en los casos de cánceres no diagnosticados por los radiólogos en la mamografía.

Un reciente estudio chileno⁽³⁾ sobre los conocimientos de mujeres que viven en Santiago acerca de la mamografía reveló que un 30% opina que ésta detecta el 100% de los cánceres y un 28% piensa que entre un 97 a 99%. El 80% de las mujeres encuestadas estima que si la mamografía no detecta un cáncer, aquella mujer afectada debería recibir indemnización. Cabe destacar que, de las clínicas santiaguinas que ofrecen información sobre la mamografía en sus páginas web, sólo el 25% advierte las limitaciones de la sensibilidad del examen⁽³⁾.

En la literatura, la sensibilidad de la mamografía en el diagnóstico del cáncer está evaluada entre 68 y 92%⁽⁴⁾, lo cual confirma que no todos los cánceres son detectables en la mamografía, sea ésta realizada con la tecnología analógica o digital.

Un cáncer mamario no visible en la mamografía corresponde a un cáncer detectado por otros métodos imagenológicos y que al momento del diagnóstico no causa alteraciones mamográficas significativas. La detección resulta de una masa palpable, de un signo ecográfico, de un "MR-only" (lesión descubierta exclusivamente en la RM mamaria) o por una metástasis reveladora.

La re-lectura crítica de las mamografías "informadas como normales" puede revelar anomalías evocando lesiones benignas en el sitio del cáncer o alteraciones consideradas como inespecíficas (error

Horvath E, y cols. ¿Existen cánceres no detectables en la mamografía? Rev Chil Radiol 2007; 2: 84-89.

Correspondencia: Dra. Eleonora Horvath
E-mail: eleonora.horvath@gmail.com

de interpretación), como también signos claramente sospechosos pero no detectados inicialmente (error diagnóstico)⁽⁵⁾. Se estima que 20 a 70% de los cánceres son visibles retrospectivamente en las mamografías anteriores⁽⁶⁾.

Cuando en un riguroso estudio retrospectivo la mamografía se ve normal, se trata de un verdadero cáncer oculto. No se conoce precisamente su frecuencia, ya que pocos estudios se han publicado sobre este tema y porque depende, entre otros factores, de la población estudiada (Tabla I). En el estudio australiano de Foxcroft⁽⁷⁾, quien consideró 1.757 cánceres operados, encontraron 120 (7%) cánceres sin signos mamográficos. En la serie de Morris⁽⁸⁾ incluyendo 377 pacientes de alto riesgo, en la RM de *screening* se detectaron 59 lesiones malignas, 14 (24%) de ellos con mamografía normal. Según la revisión retrospectiva de 301 cánceres consecutivos evaluados en nuestra institución, el 14,6% de todos los cánceres y el 11% de los no palpables fueron ocultos en la mamografía, siendo todos ellos visibles en la US⁽⁹⁾. En las campañas de screening se estima que la mamografía tiene una tasa de falsos negativos entre un 10 y 30%⁽¹⁰⁾.

El propósito de esta revisión es indagar las causas que determinan que el cáncer mamario permanezca mamográficamente oculto y sus características.

Características histopatológicas, responsables de los signos radiológicos

En la reciente publicación de Berg⁽¹¹⁾, la sensibilidad general de la mamografía para la detección de cáncer es de 68%, inferior a la ultrasonografía (83%) y de la RM (94%). Es mejor (81%), para el cáncer ductal infiltrante (CDI), siendo menor (55%) para el cáncer ductal in situ (CDIS) y sólo de un 34% en el cáncer lobulillar infiltrante (CLI).

Esta diferencia se debe a las características histopatológicas de los distintos cánceres que pueden o no ser responsables de una señal de malignidad en la mamografía.

Los signos mamográficos de sospecha son: microcalcificaciones de categoría BI-RADS 4 y 5, distorsión arquitectural y masas de bordes mal definidos, irregulares o espiculados.

Microcalcificaciones de categoría BI-RADS 4 y 5

Las microcalcificaciones vermiculares, de categoría BI-RADS 5 corresponden a una necrosis tumoral calcificada. La masiva necrosis forma un molde de los galactóforos comprometidos por el tumor, explicando la extensión, el tamaño, número, la forma y los bordes de estas microcalcificaciones (Figura 1).

