MAMOGRAFIA DE SCREENING Y REALIDAD CHILENA

Dra. Marcela Uchida S.

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

SCREENING MAMMOGRAPHY AND THE CHILEAN REALITY

Abstract: Breast cancer constitutes a worldwide spread Public Health problem, so a number of strategies have been implemented to diminish its mortality rate, being mammography the unique exam achieving this goal so far. Controversies have risen concerning desirable beginning age, frequency and upper age limit for women to undergo mammography exams, among other issues by no means resolved up till now. Nevertheless, literature analysis enable us to draw some conclusions and to reach a certain consensus. When implementing a screening mammography program, adverse effects as well as costs have to be taken into account. Some actions carried out in Chile aimed at addressing early detection of breast cancer are reported.

Key Words: Adverse effects, Breast cancer, Screening mammography program.

Resumen: El cáncer de mama es un problema de salud pública en el mundo entero, por lo que se han diseñado estrategias para disminuir su mortalidad, siendo hasta ahora la mamografía el único examen que ha logrado este objetivo.

Existen controversias en cuanto a la edad de inicio, la frecuencia y la edad de término, entre otros, que si bien es cierto no están del todo resueltas, el análisis de la literatura nos permite obtener conclusiones y generar consenso.

Al momento de implementar un programa de screening mamográfico se debe considerar los efectos adversos y sus costos. En Chile se esbozan algunas experiencias acerca del tema, que ameritan ser conocidas.

Palabras clave: Cáncer de mama, Efectos adversos, Programa de screening mamográfico.

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad de alta

prevalencia en el mundo entero. Lo mismo ocurre en nuestro país, donde constituye la segunda causa de muerte por tumores malignos en mujeres y su tasa de mortalidad alcanza 13,3/ 100 mil mujeres⁽¹⁾.

Se sabe que el cáncer mamario detectado precozmente tiene una excelente sobrevida, alcanzando hasta un 98% a 10 años. El diagnóstico precoz ofrece además a la paciente la posibilidad de una cirugía menos mutilante y permite disminuir la morbi-mortalidad asociada a los tratamientos complementarios, como la radioterapia y quimioterapia.

La forma de diagnosticarlo precozmente se ha discutido extensamente en la literatura, existiendo varios métodos para hacerlo: el auto-examen, el examen clínico, la mamografía (Mx) y los exámenes complementarios convencionales y emergentes (ej. ecotomografía, resonancia mamaria, TAC, PET, cintigrafía, elastografía, tomosíntesis, angiogramografía etc.).

Dentro de los métodos de detección precoz de cáncer mamario, el único que ha demostrado hasta el momento beneficios en cuanto a la reducción de la mortalidad, es la mamografía.

A continuación revisaremos la evidencia existente, los tópicos más polémicos, las recomendaciones y la realidad chilena.

Mamografía de screening

A partir de los años sesenta, se diseñaron varios estudios clínicos para intentar responder si la Mx como método de *screening* tenía algún efecto sobre la mortalidad por cáncer de mama, en comparación con otras estrategias, tales como el auto-examen mamario y el examen físico mamario.

Ocho estudios randomizados han evaluado la efectividad de la Mx: en Estados Unidos^(2, 3), Suecia⁽⁴⁻⁸⁾, en el Reino Unido⁽⁹⁾ y Canadá^(10,11). Se ha reclutado más de medio millón de mujeres, con seguimiento de más de 20 años, y se han realizado varios meta-análisis. Seis de los trabajos mencionados examinan la efectividad del *screening* en mujeres entre 40 a 74 años; uno enlaza a mujeres de 40 años y sólo uno a mujeres de 50 años. Todos los estudios han sido ampliamente criticados por el sesgo de selección, tamaño de la muestra, técnicas, mamógrafos no

Uchida M. Mamografía de screening y realidad chilena. Rev Chil Radiol 2008; 14: 130-134.

