

# Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía en diferentes grupos de edad (40-49, 50-69 y 70-75)

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
SESCS Núm. 2006/09

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**  
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



López Bastida, J.

Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía en diferentes grupos de edad (40 a 49, 50 a 69 y 70 a 75) / autores, J. López Bastida ... [et al.]. – Santa Cruz de Tenerife : Servicio Canario de Salud, D.L. 2009. – 148 p. ; il. (gráf., dib.) ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Consumo. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. SESCO ; 2006/09)  
Bibliografía

D.L.: TF 174/09

ISBN:

NIPO: 477-08-009-2

1. Cribado cáncer de mama 2. Coste-efectividad 3. Revisión sistemática  
I. Canarias. Servicio Canario de Salud II. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Edita: Servicio Canario de la Salud, Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias.

Imprime: Litografía Gráficas Sabater

Internet: <http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/sescs/>  
<http://aunets.isciii.es/>

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación Canaria de Investigación y Salud "FUNCIS"

Para citar este informe:

López Bastida J, Bellas Beceiro B, García Pérez L.

Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía en diferentes grupos de edad (40 a 49, 50 a 69 y 70 a 75).

Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2006/09





# Agradecimientos

Raquel Martín Olivera  
Médico Forense adscrito al Instituto de Medicina Legal de Santa Cruz de Tenerife. Campus de Ciencias de la Salud, s/n. La Laguna.

Santiago Gutiérrez Moreno  
Researcher. Universidad de Leicester. Reino Unido.

Pedro G Serrano Aguilar  
Jefe del Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud.

Dolores Rojas Martín  
Registro Poblacional de Cáncer. Dirección General de Salud Pública. Servicio Canario de la Salud.

Mariola de la Vega Prieto  
Isabel Diez de La Lastra Bosch  
Juana María Reyes Melián  
Programa de Diagnóstico Precoz del Cáncer de Mama. Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

Renata Linertová  
Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS)  
Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud

Melany Worbes Cerezo  
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)  
Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud



# Índice

<b>Resumen Ejecutivo</b>	9
<b>Executive Summary</b>	11
<b>I. Introducción</b>	13
<b>II. Antecedentes</b>	15
II.1. Incidencia, prevalencia y mortalidad	15
II.2. Etiología y factores de riesgo	18
II.3. Supervivencia	19
II.4. Técnicas de cribado de cáncer de mama	21
II.5. Eficacia del cribado de cáncer de mama mediante mamografía	30
II.6. Participación en el cribado	54
II.7. Efectos adversos del cribado mediante mamografía	59
II.8. Análisis Económico	64
<b>III. Objetivos</b>	65
<b>IV. Metodología</b>	67
IV.1. Revisión sistemática	67
IV.2. Estructura del modelo	68
IV.3. Datos del Modelo	70
IV.4. Coste-efectividad incremental	77
IV.5. Análisis de sensibilidad	77
<b>V. Resultados</b>	79
V.1. Resultados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas	79
V.2. Resultados del análisis coste-efectividad	83
V.3. Análisis de sensibilidad	85

<b>VI. Discusión</b>	89
<b>VII. Conclusiones</b>	95
<b>Contribución de los autores y revisores externos</b>	97
<b>VIII. Bibliografía</b>	99
<b>Anexos</b>	121
Anexo 1. Estudios primarios de la eficacia del cribado	121
Anexo 2. Evaluaciones económicas	141



# Resumen Ejecutivo

## Objetivo:

Determinar la ratio coste-efectividad incremental del cribado del cáncer de mama mediante mamografía anual o bienal comparado con no realizar el cribado, en población general asintomática y entre diferentes grupos de edad (40-49, 50-69 y 70-75).

## Métodos:

Desarrollamos un modelo de Markov coste-utilidad que considera cuatro estados de salud diferentes: sanas, desarrollan cáncer de mama pero sobreviven, mueren de cáncer de mama o mueren por otra causa, basados en la progresión clínica habitual del cáncer de mama. Para el modelo utilizamos parámetros con datos obtenidos de la revisión sistemática de la literatura científica: sensibilidad, especificidad, incidencia, prevalencia, reducción de la mortalidad, tasas de mortalidad y probabilidades de transición en los estados de salud, y del trabajo de campo en una muestra de pacientes –utilidades asociadas a los diferentes estados de severidad del cáncer de mama a través del cuestionario genérico EQ-5D y los costes del cribado, diagnóstico y tratamiento-. La efectividad se mide en términos de coste por AVAC y AVG.

## Resultados:

La ratio coste-efectividad incremental para el cribado del cáncer de mama bienal para el grupo de edad 40-49 fue de 174.575 euros por AVAC ganado y 176.076 euros por AVG, para el grupo de edad 50-69 fue de 21.585 euros por AVAC ganado y 19.585 euros por AVG y para el grupo de edad 70-75 fue de 174.193 euros por AVAC ganado y 190.180 euros por AVG, considerando una tasa anual de descuento del 3% para los costes y las utilidades, así como una reducción de la mortalidad del 15, 22 y 21% para los tres grupos de edad respectivamente. Para el cribado anual del cáncer de mama, la ratio coste-efectividad incremental

para el grupo de edad 40-49 fue de 343.855 euros por AVAC ganado y 418.252 euros por AVG, para el grupo de edad 50-69 fue de 53.984 euros por AVAC ganado y 53.623 euros por AVG y para el grupo de edad 70-75 fue de 309.222 euros por AVAC ganado y 456.389 euros por AVG, considerando la misma tasa de descuento y la misma reducción de la mortalidad que para el cribado bienal.

## Conclusiones:

El análisis coste-efectividad ratifica los resultados de otros estudios realizados anteriormente que caracterizan el cribado bienal para el grupo de edad 50-69 años como una intervención eficiente. Para el grupo de edad 40-49 y 70-75 el cribado del cáncer de mama no es coste-efectivo. Además el intervalo de cribado del cáncer de mama bienal es más coste-efectivo que anual. La ratio coste-efectividad estimada en este análisis para el grupo de 50-69 años está por debajo del valor umbral medio indicado en diferentes estudios estadísticos recientes de economía de la salud. El cribado bienal del cáncer de mama para el grupo de edad 50-69 es más coste-efectivo que muchas otras intervenciones sanitarias realizadas de forma rutinaria. Si la enfermedad se detecta en una etapa temprana puede proporcionarse un tratamiento efectivo lo cual demanda un programa de cribado poblacional nacional. Puesto que el cáncer de mama es una de las causas principales de mortalidad en España, estos resultados apoyan la generalización del cribado poblacional del cáncer de mama, con una periodicidad bienal, en el grupo de edad de 50 a 69 años.

# Executive Summary

## Objectives:

To determine the incremental cost-effectiveness ratio of screening mammography for breast cancer annual or biennial compared with no screening, in general asymptomatic population and between different groups of age (40-49, 50-69 and 70-75).

## Methods:

We develop a Markov model cost-utility that considers four different health states: healthy, development of breast cancer while remaining alive, death due to breast cancer, and death from another cause, based on the clinical habitual progression of the breast cancer. For the model we use parameters with information obtained of the systematic review of the scientific literature: sensibility, specificity, incident, prevalence, reduction of the mortality, rates of mortality and transition probabilities in the health states, and of the fieldwork in a patients' sample utilities associated with the different health states of severity of the breast cancer across the generic questionnaire EQ-5D and the costs of the screening, diagnosis and treatment. The efficiency was measured in terms of cost per QALY gained and LYG.

## Results:

The incremental cost-effectiveness ratio for biennial screening for breast cancer for the group of age 40-49 was €174.575 per QALY gained and €176.076 per LYG, for the group of age 50-69 was €21.585 per QALY gained and €19.585 per LYG and for the group of age 70-75 was €174.193 per QALY gained and €190.180 per LYG, considering an annual rate of discount of 3 % for the costs and the utilities, as well as a reduction of the mortality of 15, 22 and 21% for the three groups of age respectively. For the annual screening for breast cancer, the incremental cost-effectiveness ratio for the group of age 40-49 was €343.855 per QALY gained and €418.252 per LYG, for the group of age 50-69 was €53.984 per QALY gained and €53.623 per LYG and for the group of age 70-75 was €309.222 per QALY gained and €456.389 per LYG,

considering the same rate of discount and the same reduction of the mortality that for biennial screening.