Las microcalcificaciones puntiformes, irregulares, de categoría BI-RADS 4 corresponden a un material secretado, necrosado endoluminal o a elementos celulares descamados, calcificados en el lumen y que poseen una distribución lobular (Figura 2).

Distorsión arquitectural

La señal fibrosa de las distorsiones arquitecturales se correlaciona con un proceso esclerosante observado en ciertas lesiones benignas (cicatriz radiada, adenosis esclerosante)^(12,13) y con una estroma-reacción en los cánceres infiltrantes (Figura 3).

Masas de bordes mal definidos, irregulares o espiculados

Los nódulos - masas corresponden a una colección líquida o a una proliferación del tejido conjuntivo y epitelial. El carácter mal delimitado, borroso, irregular o espiculado de sus bordes (Figura 4), se explica por la superposición del núcleo del tumor que crece en forma irregular con la señal fibrosa, presente en los cánceres infiltrantes.

Factores que condicionan la falta de traducción mamográfica

La ausencia de traducción del cáncer en la imagen mamográfica, está ligada a la resolución limitada de esta técnica y a las características histopatológicas del cáncer, moduladas por las condiciones anatómicas e histopatológicas propias de la paciente:

		Total cánceres	Cánceres ocultos en la mamografía
Foxcroft	Aust N Z J Surg 2000	1757	120 (7%)
Morris	Am J Roentgenol 2003	59	14 (24%)
Cl. Alemana	2003-2004	301	44 (14.6%)

Tabla I. Frecuencia de los cánceres mamográficamente ocultos en diferentes series.

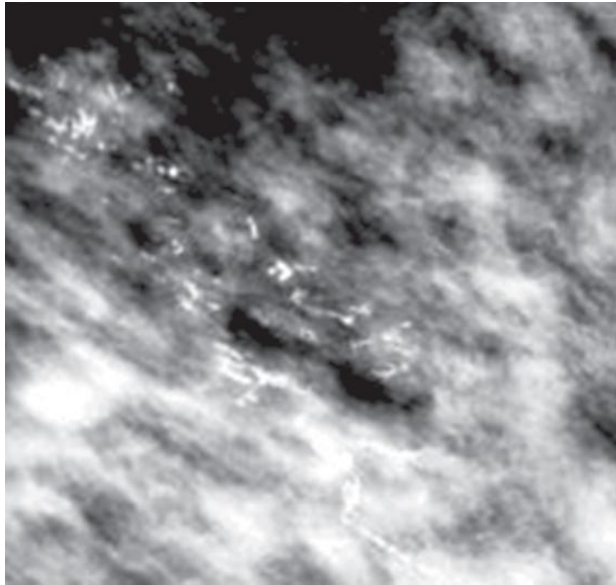


Figura 1. CDIS de alto grado: microcalcificaciones vermiculares, de categoría BI-RADS 5 que traducen la necrosis tumoral calcificada, formando un molde de los galactóforos comprometidos por el tumor.

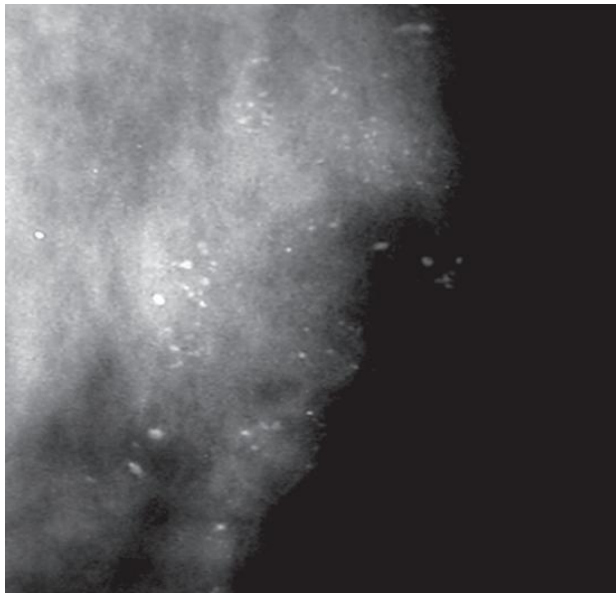


Figura 2. CDIS de bajo grado: microcalcificaciones de categoría BI-RADS 4, puntiformes, irregulares, corresponden a elementos celulares descamados, calcificados o a un material secretado, necrosado endoluminal, con una distribución lobular.

