

**BENEFICIOS Y EFECTOS  
ADVERSOS DEL CRIBADO  
DE CÁNCER DE MAMA:  
REVISIÓN DE LA  
EVIDENCIA CIENTÍFICA**



**BENEFICIOS Y EFECTOS ADVERSOS DEL  
CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA:  
REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA**

MÁRQUEZ CALDERÓN, Soledad

Beneficios y efectos adversos del cribado de cáncer de mama [Recurso electrónico] : revisión de la evidencia científica / autoría, Soledad Márquez Calderón, Juan Ramón Lacalle Remigio. -- [Sevilla] : Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales, 2014

Texto electrónico (pdf), 43 p.

1. Neoplasias de la mama-Diagnóstico 2. Tamizaje masivo 3. Mamografía I. Lacalle Remigio, Juan Ramón II. Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales III. Título  
WA 245

## AUTORÍA

---

Soledad Márquez Calderón

Juan Ramón Lacalle Remigio

Fecha del informe: Enero 2013

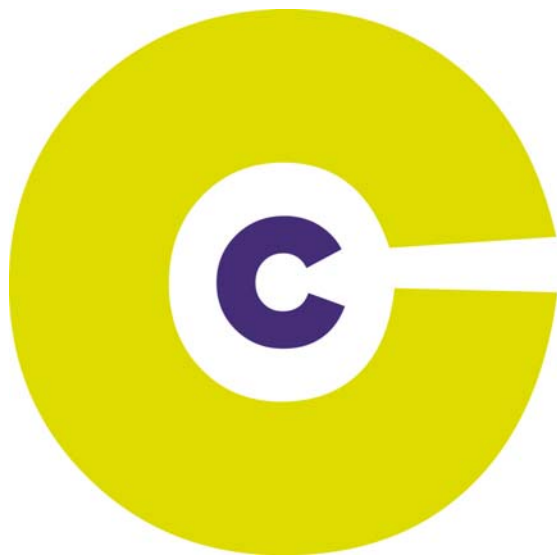


Esta obra está bajo una licencia Creative Commons [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Edita: Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales, 2014.

Maquetación: Mónica Padial Espinosa. Subdirección de Promoción de la Salud.

Secretaría General de Calidad, Innovación y Salud Pública.



comisión  
de cribados  
de andalucía

## ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO .....	6
INTRODUCCIÓN .....	10
1. EL CÁNCER DE MAMA COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA .....	10
2. LA CONTROVERSIA SOBRE EL CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA ....	10
OBJETIVOS .....	12
MÉTODO.....	13
RESULTADOS.....	14
1. DESCRIPCIÓN DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS .....	14
2. EFECTOS DEL CRIBADO EN LA MORTALIDAD: CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y RESULTADOS.....	15
3. SOBREDIAGNÓSTICO Y SOBRETREATAMIENTO ASOCIADOS AL CRIBADO .....	26
4. OTROS RESULTADOS RELACIONADOS CON EL CRIBADO .....	31
5. PUNTOS CLAVE EN LA CONTROVERSIA Y RECOMENDACIONES ....	33
CONCLUSIONES.....	36
IMPLICACIONES .....	38
1. PROPUESTAS PARA EL PROGRAMA DE CRIBADO .....	38
2. PROPUESTAS PARA LA INVESTIGACIÓN .....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

---

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública, por su frecuencia e impacto en la calidad de vida y la mortalidad de las mujeres. Los programas de cribado con mamografía se iniciaron en España a principios de la década de los noventa, con objeto de mejorar la detección precoz y reducir la mortalidad. Desde hace años, estos programas están totalmente extendidos en nuestro país y en la mayor parte de los países desarrollados.

A pesar de ello, desde hace más de una década se ha venido poniendo en duda la pertinencia del cribado de cáncer de mama, especialmente a raíz de las publicaciones de un grupo de investigadores del Centro Cochrane Nórdico. Inicialmente se puso en duda su efectividad para reducir la mortalidad, y la fiabilidad de algunos de los ensayos clínicos en que se basaba esta información. Más adelante, han surgido publicaciones que estiman el sobrediagnóstico asociado al cribado y ponen en entredicho que el balance entre beneficios y riesgos merezca la pena.

En este contexto, la Comisión Autónoma de Cribados de Andalucía acordó la necesidad de mantener una actualización de la literatura científica sobre el cribado de cáncer de mama.

### OBJETIVOS

---

El objetivo principal de este informe es estimar la magnitud de los beneficios y efectos adversos del cribado poblacional de cáncer de mama con mamografía en mujeres mayores de 40 años. Además, se plantea el objetivo secundario de identificar los aspectos clave de la controversia sobre el cribado de cáncer de mama.

### MÉTODO

---

Se realizó una búsqueda exploratoria en PubMed el 4 de octubre de 2012, con objeto de identificar revisiones sistemáticas sobre el cribado de cáncer de mama. Se identificaron tres publicadas recientemente: de la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC, 2011), de la Colaboración Cochrane (Gøtzsche PC, 2009), y de la United States Preventive Services Task Force (USPSTF, 2009).

Se comprobó que la revisión de la CTFPHC era la más actualizada, ya que su búsqueda bibliográfica abarcaba hasta octubre de 2010, frente a finales de 2008 en el caso de la USPSTF y la revisión Cochrane. Con posterioridad a la fecha de la búsqueda, se publicó una nueva revisión que había sido encargada conjuntamente por el Departamento de Salud de Inglaterra y Cancer Research UK a un panel de profesionales independientes (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening: IUKP, 2012). El encargo se había hecho con la finalidad de aportar luz al debate.

Se compararon los estudios incluidos y los resultados de las cuatro revisiones sistemáticas mencionadas. Además, se ha recogido la información de los documentos de recomendaciones asociados a las revisiones de la CTFPHC y de la USPSTF.

La presentación de resultados se centra en la reducción de la mortalidad (como beneficio clave) y en el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociados al cribado (como principal daño), si bien se extrae también información sobre otros resultados.

## **RESULTADOS**

---

Los resultados se basan en cuatro revisiones sistemáticas de la literatura: CTFPHC, USPSTF, Cochrane, e IUKP. Todas incluyeron los mismos 9 ensayos clínicos con asignación aleatoria (suman unas 600.000 mujeres), basando en ellos la estimación de la reducción de mortalidad. Para estudiar el sobrediagnóstico debido al cribado, las revisiones incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales y trabajos basados en modelizaciones, con la excepción de la revisión Cochrane, que solo incluyó ensayos clínicos. En el caso de la revisión del IUKP, a pesar de revisar diferentes tipos de estudios, finalmente se decantaron por dar relevancia solo a las estimaciones de sobrediagnóstico derivadas de los ensayos clínicos.

La USPSTF y el IUKP valoraron todos los ensayos como de calidad aceptable. Sin embargo, las revisiones de la CTFPHC y de la Colaboración Cochrane diferenciaron entre ensayos con asignación aleatoria adecuada (4 estudios) e inadecuada (5 estudios).

### *Efectos del cribado sobre la mortalidad*

El impacto del cribado en la **mortalidad total** (por todas las causas) ha sido analizado en las revisiones de la Colaboración Cochrane y la CTFPHC, no encontrándose diferencias entre las mujeres cribadas y las no cribadas (RR cercanos a 1).

Sin embargo, la principal medida de beneficio, utilizada de forma unánime por todas las revisiones sistemáticas, fue el impacto en la **mortalidad por cáncer de mama**. Los RR estimados fueron similares entre las revisiones sistemáticas, y oscilaron entre 0,80 y 0,81 cuando no se desagregaba por grupo de edad, entre 0,84 y 0,85 para las mujeres menores de 50 años y entre 0,77 y 0,80 para las mujeres de 50-69 años. En el grupo de edad mayor (70-74 años) solo la revisión de la CTFPHC realizó un metanálisis (con dos ensayos clínicos), obteniendo un RR de 0,68, pero con un amplio intervalo de confianza (0,45-1,01) y una valoración baja de la calidad de la evidencia.

Aunque las revisiones sistemáticas coincidieron en la estimación de los RR, hubo diferencias entre ellas en las estimaciones de la magnitud del beneficio del cribado en términos absolutos. Así, las estimaciones del número necesario de mujeres de 50-69 años que tendrían que someterse al cribado para evitar una muerte por cáncer de mama oscilaron entre 235 (revisión del IUKP) y 2000 (revisión Cochrane).

Las dos revisiones que hicieron análisis desagregado según la calidad de los ensayos clínicos, encontraron que los ensayos con aleatorización inadecuada estimaban una mayor efectividad del cribado para reducir la mortalidad por cáncer de mama. Esta diferencia según calidad de los ensayos fue especialmente importante en el grupo de 50 a 69 años.

### Sobrediagnóstico y sobretratamiento derivados del cribado

Las estimaciones de **sobrediagnóstico** que se han considerado menos sujetas a sesgos son las basadas en ensayos clínicos de buena calidad que no ofrecieron el cribado al grupo control al final del estudio (3 ensayos). Las cuatro revisiones sistemáticas llegaron a la conclusión firme de que existe sobrediagnóstico asociado al cribado, si bien tuvieron diferencias importantes en el cálculo de su magnitud. Así, las dos revisiones que aportaron metanálisis de sobrediagnóstico dieron estimaciones muy diferentes en términos relativos: el IUKP calculó que el sobrediagnóstico estaría entre 11 y 19% (según el método utilizado para el cálculo) y la revisión Cochrane lo estimó en un 30%. Cuando se hicieron las estimaciones en términos absolutos, las diferencias eran menores entre estas dos revisiones: entre 1 caso de sobrediagnóstico por cada 77 a 100 mujeres invitadas al cribado durante 20 años.

El **sobretratamiento** se valoró sobre todo en la revisión Cochrane, encontrándose una mayor frecuencia de cirugía (RR de 1,31 para cualquier tipo de cirugía y 1,20 para mastectomía radical) y de radioterapia (RR de 1,24) en las mujeres sometidas al cribado. Aunque parece que en estas mujeres se utiliza menos la quimioterapia (RR de 0,63) y la terapia hormonal (RR de 0,81), estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

### Otros efectos derivados del cribado

El supuesto beneficio derivado de la detección precoz en términos de un menor uso de tratamientos agresivos, no parece confirmarse, como pone de manifiesto la mayor frecuencia de cirugía en las mujeres que se someten al cribado.

Sí se han puesto en evidencia otros efectos adversos, como los derivados de la exposición a las radiaciones de las mamografías (cánceres debidos a esta exposición), los falsos positivos y sus consecuencias (pruebas de imagen y biopsias innecesarias, impacto psicológico) y los falsos negativos.

### Puntos de controversia sobre el cribado de cáncer de mama

La controversia sobre el cribado de cáncer de mama abarca varios aspectos en los que hay diferencias entre las revisiones sistemáticas.

En primer lugar, hay discordancias en algunos aspectos metodológicos de la estimación de beneficios y riesgos del cribado, dándose diferente importancia a la calidad de los ensayos clínicos (aleatorización y otros sesgos) y al papel que pueden jugar los estudios observacionales. Por otro lado, se han dado diferentes estimaciones del número necesario de mujeres que han de someterse al cribado para evitar una muerte por cáncer de mama, y también de la magnitud del sobrediagnóstico. Y por último, hay también discordancias en la valoración que se hace del balance entre beneficios y perjuicios asociados al cribado, y por tanto, en las recomendaciones e implicaciones que se derivan de cada revisión.