## Conclusions:

The cost-effectiveness analysis ratifies the results of other studies carried out previously that characterize the biennial screening for the group of age 50-69 years as an efficient intervention. For the group of age 40-49 and 70-75 the breast cancer screening is not cost-effective. In addition the interval of screening of the breast cancer is more cost-effective biennial that annual. The cost-effectiveness ratio estimated in this analysis for the group of 50-69 years is below the value average threshold indicated in different statistical recent studies of health economics. The screening for breast cancer biennial for the group of age 50-69 is more cost-effectiveness that many other health interventions realized of routine form. If the disease is detected in an early stage, there can provide an effective treatment which demands a national program of screening. Since the breast cancer is one of the mainsprings of mortality in Spain, these results support the widespread generalisation of the screening for breast cancer with a biennial periodicity, in the group of age of 50-69 years.

# I. Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la población femenina y representa la primera causa de muerte por neoplasias malignas en mujeres. Su incidencia muestra una tendencia ascendente en España en las últimas décadas. El cáncer de mama constituye, por tanto, un importante problema de salud y es percibido con gran preocupación por la población femenina, cada vez más sensibilizada por esta enfermedad.

La detección del cáncer de mama en estadios localizados y su tratamiento temprano permite mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Con este fin se han introducido los programas de cribado poblacional en numerosos países. La mamografía es la prueba de mayor validez en la detección precoz del cáncer de mama. Su aceptabilidad, escasos efectos adversos y bajo coste de aplicación, han facilitado la extensión de su utilización en los cribados poblacionales. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) le atribuyen una reducción de la mortalidad específica de esta enfermedad próxima al 30%, alcanzándose el efecto beneficioso entre los 7 y 10 años de iniciado el cribado. Sin embargo, la controversia sobre la eficacia del cribado del cáncer de mama ha sido importante en los últimos años, así como sobre sus posibles efectos adversos relacionados con la sobredetección de carcinomas in situ y sus consecuencias en el incremento de tratamientos agresivos. Si además nos centramos en el cribado de determinados grupos de edad, como las mujeres de edad inferior a 50 años o mayores de 69, y el intervalo más adecuado entre pruebas, entonces las evidencias científicas se tornan más inconsistentes y se intensifica el debate.

La adopción de nuevas tecnologías y su financiación pública por parte de los sistemas sanitarios ha generado la necesidad de contar con herramientas y organismos que sean capaces de manejar la información necesaria para guiar una asignación de recursos más racional, donde se contemple por una parte el coste -no sólo el gasto- que genera para el sistema la adopción o no de una tecnología innovadora, pero también el valor o efecto sobre la salud de individuos y poblaciones de dichas innovaciones. La evaluación económica proporciona algunas de las herramientas que nos permiten examinar estas consecuencias.

El papel de la evaluación económica de tecnologías sanitarias consiste, de manera muy sintética, en intentar recorrer el camino que lleva de la efectividad a la eficiencia. Para realizar este tránsito

necesitamos conocer qué cantidad de recursos es necesario invertir para que una tecnología determinada esté al alcance de la población que la necesita -el coste-, pero también qué resultados en términos de mejora de salud va a proporcionar a la población referida, es decir, cuál es el valor de dicha tecnología.

Los estudios coste-efectividad son la herramienta básica para el análisis de la eficiencia de las intervenciones sanitarias. Su uso se ha visto frenado por la limitada comparabilidad y transparencia de los estudios y por la utilización, en ocasiones, de asunciones arbitrarias.<sup>(1)</sup> La respuesta de los investigadores a estas críticas se ha centrado en la elaboración de recomendaciones que ayuden a homogeneizar los métodos y en el desarrollo de herramientas de análisis más válidas. El informe del panel de expertos americanos centrado en la definición del caso de referencia es un ejemplo de la primera línea de respuesta.<sup>(2)</sup>

La realización de un análisis de Markov nos suministra información flexible y conveniente para modelar escenarios a largo plazo.

## II. Antecedentes

### II.1. Incidencia, prevalencia y mortalidad

La incidencia del cáncer de mama ha ido en aumento progresivo desde 1940. Por otro lado, la mortalidad ha sufrido un descenso significativo,<sup>(3,4)</sup> lo cual se atribuye a la detección precoz, a la implantación de los programas de cribado poblacional y a las mejoras en el tratamiento de la enfermedad. La consecuencia es un aumento de la prevalencia de la enfermedad, de manera que en el año 2002 el número de casos prevalentes en España al año del diagnóstico fueron 15.753 y a los 5 años, 69.993.<sup>(4)</sup>

En España, las tasas de incidencia ajustadas por la población mundial varían entre los 47 y 66 casos por 100.000 mujeres, según los datos obtenidos por los registros españoles de cáncer de base poblacional<sup>(5)</sup> (tabla 1).

<b>Tabla 1. Tasas de incidencia de cáncer de mama en los registros de cáncer de España</b>			
<b>Registro (periodo)</b>	<b>Casos</b>	<b>Tasa Bruta × 10<sup>5</sup></b>	<b>Tasa ajustada* × 10<sup>5</sup></b>
Murcia (1997-2001)	2282	78,9	57,3
Cuenca (1998-2002)	389	77,2	45,2
Navarra (1998-2002)	1447	103,8	66,2
Tarragona (1998-2001)	1232	103,3	64,1
Zaragoza (1996-2000)	1998	92,4	54,6
Gerona (1998-2002)	1460	105,9	66,5
Canarias (1997-2001)	2998	82,1	60,2
Albacete (1998-2001)	517	70,8	47,7
Asturias (1996-2000)	2675	95,1	54,1
Granada (1998-2002)	1651	79,8	55,9
País Vasco (1998-2001)	4454	104,4	64,3

\*Tasa ajustada con la población estándar mundial  
Fuente: IARC, CIFIC, Vol. IX, 2007<sup>(5)</sup>. Disponible en: [www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr)

En el año 2002, la tasa bruta de mortalidad por cáncer de mama en España fue de 29 defunciones por 100.000 habitantes.<sup>(4)</sup> Entre los países de la Unión Europea, España ocupaba en 2006 el antepenúltimo lugar en incidencia, solo mejorada por Grecia y Austria y el último lugar en mortalidad por cáncer de mama<sup>(6)</sup> (tabla 2).

**Tabla 2. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer de mama en países europeos en el año 2006.**

	Incidencia estimada	Mortalidad estimada
	Tasa ajustada* x 10 <sup>5</sup>	Tasa ajustada* x 10 <sup>5</sup>
Alemania	121,,2	26,5
Austria	91,5	24,6
Bélgica	137,8	33,5
Dinamarca	122,6	34,5
España	93,6	19,2
Finlandia	119,8	20,5
Francia	127,4	25,9
Grecia	81,8	21,7
Holanda	128,0	29,8
Irlanda	131,4	29,3
Italia	105,3	24,0
Luxemburgo	116,9	23,4
Portugal	103,5	21,0
Reino Unido	122,2	27,3
Suecia	125,8	21,1
Unión Europea	110,3	25,0

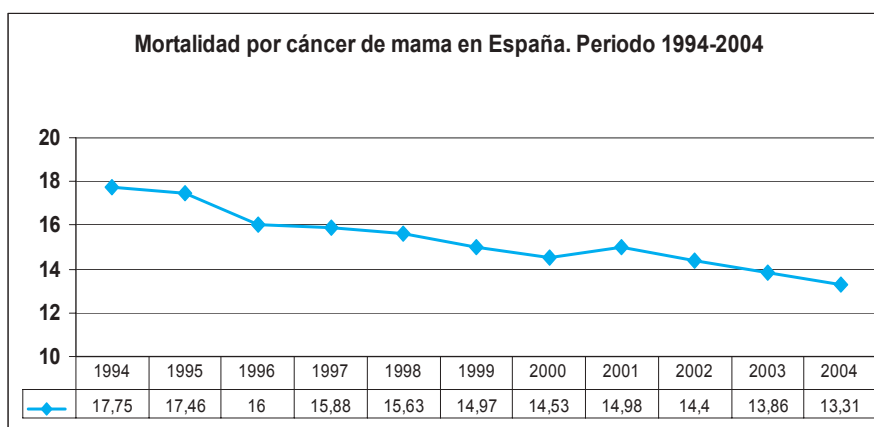
\*Tasa ajustada con la población estándar europea.