Correspondencia: Dra. Marcela Uchida S. marcelauchida@gmail.com

óptimos etc., sin embargo, la evidencia obtenida de los meta-análisis⁽¹²⁻¹⁷⁾ concluye que la Mx de *screening* disminuye la mortalidad por cáncer de mama en un promedio de 24 % (18 a 30%)⁽¹⁸⁾. La excepción fue el polémico meta-análisis de Gotzsche y Olsen⁽¹⁹⁾, ampliamente publicitado, que sólo incluye dos trabajos y concluye que no hay evidencia de que la Mx reduzca la mortalidad del cáncer mamario, opinión que ha sido refutada; incluso el trabajo se retiró de la base de datos Cochrane⁽²⁰⁾.

Edad de inicio

El beneficio del *screening* mamográfico para mujeres de entre 40 a 49 años con riesgo promedio es menos claro que en las mujeres mayores de 50 años. Las causas que se arguyen son: menor incidencia de la enfermedad en este grupo etario, mamas más densas lo cual disminuye la sensibilidad de la Mx y, que en promedio presentan cánceres de crecimiento más rápido⁽²¹⁻²³⁾.

El trabajo de Estocolmo y el Canadiense (CNBSS-1) no demostraron beneficios en este grupo, a pesar de un seguimiento largo, mientras el resto de los trabajos hablan de una reducción de la mortalidad entre un 13 a 42%.

Puesto que todavía no hay forma de predecir quien desarrollará un cáncer mamario y quién no, todas las mujeres mayores de 40 años deben ser consideradas en riesgo y deberían ser estimuladas a someterse a este *screening* antes que se manifieste cualquier signo o síntoma de la enfermedad.

Edad de término

No existe evidencia suficiente a favor o en contra para poner fin al *screening* mamario a una determinada edad, ya que los estudios randomizados han enrolado a pocas mujeres mayores de 69 años⁽⁶⁾ y ninguno está dirigido a mayores de 75.

El sentido común nos dice que debe haber un equilibrio entre la edad cronológica, la expectativa de vida, las enfermedades asociadas y la capacidad funcional.

Dos estudios retrospectivos compararon a mujeres mayores con y sin Mx de *screening*: los americanos encontraron un 43% de reducción de cáncer metastásico en las mujeres que participaron y los holandeses un 20% de reducción de mortalidad por cáncer mamario a los 7 años de seguimiento^(24,25).

Otro dato importante es que los cánceres en las décadas 70-80 tendrían una tasa de crecimiento más lento⁽²⁶⁾ y un 25% de ellos suelen ser *in situ*, con baja probabilidad que causen morbilidad o muerte, considerando la expectativa de vida que tienen estas pacientes⁽²⁷⁾.

¿Cuales serían las mejores candidatas a suspender el *screening*? Aquellas mujeres con enfer-

medades concomitantes de importancia, con escasa capacidad funcional y con densidad ósea baja. Se estima que pacientes con 3 o más enfermedades concomitantes tienen 20 veces mayor probabilidad de morir por ellas que por cáncer de mama dentro de 3 años⁽²⁸⁾.

Frecuencia

En los diferentes estudios publicados, la mortalidad en mujeres de entre 40 y 69 años se ha reducido con un período de *screening* de entre 12 y 24 meses⁽¹⁸⁾. Existen además dos ensayos y otros estudios de evidencia^(5,29,30) que infieren el tiempo de duración de la etapa pre-clínica, sugiriendo que las mujeres jóvenes se beneficiarían con un control anual. La revisión de evidencia del US Preventive Services Task Force llegó a la misma conclusión. Tabar encontró que la fase pre-clínica aumenta con la edad, siendo ésta de 2,4 años entre los 40 a 49 años y de 4,2 entre los 60 a 69 años⁽²⁹⁾. Michaelson demostró que al disminuir el intervalo de *screening*, disminuye la cantidad de cánceres con metástasis a distancia y que, al ser menor el tamaño tumoral, aumenta la supervivencia^(31,32).

En resumen, el *screening* anual es el más favorable para todas las mujeres. Su beneficio es claramente mayor en las premenopáusicas (<55), sin embargo, dado el buen pronóstico de los tumores pequeños y considerando que el *screening* anual resulta en características tumorales más favorables en mujeres pre y post-menopáusicas, hoy se recomienda el control con ritmo anual.

Efectos adversos y costos

Como todo método de *screening*, la Mx trae consigo algunos efectos adversos: la ansiedad, el dolor o molestia por la compresión de las mamas, los costos asociados a exámenes complementarios generados por resultados positivos, exposición a radiación, falsa seguridad, retraso en el diagnóstico, etc.