### Recomendaciones derivadas de las revisiones sistemáticas

Todas las revisiones sistemáticas, salvo la realizada por el Centro Cochrane Nórdico, coinciden en la recomendación de hacer cribado en las mujeres de 50-69 años. La revisión Cochrane da más peso que las demás a los efectos adversos, lo que se ha traducido en la elaboración de un documento para informar a las mujeres, en el que se las orienta a no participar en los programas de cribado.



## IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

---

A la luz del balance entre la reducción de la mortalidad por cáncer de mama y el sobrediagnóstico y sobret ratamiento asociados al cribado, parece importante mejorar la calidad y cantidad de información que se da a las mujeres que son invitadas al programa de cribado en el SSPA, con objeto de garantizar la autonomía en la toma de decisiones, acorde con los valores y preferencias de cada mujer.

## INTRODUCCIÓN

### 1. EL CÁNCER DE MAMA COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Un análisis reciente sobre la incidencia y mortalidad por cáncer en España, aporta datos de la evolución del cáncer de mama en nuestro país desde 1981 hasta 2012. Si bien la mortalidad por este cáncer tuvo una tendencia al alza hasta principios de los años noventa, donde alcanzó un pico de 25 muertes anuales por cada 100.000 mujeres, posteriormente empezó a decrecer, estimándose una tasa de mortalidad estandarizada en 2012 de 18 muertes por 100.000 mujeres-año. La incidencia estuvo aumentando durante las dos primeras décadas analizadas en este estudio, y a partir de principios de los 2000 empezó a disminuir ligeramente, estimándose una tasa estandarizada para 2012 de 84 casos nuevos por 100.000 mujeres-año (Sánchez MJ, 2010). Este cambio en la tendencia se ha visto también en la mayoría de los países desarrollados, como Estados Unidos, Canadá, Alemania, Francia, Italia, Noruega, y Australia (Pollán M, 2009).

Algunas autoras han analizado los posibles factores relacionados con la tendencia seguida por la incidencia de cáncer de mama. El incremento en los años ochenta y noventa se ha relacionado con cambios en la historia reproductiva y los estilos de vida (dieta), pero también con la introducción de los programas de cribado de cáncer de mama (Sánchez MJ, 2010). El descenso ocurrido en los 2000 se ha relacionado con la importante reducción del uso de terapia hormonal sustitutiva a partir de la publicación del *Women's Health Initiative Trial*, y con la posibilidad de una saturación del cribado (Pollán M, 2010).

España tiene una de las incidencias más bajas de cáncer de mama en Europa, estando por debajo de la del Reino Unido, países nórdicos, y de la media europea (Ferlay J, 2010). Aún así, y a pesar de la reciente disminución en la incidencia y la reducción en la mortalidad sostenida en el tiempo, este cáncer sigue siendo el más frecuente en la mujer y una importante causa de muerte (Sánchez MJ, 2010).

### 2. LA CONTROVERSIA SOBRE EL CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA

Generalmente, y de acuerdo con las normas de estilo de las revistas médicas, los títulos de los artículos usan un estilo descriptivo y muy alejado de los titulares que aparecen en la prensa general. La revista *The Lancet* publicó en el año 2000 un artículo que despertó un gran debate médico, y cuyo título era bastante provocador porque se preguntaba "¿Está justificado el cribado con mamografía para el cáncer de mama?" (Gøtzsche PC, 2000). Sin embargo, el contenido del artículo estaba bastante alejado del estilo de la prensa sensacionalista. Los autores reflejaron los resultados de varios estudios que habían evaluado la eficacia de los programas poblacionales con mamografía para reducir la mortalidad por el cáncer de mama. Para ello usaron una metodología rigurosa y examinaron si esos estudios se habían realizado de acuerdo con los necesarios criterios de calidad.

Los autores eran dos epidemiólogos del Centro Cochrane Nórdico, ubicado en Copenhague (Dinamarca). ¿Por qué decidieron realizar una revisión de los estudios que evaluaban los programas con mamografía? La eficacia de estos programas se

había discutido acaloradamente unos veinte años antes, y por ejemplo en Suecia se había empezado a recomendar en 1985. Pero lo que despertó el interés de estos investigadores fue la discordancia entre dos publicaciones. Por un lado, se había publicado un metanálisis con los resultados de cinco estudios realizados en Suecia que demostraba una disminución del 29% en la mortalidad por cáncer de mama de mujeres cuya edad estaba entre 50 y 69 años (Nyström L, 1993). Por otro lado, se publicó un estudio epidemiológico, realizado también en Suecia, cuya conclusión era que el cribado prácticamente no disminuía la mortalidad por este tipo de cáncer, con una reducción estadísticamente no significativa de 0,8% (Sjönell G, 1999).

Ante esta contradicción entre resultados obtenidos en una población similar, los autores decidieron realizar un nuevo metanálisis, valorando especialmente la calidad de los estudios. Sus conclusiones fueron que la mayor parte de los estudios no tenían la suficiente calidad, y por tanto los resultados no se debían aceptar. Por otro lado, algunos de los estudios revisados sí se habían diseñado con el necesario rigor metodológico; en consecuencia, sus resultados deberían tomarse en consideración a la hora de valorar la eficacia de estos programas de cribado.

Se tenían pues dos grupos de estudios y de resultados. Los de baja calidad eran los estudios cuyos resultados indicaban una reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Por el contrario, los de alta calidad no conseguían demostrar que hubiera una disminución de la mortalidad al comparar con las mujeres que no participaban en programas de cribado (Gøtzsche PC, 2000).

Gøtzsche y Olsen, al excluir los resultados de los primeros, concluían que este tipo de programas no estaban justificados porque no se había demostrado que redujeran la mortalidad. Aunque esta conclusión tan contundente aparece un poco suavizada en el texto del artículo, posiblemente por intervención de los editores, desencadenó un aluvión de cartas al editor y numerosos debates dentro y fuera de la Colaboración Cochrane. Como botón de muestra, una búsqueda en la base de datos Scopus (en octubre de 2012) nos descubre que ha sido citado en otros 346 artículos.

Desde entonces, no se ha cerrado la discusión sobre si estos programas de detección precoz producen más perjuicios que beneficios. Es el caso de la detección de carcinomas in situ, muchos de los cuales no se habrían descubierto si no fuera porque las mujeres se realizan mamografías. Aunque menos de la mitad de estos casos evolucionan a cáncer invasivo, se somete a estas mujeres a tratamientos quirúrgicos, radio y quimioterápicos, sin un beneficio claro (Nielsen M, 1987). Estos aspectos se conocen como el "sobrediagnóstico" y el "sobretreatment", y suponen un perjuicio para las participantes en estos programas.

Además, la controversia se ha ampliado a otros aspectos más allá del efecto sobre la mortalidad, como es la repercusión psicológica sobre las mujeres con un diagnóstico falso positivo (Salz T, 2007), que se prolonga más allá de que a la mujer se la declare libre de la enfermedad (Brodersen J, 2007).

En este contexto, la Comisión Autónoma de Cribados de Andalucía acordó la necesidad de mantener una actualización de la literatura científica sobre el cribado de cáncer de mama. Este documento recopila las principales evidencias disponibles hasta la actualidad, acerca de la eficacia y los riesgos de los programas de detección precoz del cáncer de mama.

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este informe es estimar la magnitud de los beneficios y efectos adversos del cribado poblacional de cáncer de mama con mamografía en mujeres mayores de 40 años.

Además, aprovechando la revisión de la literatura que se hace para responder al primer objetivo, se ha planteado el objetivo secundario de identificar los aspectos clave de la controversia sobre el cribado de cáncer de mama, mediante la descripción de los principales puntos de acuerdo y desacuerdo entre las revisiones sistemáticas sobre el tema.

## MÉTODO

Se realizó una búsqueda exploratoria en PubMed el 4 de octubre de 2012, con objeto de identificar revisiones sistemáticas sobre el cribado de cáncer de mama, para obtener un punto de partida en la revisión. Se identificaron tres revisiones sistemáticas publicadas recientemente, que se consideraron clave por la actualidad y procedencia de las mismas:

- Revisión de la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC), publicada en 2011 (Fitzpatrick-Lewis D, 2011).
- Revisión de la Colaboración Cochrane (Gøtzsche PC, 2011). Esta revisión se había realizado en 2009 (la versión publicada en 2011 es la misma que la de 2009).
- Revisión de la United States Preventive Services Task Force (USPSTF), publicada en 2009 (Nelson HD, 2009).

Se comprobó que la revisión de la CTFPHC era la más actualizada, ya que su búsqueda bibliográfica abarcaba hasta octubre de 2010, frente a diciembre de 2008 en el caso de la USPSTF y noviembre de 2008 en la revisión Cochrane. Por ello, se tomó como punto de referencia la revisión de la CTFPHC, si bien se compararon los contenidos de las tres revisiones, especialmente los estudios incluidos en cada una de ellas, y los resultados y conclusiones a los que llegaban.

La revisión de la Colaboración Cochrane aportaba metanálisis a los 7 y 13 años de seguimiento para la mortalidad. En los resultados donde había datos para ambos periodos, se eligieron los del análisis a más largo plazo.

Con posterioridad a la fecha de la búsqueda y al análisis de datos de estas tres revisiones sistemáticas, se publicó una nueva revisión que había sido encargada conjuntamente por el Departamento de Salud de Inglaterra y Cancer Research UK a un panel de profesionales independientes<sup>1</sup> (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening: IUKP). El encargo se había hecho con la finalidad de aportar luz al debate existente sobre el cribado, y la revisión se publicó en dos formatos: informe con el texto completo online en octubre de 2012 (The IUKP, 2012) y artículo con un resumen amplio en el número del 17 de noviembre de Lancet (IUKP, 2012). Dado su interés, esta nueva revisión se ha incluido también en el presente informe.

Además de las revisiones sistemáticas mencionadas, se ha recogido la información de los documentos de recomendaciones asociados a las revisiones de la CTFPHC y de la USPSTF (CTFPHC, 2011; USPSTF, 2009).

La presentación de resultados se centra en la reducción de la mortalidad (como beneficio clave) y en el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociados al cribado (como principal daño), si bien se extrae también información sobre otros resultados beneficiosos y adversos.

---

<sup>1</sup> Independientes en el sentido de no haber publicado nunca sobre el cribado del cáncer de mama, para evitar cualquier conflicto de interés derivado de posicionamientos previos.

## RESULTADOS

Los resultados se basan en las 4 revisiones sistemáticas de la literatura mencionadas en el apartado de Método.

### 1. DESCRIPCIÓN DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

La Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) publicó sus últimas recomendaciones sobre cribado de cáncer de mama en noviembre de 2011 (CTFPHC, 2011), basadas en una revisión sistemática de la literatura (Fitzpatrick-Lewis D, 2011) y posterior consenso de expertos con criterios explícitos<sup>2</sup>. Estas recomendaciones actualizaban otras anteriores sobre el mismo tema, de la United States Preventive Services Task Force (USPSTF, 2009), también basadas en una revisión sistemática (Nelson HD, 2009). La CTFPHC hizo un planteamiento de actualización de la revisión sistemática de la USPSTF, dado que ésta tenía el mismo objetivo, usaba la misma metodología, y se consideró de alta calidad metodológica.

Por otro lado, la Colaboración Cochrane publicó una revisión sistemática sobre el cribado de cáncer de mama, cuya última versión encontrada en PubMed es de 2011 (Gøtzsche PC, 2011), si bien coincide en su totalidad con una versión previa (publicada en 2009). Esta revisión está incluida en la de la CTFPHC (Fitzpatrick-Lewis D, 2011).

El Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (IUKP) publicó su revisión en octubre de 2012 en formato online (The IUKP, 2012) y un resumen amplio en la revista Lancet (IUKP, 2012). Incluía las tres revisiones sistemáticas previas (de la CTFPHC, USPSTF y Cochrane).

En las revisiones se plantean diversas cuestiones, pero las dos preguntas clave y que interesan principalmente para este informe fueron:

1. *¿El cribado con mamografía (analógica o digital) disminuye la mortalidad debida al cáncer de mama y la mortalidad por todas las causas?*
2. *¿Cuáles son los efectos adversos asociados al cribado con mamografía? Con especial énfasis en la cuantificación del efecto más relevante (sobrediagnóstico y sobretratamiento).*

En todas las revisiones, estas preguntas se referían a la población de mujeres con riesgo medio (sin historia personal o familiar en primer grado de cáncer de mama, sin mutaciones BRCA1/BRCA2 conocidas y sin exposición previa a radiación de la pared torácica).

En las cuatro revisiones, el tipo de estudios incluidos para responder a la primera pregunta (eficacia del cribado para reducir la mortalidad) fueron ensayos con

<sup>2</sup> Una vez que la revisión sistemática estuvo disponible, se consideraron los siguientes criterios para establecer las recomendaciones: beneficios y riesgos asociados al cribado, valores y preferencias de las pacientes, calidad de la evidencia, y costes de la intervención. La fuerza de la recomendación se estableció según el sistema GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation System).

asignación aleatoria (o “cuasi-aleatoria”). No se incluyeron estudios observacionales ni modelos matemáticos, debido a sus potenciales sesgos para valorar la eficacia del cribado y porque había datos suficientes en los ensayos para responder la pregunta formulada. Solo la revisión del IUKP (The IUKP, 2012) dedicó un apartado a comentar el tema de los beneficios del cribado que se han encontrado en estudios observacionales.

Para estudiar el sobrediagnóstico debido al cribado, las revisiones incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales y trabajos basados en modelizaciones, con la excepción de la revisión Cochrane, que solo incluyó ensayos clínicos. En el caso de la revisión del IUKP (The IUKP, 2012), a pesar de revisar diferentes tipos de estudios, finalmente se decantaron por dar relevancia solo a las estimaciones de sobrediagnóstico derivadas de los ensayos clínicos.

Tanto la revisión sistemática de la USPSTF como la de la Colaboración Cochrane incluían la evidencia publicada hasta finales de 2008. La CTFPHC actualizó la búsqueda desde 2008 hasta octubre de 2010, si bien posteriormente localizaron un artículo publicado en 2011 que aportaba nuevos datos sobre uno de los ensayos clínicos ya incluidos, y añadieron la información en una adenda.

En relación a la revisión de la USPSTF, la CTFPHC no encontró nuevos ensayos clínicos para evaluar el efecto del cribado en la mortalidad, sólo una revisión sistemática sobre este resultado (que era precisamente la revisión de la Colaboración Cochrane). En cuanto a la estimación de los efectos adversos del cribado, localizó dos revisiones sistemáticas y 9 estudios nuevos (no incluidos en la USPSTF). Los 9 estudios nuevos eran observacionales o análisis basados en modelizaciones.

La revisión Cochrane y la del IUKP incluyeron también los mismos ensayos clínicos que las revisiones de la USPSTF y CTFPHC, y uno adicional (Edinburgh Trial), si bien éste fue descrito pero no incluido en el metanálisis en ninguna de las dos revisiones, debido a problemas e inconsistencias en la asignación aleatoria.

## **2. EFECTOS DEL CRIBADO EN LA MORTALIDAD: CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y RESULTADOS**

En la tabla 1 se presentan los ensayos clínicos incluidos en las cuatro revisiones sistemáticas sobre cribado de cáncer de mama (Fitzpatrick-Lewis D, 2011; Nelson HD, 2009; Gøtzsche PC, 2011; IUKP, 2012). Hay 9 ensayos clínicos que son comunes a las cuatro revisiones y que suman aproximadamente 600.000 mujeres. A éstos, hay que añadir uno más, que solo aparece descrito en la revisión Cochrane y en la del IUKP: el Edinburgh Trial.

De los 9 ensayos comunes, hay dos pares que están relacionados<sup>3</sup>:

- los dos ensayos canadienses (CNBSS: Canadian National Breast Screening Study), que se diferencian sólo en el rango de edad de las mujeres (el CNBSS-1 en mujeres de 40-49 años y el CNBSS-2 en mujeres de 50-69), y

<sup>3</sup> Hay artículos de revisión en que cuentan como uno solo cada par de ensayos (en estos casos hablan de la existencia de 7 ensayos clínicos, en vez de 9). En alguna publicación se pone en evidencia también que el Malmö Trial está realmente compuesto por dos ensayos (Malmö I y II), si bien la mayoría de las publicaciones habla de ellos conjuntamente como Malmö Trial.

- los dos ensayos del Two County- Trial (realizados con la misma metodología, pero en dos condados diferentes de Suecia)

La USPSTF valoró todos los ensayos como de calidad adecuada (*fair quality*), al igual que el IUKP. En la evaluación de la calidad en las revisiones de la CTFPHC y de la Colaboración Cochrane, se dio especial valor a la asignación aleatoria, coincidiendo ambas en su evaluación. Ambas consideraron lo siguiente:

- 4 ensayos tenían una asignación aleatoria adecuada (en terminología de la CTFPHC: *truly randomized*; en terminología de la revisión Cochrane: *adequately randomized*):
  - o Malmö Trial
  - o CNBSS-1 (CNBSS: Canadian National Breast Screening Study)
  - o CNBSS-2
  - o AGE Trial (Reino Unido)
- 5 ensayos tenían una asignación aleatoria no adecuada (en terminología de la CTFPHC: *quasi-randomized*, en terminología de la revisión Cochrane: *suboptimally randomized*):
  - o Gothenburg Trial
  - o Stockholm Trial
  - o HIP (Health Insurance Plan) New York
  - o Two-County Trial-Kopparberg
  - o Two-County Trial-Östergötland

El Edinburgh Trial, solo incluido en la revisión Cochrane y en la del IUKP, fue considerado como de inadecuada asignación aleatoria en ambas.



Tabla 1: Ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas: referencias bibliográficas clave y calidad

Ensayo clínico	Referencias clave (*)	IUKP 2012	CTFPHC 2011	USPSTF 2009	Cochrane 2011
<b>Malmö Trial</b>	(58) Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. <i>BMJ</i> . 1988; 297(6654):943-8.  (71**) Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. <i>Lancet</i> . 2002;359(9310): 909-19.	Calidad aceptable	Aleatorización real	Buena calidad	Aleatorización adecuada
<b>Canadian National Breast Screening Study 1 (CNBSS-1): Parte del ensayo canadiense en mujeres de 40-49 años</b>	(56) Miller AB, To T, Baines CJ, and 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. <i>Ann Intern Med</i> . 2002; 137(5 Part 1): 305-12.	Calidad aceptable	Aleatorización real	Buena calidad	Aleatorización adecuada
<b>Canadian National Breast Screening Study 2 (CNBSS-2): Parte del ensayo canadiense en mujeres de 50-59 años</b>	(57) Miller AB, To T, Baines CJ, and Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2000; 92(18): 1490-9.	Calidad aceptable	Aleatorización real	Buena calidad	Aleatorización adecuada

Ensayo clínico	Referencias clave (*)	IUKP 2012	CTFPHC 2011	USPSTF 2009	Cochrane 2011
<b>AGE Trial, Reino Unido</b>	(61) Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9552):2053-60.	Calidad aceptable	Aleatorización real	Buena calidad	Aleatorización adecuada
<b>Gothenburg Trial</b>	(63) Bjurstm N, Björnel L, Warwick J, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. Cancer. 2003;97(10):2387-96.	Calidad aceptable	Cuasi-aleatorización	Buena calidad	Aleatorización no óptima
<b>Stockholm Trial</b>	(64) Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, and Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. Breast Cancer Res Treat. 1997;5(3): 263-70.  (71**) Nyström L, Andersson I, Bjurstm N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet. 2002;359(9310): 909-19.	Calidad aceptable	Cuasi-aleatorización	Buena calidad	Aleatorización no óptima
<b>Health Insurance Plan (HIP), New York</b>	(66) Habbema JD, van Oortmarsen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, and van der Maas PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. J Natl Cancer Inst. 1986; 77(2): 317-20.	Calidad aceptable	Cuasi-aleatorización	Buena calidad	Aleatorización no óptima
<b>Swedish Two-County Trial-Kopparberg (West County)</b>	(65) Tabár L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-	Calidad aceptable	Cuasi-aleatorización	Buena calidad	Aleatorización no óptima

**BENEFICIOS Y EFECTOS ADVERSOS DEL CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA**

<b>Ensayo clínico</b>	<b>Referencias clave (*)</b>	<b>IUKP 2012</b>	<b>CTFPHC 2011</b>	<b>USPSTF 2009</b>	<b>Cochrane 2011</b>
	up. Radiol Clin North Am. 2000; 38(4): 625-51.				
<b>Swedish Two-County Trial-Östergötland (East County)</b>	(65) Tabár L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am. 2000; 38(4): 625-51.  (71**) Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet. 2002;359(9310): 909-19.	Calidad aceptable	Cuasi-aleatorización	Buena calidad	Aleatorización no óptima
<b>Edinburgh Trial</b>	(67) 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(9168): 1903-8.	Aleatorización inadecuada	Ensayo no incluido en la revisión de la CTFPHC	Ensayo no incluido en la revisión de la USPSTF	Aleatorización inadecuada

\* Las referencias clave son generalmente las más recientes, de las que se extraen los principales datos sobre mortalidad en la revisión sistemática. La numeración entre paréntesis corresponde con la del listado de referencias bibliográficas de la revisión de la CTFPHC.

\*\* El artículo de Nyström et al 2002 (cita 71 en la revisión de la CTFPHC) incluye datos de varios de los ensayos suecos.

Efectos del cribado sobre la mortalidad (sin diferenciar por grupos de edad)

Según la revisión de la CTFPHC, en el total de la población estudiada en los ensayos clínicos (mujeres entre 39 y 74 años), el cribado se asoció a una reducción en la **mortalidad por cáncer de mama**, con un RR (riesgo relativo) combinado de 0,82 (IC95%: 0,74-0,91). El informe incluyó una adenda donde los autores comunicaban que con posterioridad a haber finalizado la redacción del texto, se había publicado un artículo de seguimiento a 29 años de los dos ensayos del Two-County Trial (Tabár L, 2011). Al rehacer el metanálisis añadiendo estos resultados, el RR casi no se modificaba (RR de 0,81; IC95%: 0,74-0,88) (tabla 2). Este resultado coincide con el que aportaba la revisión Cochrane a los 13 años de seguimiento y era similar al del IUKP, también realizado a los 13 años, pero usando un método estadístico diferente<sup>4</sup>. Sin embargo, al estratificar el metanálisis según la adecuación de la aleatorización, la revisión Cochrane encontró menor eficacia del cribado en los ensayos con aleatorización adecuada. Los autores de la revisión Cochrane consideraron que dada la diferencia hallada entre ensayos con aleatorización adecuada e inadecuada, podría considerarse que una estimación razonable estaría en torno a un RR de 0,85.