Fuente: Ferlay J et al<sup>(6)</sup>



La evolución de la mortalidad por cáncer de mama en España, durante el periodo 1994-2004, se muestra en la figura 1.<sup>(3)</sup>

**Figura 1. Mortalidad por cáncer de mama en España en el periodo 1994-2004**



Tasas ajustadas con la población estándar mundial

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, 2005.

Las tasas de incidencia del cáncer de mama específicas por edad, correspondientes al período 1998-2002 en España, se muestran en la tabla 3.<sup>(5)</sup>

**Tabla 3. Tasas de incidencia específicas por edad en España, 1998-2002**

GRUPO DE EDAD	TASAS $\times 10^5$
40-44	103,9
45-49	151,7
50-54	179,4
55-59	192,4
60-64	204,8
65-69	188,9
70-74	193,1
75-79	210,8
80-84	217,0
$\geq 85$	208,1

Fuente: IARC, CIFIC, Vol. IX, 2007<sup>(6)</sup>. Disponible en: [www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr)

## II.2. Etiología y factores de riesgo

Aunque no se conoce la etiología del cáncer de mama, existen varios factores de riesgo que se asocian a su aparición.<sup>(7)</sup> Sin embargo los más importantes, el sexo femenino y la edad, superior a 50 años, no son modificables. Además la mayoría de mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables.<sup>(8)</sup>

El estudio de estos factores es fundamental para entender las variaciones en la incidencia entre países y para identificar a aquellas mujeres que más podrían beneficiarse del cribado.

Además de los nombrados anteriormente, el factor de riesgo más importante es la historia familiar de cáncer de mama,<sup>(9)</sup> sobre todo si es de aparición precoz, (antes de los 50 años), es bilateral o aparece en un familiar de primer grado (madres, hijas o hermanas). El riesgo se incrementa a medida que aumenta el número de familiares de primer grado afectadas. No obstante, solo el 15-20% de las mujeres con cáncer de mama refieren antecedentes familiares.

El factor hereditario tiene que ver con algo menos del 10% de los cánceres de mama diagnosticados (5-8%).<sup>(9,10,11)</sup> De estos, la mitad están causados por mutaciones en los genes BCRA1, BCRA2, p 53, ATM, PTEN que determinan un riesgo de padecer cáncer de mama del 50-85% y de ovario del 15-40%, según la penetrancia del gen.

Se consideran criterios de alto riesgo, las familias con tres o más miembros afectados (dos de ellos con relación de primer grado) o familias con dos miembros afectados de (relación de primer grado) y que uno de ellos cumpla alguno de los siguientes criterios:<sup>(8)</sup>

- Cáncer de mama bilateral
- Cáncer de mama a edad < 30 años
- Cáncer de mama en varón
- Ambos familiares < 50 años
- Dos o más casos de cáncer de ovario
- Un familiar con cáncer de mama más otro familiar con cáncer de ovario.

Los criterios de riesgo moderado son:

- Familias con tres miembros afectados de cáncer de mama (uno de ellos con relación de primer grado)

- Dos miembros de primer o segundo grado) con cáncer de mama a edades < 60 años o cáncer de ovario a cualquier edad.
- Un familiar de primer grado varón con cáncer de mama varón.
- Un familiar de primer grado con cáncer de mama a edad < 40 años.
- Un familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral a edad < 60 años.
- Un familiar de segundo grado en línea paterna con cáncer de mama a edad < 40 años.
- Un familiar de segundo grado diagnosticado de cáncer de mama y cáncer de ovario.

Otros factores que contribuyen a la aparición del cáncer de mama son la edad temprana de la menarquia, edad tardía de la menopausia, nuliparidad, edad tardía del primer parto,<sup>(9,12)</sup> ausencia de lactancia materna, histología de hiperplasia atípica y/o de carcinoma in situ en una biopsia de mama,<sup>(13,14)</sup> cáncer de mama contralateral, mamas de densidad radiológica elevada, exposición a radiaciones ionizantes y uso de terapia hormonal sustitutiva<sup>(17)</sup> (RR = 1,24; IC 95%: 1,01-1,54), sobre todo a partir de los 60 años, con terapia combinada estrógenos/progestágenos y mantenida largos periodos de tiempo, superior a 5 años. El riesgo atribuible a la terapia hormonal disminuye considerablemente al dejar el tratamiento.

Finalmente, existen otros factores de riesgo parcialmente modificables pero de menor magnitud, como son el consumo de alcohol, la obesidad en la postmenopausia, el sedentarismo, la altura de la mujer, dietas ricas en grasas, carnes rojas y pobres en productos lácteos, etc.<sup>(16)</sup>

Para estimar el riesgo de cáncer de mama se han desarrollado modelos predictores que incluyen estos factores de riesgo.<sup>(17,18,19)</sup> El más conocido es de Gail, pero no está validado para discriminar el riesgo de cáncer de mama a nivel individual.

## II.3. Supervivencia

La historia natural del cáncer de mama ha sido bien establecida. Desde la aparición de las lesiones precursoras, la hiperplasia ductal o lobulillar atípica, hasta la extensión de la enfermedad a otros órganos, transcurre un tiempo medio de 10-15 años, dependiendo del tipo histológico del

tumor y la edad de presentación. Sin tratamiento, la supervivencia a los 10 años es mínima.<sup>(20)</sup>

El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen de los siguientes factores:

- El estadio del cáncer en el momento del diagnóstico.
- El tipo histológico.
- La concentración de receptores de estrógenos y progesterona en el tejido tumoral.
- La edad de la mujer, la salud general y si está o no en la menopausia.

El cáncer de mama tiene un pronóstico y tratamiento distintos en función de la etapa de desarrollo en que se encuentre y de los factores de riesgo que tenga la mujer. Para clasificar el estadio de la enfermedad, el AJCC -The American Joint Committee on Cancer-, utiliza el sistema de clasificación TNM.

La letra T, seguida por un número que va del 1 al 4, indica el tamaño del tumor y la propagación a la piel o a la pared del tórax debajo de la mama. A un número más alto le corresponde un tumor más grande y/o una mayor propagación a los tejidos cercanos.

La letra N, seguida por un número que va del 0 al 3, indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos regionales y, si es así, el número de ganglios afectados y su grado de adherencia a otras estructuras.

La letra M, seguida por un 0 ó un 1, expresa si existen metástasis en órganos distantes o en ganglios linfáticos no próximos a la mama.

La clasificación de los estadios, se realiza con números romanos que van del 0 al IV, indicando el grado de progresión de la enfermedad.

La supervivencia a los 5 años ha aumentado alrededor de un 10% en la última década. En 1996 la supervivencia relativa a 5 años ajustada por edad en España era alrededor del 70%, aunque con importantes diferencias geográficas. Según el proyecto EUROCARE-4, publicado en 2007, la supervivencia a 5 años de las mujeres españolas diagnosticadas entre 2000 y 2002, es del 82,8% (IC 95%: 79,8-85,8), superior a la media de los países europeos (79%; IC 95%: 78,1-80,0).<sup>(21)</sup>

Los índices de supervivencia relativa a 5 años, según el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, son los que figuran en la tabla 4.<sup>(22)</sup>

**Tabla 4. Supervivencia a los 5 años del cáncer de mama según estadio**

Estadio	Supervivencia 5 años (%)
I	98
IIA	88
IIB	76
IIIA	56
IIIB	49
IV	16

Fuente: The American Joint Committee on Cancer

## II.4. Técnicas de cribado de cáncer de mama

Durante mucho tiempo, el diagnóstico del cáncer de mama se ha hecho a partir de la aparición de sus síntomas y/o signos, como pueden ser una masa palpable y/o dolor.

La introducción del cribado de cáncer de mama, ha permitido el diagnóstico de estos tumores cuando aún no son palpables.<sup>(23,24)</sup> Estas lesiones requieren un estudio minucioso mediante métodos de imagen y unas técnicas de biopsia mucho más precisas para establecer el diagnóstico de confirmación. En la actualidad asistimos a una gran proliferación de técnicas alternativas a la cirugía tradicional, tales como la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia con aguja gruesa (BAG), la biopsia asistida por vacío, etc.<sup>(25)</sup> La detección precoz derivada de estos programas de cribado, puede incrementar la tasa de diagnósticos en estadios localizados, con tumores de menos de 2 cm. de tamaño y sin afectación ganglionar. Hay suficiente evidencia de la mejora en la supervivencia de los casos de cáncer de mama cuando estos son diagnosticados en estadios tempranos.