Los falsos positivos son numerosos: en EE.UU. se estimó que al participar en un programa de *screening* mamario anual por un período de 10 años, una de cada dos mujeres tendrá una Mx con resultado falso positivo⁽³³⁾.

Adicionalmente, se generan exámenes complementarios, seguimiento y biopsias, cuyas consecuencias psicológicas pueden persistir incluso después de un resultado final benigno.

Los falsos negativos se relacionan con limitaciones técnicas, errores humanos, densidad mamaria⁽³⁵⁾, cánceres que no presentan calcificaciones, no forman masa o no producen distorsión visible⁽³⁶⁾ por lo que son susceptibles de inducir a una falsa seguridad y un retraso en el diagnóstico. Existen además tumores de crecimiento muy

rápido, no detectables en la primera Mx; la cifra promedio citada es de un 15%, siendo mayor en mujeres jóvenes.

Algunos autores consideran como efecto adverso el incremento en el diagnóstico del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y su sobre-tratamiento⁽³⁷⁾, ya que no está claro hasta el momento la historia natural del CDIS y cuántos de ellos progresarán a cáncer invasor. Se recomienda informar a las pacientes acerca de estos puntos, cuando van a someterse a una Mx de *screening*⁽³⁸⁾.

Otro tema polémico es el potencial daño de la radiación. Se estima que el riesgo teórico de la radiación por una Mx de *screening* es extremadamente pequeño comparado con el beneficio del procedimiento; la relación vida salvada/vida perdida es de 48,5 y se ganarían 121,3 años de vida por la pérdida de una^(39,40).

En cuanto a los costos, se han hecho múltiples estudios de evaluación económica de programas de salud, que tienen como objetivo tomar decisiones sobre el uso de los recursos disponibles: hasta ahora, la Mx de *screening* no representa un ahorro económico a corto o largo plazo, pero se encuentra en el rango de otros procedimientos preventivos aceptados^(41,42, 43).

Realidad chilena

En Chile se creó la necesidad de trabajar sobre el diagnóstico precoz del cáncer de mama. El hito más significativo fue la creación, en 1995, del Programa Nacional de Cáncer de Mama, el cual tuvo como principal objetivo: "Disminuir la mortalidad por cáncer de mama a través del aumento de la pesquisa de cánceres en etapas I y II, realizando tratamientos adecuados y oportunos". No obstante, sólo desde el año 2005 toda mujer a los 50 años tiene derecho por ley a una mamografía, independiente de los factores de riesgo o sintomatología que presente, como parte del Examen de Medicina Preventiva⁽⁴⁴⁾. Por el momento –por falta de recursos– se trata de una sola mamografía en la vida de las chilenas. Desde el año 2005, el sistema de Garantías Explícitas en Salud (GES) garantiza a toda mujer pesquisada en el nivel primario con sospecha de cáncer de mama, con o sin mamografía y/o ecotomografía mamaria, plazos máximos para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento en los niveles secundario y terciario de atención.

Si bien en Chile aún no existe un programa gubernamental de *screening*, hay algunas experiencias al respecto, como por ejemplo la realizada en una población cerrada de beneficiarias de una isapre que incluyó además a un grupo control^(45,46). El número de pacientes estudiadas fue de 2.749, todas mayores de 40 años, y se detectaron 34 cánceres, un 94% de

ellos fueron tratados conservadoramente v/s 64% del grupo control. El grupo intervenido presentó mayor sobrevida libre de enfermedad a 5 años (86% v/s 70%). La prevalencia global de cáncer mamario fue de 3.3/1000, lo cual es concordante con la literatura internacional.

Se publicó otra experiencia realizada en el Hospital Clínico Fusat⁽⁴⁷⁾, donde se comparó la sobrevida 8 años antes versus 8 años después de la introducción del *screening* mamario, mostrando los cambios observados en el número de cánceres y sus estadíos al momento del diagnóstico. Se concluye una mejora en la sobrevida de un 31% al comparar el período con *screening* respecto del sin *screening*, además de un aumento en el número de casos y en estadíos más precoces, especialmente CDIS, desde un 6 a un 12% en el período con *screening*.