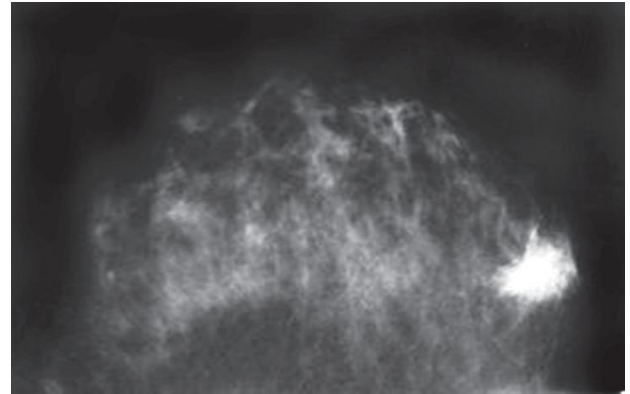
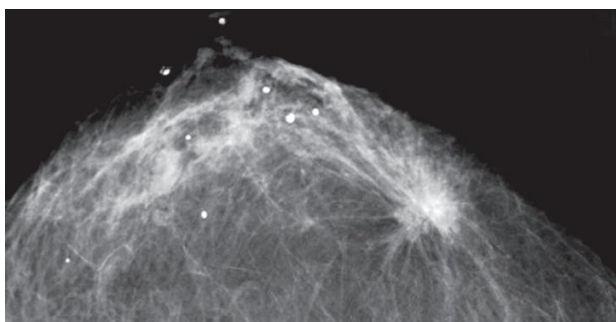


Figura 4. Cáncer ductal infiltrante. El carácter mal delimitado, espiculado de sus bordes, se explica por la superposición de la señal fibrosa con el núcleo del tumor que crece en forma irregular.

A. Factores propios de la mama de la paciente

La detectabilidad de los cánceres depende de la densidad del parénquima mamario: las lesiones malignas siendo densas, se ven mejor en mamas adiposas que densas.

La clasificación del American College of Radiology (ACR)⁽¹⁴⁾ propone distinguir cuatro grupos según la densidad radiológica de las mamas, condicionada por la proporción y distribución interna del tejido fibroglandular v/s adiposo (Figura 5):

- Categoría ACR 1: mamas radio-transparentes (tejido adiposo dominante, tejido conjuntivo reducido al máximo, ocupando <25% del área mamaria);
- Categoría ACR 2: mamas mixtas, heterogéneas con menor cantidad (25-50%) de áreas densas;
- Categoría ACR 3: mamas mixtas, heterogéneas con mayor cantidad (50-75%) de áreas densas;
- Categoría ACR 4: mamas altamente densas (predomina la fibrosis pura y/o tejido fibroglandular edematoso, ocupando >75% del área mamaria). La mayoría de los cánceres ocultos se encuentra en mamas densas^(7,15,16).

La presencia de implantes modifica el aspecto mamográfico (densidad aumentada por la prótesis), dificultando así la detección mamográfica de ciertos cánceres⁽¹⁷⁾.

B. Factores histopatológicos

Los principales factores histopatológicos que condicionan que un cáncer no sea visible en la mamografía son:

1. Pequeño tamaño del cáncer

El tamaño mamográfico mínimo de un cáncer está condicionado por factores propios de la mama, principalmente la densidad radiológica del parénquima mamario adyacente.

Figura 3. Cáncer ductal infiltrante, de alto grado nuclear con importante estroma-reacción provocando distorsión arquitectural.