A lo largo de los años, se han propuesto diferentes métodos de cribado del cáncer de mama, entre ellos, la exploración clínica de la mama y distintas técnicas de imagen como la mamografía, resonancia magnética nuclear (RMN), ecografía, etc.

## EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LAS MAMAS

La exploración clínica de la mama (ECM), incluyendo inspección y palpación, tiene una sensibilidad entre el 40% y el 83% según los estudios, y una especificidad entre el 84% y el 99%.<sup>(25,29)</sup>

Es útil con el complemento de la mamografía para aquellas lesiones sin calcificaciones, imperceptibles para el estudio radiológico o para detectar los tumores que aparecen en el intervalo entre mamografías, pero utilizada como único método de cribado podría dejar de detectar numerosos tumores.<sup>(29)</sup>

Su valor predictivo positivo oscila entre el 4 y el 50%. En esta línea algunos autores propugnan, en función de costes y de rendimiento de la prueba, replantearse la ECM como método efectivo en la reducción de la mortalidad. Bastantes sociedades científicas mantienen la recomendación de realizar exploración clínica periódica, asociada a la mamografía, al menos entre los 50 y los 69 años.

Sin embargo, las evidencias disponibles son indirectas, ya que no existen ECA diseñados específicamente para evaluar la eficacia de la ECM. Normalmente, este método va asociado a otra técnica de cribado como puede ser la mamografía.<sup>(30)</sup> Los ECA HIP de Nueva York y Edimburgo, emplean como método de cribado la combinación de la mamografía con la ECM frente al no cribado.<sup>(31,32)</sup> El estudio HIP obtiene una reducción significativa de mortalidad por cáncer de mama del 29%, pero no es posible aislar la contribución de la ECM.

Sólo el ensayo canadiense NBSS 2 (The Canadian National Breast Screening Study-2) compara la eficacia de la mamografía asociada a la ECM frente a la ECM como método de cribado aislado en mujeres de 50 a 59 años. No se observan diferencias significativas de la mortalidad entre ambos grupos.<sup>(33)</sup>

## AUTOEXPLORACIÓN MAMARIA

Se trata de un método sistemático de auto inspección y palpación de la mama y axila.

La autoexploración mamaria mensual, es frecuentemente recomendada, pero la evidencia sobre su efectividad es débil.<sup>(34,35)</sup> No se dispone de estudios que demuestren una reducción de la mortalidad por cáncer de mama asociada a la autoexploración. En el UK Trial of Early Detection of Breast Cancer, no se detectaron diferencias entre el grupo que recibió educación para la autoexploración mamaria frente a los centros que actuaban como grupo control.<sup>(30,36)</sup>

El único ensayo clínico a largo plazo que evalúa la autoexploración mamaria, no encontró diferencias en la mortalidad entre ambos grupos. Aunque el número de cánceres invasivos diagnosticados en ambos grupos fue similar, las mujeres que recibieron educación para la autoexploración sufrieron más biopsias y una mayor tasa de diagnóstico de lesiones benignas de la mama que el grupo control.<sup>(37)</sup> Las mismas conclusiones establecen las revisiones sistemáticas.<sup>(35,38,39)</sup>

En el estudio ruso de Semiglazoy et al. <sup>(40)</sup> tampoco se encontraron diferencias entre grupos en la mortalidad debida a cáncer de mama o en el estadio del tumor.

La sensibilidad se estima entre el 26-40%, asumiendo que todos los cánceres de intervalo son detectados por la autoexploración y una especificidad entre el 66%-81%.<sup>(41)</sup> Su baja sensibilidad la invalida como prueba de cribado. Sin embargo, algunos estudios consideran que puede tener utilidad para mantener una cultura de sensibilización y vigilancia frente al cáncer de mama. Por este motivo se podría mantener la recomendación de la autoexploración mamaria aunque para ello hace falta un determinado nivel de educación sanitaria.<sup>(8)</sup>

## **MAMOGRAFÍA**

Aunque la exploración del tejido mamario mediante rayos-X se realiza desde hace más de 70 años, la mamografía tal y como la conocemos actualmente, existe sólo desde el año 1969, cuando aparecieron los primeros dispositivos específicos para esta prueba.

La mamografía de cribado es una exploración radiológica que utiliza una dosis baja de radiación para detectar cánceres de mama en estadio temprano en mujeres asintomáticas. El resultado positivo en la mamografía de cribado requiere la realización de pruebas de confirmación diagnóstica, consistentes en nuevas pruebas de imagen y/o biopsia mamaria. El método estándar para realizar las mamografías de cribado incluye dos proyecciones, cráneo-caudal (CC) y oblicua medio-lateral (OML). Ambas proyecciones deben incluir todo el tejido mamario desde el pezón hasta el músculo pectoral. Si se realiza el cribado con una sola proyección mamográfica, ésta debe ser la OML porque tiene una mayor probabilidad de incluir todo el tejido mamario en una sola imagen y abarca también el extremo axilar de la mama.

La mamografía de doble proyección mejora la sensibilidad y especificidad de la prueba, permitiendo detectar un mayor número de tumores en estadios precoces y reduce los resultados falsos positivos. Hay estudios que demuestran que la utilización de mamografías con dos proyecciones disminuye la tasa de recitaciones de mujeres por hallazgos

sospechosos, en comparación con las mamografías de proyección única<sup>(42)</sup> lo cual tiene importantes repercusiones sobre el coste del cribado y puede favorecer la adherencia de las mujeres al programa.

La mamografía de cribado de proyección única OML demostró su eficacia en el ensayo clínico aleatorizado Two-County de Suecia, con una baja tasa de repetición de mamografías (5%),<sup>(43)</sup> pero los resultados del ensayo multicéntrico de Reino Unido (UKCCCR), realizado en mujeres de 50 a 64 años, muestran que en la primera ronda del cribado la doble proyección incrementa la tasa de detección de cáncer de mama un 24% (IC 95%: 16-31%), que se eleva de 5,52 por 1.000 mujeres, en el grupo con una sola proyección, a 6,84 por 1.000 en el grupo con proyección doble.<sup>(44)</sup> Aunque la doble proyección incrementa el coste del cribado, al disminuir un 15% (IC 95%: 6-23%) las recitaciones de mujeres para exploraciones adicionales, la relación coste-efectividad resulta similar en ambas estrategias.

El efecto de la proyección mamográfica sobre la reducción de mortalidad por cáncer de mama, varía según grupos de edad. Siguiendo el meta-análisis de Kerlikowske,<sup>(45)</sup> en las mujeres de 50 a 74 años, la proyección única (RR = 0,70; IC 95%: 0,58-0,84) y la proyección doble (RR = 0,83; IC 95%: 0,71-0,97) reducen significativamente el riesgo de muerte por cáncer de mama. En las mujeres de 40 a 49 años, ni la proyección única (RR = 1,02; IC 95%: 0,73-1,44) ni la doble (RR = 0,87; IC 95%: 0,68-1,12) obtienen reducciones significativas de la mortalidad de esta enfermedad.

Dado que en las mujeres jóvenes la sensibilidad de la mamografía es menor por la mayor densidad radiológica de las mamas, la utilización de la doble proyección mejoraría la sensibilidad de la prueba y la probabilidad de detectar tumores más pequeños. En el ensayo canadiense NBSS 1,<sup>(46)</sup> se logró alcanzar una sensibilidad del 80% con doble proyección, mayor que la obtenida por los ensayos (Two County, Edimburgo) que utilizan una sola proyección en este grupo etáreo (60-70%).<sup>(32,43,47,48)</sup>

La mamografía puede ser realizada por técnicos o por otros profesionales sanitarios entrenados para este fin. La lectura e interpretación de las pruebas se lleva a cabo por radiólogos.

La mamografía puede identificar cánceres de tamaño muy pequeño, todavía no palpables en la exploración de la mama, y puede detectar carcinomas ductales in situ (CDIS). Estas características la convierten en una prueba idónea para programas de cribado de cáncer de mama. Además, los patrones de imagen obtenidos mediante



mamografía podrían ayudar a definir mejor el riesgo basal de cáncer de mama en las mujeres.<sup>(49)</sup>

La sensibilidad de la mamografía depende de varios factores: la densidad del tejido mamario, el uso de terapia hormonal sustitutiva, el tamaño del tumor, la edad de la paciente, la calidad de la imagen y la experiencia de los radiólogos en su interpretación. También es necesario considerar el intervalo de tiempo entre mamografías y el número y tipo de proyecciones mamográficas empleadas.