**Tabla 2: Mortalidad por cáncer de mama: metanálisis de los efectos del cribado**

<b>Mortalidad por cáncer de mama: metanálisis</b>	<b>CTFPHC 2011</b>	<b>USPSTF 2009</b>	<b>Cochrane 2011 (a 13 años)*</b>	<b>IUKP 2012 (a 13 años) *</b>
Todos los ensayos clínicos	0,81 (0,74-0,88)**	La USPSTF realizó los análisis por grupos de edad (no para el total de mujeres)	0,81 (0,74-0,87)	0,80 (0,73-0,89)
Ensayos clínicos con aleatorización adecuada	Análisis no realizado		0,90 (0,79-1,02)	Análisis no realizado
Ensayos clínicos con aleatorización no adecuada			0,75 (0,67-0,93)	

Los valores en la tabla son los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%

\* A los 13 años de seguimiento en los ensayos clínicos.

\*\* Clasificación de la calidad según GRADE: moderada.

La única revisión que comentaba las estimaciones de beneficios según estudios observacionales fue la del IUKP. El motivo que daban para ello era buscar alguna aportación más actual, ya que los ensayos aleatorizados se habían llevado a cabo hace 20-30 años. Descartaron aquellos estudios observacionales de tipo ecológico (que comparaban áreas geográficas o periodos temporales con y sin cribado), debido a la dificultad de separar los beneficios asociados a la mejora de los tratamientos del cáncer y los atribuibles al cribado. Encontraron que los estudios observacionales de caso-control y de mortalidad basada en la incidencia, mostraban mayores estimaciones de beneficio que los ensayos clínicos, hallazgo que atribuyeron a una mayor probabilidad de sesgos. Para su estimación finalmente sólo usaron los ensayos clínicos.

No se encontró asociación entre el cribado y la **mortalidad por cáncer (todos los cánceres)** en ninguna de las dos revisiones que la analizaron (CTFPHC y Cochrane, tabla 3). Tampoco se halló un efecto del cribado en la **mortalidad (todas las causas)** en la única revisión que valoró esta relación (tabla 4).

<sup>4</sup> La revisión Cochrane realiza un metanálisis de efectos fijos y la revisión del IUKP elige el método de efectos aleatorios.

**Tabla 3: Mortalidad por cáncer (todos): metanálisis de los efectos del cribado**

Mortalidad por cáncer (todos): metanálisis	CTFPHC 2011	USPSTF 2009	Cochrane 2011 (a 10 años)	IUKP 2012
Todos los ensayos clínicos	Análisis no realizado	La USPSTF no analizó la mortalidad por todos los cánceres	Análisis no realizado	El IUKP no analizó la mortalidad por los cánceres
Ensayos clínicos con aleatorización adecuada	1,02 (0,95-1,10)		1,02 (0,95-1,10)	
Ensayos clínicos con aleatorización no adecuada	Análisis no realizado		0,99 (0,93-1,06)	

Los valores en la tabla son los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%

**Tabla 4: Mortalidad por todas las causas: metanálisis de los efectos del cribado**

Mortalidad total (todas las causas): metanálisis	CTFPHC 2011, USPSTF 2009, IUKP 2012	Cochrane 2011 (a 13 años)
Todos los ensayos clínicos	En estas tres revisiones no se analizó la mortalidad por todas las causas en el total de mujeres (de todas las edades)	Análisis no realizado
Ensayos clínicos con aleatorización adecuada		0,99 (0,95-1,03)
Ensayos clínicos con aleatorización no adecuada		0,99 (0,97-1,01)

Los valores en la tabla son los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%

*Efectos del cribado sobre la mortalidad en mujeres de 40 a 49 años*

El IUKP no realizó ningún análisis para este grupo de edad, dado que no está incluido en los programas de cribado del Reino Unido.

Las otras tres revisiones sistemáticas hicieron un metanálisis de los ensayos clínicos para calcular la reducción del riesgo de **mortalidad por cáncer de mama** asociada al cribado en las mujeres menores de 50 años. Los resultados son muy similares, como cabía esperar, al ser los mismos ensayos clínicos los incluidos en las tres revisiones (tabla 5).

En el metanálisis de todos los ensayos clínicos, la USPSTF y CTFPHC daban un RR de 0,85 (IC95%: 0,75-0,96) en un seguimiento medio de 11,4 años, y la revisión Cochrane de 0,84 (IC95%: 0,73-0,96). Al hacer el metanálisis incluyendo sólo los ensayos con asignación aleatoria adecuada, el RR fue similar, si bien se perdía precisión, incluyendo el intervalo de confianza el valor uno.

**Tabla 5: Mortalidad por cáncer de mama (mujeres menores de 50 años): metanálisis de los efectos del cribado**

Mortalidad por cáncer de mama: metanálisis	CTFPHC 2011	USPSTF 2009	Cochrane 2011
Todos los ensayos clínicos (8 ensayos con 348.219 mujeres de 39-49 años de edad)	0,85 (0,75-0,96)*	0,85 (0,75-0,96)	0,84 (0,73-0,96)
Ensayos clínicos con aleatorización adecuada	0,85 (0,73-1,00)**	Todos los ensayos se consideraron de adecuada calidad	0,87 (0,73-1,03)
Ensayos clínicos con aleatorización no adecuada	0,86 (0,68-1,08)		0,80 (0,64-0,98)

Los valores en la tabla son los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%

\* Clasificación de la calidad según GRADE: moderada

\*\* Clasificación de la calidad según GRADE: alta

La USPSTF, partiendo del RR de 0,85, calculó que el número necesario de mujeres de 40-49 años a cribar para evitar una muerte por cáncer de mama (NNS: *number needed to screen*) era de 1.904 (IC95%: 929-6.378), con múltiples rondas de cribado (entre 2 y 9 según los ensayos incluidos en el metanálisis) y con 11-20 años de seguimiento.

Ninguna de las revisiones realizó un análisis comparando la mortalidad por todos los cánceres en mujeres cribadas y no cribadas, pero si valoraron la **mortalidad total**. Se encontraron RR cercanos a 1 tanto en la revisión de la CTFPHC como de la Cochrane, y tanto en los ensayos con aleatorización adecuada como no adecuada (tabla 6).

**Tabla 6: Mortalidad total (mujeres menores de 50 años): metanálisis de los efectos del cribado**

Mortalidad total (todas las causas): metanálisis	CTFPHC 2011	USPSTF 2009	Cochrane 2011
Todos los ensayos clínicos	Análisis no realizado		Análisis no realizado
Ensayos clínicos con aleatorización adecuada (CTFPHC: 2 ensayos con 211.270 mujeres; Cochrane: 3 ensayos con 219.324 mujeres)	0,97* 0,91-1,04	La USPSTF no analizó la mortalidad por todas las causas	0,98 (0,92-1,04)
Ensayos clínicos con aleatorización no adecuada (Cochrane: 3 ensayos con 61.344 mujeres)	Análisis no realizado		1,00 (0,92-1,10)

Los valores en la tabla son los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%.

\* Datos de dos ensayos clínicos de calidad alta

### Efectos del cribado sobre la mortalidad en mujeres de 50 a 69 años

Las cuatro revisiones sistemáticas incluyeron un metanálisis para estimar la reducción de la **mortalidad por cáncer de mama** en las mujeres de 50 a 69 años, rango de edad donde actualmente se suele recomendar el cribado en la mayoría de los programas poblacionales. De nuevo los resultados fueron similares, con un RR en un rango entre 0,77 (revisión Cochrane) y 0,80 (revisión IUKP<sup>5</sup>) (tabla 7). La revisión de la CTFPHC fue la más reciente que aportó resultados por tramos de edad dentro de este grupo poblacional, encontrando que la reducción de la mortalidad por cáncer de mama fue menor en las mujeres de 50-59 años (RR de 0,82, similar al encontrado en las menores de 50 años) que en las de 60-69 años (RR de 0,69), si bien se superponían los intervalos de confianza de las dos estimaciones.

Tanto en la revisión de la CTFPHC como de la Colaboración Cochrane, que realizaron análisis estratificados según la adecuación de la aleatorización, se observó una reducción importante del tamaño del efecto en los ensayos con aleatorización adecuada (tabla 7).

En cuanto a la **estimación del beneficio del cribado en términos absolutos**, el IUKP aplicó la reducción relativa del 20% (estimación de RR de 0,80 de su metanálisis) al riesgo de muerte por cáncer de mama entre los 55 y 79 años en el Reino Unido. Este análisis asumió que el cribado se haría entre los 50 y 69 años, que no aportaría beneficio en los primeros 5 años, pero que la reducción de la mortalidad atribuible al cribado continuaría hasta 10 años después de finalizadas todas las rondas. Con estas premisas, estimaron que se evitaría una muerte por cáncer de mama por cada 235 mujeres invitadas al cribado (análisis por intención de tratar) y por cada 180 que realmente se sometieran al mismo (IUKP 2012). Estos NNS son menores que los estimados en las demás revisiones incluidas en este informe (aunque hay que tener en cuenta que las asunciones variaron de una a otra):

- CTFPHC, para 11 años de cribado: el NNS para evitar una muerte por cáncer de mama sería de 720 mujeres de 50-69 años cribadas (CTFPHC 2011).
- USPSTF, para 7 años de cribado y 13 de seguimiento: los NNS para evitar una muerte por cáncer de mama sería de 1339 y 377 para mujeres invitadas al cribado de 50-59 y 60-69 años respectivamente (USPSTF 2009).
- Revisión Cochrane para un seguimiento de 10 años y suponiendo un RR de 0,85<sup>6</sup>: el NNS para evitar una muerte por cáncer de mama sería de 2000 mujeres de 50 años o más invitadas al cribado durante 10 años (Gøtzsche PC, 2011).

Fuera de las revisiones incluidas en este informe, se han encontrado estimaciones más favorables al cribado, como es el caso del artículo de Duffy et al, que estimó un NNS de 113 mujeres para evitar una muerte (Duffy SW, 2010).

<sup>5</sup> El RR de la revisión del IUKP en este grupo de edad coincide con el estimado sin desagregar por grupos de edad, ya que esta revisión no considera el cribado por debajo de 50 años ni por encima de 70.

<sup>6</sup> El RR de 0,85 es una estimación cualitativa que hacen los propios autores de la revisión Cochrane en el grupo de mujeres de 50 a 69 años, estando el valor entre los RR hallados en los ensayos con aleatorización adecuada e inadecuada.

**Tabla 7: Mortalidad por cáncer de mama (mujeres de 50-69 años): metanálisis de los efectos del cribado**

Mortalidad por cáncer de mama: metanálisis	CTFPHC 2011	USPSTF 2009	Cochrane 2011	IUKP 2012
Todos los ensayos clínicos (7 ensayos con 250.274 mujeres de 50-69 años de edad)	<u>Total (50-69 años):</u> 0,79 (0,68-0,90)*  <u>50-59 años:</u> 0,82 (0,68-0,98)*  <u>60-69 años:</u> 0,69 (0,57-0,83)*	<u>Total (50-69 años):</u> No aportan datos  <u>50-59 años:</u> 0,86 (0,75-0,99)  <u>60-69 años:</u> 0,68 (0,54-0,87)	<u>Total (50-69 años):</u> 0,77 (0,69-0,86)	<u>Total (50-69 años):</u> 0,80 (0,73-0,89)
Ensayos clínicos con aleatorización adecuada	<u>Total (50-69 años):</u> 0,91 (0,74-1,11)**  <u>50-59 años:</u> 1,00 (0,82-1,22)**  <u>60-69 años:</u> No hay datos	Todos los ensayos se consideraron de calidad aceptable	<u>Total (50-69 años):</u> 0,94 (0,77-1,15)	Todos los ensayos se consideraron de calidad aceptable
Ensayos clínicos con aleatorización no adecuada	<u>Total (50-69 años):</u> 0,73 (0,62-0,85)*  <u>50-59 años:</u> 0,73 (0,58-0,91)*  <u>60-69 años:</u> 0,70 (0,56-0,87)*		<u>Total (50-69 años):</u> 0,70 (0,62-0,80)	

Los valores en la tabla son los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%

\* Clasificación de la calidad según GRADE: moderada

\*\* Clasificación de la calidad según GRADE: alta

Ninguna de las revisiones realizó un análisis comparando la mortalidad por todos los cánceres en mujeres cribadas y no cribadas en este grupo de edad, pero sí valoraron la relación del cribado con la **mortalidad total**, encontrando RR cercanos a 1 (tabla 8).