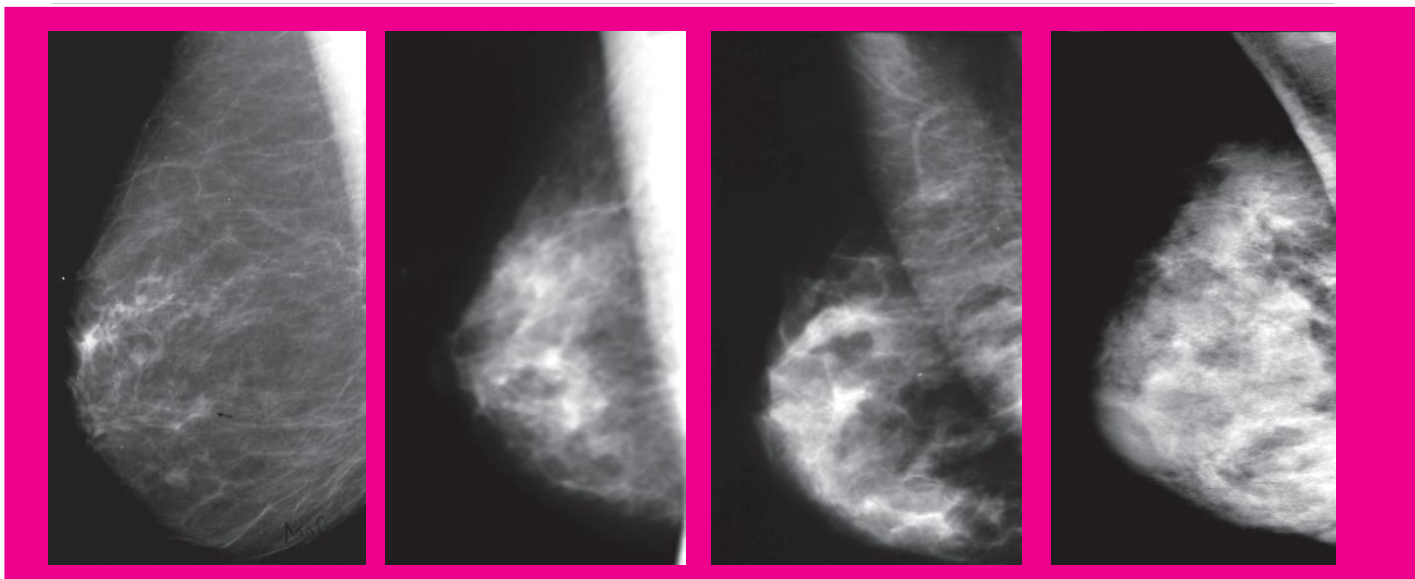


Figura 5. Recomendación del ACR: Según la densidad radiológica de las mamas se distingue 4 categorías, dependiendo de la proporción y de la distribución interna del tejido fibro-glandular v/s adiposo: Categoría ACR 1: mamas radio-transparentes (tejido adiposo dominante, tejido conjuntivo mínimo ocupando <25% del área mamaria); categoría ACR 2: mamas mixtas, heterogéneas con menor cantidad (25-50%) de áreas densas; categoría ACR 3: mamas mixtas, heterogéneas con mayor cantidad (50-75%) de áreas densas; categoría ACR 4: mamas altamente densas (predomina la fibrosis pura y/o tejido fibroglandular edematoso, ocupando >75% del área mamaria).

En la serie de Morris⁽⁶⁾, los cánceres invasivos de pequeño tamaño, con mamografía normal, miden entre 0.1 y 12 mm de diámetro mayor.

Es conocido que para el cáncer de mama, el tiempo promedio de la duplicación tumoral (TD) es de tres meses⁽¹⁸⁾. Cuando es inferior a dos meses, se habla de cáncer agresivo, de crecimiento rápido.

Durante la primera etapa “clandestina” del tumor, que puede durar años, la detección por imágenes no es posible y los cánceres sólo pueden ser pesquisados histológicamente a través de una biopsia (por ejemplo biopsia estereotáxica, realizada por microcalcificaciones o, como hallazgo incidental en una biopsia efectuada por otra razón). La detección mamográfica sólo es posible –en buenas condiciones– a partir de 4 a 5 mm de tamaño, es decir entre TD 20 y TD 30 (Tabla II). Así, los cánceres micro-invasores, definidos como aquéllos de menos de 1 mm, son indetectables mamográficamente.

El diagnóstico clínico es mucho más tardío; de este modo, disponemos de un período de detectabilidad. El objetivo final de los estudios radiológicos es detectar los cánceres antes que se vuelvan sintomáticos, antes de empezar su vida clínica, puesto que la sobrevida depende del tamaño tumoral.

2. Ausencia de necrosis o de material secretor calcificado

Los grupos de calcificaciones de menos de 100 µm son actualmente indetectables en la mamografía.