La mayor densidad mamaria incrementa el riesgo de resultados falsos negativos en la mamografía y, en consecuencia, también aumenta el riesgo de carcinomas de intervalo (OR = 6,14; IC 95%: 1,95-19,4). En mamas muy densas, la sensibilidad puede ser muy baja, del 30%.<sup>(50)</sup>

En el estudio de Buist et al.<sup>(51)</sup> los factores que contribuyen a disminuir la sensibilidad de la mamografía en mujeres de 40 a 49 años son la mayor densidad mamaria, la cual incrementa el riesgo de carcinoma de intervalo antes de los 12 meses del cribado inicial, y el rápido crecimiento del tumor asociado a la densidad de la mama, que aumenta la tasa de carcinomas de intervalo en los 24 meses posteriores al cribado. La terapia hormonal sustitutiva parece inhibir la normal involución del tejido mamario, lo cual incrementa la densidad mamaria y puede disminuir la sensibilidad de la mamografía. Estos efectos han sido comprobados a partir de datos del ECA Women's Health Initiative. El incremento de la densidad en la mamografía fue del 6% anual, además de multiplicarse por cuatro el riesgo de tener un resultado positivo en la mamografía.<sup>(52)</sup>

La sensibilidad de la mamografía en la primera ronda del cribado se incrementa con la edad, 77,3% para mujeres por debajo de los 40 años, 86,7% por debajo de los 50 años, entre un 93,6% y un 94,1% para mujeres entre los 50 y 69 años y 91,2% para mujeres mayores de 70 años.<sup>(53,54,55)</sup> Al comparar el primer cribado con los subsiguientes, no hay diferencias significativas entre grupos etarios.<sup>(56)</sup> Un estudio prospectivo de más de 300.000 mujeres confirma que, cuando se ajusta por densidad mamaria y uso de terapia hormonal sustitutiva, la sensibilidad de la mamografía es mucho mayor en mujeres de 80 a 89 años (83,3%) frente a las mujeres de 40 a 44 años (68,6%).<sup>(57)</sup>

Existe una gran variedad de métodos para calcular la sensibilidad en la literatura. Independientemente del método empleado, la sensibilidad del cribado con mamografía es consistentemente menor entre los 40-49 años comparada con las mujeres mayores de 50 años.<sup>(58)</sup> En mujeres menores de 50 años, la sensibilidad obtenida por los diferentes ECA y estudios observacionales de programas de cribado, se

muestra en la tabla 5. La medida conjunta de la sensibilidad de la mamografía alcanzada en los ensayos clínicos es del 83% (IC 95%: 78,4-87,5%), si consideramos los cánceres detectados en los primeros 12 meses tras el cribado, y del 71% (IC 95%: 61,7-80,4%) para los cánceres identificados en los primeros 24 meses.<sup>(59)</sup>

**Tabla 5. Sensibilidad de la mamografía en el cribado de cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años**

Estudio	Tipo de estudio	Sensibilidad % (IC 95%)	
		Año 1	Año 1 y 2
HIP, Nueva York	ECA	–	39 ( - )
Estocolmo	ECA	–	50 (34,2-65,8)
Malmö	ECA	–	72,7 (49,8-89,3)
NBSS 1, Canadá	ECA	83,9 (76,0-90,0)	79,9 (73,2-85,6)
Two-County, Suecia	ECA	82,1 (74,8-88,1)	79,9 (74,8-84,3)
Gothemburg, Suecia	ECA	–	66,7 (56,5-75,8)
UKTEDBC	Cuasiexperimental	70 ( - )	–
UK Age Trial, Reino Unido	ECA	73,6 ( - )*	–
Floencia, Italia	Programa cribado	–	42,4 (31,7-53,6)
Utrecht, Holanda	Programa cribado	76,5 (58,8-89,3)	60,2 (48,9-70,8)
California, USA	Programa cribado	86,7 (73,2-95,0)	86,7 (73,2-95)
Sidney, Australia	Programa cribado	87,8 (73,8-95,9)	87,8 (73,8-95,9)
Victoria, Australia	Programa cribado	71,7 (61,8-80,3)	50 (38,6-61,4)
Nueva Gales del Sur, Australia	Programa cribado	68,7 (64,7-72,6)	73,4 (68,5-77,8)

Fuente: Modificada de Taylor R et al. J Med Screen 2004;11:199-206.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

Año 1: Carcinomas detectados por el cribado en el periodo de 0 a 12 meses.

Año 1 y 2: Carcinomas detectados por el cribado en el periodo de 0 a 24 meses.

\*Dato de la primera ronda del cribado.

La sensibilidad de la mamografía va aumentando a medida que progresan las rondas del programa de cribado, aumentando la protección de la mujer a medida que se van acumulando mamografías negativas.

Otros factores que pueden determinar una disminución de la sensibilidad de la mamografía son los implantes mamarios, la cirugía previa de la mama por lesiones benignas y la delgadez de la mujer (IMC <25).<sup>(60,61)</sup>

La especificidad de la mamografía se encuentra entre el 94,2% y el 98,3% en la primera ronda del cribado, sin que existan diferencias significativas entre grupos de edad.<sup>(55,56,62)</sup> La especificidad va disminuyendo en las sucesivas rondas del cribado, incrementando el riesgo de resultados falsos positivos. La comparación con mamografías previas, fundamentalmente cuando el intervalo de cribado no supera un año, mejora la especificidad en la interpretación de la prueba.<sup>(63)</sup>

El valor predictivo de un resultado positivo (VPP) en la mamografía es mayor a medida que aumenta la prevalencia o riesgo basal de cáncer de mama. Por este motivo, se obtiene un mayor rendimiento en la primera ronda del cribado del cáncer de mama, cuando la mamografía se aplica en mujeres de mayor edad y en mujeres con otros factores de riesgo, como la historia personal o familiar de cáncer de mama. En la serie de Kerlikowske et al.<sup>(53)</sup> sobre 31.814 mujeres estadounidenses, el VPP subió desde un 4% en las mujeres de 40 a 49 años hasta un 19% en las de más de 70 años. En las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, el VPP fue del 13%, en el grupo etéreo de 40 a 49 años, y del 22%, en el grupo de 50 a 59 años.

Un factor determinante de la sensibilidad, y también de la especificidad de la mamografía es la habilidad y precisión en la interpretación de la imagen por el radiólogo,<sup>(64,65,66)</sup> lo cual, a su vez, puede depender de la experiencia o el volumen de mamografías leídas.<sup>(67,68)</sup> La influencia de estos factores en la precisión del cribado no tiene evidencias consistentes. Existen estudios que encuentran esta asociación<sup>(67,69)</sup> y otros no<sup>(70,71,72)</sup> También se ha comunicado que los radiólogos con menor experiencia muestran mayor sensibilidad para detectar cáncer de mama pero también menor especificidad, lo cual conduce al incremento de las recitaciones para procedimientos diagnósticos adicionales, aumentando los costes y efectos adversos del programa.<sup>(71)</sup>

Una manera de estandarizar la interpretación de las mamografías por los radiólogos ha sido la adopción de la clasificación de la American College of Radiology (ACR) BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), que se muestra en la tabla 6. Cada una de las categorías de esta clasificación tiene asociado un plan de manejo o seguimiento determinado.<sup>(73)</sup>

**Tabla 6. Clasificación de la American College of Radiology “Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)”**

Categoría BI-RADS	Recomendación
1 - Negativa (ningún hallazgo)	Revisión Rutinaria
2 - Apariencia Benigna	Revisión Rutinaria
3 - Apariencia probablemente benigna	Seguimiento a los 6 meses y durante 2 años *
4 - Hallazgos sospechosos de cáncer de mama	Considerar Biopsia **
5 - Hallazgos altamente sospechosos de Cáncer	Misma pauta que en grupo 4
0 - Estudio incompleto	Pruebas adicionales, comparar previas

\*Puede realizarse biopsia si la paciente lo desea, está preocupada o si la lesión durante el control no permanece estable.  
\*\*Según las características de la lesión se realizará: BAG-PAAF- Radioquirúrgica

## OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

### Ultrasonografía

El papel principal de la ecografía en el cáncer de mama es identificar masas palpables o diferenciar tumores sólidos de quistes. Su sensibilidad y especificidad son muy bajas, por lo que no resulta un método útil de cribado.<sup>(74)</sup> Se utiliza como guía para la realización de biopsia por PAAF.<sup>(75)</sup>

Una nueva técnica ultrasonográfica, la elastografía, podría diferenciar las lesiones benignas de la mama de las malignas. Un estudio reciente atribuye a la elastografía alta especificidad (87%) pero baja sensibilidad (82%) comparada con la ecografía convencional y la mamografía. Su mayor capacidad de discriminación es para el diagnóstico de las lesiones BI-RADS 3 y la involución grasa de la mama.<sup>(76)</sup>

### Resonancia Magnética (RM)

Esta prueba se utiliza principalmente para evaluar masas palpables y discriminar entre cáncer y cicatrices. Usando datos de amplios análisis, se ha establecido que el VPP para el descubrimiento accidental de una lesión solitaria en una mujer sin historia de cáncer de mama es inferior al 2%.<sup>(77)</sup>

Los falsos positivos son comunes<sup>(78)</sup> con una especificidad que varía entre un 37% y un 97%,<sup>(79)</sup> por lo que se utiliza como prueba diagnóstica o de seguimiento, pero no de cribado en población general.