**Tabla 8: Mortalidad total (mujeres de 50-69 años): metanálisis de los efectos del cribado**

Mortalidad total (todas las causas): metanálisis	CTFPHC 2011	USPSTF 2009 IUKP 2012	Cochrane 2011
Todos los ensayos clínicos	Análisis realizado no		Análisis realizado no
Ensayos clínicos con aleatorización adecuada (CTFPHC: 1 ensayo con 39.405 mujeres; Cochrane: 2 ensayos con 73.634 mujeres)	1,06 (0,96-1,18)*	Análisis realizado no	1,00 (0,95-1,04)  0,99 (0,97-1,02)
Ensayos clínicos con aleatorización no adecuada (Cochrane: 2 ensayos con 98.261 mujeres)	No hay datos		

Los valores en la tabla son los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%

\* Datos de un solo ensayo clínico referido al subgrupo de 50-59 años, de calidad alta

### Efectos del cribado sobre la mortalidad en mujeres de 70 a 74 años

Las revisiones del IUKP, la USPSTF y la Colaboración Cochrane no realizaron metanálisis para este grupo de edad. La revisión de la USPSTF señaló que los únicos datos desagregados para mujeres de 70-74 años procedían de uno de los dos ensayos del Two-County Trial (el realizado en Östergötland), por lo que no había hecho un metanálisis.

La revisión de la CTFPHC pudo hacer un metanálisis (al haber una nueva publicación), combinando los resultados de los dos ensayos del Two-County Trial (que sumaban 17.646 participantes), encontrando que el cribado se asociaba a una reducción de la mortalidad por cáncer de mama, pero ésta no alcanzaba significación estadística (RR de 0,68, IC95%: 0,45-1,01). Además, la valoración de la calidad de la evidencia para este resultado fue baja con la escala GRADE.

### 3. SOBREDIAGNÓSTICO Y SOBRETAMIENTO ASOCIADOS AL CRIBADO

Entre los posibles efectos adversos del cribado, el de mayor interés - por su impacto en la vida de las mujeres - es el sobrediagnóstico. Se define como los cánceres que se detectan por el cribado, y que de no haber existido éste, nunca se habrían hecho clínicamente aparentes a lo largo de la vida de la mujer. El concepto se refiere a todos los cánceres, invasivos o in situ, dado que ambos se tratan una vez diagnosticados (The IUKP, 2012). El sobrediagnóstico se acompaña de sobretamiento (intervenciones innecesarias, sean de cirugía, radioterapia, quimioterapia u otras) y de un importante impacto psicológico y en la calidad de vida de la mujer.

La forma óptima para estimar el sobrediagnóstico sería haciendo un ensayo clínico con asignación aleatoria de las mujeres al cribado o no cribado y un seguimiento hasta la muerte de ambos grupos de comparación. El exceso de cánceres diagnosticados a lo largo de la vida entre el grupo cribado y el control sería el sobrediagnóstico (IUKP, 2012). Pero un estudio como este no existe, por tanto es necesario buscar otra forma de aproximarse a la estimación del sobrediagnóstico.

En principio, la validez de las estimaciones dependerá de que el riesgo de desarrollar cáncer de mama sea similar en los grupos de comparación (cribado y no cribado) y que se tenga en cuenta el efecto del adelanto diagnóstico (*lead time*)<sup>7</sup>, alargando el tiempo de seguimiento post-cribado en un mínimo de 5-10 años (IUKP, 2012). La diferencia en la incidencia acumulada con ese periodo de seguimiento largo (años del cribado más 5-10 años post-cribado) entre el grupo control y el de cribado sería la estimación de sobrediagnóstico.

Los ensayos clínicos con una adecuada asignación aleatoria tienen la ventaja de comparar grupos semejantes en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, y la desventaja de que el período de cribado varía de un ensayo a otro y siempre es menor que la de un programa de cribado en toda su extensión (unos 20 años). Por otra parte, la mayor parte de los ensayos clínicos existentes han ofrecido el cribado al grupo control tras finalizar el ensayo, por lo que la comparación en estos casos tenderá a infraestimar el sobrediagnóstico. De los ensayos incluidos en las revisiones sistemáticas, solo tres de ellos no ofrecieron nunca el cribado al grupo control (el ensayo Malmö I y los dos ensayos canadienses); por tanto, la estimación más válida sería la derivada exclusivamente de los datos de estos tres estudios (IUKP 2012).

También pueden utilizarse estudios observacionales para estimar el sobrediagnóstico, pero siempre estarán sujetos a más sesgos que los ensayos clínicos, en especial por los problemas de comparabilidad de los grupos (con y sin cribado).

<sup>7</sup> Se supone que el cribado adelanta el diagnóstico en cánceres que aún no han producido síntomas. Por eso, durante el tiempo que dura el programa de cribado, se puede producir un aumento de la incidencia (respecto al grupo control) debido al adelanto diagnóstico. En el periodo inmediatamente después de acabadas todas las rondas de cribado, el grupo de mujeres cribadas debería tener menor incidencia de cáncer que el grupo control (ya que parte de los cánceres se detectaron antes por el adelanto diagnóstico). Para evitar este sesgo en la comparación, es necesario que el seguimiento post-cribado se alargue el tiempo suficiente (*lead-time*). El exceso total en la incidencia de cáncer en el grupo de mujeres cribadas (frente a no cribadas) teniendo en cuenta este periodo largo de seguimiento sí podrá considerarse como sobrediagnóstico.

Estimaciones según la revisión del IUKP (The IUKP, 2012)

Aunque los autores del IUKP probaron distintas alternativas para la estimación del sobrediagnóstico, incluido el uso de estudios observacionales, finalmente decidieron como mejor opción la de tomar solo los tres ensayos que no ofrecían el cribado al grupo control una vez finalizado el estudio, todos ellos con aleatorización adecuada: el Malmö I (en mujeres de 55-69 años<sup>8</sup>) y los dos ensayos canadienses (5 años de cribado y 6 de seguimiento post-cribado, el CNBSS-1 en mujeres de 40-49 años y el CNBSS-2 en mujeres de 50-59 años).

Las estimaciones de sobrediagnóstico fueron similares entre los ensayos (aunque siempre un poco más altas en el CNBSS-1, realizado en mujeres más jóvenes), pero difirieron según el método de estimación empleado (tabla 9).

Los diferentes métodos utilizados se explican en el pie de la tabla 9. Los autores consideraron que las dos estimaciones más útiles eran las realizadas desde una perspectiva poblacional (método B) y desde la perspectiva de una mujer que es invitada al programa de cribado (método C). La primera de ellas se refiere a la proporción que representan los casos de sobrediagnóstico sobre el total de los cánceres diagnosticados en las mujeres invitadas al cribado a lo largo de un periodo largo (cribado + seguimiento posterior), con una estimación del 10,7% (metanálisis de los tres ensayos). La perspectiva de la mujer invitada al cribado se referiría a la probabilidad de que un cáncer detectado durante el periodo de cribado sea un caso de sobrediagnóstico, y se estimó en un 19%. Como se ha comentado anteriormente, los propios autores señalaron la limitación de estos cálculos para su extrapolación a un programa poblacional de cribado con un periodo de duración de 20 años (desde los 50 a los 69 años).

**Tabla 9: Estimación del sobrediagnóstico del IUKP a partir de 3 ensayos clínicos**

Ensayo clínico	Método A	Método B	Método C	Método D
Malmö I (mujeres de 55-69 años)	11,7% (82/698)	10,5% (82/780)	18,7% (82/438)	29,1% (82/282)
CNBSS-1 (mujeres de 40-49 años)	14,1% (82/581)	12,4% (82/663)	22,7% (82/361)	29,4% (82/279)
CNBSS-2 (mujeres de 50-59 años)	10,7% (67/626)	9,7% (67/693)	16,0% (67/420)	19,8% (67/338)
Metanálisis de los 3 ensayos	No realizado	10,7% IC95%: 9,3-12,2	19,0% IC95%:15,2-22,7	No realizado

- En todos los métodos, el numerador es el exceso de cánceres durante todo el periodo de seguimiento.
- El denominador varía según el método de estimación: A: cánceres diagnosticados en el grupo control durante todo el periodo de seguimiento. B: cánceres diagnosticados en el grupo intervención (mujeres invitadas al cribado) durante todo el periodo de seguimiento. C: cánceres diagnosticados en el grupo intervención (mujeres invitadas al cribado) durante el periodo que dura el cribado. D: cánceres detectados en el grupo intervención (mujeres invitadas al cribado) por el cribado (no incluye cánceres de intervalo).

<sup>8</sup> Se considera principalmente a este grupo de edad en el ensayo Malmö I, debido a que se ofreció cribado al final del ensayo a las mujeres del grupo control menores de 55 años.

En la revisión del IUKP se revisaron y comentaron también estimaciones de sobrediagnóstico realizadas a partir de estudios observacionales, concluyendo que la variabilidad entre ellas era enorme, que estaban sujetas a serios problemas en la comparabilidad de los grupos (mujeres cribadas y no cribadas), y que dependían mucho de diversas asunciones realizadas en los cálculos (The IUKP 2012).

Dedicaron una especial atención a analizar dos publicaciones que daban estimaciones muy altas de sobrediagnóstico: una revisión sistemática de estudios observacionales (Jørgensen KJ, 2009-BMJ) y un estudio observacional (Jørgensen KJ, 2009-BMC Womens Health), realizados ambos por el mismo grupo de autores de la revisión Cochrane. En la revisión sistemática se presentaba una comparación de países y regiones (con y sin cribado) durante un mismo periodo de tiempo, estimando una razón de tasas de cáncer de mama de 1,52 (Jørgensen KJ, 2009-BMJ). Los autores del IUKP consideraron que en estos estudios era difícil distinguir el sobrediagnóstico del exceso de incidencia de cáncer que resultaba por el adelanto diagnóstico debido al cribado. El otro estudio (Jørgensen KJ, 2009-BMC Womens Health) aprovechaba la circunstancia de que durante mucho tiempo en Dinamarca el cribado organizado sólo se había ofrecido a un 20% de la población. Realizaba comparaciones entre esta población y el resto, antes y después de introducirse el cribado. La revisión del IUKP pone de manifiesto que las tasas de incidencia de cáncer de mama antes de haber ningún tipo de cribado en Dinamarca, eran mayores en las áreas donde se inició el cribado que en las demás. La razón de tasas entre estas áreas geográficas antes del cribado era de 1,08 y durante el periodo de cribado (cubriendo al 20% de la población) de 1,35. Jørgensen et al estimaron que el sobrediagnóstico era del 35%, pero los autores del IUKP critican que este dato no está ajustado por las diferencias pre-cribado entre las áreas comparadas.