Las microcalcificaciones se encuentran en las áreas de necrosis tumoral (CDIS de alto grado) o se desarrollan en el lumen de los acinus por la calcificación de material secretor y/o de elementos celulares descamados (CDIS de bajo grado).

No obstante, no están presentes en todos los CDIS (necrosis de aparición reciente, algunos CDIS de bajo grado). Se estima que aproximadamente un 15 a 20% de los CDIS no presentan microcalcificaciones mamográficamente detectables⁽¹⁹⁾.

Los CLIS no pleomórficos, habitualmente no provocan alteraciones mamográficas^(20,21).

La presencia de microcalcificaciones ayuda en la detección de los cánceres infiltrantes. Según Tavassoli⁽²²⁾ en el 64% de los CDI, se trata de una masa estrellada sin microcalcificaciones; en el 17% de los casos éstas se observan y en el 19% sólo se ven microcalcificaciones aisladas.

3. Reacción estromal mínima o ausente

La reacción estromal es responsable de la señal fibrosa y de la distorsión arquitectural en la mamografía⁽²³⁾. Contrariamente a los CDI, en los cánceres lobulillares infiltrantes ésta es mínima o, a menudo ausente^(24,25). Microscópicamente, a nivel del área de proliferación celular persisten estructuras ducto-lobulillares normales, lo cual explica que la arquitectura del parénquima se vea conservada, dificultando así la detección en la mamografía. La reacción estromal está igualmente ausente en los CLIS Y CDIS de bajo

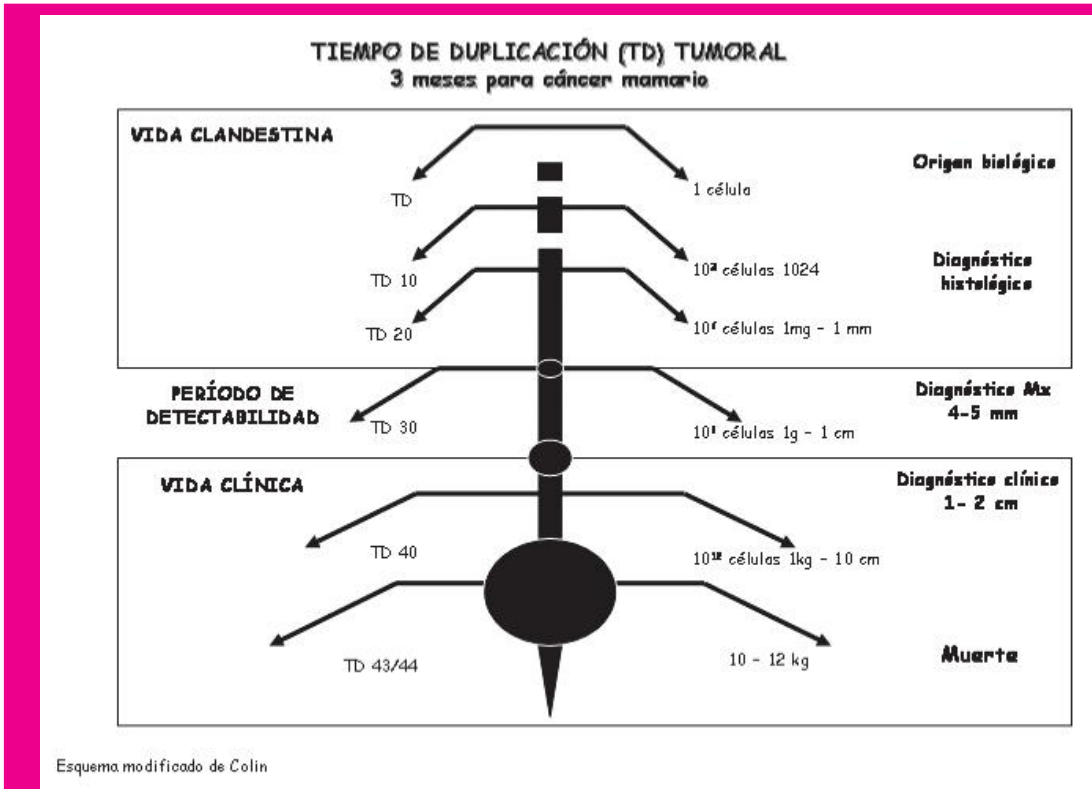


Tabla II. Crecimiento teórico de un cáncer de mama a partir de una célula: tiempo de duplicación (TD) tumoral en relación a la aparición radio-clínica. La detección mamográfica sólo es posible –en buenas condiciones– a partir de 4 a 5 mm de tamaño, es decir entre TD 20 y TD 30. El diagnóstico clínico es más tardío (TD 40).

grado. Si no se asocian con microcalcificaciones, serán indetectables en mamografía.