Estudios de cribado de cáncer de mama en mujeres con predisposición genética, portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2, han mostrado que la RM es más sensible que la mamografía, pero se desconoce su impacto sobre la mortalidad.<sup>(80,81)</sup> Recientemente la RM se ha mostrado superior a la mamografía en la detección de carcinomas ductales in situ (sensibilidad del 92% vs. 56%), siendo particularmente efectiva en la detección de lesiones de alto grado<sup>(82)</sup> y en la detección de cáncer en la mama contra-lateral en mujeres con exploración y mamografía negativas (sensibilidad 91% y especificidad 88%).<sup>(83)</sup>

La American Cancer Society recomienda el cribado anual con RM en las mujeres con mutaciones del gen BRCA y en aquellas cuyo riesgo de cáncer de mama es  $\geq 20\%$ , pero basada en evidencias procedentes de estudios no experimentales.<sup>(84)</sup>

### **Mamografía Digital**

Uno de los avances más recientes en la mamografía ha sido la mamografía digital. La mamografía digital o computerizada, es similar a una mamografía estándar, pero añadiendo un receptor digital que permite convertir la imagen capturada por los rayos X en una imagen digital que se recoge en un monitor. Esto permite introducir mejoras como la magnificación, orientación, brillo y contraste de la imagen, para que el radiólogo pueda ver ciertas áreas con mayor claridad.

Hasta la fecha, los estudios realizados para comparar la mamografía estándar con la digital, han mostrado que su validez es similar en términos de detección de cáncer de mama. Además, pequeños estudios sugieren que la mamografía digital puede proporcionar beneficios adicionales tales como la disminución de la dosis de radiación y una mayor sensibilidad para los hallazgos anormales. Los resultados del Digital Mammography Imaging Screening Trial (DMIST) indican que la mamografía convencional y la digital pueden ser complementarias, ya que cada técnica detecta lesiones malignas no visualizadas por la otra.<sup>(85)</sup> Por otra parte, la mamografía digital puede tener mayor utilidad en mamas densas, por las posibilidades de ajuste de la intensidad de la imagen, mejorando la sensibilidad de la prueba.

Otro beneficio adicional es el almacenamiento y recuperación de las imágenes, que permite comparaciones temporales de las mamografías de una misma mujer para monitorizar cambios en hallazgos previos y para determinar si un resultado podría ser un falso positivo.

Otras técnicas de diagnóstico como la transiluminación, termografía, xeromamografía o escintimamografía con Tc 99 no han demostrado su utilidad como métodos de cribado en el cáncer de mama por valores de sensibilidad y especificidad muy bajos o porque precisan mayores dosis de radiación que la mamografía.

## II.5. Eficacia del cribado de cáncer de mama mediante mamografía

### II.5.1. Eficacia en la detección de cáncer de mama

Los indicadores intermedios de la eficacia del cribado del cáncer de mama para obtener reducciones significativas de la mortalidad por esta enfermedad, se relacionan con la tasa de detección conseguida y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, fundamentalmente la proporción de tumores de tamaño inferior a 1 cm. y de cánceres sin afectación ganglionar. Estos últimos se consideran factores pronósticos y predictores de la respuesta al tratamiento. Asimismo, se consideran también indicadores de obligada monitorización y evaluación para mantener la calidad de los programas de cribado poblacionales.<sup>(86)</sup>

La Guía Europea sobre el control de calidad de los programas de cribado mediante mamografía establece como estándares a alcanzar una tasa de detección de cáncer de mama en las exploraciones de iniciales del cribado 3 veces superior a la incidencia basal y 1,5 para las exploraciones sucesivas, además de un porcentaje de detección de tumores intraductales entre el 10 y 20%, un porcentaje de tumores invasivos iguales o menores de 1 cm., sobre el total de tumores invasivos, superior al 20% para exploraciones iniciales y superior al 25% para exploraciones sucesivas, y un porcentaje de cánceres sin afectación ganglionar superior al 70% para exploraciones iniciales y superior al 75% para exploraciones sucesivas.<sup>(87)</sup>

El UK Age Trial consiguió una tasa de detección de cáncer de mama in situ e invasivo de 1 por 1.000 mujeres de 40 a 49 años en la primera exploración de cribado y de 1 a 1,6 por 1.000 en las exploraciones sucesivas, probablemente relacionado con la mayor incidencia de este cáncer a medida que aumenta la edad.<sup>(88)</sup> La tasa de detección de carcinoma invasivo fue de 0,09%, similar en todas las

rondas del cribado, y de carcinoma in situ 0,02%, en la primera ronda, elevándose ligeramente en las rondas sucesivas.<sup>(113)</sup>

El ECA de Estocolmo<sup>(89)</sup> obtuvo una tasa de detección de cáncer de 4 por 1.000 mujeres cribadas en primera ronda y 3,1 en la segunda ronda.

En el ECA canadiense, las mujeres de 50 a 59 años alcanzaron una tasa de detección por 1.000 mujeres cribadas en la primera ronda de 3,30 (mamografía), 1,72 (exploración clínica de la mama) y 2,18 (ambos métodos de cribado). La tasa tiende a disminuir en las rondas sucesivas. El 47% de los tumores fueron detectados por mamografía, el 67% de los cuales no tenían afectación ganglionar. El 50% de los tumores detectados en la primera ronda de cribado eran de tamaño inferior a 2 cm., porcentaje que se elevó al 68% en las rondas segunda a quinta.<sup>(26,90)</sup> Las mujeres de 40 a 49 años tuvieron tasas de detección acumuladas a los 9 años de entrada en el estudio de 2,92 por 1.000 mujeres cribadas. El 33% de los tumores detectados por mamografía eran de tamaño inferior a 1 cm. y el 68% de tamaño inferior a 2 cm. El 75% de los tumores detectados mediante mamografía no tenían afectación ganglionar.<sup>(46)</sup>

En el ECA de Gothenburg<sup>(91)</sup>, la incidencia de tumores detectados en mujeres de 39 a 59 años con afectación ganglionar fue inferior en el grupo cribado frente al grupo control (RR = 0,80; IC 95%: 0,61-1,05).

El ECA de Edimburgo<sup>(92)</sup> también consigue reducir significativamente la proporción de tumores localmente avanzados y metastáticos detectados en el grupo cribado frente al grupo control, pero no los tumores con afectación ganglionar.

En el ECA de Malmö, el grupo de mujeres de 45 a 69 años cribadas mediante mamografía presentó una incidencia de carcinomas en estadio avanzado (II-IV) un 19% inferior al grupo control.<sup>(93)</sup>

En el programa de cribado poblacional de Copenhague<sup>(94)</sup>, que cubre a mujeres de 50 a 69 años, la tasa de detección de cáncer de mama in situ e invasivo alcanzada en la primera, segunda y tercera ronda, es de 11,9, 6,3 y 6,1 por cada 1.000 mujeres cribadas respectivamente, que son 4 a 7 veces superiores a las esperadas en la población sin programa de cribado. De todos los tumores detectados, el 84% son carcinomas invasivos, el 11% carcinomas in situ y el 5% recidivas de cáncer de mama.