Tras este análisis, el IUKP consideró que las mejores estimaciones eran las calculadas con los tres ensayos clínicos mencionados previamente (tabla 9), ya fuera desde la perspectiva poblacional (11%) o de la mujer que es invitada al cribado y a la que se le diagnostica un cáncer de mama (19%). Aun así, no dejan de insistir en que estos datos tienen limitaciones importantes.

Aplicando un riesgo de 19% de sobrediagnóstico a la incidencia acumulada actual de cáncer (invasivo e in situ) en el Reino Unido en mujeres de 50-69 años, estimaron que 1 de cada 77 mujeres de 50 años invitada al cribado durante 20 años tendría un cáncer sobrediagnosticado. Esto es lo mismo que una tasa de sobrediagnóstico de 129 casos por 10.000 mujeres invitadas al cribado.

Por último, el IUKP argumentaba que no es correcto asumir que todos los carcinomas in situ representan casos de sobrediagnóstico. Aportaron un ejemplo concreto de un estudio realizado en varios países, donde después de la escisión local en carcinomas in situ diagnosticados mediante cribado, la tasa de recurrencia fue del 19%, siendo invasivos la mitad de los cánceres recurrentes.

### *Estimaciones según la revisión Cochrane (Gøtzsche PC, 2011)*

Aunque esta revisión se centró sobre todo en la mortalidad, incluyó también estimaciones de sobretratamiento a partir de los ensayos clínicos. Los autores desagregaron los cálculos para ensayos con aleatorización adecuada e inadecuada, si bien en las conclusiones utilizaron sólo los primeros. Por tanto, las estimaciones se basaron en los mismos ensayos que el IUKP utilizó: ensayos que no ofrecían el cribado al grupo control una vez finalizado el estudio y que tenían una aleatorización adecuada: Malmö I y ensayos canadienses.

Las estimaciones de la revisión Cochrane se centraron fundamentalmente en el sobretratamiento, calculando en primera instancia los riesgos relativos. Encontraron una mayor frecuencia de cirugía en las mujeres cribadas: RR de 1,31 (IC95%: 1,22-1,42) para cualquier cirugía de mama (mastectomías y lumpectomías) y de 1,20 (IC95%: 1,08-1,32) para mastectomía radical. El Malmö Trial fue el único ensayo clínico con aleatorización adecuada que valoró las diferencias en el uso de radioterapia (RR de 1,24; IC95%: 1,04 – 1,49), quimioterapia (RR de 0,63; IC95%: 0,39 – 1,04) y terapia hormonal (RR de 0,81; IC95%: 0,60 -1,08).

A partir del RR de cirugía, infirieron que el sobrediagnóstico y sobretratamiento con el cribado era del 30% (en términos relativos). Calcularon que esto correspondía a un incremento absoluto del riesgo de 0,5% (10 casos de sobrediagnóstico por cada 2000 mujeres invitadas al cribado durante 10 años).

En un anexo presentaron la comparación entre las tasas de cánceres diagnosticados en mujeres cribadas y no cribadas, si bien aquí tomaron todos los ensayos clínicos (incluidos los que ofrecieron cribado al grupo control al final del estudio). El RR fue de 1,25 tomando los ensayos con aleatorización adecuada (IC 95%:1,18 – 1,34) y de 1,29 tomando todos los ensayos.

*Estimaciones según la revisión de la USPSTF (Nelson HD, 2009) y la actualización de la CTFPHC (Fitzpatrick-Lewis D, 2011)*

La revisión de la USPSTF (Nelson HD, 2009) incluyó una revisión sistemática de ensayos clínicos (Moss S, 2005) y 8 artículos adicionales en el apartado dedicado al sobrediagnóstico. La revisión de Moss basaba su estimación de sobrediagnóstico en los ensayos clínicos, comparando la incidencia acumulada de cáncer de mama en los grupos de cribado y control. Teniendo en cuenta sólo los ensayos que no ofrecían cribado al grupo control, el incremento absoluto de incidencia (incluyendo cánceres invasivos y no invasivos) estuvo en un rango entre 0,07 y 0,73 por 1000 mujeres-año.

Los 8 artículos adicionales seguían diversos métodos para estimar el sobrediagnóstico (en muchos casos eran modelizaciones y microsimulaciones), partiendo de datos de estudios observacionales en algunos casos y de ensayos clínicos en otros. La mayoría de estos artículos aportaban datos de sobrediagnóstico total (incluyendo cánceres invasivos y no invasivos), con estimaciones entre el 1% y 10%, si bien estos datos podían expresar diferentes conceptos (porcentaje sobre la incidencia esperada sin cribado, porcentaje sobre el total de cánceres diagnosticados en las mujeres cribadas, etc.) y referirse a distintos horizontes temporales. El único estudio que se salía de ese rango fue uno basado en los cambios producidos con la introducción de programas de cribado en Noruega y Suecia, y se refería al sobrediagnóstico de cánceres invasivos. Este estudio comparó el aumento de incidencia en el grupo de 50-69 años y la disminución en el grupo de 70-74 años, al introducir el cribado. El sobrediagnóstico se estimó en un 30% de los cánceres invasivos en mujeres de 50-69 años de la población cribada (Zahl PH, 2004).

La revisión de la CTFPHC (Fitzpatrick-Lewis D, 2011) actualizó la de la USPSTF. A las publicaciones incluidas en la revisión de la USPSTF añadió otras publicadas posteriormente: una revisión sistemática de estudios observacionales y 4 estudios que aportaban datos de sobrediagnóstico. La revisión sistemática (Jørgensen KJ, 2009-BMJ) y uno de los 4 estudios originales (Jørgensen KJ, 2009-BMC Womens Health), ambos con estimaciones muy altas de sobrediagnóstico, ya han sido comentados en el apartado de la revisión del IUKP, dado que estaban incluidos en ella. Otro de los estudios (Duffy SW, 2010), que también había sido incluido en la revisión de la IUKP, se basó en los datos del Swedish Two-County Trial y del Programa de cribado de

cáncer de mama del Reino Unido, estimando entre 2,3 y 4,3 casos de sobrediagnóstico por cada 1000 mujeres durante 20 años (duración del programa de cribado). Los otros dos estudios, ambos observacionales, dieron estimaciones de sobrediagnóstico entre 0,4 y 46%.

Síntesis sobre las estimaciones del sobrediagnóstico y sobretratamiento

A pesar de haber un acuerdo importante en la definición teórica de sobrediagnóstico, los métodos de estimación son múltiples. En muchas ocasiones no queda claro cual es el método que se ha utilizado en una revisión o en los estudios citados en ella, por lo que no es fácil comparar distintas estimaciones. En este sentido, la revisión más clara es la realizada por el IUKP, ya que explicita con claridad varios métodos de estimación y argumenta la elección de las estimaciones que considera más adecuadas.

Sólo dos de las revisiones dieron un resultado combinado (metanálisis) en la estimación del sobrediagnóstico, en ambos casos basándose en los tres ensayos clínicos de buena calidad que no habían ofrecido cribado al grupo control al final del estudio. Las estimaciones (en porcentajes) fueron muy diferentes entre estas dos revisiones, a pesar de estar basadas en los mismos estudios: así, el IUKP estimó el sobrediagnóstico entre el 11 y 19%, mientras que la revisión Cochrane lo cifró en un 30%. Las estimaciones en términos absolutos presentaron menos diferencias entre ambas revisiones: un caso de sobrediagnóstico por cada 77 a 100 mujeres invitadas al cribado durante 20 años (tabla 10).

Los datos que dan las revisiones de la USPSTF y la CTFPHC salen de la revisión sistemática de ensayos clínicos realizada por Moss (Moss S, 2005). Esta revisión no aportó una estimación única, sino un rango amplio: entre 0,07 y 0,73 casos de sobrediagnóstico por 1000 mujeres-año.

**Tabla 10: Estimaciones de sobrediagnóstico en términos absolutos**

Estimación	IUKP 2012	Cochrane 2011	Moss 2005 (citada en USPSTF y CTFPHC)
Como se expresa en la revisión	1 sobrediagnóstico por cada 77 mujeres invitadas al cribado durante 20 años (basada en la incidencia de cáncer en el Reino Unido)	Incremento absoluto del riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento de 0,5% en 10 años de cribado	Incremento absoluto de la incidencia de cáncer de mama en las mujeres cribadas en un rango de 0,07 a 0,73 por 1000 mujeres-año
Extrapolación a 20 años de cribado	1 sobrediagnóstico por cada 77 mujeres durante 20 años de cribado	1 sobrediagnóstico por cada 100 mujeres durante 20 años de cribado	1 sobrediagnóstico por cada 68-714 mujeres durante 20 años de cribado

Las estimaciones de sobrediagnóstico basadas en estudios observacionales presentaron una variabilidad mucho mayor que las que partían de ensayos clínicos (en un rango de 0,4% a mayor de 50%). Además, estas estimaciones están más sujetas a sesgos que las de los ensayos clínicos, especialmente por las limitaciones en la comparabilidad de los grupos y las asunciones realizadas en las modelizaciones. La estimación más alta encontrada es la que aportó la revisión sistemática de estudios observacionales realizada por Jørgensen et al (Jørgensen 2009, BMJ), con una razón de tasas de incidencia de cáncer de mama de 1,52 entre áreas geográficas con y sin cribado durante un mismo periodo de tiempo.

## 4. OTROS RESULTADOS RELACIONADOS CON EL CRIBADO

### Beneficios

Las 4 revisiones sistemáticas analizadas se centran sobre todo en analizar los posibles beneficios del cribado en términos de reducción en la mortalidad por cáncer de mama.

Teóricamente, el cribado podría conllevar otros beneficios derivados de la detección precoz (disminución de cánceres detectados en estadios avanzados), como una reducción del uso de tratamientos agresivos (quimioterapia, radioterapia, cirugía radical) y una mejor calidad de vida asociada. Sin embargo, la revisión Cochrane (que analizó con más detalle el uso de tratamientos) no confirmó esta hipótesis, al menos en relación a la cirugía y la radioterapia. Encontró un mayor uso de la cirugía (todos los procedimientos) en los grupos de cribado (RR de 1,31), y también de la mastectomía radical (RR de 1,20) y la radioterapia (RR de 1,24). Aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística, sí se ve un menor uso en los grupos de cribado de la quimioterapia (RR de 0,63) y la terapia hormonal (RR de 0,81).

### Efectos adversos

Ya se ha analizado el sobrediagnóstico y sobretratamiento, como efectos con mayor impacto negativo en la vida de las mujeres. Un aspecto clave al respecto son los importantes efectos adversos asociados a los diversos tratamientos que se utilizan para tratar el cáncer de mama.

Aparte, las revisiones sistemáticas incluidas en este informe, aportan información sobre otros posibles daños asociados al cribado.