US mamaria, como screening de segundo nivel

Puesto que las lesiones malignas son radiológicamente densas, pueden quedar ocultas un largo tiempo en las mamas densas. Kolb⁽²⁶⁾ demostró una disminución progresiva de la sensibilidad mamográfica de hasta un 42% en las mamas muy densas (tipo ACR 4 y 3) y al mismo tiempo, un aumento de la prevalencia (de 0.11 a 0.27) de los cánceres mamográficamente ocultos, pero identificables en la US.

Según nuestra experiencia⁽⁹⁾, la mayoría de los cánceres detectables únicamente por US, no visibles en la mamografía, corresponden a cánceres infiltrantes, de pequeño tamaño (la mitad mide menos de 1 cm.) que aparecen como nódulos sólidos sospechosos sin microcalcificaciones (94% de los casos) y sin adenopatías metastásicas (Figura 6). El uso rutinario de US en pacientes con mamas densas permite la detección de los cánceres en estadio más precoz y de este modo, contribuiría a mejorar la sobrevivencia de las pacientes.

No obstante, incluso con la combinación de mamografía-US, no lograremos un 100% de detección. Si bien en la serie de Zonderland⁽²⁷⁾ la US de complemento logró incrementar la sensibilidad de la detección de un 87 a 95%, ciertos cánceres como los cánceres lobulillares in situ, ductales in situ de pequeño tamaño y los infiltrantes de menos de 4-5 mm de diámetro, permanecerán indetectables por la US.

RM mamaria, examen de tercera intención

A veces, la mamografía y la US resultan negativas y se descubre incidentalmente una lesión en RM mamaria. En el 86% de estos casos⁽²⁸⁾, una cuidadosa **US dirigida “second look”** permite identificar la lesión, facilitando su biopsia o marcación bajo US. En nuestra serie, una de cada tres (36%) de estas captaciones focales incidentales (“MR-only) resulta maligna y los raros cánceres ultrasonográficamente no re-identificables, sólo detectables en la RM, generalmente corresponden a CDIS de mayor extensión, sin microcalcificaciones o, a cánceres lobulillares infiltrantes.

Cánceres mamarios ocultos que presentan metástasis como única manifestación

Existe un subgrupo de cánceres mamarios verdaderamente ocultos que no tienen representación imagenológica (mamografía, US y RM mamaria normales), representando 1% del total de los cánceres mamarios. Éstos se manifiestan por una adenopatía axilar palpable o por una metástasis a distancia. No es inhabitual, que un exhaustivo análisis histopatológico tampoco permita demostrar el tumor primario⁽²⁹⁾.

En resumen

Los cánceres mamográficamente ocultos corresponden a tipos histológicos variables. El pequeño tamaño tumoral, la ausencia de necrosis o de material secretor calcificado y una reacción estromal mínima o ausente favorecen su no detectabilidad en la mamografía, especialmente en mamas densas, donde los falsos negativos alcanzan 10 a 30%.