El programa de cribado de la Universidad de California<sup>(95)</sup>, en el que participan mujeres de más de 30 años, tiene una tasa de detección, en la primera ronda del cribado, de 10 por cada 1.000 mujeres cribadas de 50 años o más, y de 2 por 1.000, en las menores de 50 años.

El programa de cribado de Navarra fue el primero implementado en España de base poblacional. Su cobertura alcanza a mujeres de 45 a 69 años, que se criban cada dos años mediante mamografía de doble proyección, en la exploración inicial, y proyección única OML en las exploraciones sucesivas. En el periodo 1990-2002, la tasa de detección de cáncer de mama es de 3,95 por cada 1.000 mujeres cribadas. La tasa es superior en las mujeres que se exploran por primera vez (5,3 por 1.000) que en las mujeres con exploraciones previas (3,49 por 1.000) y también es mayor en las mujeres mayores de 65 años (5,16 por 1.000) que en las de menos de 50 años (3,37 por 1.000). La tasa más elevada se observa en la primera ronda del cribado (5,88 por 1.000). La proporción de carcinomas intraductales detectados es del 19,17%, siendo inferiores en las mujeres que no participan en la primera invitación y en las que se exploran con carácter irregular. El porcentaje de tumores invasivos de tamaño igual o menor de 1 cm. es del 37,23%, más bajo en las exploraciones iniciales (31,3%) que en las sucesivas (41,21%) y más elevado en las mujeres que se criban regularmente (40,97%) frente a las que no se someten a la periodicidad fijada en el programa (22,58%). También es más elevado en las mujeres jóvenes (28,87%). En conjunto, el 49,21% de los tumores detectados por mamografía son intraductales o invasivos  $\leq 1$  cm., con menor frecuencia en las mujeres menores de 50 años (45,16%) con respecto a las más mayores (54,59%). El 74,89% de los tumores detectados (69,06% de los invasivos) no tienen afectación ganglionar en el momento del diagnóstico.<sup>(96)</sup>

Similares resultados se observan en el programa de cribado poblacional de la Comunidad Valenciana. En el acumulado de los años 1992 a 2001, la tasa de detección de cáncer de mama se sitúa en 4,8 por 1.000 mujeres en el cribado inicial y 3,3 por 1.000, en los cribados sucesivos. Los tumores detectados en el cribado inicial y sucesivo son de tamaño igual o inferior a 1 cm. en el 23% y 29%, respectivamente. Carecen de afectación ganglionar el 75% de los tumores detectados en el cribado inicial y el 70% de los detectados en los cribados sucesivos.<sup>(97)</sup> En el año 2003 continúa la consecución de los estándares de calidad europeos, de manera que la tasa de detección de cáncer de mama ha sido de 3,42 por 1.000 mujeres cribadas. El 11,76% de los tumores detectados son carcinomas in situ. De los carcinomas invasivos, el 30% son de tamaño igual o inferior a 1 cm. y el 76,88 % son menores de 2 cm. El 68% de los tumores invasivos no tienen afectación ganglionar en el momento del diagnóstico.<sup>(98)</sup> Las variaciones



de estos indicadores según grupos de edad se muestran en las tablas 7, 8, 9, 10 y 11.

**Tabla 7. Tasa de detección de cáncer de mama según edad. Programa poblacional de cribado de cáncer de mama de la Comunidad Valenciana. Año 2003**

	45-49 años	50-54 años	55-59 años	60-64 años	≥ 65 años
Ronda del cribado	Tasa detección x 1.000	Tasa detección x 1.000	Tasa detección x 1.000	Tasa detección x 1.000	Tasa detección x 1.000
Inicial 1ª invitación	3,65	3,19	5,33	6,11	5,23
Inicial ≥ 2ª invitación	1,62	3,79	5,07	4,64	7,60
Sucesivo regular	2,77	2,73	3,10	3,27	4,48
Sucesivo irregular	7,30	1,65	4,16	5,02	10,97

Fuente: Generalitat Valenciana. Programa de prevención del cáncer de mama. Informe Anual 2003. Valencia: Dirección General de Salud Pública;2005. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/sscc/>

**Tabla 8. Tasa de detección de cáncer de mama según tamaño, tipología y edad. Programa poblacional de cribado de cáncer de mama de la Comunidad Valenciana. Año 2003**

	45-49 años	50-54 años	55-59 años	60-64 años	≥ 65 años
Tamaño, tipología y porcentaje	Tasa detección x 1.000	Tasa detección x 1.000	Tasa detección x 1.000	Tasa detección x 1.000	Tasa detección x 1.000
Tis (12%)	0,27	0,35	0,33	0,39	0,27
T1a, T1b (27%)	0,53	0,4	0,75	0,78	0,8
T1c, T2, T3, T4 (61%)	1,24	1,28	5,42	1,31	2,13

Fuente: Generalitat Valenciana. Programa de prevención del cáncer de mama. Informe Anual 2003. Valencia: Dirección General de Salud Pública;2005. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/sscc/>

**Tabla 9. Porcentaje de cánceres de mama invasivos de tamaño < 1 cm. según edad. Programa poblacional de cribado de cáncer de mama de la Comunidad Valenciana. Año 2003**

45-49 años	50-54 años	55-59 años	60-64 años	≥ 65 años
30,14	23,61	32,97	37,14	27,27

Fuente: Generalitat Valenciana. Programa de prevención del cáncer de mama. Informe Anual 2003. Valencia: Dirección General de Salud Pública;2005. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/sscc/>

**Tabla 10. Porcentaje de cánceres de mama invasivos de tamaño < 2 cm según edad. Programa poblacional de cribado de cáncer de mama de la Comunidad Valenciana. Año 2003**

45-49 años	50-54 años	55-59 años	60-64 años	≥ 65 años
73,97	70,83	80,22	84,29	74,24

Fuente: Generalitat Valenciana. Programa de prevención del cáncer de mama. Informe Anual 2003. Valencia: Dirección General de Salud Pública;2005. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/sscc/>

**Tabla 11. Porcentaje de cánceres de mama con o sin afectación ganglionar, según tipología y grupo de edad. Programa poblacional de cribado de cáncer de mama de la Comunidad Valenciana. Año 2003**

Estado ganglionar	45-49 años	50-54 años	55-59 años	60-64 años	≥ 65 años
N0	61,19	61,67	74,71	69,84	70,49
N1, N2, N3	38,81	38,33	25,29	30,16	29,51

Fuente: Generalitat Valenciana. Programa de prevención del cáncer de mama. Informe Anual 2003. Valencia: Dirección General de Salud Pública;2005. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/sscc/>

## II.5.2. Eficacia sobre la mortalidad del cáncer de mama

El objetivo final del cribado del cáncer de mama es la disminución de la mortalidad por esta causa, a través de la identificación de tumores en estadios tempranos cuyo tratamiento consiga aumentar la supervivencia de las mujeres afectadas.

A través de la amplia literatura científica disponible, se conoce que el efecto del cribado con mamografía sobre las tasas de mortalidad del cáncer de mama depende fundamentalmente de la edad de las mujeres cribadas, el tipo de proyección mamográfica empleada, la validez de la prueba, los intervalos del cribado y la participación.

Para evaluar la eficacia del cribado del cáncer de mama se han desarrollado, en los últimos 40 años, 9 ECA que abarcan una población de casi medio millón de mujeres, además de estudios de intervención sin aleatorización, estudios de cohortes, estudios casos-controles y estudios de seguimiento de programas de cribado poblacional. Dado que algunos ECA iniciaron su intervención hace varias décadas, su evaluación resulta más compleja por persistir ciertas dudas sobre su diseño, aleatorización, criterios de seguimiento, contaminación del grupo control, técnica de la mamografía y fiabilidad de su interpretación.

Las características y los principales resultados de estos estudios se describen en el Anexo I. En la tabla 12 se muestran las reducciones de mortalidad específicas para el cáncer de mama, obtenidas en los principales estudios.