Se exponen aquí los resultados de la revisión más reciente (The IUKP 2012). En ella no se valoró sistemáticamente la literatura sobre efectos adversos (salvo en el caso del sobrediagnóstico), debido a que los autores consideraron que hay un mayor acuerdo sobre su naturaleza y magnitud. Los efectos adversos mencionados en esta revisión son los siguientes:

1. La exposición a las **radiaciones de las mamografías** podría ocasionar cáncer de mama. Cita un estudio que estima que el cribado cada 3 años desde los 47 a los 73 años causaría entre 3 y 6 cánceres por cada 10.000 mujeres cribadas. Sin embargo, la estimación está realizada con la mamografía convencional, mientras que actualmente la mayoría de programas de cribado están incorporando la mamografía digital, que está sujeta a dosis más bajas de radiación.
2. Algunas mujeres sufren **dolor debido a la mamografía**, que puede llevar en ciertos casos a no volver en las siguientes rondas de cribado.
3. Se estima que la tasa de **falsos positivos** en el cribado de cáncer de mama está en torno al 3,36%. Estas mujeres serían llamadas después de una mamografía de cribado para someterse a otras pruebas, descartándose finalmente el diagnóstico de cáncer. Los efectos adversos asociados a los falsos positivos son:
  - Realización de otras pruebas diagnósticas: el 70% de los casos requerirá sólo **pruebas de imagen** adicionales y el 30% requerirá una **biopsia**.

- Malestar e **impacto psicológico** hasta que se descarta el diagnóstico y posteriormente. Se han realizado muchos estudios sobre el impacto psicológico de los falsos positivos, con resultados diversos, si bien parece que a veces este impacto puede ser importante. También se ha visto que una buena información puede mitigar mucho la ansiedad y malestar psicológico.
4. Cuando se diagnostica un cáncer entre dos rondas de cribado, puede deberse a un verdadero cáncer de intervalo (no identificable en la anterior mamografía) o ser un verdadero **falso negativo** (al volver a evaluar la anterior mamografía se identifica alguna imagen que debería haberse investigado). Los falsos negativos pueden conllevar un retraso en el diagnóstico, debido a que la mujer se siente segura con el resultado de la mamografía y no acude tempranamente a los servicios sanitarios cuando tiene algún signo o síntoma. La tasa de falsos negativos en mujeres que acuden a un programa de cribado con un intervalo de tres años está en torno al 0,2 por cada 1000 mujeres cribadas, según la revisión del IUKP.



## 5. PUNTOS CLAVE EN LA CONTROVERSIA Y RECOMENDACIONES

### Aspectos donde se centra la controversia sobre el cribado de cáncer de mama

Analizando los textos de las 4 revisiones sistemáticas incluidas en este informe, así como las recomendaciones derivadas de ellas, pueden caracterizarse los principales aspectos de la controversia sobre el cribado de cáncer de mama.

1) En primer lugar, parte de la controversia está relacionada con las **estimaciones** de los principales beneficios (mortalidad por cáncer de mama) y riesgos (sobrediagnóstico y sobretratamiento) que se pueden derivar del cribado. Cabe destacar aquí las principales diferencias entre las revisiones:

#### 1.1. *En la estimación de los efectos sobre la mortalidad por cáncer de mama:*

- Las estimaciones sobre los efectos del cribado en la mortalidad por cáncer de mama son similares en términos de riesgos relativos; sin embargo difieren en términos absolutos (número necesario de mujeres a cribar para evitar una muerte por cáncer de mama).
- Las revisiones difieren en la relevancia que se le da a la calidad de los ensayos clínicos al realizar las estimaciones del efecto del cribado sobre la mortalidad. Dos revisiones hacen análisis desagregados por adecuación de la aleatorización (una de ellas, además usa el sistema GRADE) y otras dos consideran todos los ensayos al mismo nivel.
- Además del tema de la adecuación de la aleatorización, cabe destacar que la revisión Cochrane apunta otro problema que afectaría las estimaciones: afirma que existe un sesgo de mala clasificación diferencial de la causa de muerte, que favorecería al cribado cuando el resultado estudiado es mortalidad por cáncer de mama.
- Todas las revisiones usaron sólo ensayos clínicos para las estimaciones del impacto en la mortalidad, si bien la revisión del IUKP comentó también las estimaciones de beneficios según estudios observacionales (excluyendo los ecológicos, que consideraron sujetos a muchas limitaciones). Encontraron que los beneficios estimados eran mayores que los hallados en ensayos clínicos, y atribuyeron esta diferencia a la mayor probabilidad de sesgos de los estudios observacionales (IUKP 2012). Parte de la controversia que hay actualmente en la literatura científica, tiene que ver con artículos que se basan en estudios observacionales ecológicos (áreas vecinas con y sin cribado, diferentes épocas con o sin cribado) y que no encuentran una relación clara del cribado con la reducción de mortalidad.

#### 1.2. *En la estimación del sobrediagnóstico:*

- Las estimaciones de sobrediagnóstico están aún mucho más sujetas a controversia que las de mortalidad. Esto puede tener que ver con la variabilidad de alternativas metodológicas para su cálculo, que se traduce en enormes diferencias entre unos estudios y otros. Incluso cuando se hacen estimaciones basadas en los mismos ensayos clínicos, las revisiones llegan a conclusiones muy diferentes.
- Por otro lado, existe controversia sobre la utilidad de los estudios observacionales para estimar el sobrediagnóstico. El IUKP critica que estos estudios están sujetos a muchos sesgos, y sobrestiman el

sobrediagnóstico. El grupo de investigación al que pertenecen los autores de la revisión Cochrane ha publicado una revisión sistemática de estudios observacionales que da la estimación más altas de sobrediagnóstico, en torno al 50%.

2) En segundo lugar, la controversia tiene que ver con la visión global de todos los **resultados (beneficiosos y adversos) y el peso que se le da a cada uno de ellos** a la hora de valorar la utilidad del cribado.

2.1. *Medida clave del beneficio:*

- Aunque todas las revisiones acaban centrándose mucho en el análisis de la mortalidad por cáncer de mama, existe un debate sobre si esta es la medida clave de resultado o, por el contrario, es la mortalidad total. La revisión Cochrane argumenta que la mortalidad por cáncer de mama es un resultado poco fiable, porque se considera sesgado a favor del cribado (por mala clasificación diferencial de la causa de muerte). Por el contrario, en la revisión realizada por el IUKP no se considera adecuado el uso de la mortalidad total porque los ensayos no fueron diseñados con poder suficiente para detectar este resultado.

2.2. *Balance entre reducción de mortalidad y sobrediagnóstico:*

- De una manera u otra, los autores de todas las revisiones acaban dando su opinión sobre el balance entre beneficios y daños del cribado. La pregunta clave sería: ¿Cuánto sobrediagnóstico podría compensar el beneficio de reducir la mortalidad por cáncer de mama? Esto es un aspecto clave del debate y es opinable en diferentes niveles. El primer nivel se referiría a la decisión de implantar un programa de cribado nuevo o no en un lugar donde no existe, o retirar un programa ya existente. El segundo nivel estaría en la toma de decisiones informadas de cada mujer en aquellos sistemas sanitarios que ya tienen programas organizados.
- Derivado de lo anterior, y aunque hay acuerdo en la literatura científica sobre la necesidad de mejorar la información a las mujeres, esto está teniendo aún poca traducción en la práctica y puede haber diferentes opiniones sobre cómo comunicar los beneficios y riesgos cuando se invita a las mujeres al programa de cribado, con objeto de que puedan tomar su propia decisión.

3) Por último, otra incertidumbre sobre el valor del cribado tiene que ver con la **duda sobre si las mejoras en el tratamiento del cáncer de mama** que se han producido desde que se hicieron los ensayos clínicos sobre el cribado hasta la actualidad **podrían llevar a que el cribado ahora no fuera tan relevante** como cuando se hicieron estos ensayos. Aunque el IUKP opina al respecto que los efectos del cribado y del tratamiento son independientes (hablando de las estimaciones en términos de RR), otros autores han argumentado que la mejora en la mortalidad por cáncer de mama que se ha producido en muchos países se debe sobre todo a la mejora en los tratamientos y no a los programas de cribado.

Recomendaciones derivadas de las revisiones sistemáticas

1) Las recomendaciones de la **USPSTF** y **CTFPHC** son diferenciadas según el grupo de edad y coinciden entre sí:

- **Ambas recomiendan el cribado con mamografía en mujeres de 50 a 74 años:**
  - La CTFPHC recomienda realizarlo cada dos o tres años, y la USPSTF cada dos años.
  - El grado de la recomendación en el caso de la USPSTF es B (evidencia suficiente de que los beneficios superan los riesgos) para las mujeres de 50-74 años. La CTFPHC, que usa el sistema GRADE, diferencia el grado de la recomendación para las mujeres de 50-69 años (fuerza de la recomendación: débil, evidencia de calidad moderada) y las de 70 a 74 años (fuerza de la recomendación: débil, evidencia de baja calidad).
  - La CTFPHC recomienda que se debe discutir con cada mujer a la que se recomienda el cribado el balance entre beneficios y daños, así como sus valores y preferencias.
- **Ninguna recomienda el cribado en mujeres de 40 a 49 años:**
  - La CTFPHC recomienda no hacer cribado con mamografía de forma rutinaria en este grupo de edad. Se fundamenta en que el cribado en las mujeres jóvenes (en relación a las de 50-74 años) se asocia a una menor reducción de la mortalidad y a un mayor riesgo de falsos positivos y sobrediagnóstico.
  - La USPSTF hace una recomendación de no hacer cribado con mamografía de forma rutinaria, con grado C (el balance entre beneficios y daños en este grupo de edad no está claro).

2) La **revisión Cochrane** no hace recomendaciones por grupos de edad, siendo su principal conclusión que no está claro si el cribado produce más beneficios que daños (*It is thus not clear whether screening does more good than harm*).

Partiendo de esta conclusión, consideran que las mujeres invitadas al cribado deben ser bien informadas sobre los daños y beneficios, para que puedan tomar la decisión de someterse o no al cribado. Para facilitar este aspecto, han publicado un folleto informativo muy completo, traducido a varios idiomas y disponible libremente en la web del Centro Cochrane Nórdico ([www.cochrane.dk](http://www.cochrane.dk)). Van actualizando este material cada cierto tiempo, incluyendo información derivada no sólo de la revisión Cochrane sino también de otras revisiones y estudios. El resumen del mismo (a 9 de enero de 2013) finaliza con la siguiente frase: *“Por lo tanto, no parece razonable participar en cribados de cáncer de mama. De hecho, al no participar en los cribados, el riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama se reduce. Sin embargo, a pesar de ello, algunas mujeres todavía podrían desear ir al cribado”*.

3) El **IUKP** refiere sus recomendaciones al contexto del Reino Unido, donde existe un programa poblacional que invita a las mujeres de 50 a 70 años al cribado cada 3 años. Concluye que el cribado tiene beneficios significativos y que el programa debe continuar, pero aconsejan facilitar que cada mujer pueda decidir, y que para ello el programa debe aportar una información clara sobre los daños y beneficios.