Conscientes de todo lo anterior, en Clínica Alemana de Santiago hace varios años se implementó un programa de detección inédito, similar al estudio individual completo que consiste en una Mx "diagnóstica" con una ecotomografía de complemento en los casos que la requieren y que incluye a todas las funcionarias mayores a 40 años, asintomáticas y también con lesiones pre-existentes: en un período de 9 años (1999 a 2007), se realizaron 2.190 mamografías a un total de 922 mujeres cuya edad promedio fue 48 años. En este grupo se detectaron 5 lesiones de alto riesgo y 10 cánceres (6 correspondieron a CDIS y el resto a cánceres ductales infiltrantes, 70% en mamas densas, ninguno de ellos palpable). El 80% de las pacientes con cáncer pudo recibir terapia conservadora. En la población estudiada, el 55% tenía mamas muy densas (ACR 3 y 4), lo que justifica el número de ecotomografías complementarias efectuadas (1.147; 52,4%). Uno de los cánceres fue detectado sólo por ecografía, tres sólo en Mx y seis se observaron en ambos exámenes (Figura 1). Hubo además 2 cánceres de intervalo, uno de los cuales correspondió al cáncer de estadio más alto, que requirió quimioterapia, pero que de todas formas pudo ser sometida a cirugía conservadora (Figura 2). Estos casos apoyan la convicción de que los controles mamográficos deben ser efectuados anualmente. Hasta la fecha, todas las mujeres con cáncer se encuentran libres de enfermedad. Hubo una recurrencia en la misma mama después de 6 años; la paciente fue sometida a mastectomía y se encuentra bien después de 15 meses de su última cirugía. La prevalencia del cáncer en nuestra población cerrada fue 10,9/1.000. Por las características anteriormente explicadas, este programa no se puede considerar simplemente como un *screening*, ni como un examen preventivo en términos estrictos; es mejor que ambos, es un privilegio que la institución ofrece, un método de diagnóstico para detección precoz que se acerca a lo ideal.

Figura 1. Cáncer mamario visible sólo en ultrasonido. Mamografía, proyecciones oblicuas (a) y CC (b): se informa como BI-RADS 2 ACR 3. Ultrasonido de complemento de la misma paciente (c) demuestra un nódulo hipoeocogénico, irregular, de categoría BI-RADS US 4, que correspondió a un carcinoma ductal in situ.

Figura 2. Cáncer de intervalo (estadio IIA). Mamografía analógica (a) proyección del cuadrante interno de la mama derecha dos años antes del diagnóstico. Proyección de la misma zona (b) 24 meses después con nódulo de bordes mal definidos. El ultrasonido dirigido (c) demuestra nódulo sólido, más alto que ancho, de bordes irregulares de categoría BI-RADS US 4B. Histología: carcinoma ductal infiltrante.

Conclusiones

La Mx es sin duda el único examen que ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de mama, permitiendo su diagnóstico precoz. Pese a las controversias generadas en relación a algunos puntos, debemos consensuar su recomendación a toda mujer de 40 años o más, como chequeo anual.

En nuestro país estamos lejos de contar con un programa de *screening*, financiado por instituciones estatales, incluyendo la Mx. No obstante desde ya tenemos un rol en la educación de la comunidad y en la concientización de las autoridades para mejorar la disponibilidad de la Mx, velar por su buena calidad y también porque los informes sean efectuados por radiólogos capacitados.

Bibliografía

1. Registro de Incidencia de la Unidad de Cáncer. Ministerio de Salud, 2001.
2. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the health insurance plan (HIP) of greater New York study. In: Day NE, Miller AB, eds. Screening for Breast Cancer. Toronto, Ontario: Hans Harbor 1988: 3-15.
3. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L. Periodic Screening for Breast Cancer: The Health Insurance Plan Project and Its Sequelae, 1963-1986. Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press 1988.
4. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet. 2002; 359: 909-919.
5. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. J Natl Cancer Inst Monogr. 1997; 63-67.
6. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age: new results from the Swedish Two-County Trial. Cancer. 1995; 75: 2507-2517.
7. Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: risks and benefits in age group 40-49 years. J Natl Cancer Inst Monogr 1997; 49-51.
8. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, et al. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. J Natl Cancer Inst Monogr. 1997: 53-55.
9. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. Lancet. 1999; 353: 1903-1908.
10. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National

- Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1490-1499.
11. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up: a randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 305-315.
 12. Cox B. variation in the effectiveness of breast screening by year of follow-up. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 69-72.
 13. Glasziou P, Irwig L. The quality and interpretation of mammographic screening trials for women ages 40-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 73-77.
 14. Piñeros M, Pardo C, Cantor Lf, Hernández G, Martínez T, Pérez N, Serrano A, Posso H. Registro institucional de cáncer del inc, ese. principales resultados, 2001.
 15. Kerlikowske K, Grady D, Rubin sm, Sandrock C, Ernster VI. Efficacy of screening mammography. a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-154.
 16. Berry da. Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: a statistical appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1431-1439.
 17. Humphrey LI, Helfand M, Chan Bk, Woolf Sh. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 347-360.
 18. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd et al. American Cancer Society High-Risk Work Group; American Cancer Society Screening Older Women Work Group; American Cancer Society Mammography Work Group; American Cancer Society Physical Examination Work Group; American Cancer Society New Technologies Work Group; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53(3): 141-69.
 19. Gotzsche pc, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-134.
 20. Dean Pb. Final comment. The articles by Gotzsche and Olsen are not official Cochrane reviews and lack scientific merit. *Lakartidningen* 2000; 97: 3106.
 21. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 2020-2028.
 22. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2004.
 23. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 168-175.
 23. Van Dijck JA, Verbeek AL, Beex LV, et al. Mammographic screening after the age of 65 years: evidence for a reduction in breast cancer mortality. *Int J Cancer.* 1996; 66: 727-731.
 24. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Gebretsadik T, et al. Is screening mammography effective in elderly women? *Am J Med* 2000; 108: 112-119.
 25. Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Buijn AE, Verbeek AL, de Koning HJ. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer.* 2006 Apr 15; 118(8): 2020-5.
 26. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA* 1993; 270: 2444-2450.
 27. Kerlikowske K, Salzmann P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings S. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years. Impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 1999; 282: 2156-63.
 28. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994; 120(2): 104-10.
 29. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit *J Epidemiol Community Health.* 1989; 43: 107-14.
 30. Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE. Estimating the accuracy of screening mammography: a meta-analysis *Am J Prev Med.* 1998; 14: 143-53.
 31. Michaelson JS, Halpern E, Kopans DB. Breast cancer: Computer simulation method for estimating optimal intervals for screening. *Radiology* 1999; 212: 551-560.
 32. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002; 95: 713-723.
 33. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false-positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1089-1096.
 34. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 168-175.
 35. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 1996 May 15; 88(10): 643-9.
 36. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992 Sep; 184(3):613-7.
 37. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast *JAMA* 1996; 275: 913-918.
 38. Schwartz LM, Woloshin S, Sox HC, et al. US women's attitudes to false-positive mammography results and detection of ductal carcinoma in situ: Cross sectional survey. *BMJ* 2000; 320: 1635-1640. 83.
 39. Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer.* 2000; 82: 220-6.
 40. Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997: 119-24
 41. Linfors KK, Rosenquist J. The cost-effectiveness of mammographic screening strategies. *JAMA* 1995; 274: 881-884.
 42. Mushlin AI, Fintor MA. Is screening for breast cancer cost-effective? *Cancer* 1992; 69: 1957-62.
 43. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, et al. Five-hundred live-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15: 369-389.
 44. Guía clínica, cáncer de mama en personas de 15 años o más. MINSAL 2005.
 45. Solé C, Fernández C, Acevedo JC y cols. Programa de Screening y tratamiento de cáncer de mama. *Rev Chil Obstet ginecol* 1990; 55(2): 92-96
 46. Solé C, Fernández C, Acevedo JC y cols. Programa de Screening y tratamiento de cáncer de mama. *Rev Chil Cancerología* 1996; Vol 6: 149-55.
 47. Sepúlveda Edgardo, Villagrán Hernán, Lagos Miriam. Contribuciones Científicas y Tecnológicas, Área Ciencias Médicas N° 131, Diciembre de 2002