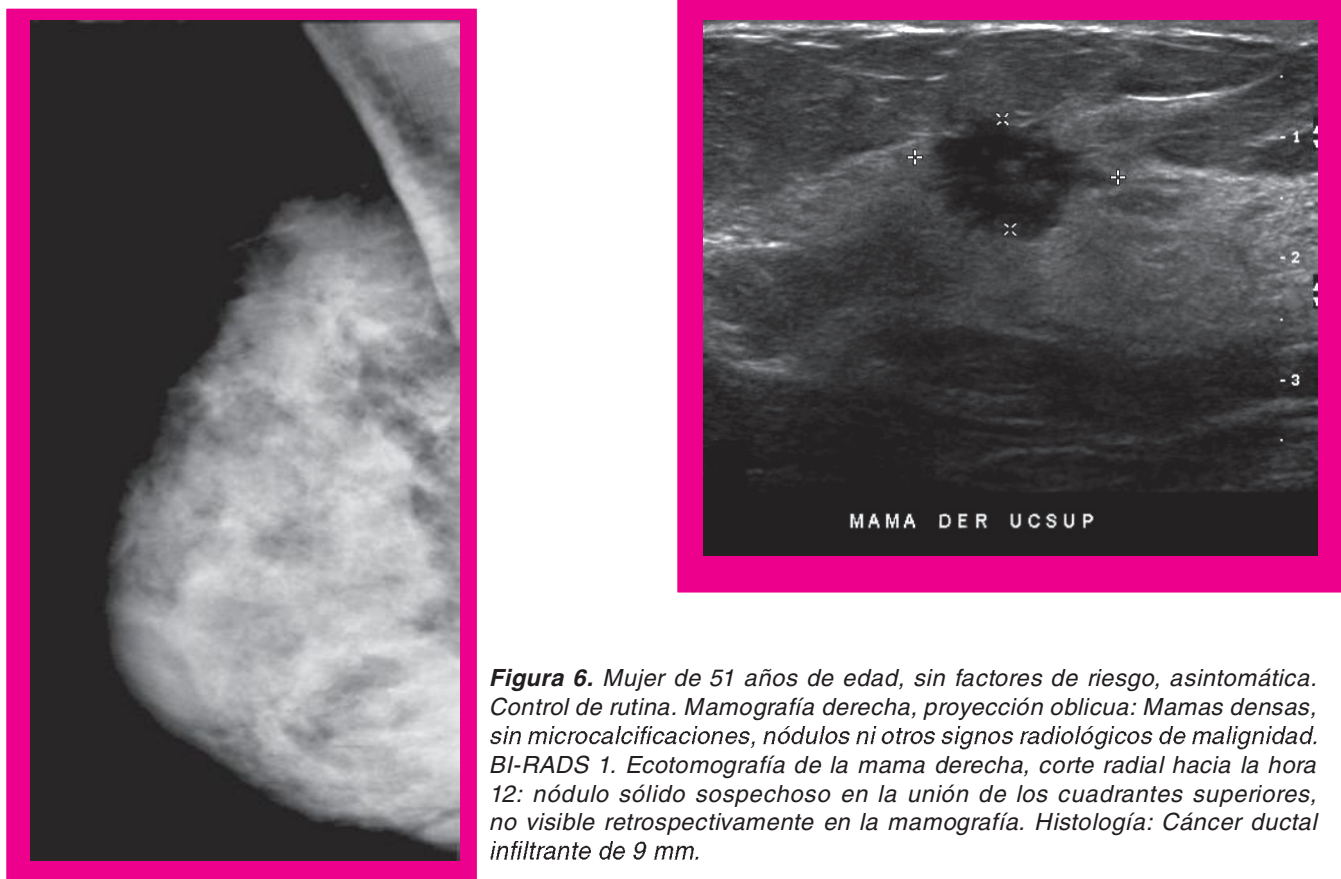


Figura 6. Mujer de 51 años de edad, sin factores de riesgo, asintomática. Control de rutina. Mamografía derecha, proyección oblicua: Mamas densas, sin microcalcificaciones, nódulos ni otros signos radiológicos de malignidad. BI-RADS 1. Ecotomografía de la mama derecha, corte radial hacia la hora 12: nódulo sólido sospechoso en la unión de los cuadrantes superiores, no visible retrospectivamente en la mamografía. Histología: Cáncer ductal infiltrante de 9 mm.

Pocas publicaciones se dedican a caracterizar los cánceres ocultos en la mamografía. No obstante, en la actualidad con el auge de las biopsias percutáneas, el radiólogo y el clínico mastólogo deben enfrentar a menudo este tipo de cánceres.

Además, se requiere entregar mayor información a las pacientes sobre las limitaciones de su control mamográfico, para así evitar el incumplimiento de expectativas que lleven a frustración, demandas e indemnizaciones.

Con el uso rutinario de la US como estudio complementario y el empleo oportuno de la RM mamaria es posible mejorar la sensibilidad de la detección imagenológica.