## CONCLUSIONES

1. El impacto del cribado en la **mortalidad total** (por todas las causas) ha sido analizado en las revisiones de la Colaboración Cochrane y la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC), no encontrándose diferencias entre las mujeres cribadas y las no cribadas (RR cercanos a 1).
2. La medida de beneficio utilizada de forma unánime por todas las revisiones sistemáticas ha sido el impacto en la **mortalidad por cáncer de mama**:
  - a. Los RR estimados son similares entre las revisiones sistemáticas, ya que están basados en los mismos ensayos clínicos. Estas estimaciones oscilan entre 0,80 y 0,81 cuando no se desagrega por grupo de edad, entre 0,84 y 0,85 para las mujeres menores de 50 años y entre 0,77 y 0,80 para las mujeres de 50-69 años. En el grupo de edad mayor (70-74 años) solo la revisión de la CTFPHC realizó un metanálisis (con dos ensayos clínicos), obteniendo un RR de 0,68, pero con un amplio intervalo de confianza (0,45-1,01) y una valoración baja de la calidad de la evidencia.
  - b. Aunque las revisiones sistemáticas coincidieron en la estimación de los RR, hubo diferencias entre ellas en las estimaciones de la magnitud del beneficio del cribado en términos absolutos. Así, las estimaciones del número necesario de mujeres de 50-69 años que tendrían que someterse al cribado para evitar una muerte por cáncer de mama (NNS) oscilaron entre 235 (revisión del IUKP) y 2000 (revisión Cochrane).
  - c. Las dos revisiones que hicieron análisis desagregado según la calidad de los ensayos clínicos, encontraron que los ensayos con aleatorización inadecuada estimaban una mayor efectividad del cribado para reducir la mortalidad por cáncer de mama. Esta diferencia según calidad de los ensayos fue especialmente importante en el grupo de 50 a 69 años.
3. Las estimaciones de **sobrediagnóstico** que se consideran menos sujetas a sesgos son las basadas en ensayos clínicos de buena calidad que no ofrecieron el cribado al grupo control al final del estudio. Todas las revisiones sistemáticas llegan a la conclusión de que existe sobrediagnóstico asociado al cribado, si bien difieren al calcular su magnitud. Las dos revisiones que aportaron metanálisis de sobrediagnóstico, dieron estimaciones muy diferentes en términos relativos (entre 11-19% y 30%), y algo más cercanas en términos absolutos (1 caso de sobrediagnóstico por cada 77 a 100 mujeres invitadas al cribado durante 20 años).
4. El **sobretratamiento** se ha valorado sobre todo en la revisión Cochrane, encontrándose una mayor frecuencia de cirugía (RR de 1,31 para cualquier tipo de cirugía y 1,20 para mastectomía radical) y de radioterapia (RR de 1,24) en las mujeres sometidas al cribado. Aunque parece que en estas mujeres se utiliza menos la quimioterapia (RR de 0,63) y la terapia hormonal (RR de 0,81), estas diferencias no alcanzaron significación estadística.
5. **Otros efectos adversos** que se han asociado al cribado de cáncer de mama son los derivados de la exposición a las radiaciones de las mamografías, los

falsos positivos y sus consecuencias (pruebas de imagen y biopsias innecesarias, impacto psicológico) y los falsos negativos.

6. **La controversia sobre el cribado de cáncer de mama** abarca varios aspectos en los que hay diferencias entre las revisiones sistemáticas:
  - a. Hay discordancias en algunos aspectos metodológicos de la estimación de beneficios y riesgos del cribado, dándose diferente importancia a la calidad de los ensayos clínicos (aleatorización y otros sesgos) y al papel que pueden jugar los estudios observacionales.
  - b. Se dan diferentes estimaciones del número necesario de mujeres que han de someterse al cribado para evitar una muerte por cáncer de mama, y también de la magnitud del sobrediagnóstico.
  - c. Hay discordancias en la valoración que se hace del balance entre beneficios y perjuicios asociados al cribado, y por tanto, en las recomendaciones e implicaciones que se derivan de cada revisión.
7. Todas las revisiones sistemáticas, salvo la realizada por el Centro Cochrane Nórdico, coinciden en la **recomendación del cribado** en las mujeres de 50-69 años. La revisión Cochrane da más peso que las demás a los efectos adversos, lo que se traduce en un documento elaborado por los propios autores para informar a las mujeres, en el que se las orienta a no participar en los programas de cribado.

## IMPLICACIONES

Los dos hechos fundamentales que se deducen de esta revisión son:

- La reducción de la mortalidad que se consigue gracias a los programas de cribado de cáncer de mama es consistente entre los estudios y con un valor del 20% aproximadamente (RR de 0,80).
- Los programas de cribado incurren en un porcentaje no despreciable de sobrediagnóstico y sobretratamiento.

Al sopesar estos beneficios y efectos adversos, una primera cuestión que se puede formular es: ¿parece conveniente la suspensión del programa de detección precoz? Para contestar a esta pregunta, es importante distinguir entre las diferentes implicaciones que tienen las decisiones de inclusión y de suspensión de una actividad preventiva. La decisión de retirar un servicio que ya se viene prestando (e incluso que tiene una alta popularidad) es más difícil y siempre cabe preguntarse por qué este servicio y no otro. En el contexto actual de crisis económica puede tener sentido un proceso estructurado de desinversión, pero este debería hacerse no de forma aislada, sino teniendo en cuenta la comparación entre diversas intervenciones incluidas en la cartera de servicios del Sistema Sanitario Público donde pueda haber un balance cercano entre beneficios y riesgos.

Ninguna de las revisiones sistemáticas que se han analizado en este informe hace una propuesta de retirada de los programas de cribado.

Si la decisión es –al menos de momento- continuar con el programa, es oportuno preguntarse sobre qué mejoras se deben introducir en el mismo. A continuación se formulan una serie de propuestas, divididas en dos grupos, según se refieran a cambios en la ejecución del programa o a problemas de investigación.

### 1. PROPUESTAS PARA EL PROGRAMA DE CRIBADO

A la luz de los beneficios y riesgos que ponen en evidencia las revisiones sistemáticas, parece conveniente mejorar la información que se proporciona a las mujeres a las que se invita a participar en el programa. Actualmente el documento remitido en Andalucía es una carta en la que escuetamente se le comunica la recomendación para participar, y en la que no se proporciona una visión de los beneficios ni de los riesgos que tiene el programa.

Cuando una persona participa en un programa preventivo, parece que solamente debe esperar beneficios. Como se ha dicho, las mujeres que participan en el cribado están expuestas al sobrediagnóstico y sobretratamiento, y esa información se les debería dar a conocer, así como la posibilidad de que puedan sufrir un cáncer de intervalo.

Cuando un paciente participa en un ensayo clínico, las regulaciones legales establecen que se le tiene que proporcionar una copiosa información, incluso de los riesgos más infrecuentes. Aunque no hay regulaciones tan específicas para las personas que participan en los programas de prevención, sí existe la ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia

de información y documentación clínica. Esta ley establece que las personas tienen derecho a conocer toda la información disponible sobre cualquier actuación sanitaria que se le proponga, y que es necesario el consentimiento libre. Según esta ley, la información “*comprende, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias*”.

Por tanto, el programa de cribado actual debería mejorar la cantidad y calidad de la información sobre beneficios y riesgos que se proporciona a las mujeres.

El modo en el que se transmita la información a las mujeres, especialmente las de los riesgos, puede influir en la percepción que ellas tengan sobre el programa (Welch HG, 2001). El tema de la elaboración de información de calidad es importante y complejo, ya que puede tener consecuencias en un sentido u otro. Hay experiencias publicadas en la literatura en las que se demuestra que, según se expresen los valores numéricos de los efectos adversos, cambia la percepción del riesgo. Por ejemplo, la afirmación de que al participar en un cribado “se evita una muerte por cada tres casos con sobrediagnóstico” se interpretará de manera distinta que si se afirma que las participantes tienen “un 1% de probabilidad de que sean diagnosticadas y tratadas innecesariamente”.

## 2. PROPUESTAS PARA LA INVESTIGACIÓN

### Mejora en la información sobre los resultados del programa en Andalucía

Aunque en un programa implantado, no cabe realizar determinados tipos de estudios (como ensayos aleatorios controlados), podrían realizarse investigaciones de tipo observacional, utilizando distintas fuentes de información. Además del sistema de información del propio programa (que en el caso de Andalucía presenta limitaciones para su explotación), se pueden explorar otras posibilidades, como la explotación de los sistemas de información hospitalarios (CMBD) y los registros de cáncer.

Este tipo de iniciativas podrían ayudar a estimar mejor el impacto de los cánceres de intervalos y el posible sobrediagnóstico en el programa. Además, si se mejorase el diseño y explotación de las fuentes de información, sería viable la incorporación a proyectos nacionales (Sala M, 2012) que se proponen evaluar aspectos clave de los programas.

### Impacto de las nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas

Los resultados que se han discutido se refieren a evaluaciones que se hicieron con los procedimientos radiológicos y terapéuticos disponibles hace 10-15 años. En este tiempo se ha producido una progresiva sustitución de la mamografía analógica por la digital, mejorando la sensibilidad y especificidad. Estas nuevas tecnologías pueden modificar las estimaciones acerca del sobrediagnóstico y sobretratamiento, por lo que habría que promover el análisis de su impacto.

Por otro lado, los tratamientos (quirúrgicos, hormono, quimio y radioterápicos) pueden haber mejorado su eficacia en este tiempo. Sería conveniente valorar qué proporción de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama se puede atribuir a la mejora terapéutica, como sugieren algunos autores (Kalager M, 2010; Autier P, 2011).

### Periodicidad del cribado

Una de las revisiones sistemáticas recomienda que la mamografía de cribado se haga cada tres años (IUKP, 2012) en vez de cada dos. Al aumentar el intervalo entre mamografías, se reduce la exposición que sufren las mujeres participantes a las radiaciones. Pero por otro lado, aumenta la probabilidad de que se produzcan cánceres de intervalo. Podría constituir un aspecto a investigar este de la periodicidad del cribado, ya que la decisión para extender el tiempo entre revisiones tendría que basarse en una buena información.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2011;343:d4411.
- Brodersen J, Thorsen H. The long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):739.
- Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen*. 2010;17(1):25-30. Erratum in: *J Med Screen*. 2010;17(2):106.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765-81.
- Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Peirson L, Gauld M, Yun Liu Y. Breast cancer screening. Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2011. Disponible en: [http://canadiantaskforce.ca/docs/breast\\_cancer\\_2011\\_systematic\\_review\\_ENG.pdf](http://canadiantaskforce.ca/docs/breast_cancer_2011_systematic_review_ENG.pdf) [acceso 22-6-2012].
- Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet*. 2000;355(9198):129-34.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD001877.
- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380:1778-86.
- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 2009;339:b2587.
- Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health*. 2009;9:36.
- Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*. 2010;363:1203-1210
- Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res*. 2005;7(5):230-4.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P, Humphrey L. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Review Update No. 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009.

- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:727-37.
- Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer.* 1987;56(6):814-9.
- Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, Andersson I, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet.* 1993;341(8851):973-8. Erratum in: *Lancet* 1993;342(8883):1372.
- Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A, for the Breast Cancer Working Group. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 3):iii97-iii102.
- Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1584-91.
- Sala M, Salas D, Zubizarreta R, Ascunce N, Rué M, Castells X, et al. Situación de La investigación en el cribado de cáncer de mama en España: implicaciones para la prevención. *Gac Sanit.* 2012;26(6):574-81.
- Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes. *Psychooncology.* 2010;19(10):1026-34.
- Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 3):iii30-6.
- Sjönell G, Ståhle L. [Mammographic screening does not reduce breast cancer mortality]. *Lakartidningen.* 1999;96(8):904-5, 908-13. (Publicación en sueco; no disponible en inglés).
- Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology.* 2011;260(3):658-63.
- The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ.* 2011;183(17):1991-2001.
- The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. England: Cancer Research UK and the Department of Health, 2012. Disponible en: [www.cruk.org.uk/breastscreeningreview](http://www.cruk.org.uk/breastscreeningreview) (acceso: 26 de noviembre de 2012).
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;151:716-726.

- Welch HG. Informed choice in cancer screening. JAMA. 2001;285:2776-8.
- Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweeden during introduction of nationwide screening: Prospective cohort study. BMJ. 2004;328(7445):921-4.