Bibliografía

1. Barratt A, Cockburn J, Furnival C, McBride A, Mallon L. Perceived sensitivity of mammography screening: women's views on test accuracy and financial compensation for missed cancers. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 716-20.
2. Domenighetti G, D'Avanzo B, Egger M, *et al.* Women's perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 816-21.
3. Schonstedt V, Navarrete M.F, Tenhamm T, Dra. Horvath E, Taucher E. Estudio sobre conocimientos, actitudes y comportamientos de mujeres que viven en Santiago acerca de la mamografía. Póster educativo, Congreso Chileno de Radiología, Viña del Mar, octubre 2006.
4. Yangsaskas BC, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography: a community-based study. *Am J Roentgenol* 2001; 177(3): 535-41.
5. Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and the potential utility of computer-aided detection. *Radiology* 2001; 219: 192-202.
6. Brem RF, Baum J, Lechner M, *et al.* Improvement in sensitivity of screening mammography with computer aided detection: a multiinstitutional trial. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 687-93.
7. Foxcroft LM, Evans EB, Joshua HK, Hirst C. Breast cancers invisible on mammography. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 162-7.
8. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, *et al.* MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 18: 619-26.
9. Galleguillos MC, Horvath E, Pinochet MA, Uchida M, Wenzel H, González P, Ríos C, Durán MP, Baldassare G. Cánceres sin signos mamográficos. ¿Cuándo y por qué? Trabajo libre, Congreso Chileno de Radiología, Pucón, noviembre 2004.
10. Humphrey LL, Helfand M, Chan BL, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137(5): 347-60.
11. Berg WA, Gutiérrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Loffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233(3): 830-49. Epub 2004 Oct 14.
12. Alleva DQ, Smetherman DH, Farr GH Jr, Cederbom

- GJ. Radial scar of the breast: radiologic-pathologic correlation in 22 cases. *Radiographics* 1999; 19 (Spec No): S27-37.
13. Gunhan-Bilgen I, Memis A, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y. Sclerosing adenosis: mammographic and ultrasonographic findings with clinical and histopathological correlation. *Eur J Radiol* 2002; 44: 232-8.
 14. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADSTM). Ed. 3, Reston (VA), ACR 1998.
 15. Patel MR, Whitman GJ. Negative mammograms in symptomatic patients with breast cancer. *Acad Radiol* 1998; 5: 26-33.
 16. Reintgen D, Berman C, Cox C, *et al.* The anatomy of missed breast cancers. *Surg Oncol* 1993; 2: 65-75.
 17. Miglioretti DL, Rutter CM, Geller BM, *et al.* Effect of breast augmentation on the accuracy of mammography and cancer characteristics. *JAMA* 2004; 291: 442-50.
 18. Colin C. Guide de Sénologie. Ellipses, 1996.
 19. Heywang-Kobrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging. 2nd ed. New York: Thieme, 2000.
 20. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Zedeler K, Andersen JA. Lobular carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 14-21.
 21. Pope TL Jr, Fechner RE, Wilhelm MC, Wanebo HJ, De Paredes ES. Lobular carcinoma in situ of the breast: mammographic features. *Radiology* 1988; 168: 63-6.
 22. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the breast and female genital organs. Diagnostic breast imaging. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2003.
 23. Huynh PT, Jarolimek AM, Daye S. The false-negative mammogram. *Radiographics* 1998; 18: 1137-54.
 24. Holland R, Hendriks JH, Mravunac M. Mammographically occult breast cancer: a pathologic and radiologic study. *Cancer* 1983; 52: 1810-9.
 25. Hilleren DJ, Anderson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology* 1991; 178: 149-54.
 26. Kolb Thomas M, Jacob Lichy, and Jeffrey H. Newhouse. Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. *Radiology* 2002; 225: 165-175.
 27. Zonderland HM, Coerkamp EG, Vijver MJ, van de Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 1999; 213: 413-1422.
 28. Horvath E, Wenzel H, Baldassare G, Pinochet M, Soza I, Uchida M, González P, Galleguillos M, Ríos C, Durán M, Gálvez J. Rehaussement de découverte fortuite en IRM mammaire. Rôle de l'échographie de seconde intention Trabajo Libre: Journées Françaises de Radiologie (JFR), Octubre 2006 París, France.
 29. Galimberti V, Bassani G, Monti S, *et al.* Clinical experience with axillary presentation breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 43-47.