Los ECA publicados no son homogéneos, ya que difieren en la prueba de cribado empleada, el número y tipo de proyecciones mamográficas, el intervalo de aplicación de la prueba, la edad de inicio del cribado y la representatividad de la población diana.<sup>(26,31,32,43,46-48,88-93,99-113)</sup>

Los ensayos suecos (Two County, Malmö, Gothenburg y Estocolmo) tiene un diseño similar con un reclutamiento de las mujeres de base poblacional y cribado con mamografía de una proyección OML (Two County y Estocolmo)<sup>(43,48,89,100-102,110,111)</sup> o doble proyección, OML y CC (Malmö y Gothenburg)<sup>(91,93,112)</sup>. Difieren en el rango de edad de las mujeres de la población diana y en el intervalo entre pruebas. La edad de las mujeres cribadas es variable, entre los 40 y 74 años. El ECA Two County es el único publicado que invita a mujeres mayores de 70 años. Todos los ECA suecos incluyen mujeres menores de 50 años, a partir de los 45 años en Malmö y a partir de los 40 años, en Two-County,

Estocolmo y Gothenburg. El intervalo entre mamografías es variable según el estudio, entre 18 y 33 meses. Se dispone de periodos de seguimiento largos (10-19 años) para observar los efectos sobre la mortalidad.

En otros tres ECA, HIP de Nueva York (Health Insurance Plan),<sup>(31,99)</sup> Edimburgo<sup>(32,92,103,105)</sup> y NBSS 1 y 2 de Canadá (Nacional Breast Screening Study),<sup>(26,46,90,105-109)</sup> las muestras ensayadas no son poblacionales. La prueba de cribado combina la mamografía con la exploración clínica de la mama y se evalúa frente a la autoexploración mamaria, la exploración clínica de la mama o los cuidados habituales. El intervalo entre pruebas es de 12 meses, excepto en el ECA de Edimburgo, en el que la mamografía se realiza bienalmente, además de la exploración clínica de la mama con periodicidad anual. Aunque todos incluyen mujeres menores de 50 años, solo el NBSS1 de Canadá se diseñó específicamente para evaluar la eficacia del cribado en mujeres de 40 a 49 años. Están publicados resultados sobre la reducción de mortalidad tras seguimientos de 14-18 años.

Por último, el UK Age Trial de Reino Unido,<sup>(88,113)</sup> que se inició en 1991, recluta mujeres de 39 a 48 años procedentes del registro de población asignada a médicos de familia del National Health Service. La prueba de cribado es la mamografía de doble proyección, en la primera ronda, y de proyección única OML en las rondas sucesivas, y aplicada con periodicidad anual. Se dispone de resultados de reducción de mortalidad a los 10 años de seguimiento.

Entre los estudios no experimentales destacan el UKTEDBC (UK Trial of Early Detection of Breast Cancer) y los estudios observacionales realizados en Finlandia, Copenhague y Holanda.

El UKTEDBC<sup>(114-116)</sup> es un estudio de intervención no aleatorizado que evalúa la eficacia de la mamografía bienal asociada a la exploración clínica anual de la mama frente al adiestramiento en autoexploración mamaria, actuando como grupo control una población de mujeres que recibe los cuidados clínicos habituales. El rango de edad de las mujeres incluidas es de los 45 a los 64 años.

Los estudios de cohortes observan el efecto de la exposición a programas de cribado del cáncer de mama sobre las tasas de mortalidad de esta enfermedad. En Finlandia el cribado poblacional del cáncer de mama se inició en 1987, dando cobertura a las mujeres de 50 a 64 años, con mamografía bienal.<sup>(117)</sup> En Copenhague, el programa de cribado fue introducido en 1991 en tres regiones, ofertando mamografía bienal a las mujeres de 50 a 69 años.<sup>(118,119)</sup>

El estudio de casos y controles de Holanda analiza el efecto protector del cribado con mamografía bienal en mujeres mayores de 64 años. El cribado poblacional se inició en 1975 con cobertura de mujeres de 35 a 64 años, aunque desde 1977 las mujeres de mayor edad siguen siendo invitadas.<sup>(120,121)</sup>

Las evidencias científicas que sustentan la eficacia del cribado del cáncer de mama mediante mamografía proceden fundamentalmente de las reducciones significativas de mortalidad obtenidas en los ECA HIP de Nueva York<sup>(31,99)</sup> y Two County de Suecia.<sup>(43, 47, 48,100-102)</sup>

La magnitud del efecto observada en el estudio HIP representa una reducción de mortalidad por cáncer de mama del 23% (IC 95%: 3%-39%), después de 15 años de seguimiento de las mujeres de 40 a 64 años. En el estudio Two County de Suecia, las mujeres de 40 a 74 años del condado de Kopparberg, obtuvieron una reducción de mortalidad del 32% (IC 95%: 11%-48%) a los 12 años de seguimiento. El resto de los ECA publicados obtienen reducciones de mortalidad específica para el cáncer de mama que no alcanzan la significación estadística, a pesar de ofrecer periodos de seguimiento prolongados.

El estudio multicéntrico de intervención no aleatorizado de Reino Unido (UKTEDBC) muestra el efecto protector del cribado mediante mamografía asociada a la exploración clínica de la mama, en mujeres de 40 a 64 años, con reducciones de la mortalidad, tras 16 años de seguimiento, entre el 28 y el 30%, según grupos de edad.<sup>(114-116)</sup> Similar efecto se observa en las cohortes de Finlandia -a los 5 años- y Copenhague -a los 10 años-, después de la implantación de programas de cribado del cáncer de mama.<sup>(117-119)</sup>

Los estudios observacionales que valoran el impacto de la implantación de programas poblacionales de cribado del cáncer de mama, muestran tendencias favorables de la mortalidad por esta enfermedad. En Holanda, las muertes por cáncer de mama entre las mujeres de 55 a 74 años fueron, en el año 2001, una quinta parte menores que las del periodo 1986-1998, con un descenso de la mortalidad del 1,7% por año (IC 95%: 0,96-2,39%), y entre el grupo de mujeres de 45 a 54 años, el descenso fue del 1,2% anual (IC 95%: 0,07-2,40%).<sup>(120)</sup>

En dos condados de Suecia, las mujeres de 40 a 69 años diagnosticadas de cáncer de mama en los 20 años subsiguientes a la introducción del cribado mediante mamografía, redujeron su riesgo de muerte por cáncer de mama en un 44% con respecto a las mujeres diagnosticadas antes de la implantación del cribado.<sup>(122)</sup>

En Australia, se empezó a observar un descenso significativo anual del 4,4% en las tasas de mortalidad por cáncer de mama en las mujeres de 50 a 69 años, a los 7 años de la implantación del programa de cribado poblacional.<sup>(123)</sup>

La magnitud del efecto del cribado periódico con mamografía ha sido revisada y meta-analizada por numerosos autores. La descripción de los meta-análisis y revisiones sistemáticas de los ECA sobre el cribado del cáncer de mama mediante mamografía se muestra en la tabla 13.

El meta-análisis de Kerlikowske, publicado en 1995, combina los resultados sobre la mortalidad por cáncer de mama de los ECA suecos, HIP, NBSS y Edimburgo. El efecto combinado confirma la protección que confiere el cribado del cáncer de mama mediante mamografía (RR = 0,74; IC 95%: 0,66-0,83), consiguiendo una reducción de la mortalidad del 26%.<sup>(45)</sup> A partir de este estudio, conocemos la importancia de evaluar el efecto de la edad de las mujeres cribadas sobre la eficacia del cribado.

La actualización del meta-análisis de los cinco ensayos suecos, tras 16 años de seguimiento medio de 1.864.770 mujeres-años invitadas al cribado y 1.688.440 mujeres-años en los grupos controles, muestra que se produjeron 511 muertes por cáncer de mama en los grupos de intervención y 584 en los grupos controles, con una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama del 21% (RR = 0,79; IC 95%: 0,70-0,89), que empieza a observarse a los 4 años de la aleatorización y continúa incrementándose hasta los 10 años, manteniéndose posteriormente. No aparecen diferencias significativas en la mortalidad global (RR = 0,98; IC 95%: 0,96-1,00).<sup>(124)</sup> Nuevamente, se pone de manifiesto la influencia de la edad sobre el efecto del cribado.

La consistencia de los resultados protectores del cribado con mamografía sobre la mortalidad del cáncer de mama, obtenidos en los diferentes ECA, fue cuestionada duramente en el meta-análisis de Gotzsche y Olsen, publicado en el año 2000.<sup>(125)</sup> Según estos autores, las limitaciones metodológicas de algunos de los ensayos impiden su análisis conjunto. Esta afirmación se mantiene en la revisión Cochrane de 2001,<sup>(126,127)</sup> elaborada por los mismos autores. Solo los ECA de Malmö y Canadá realizaron una correcta aleatorización de las mujeres y su efecto combinado no muestra un beneficio significativo del cribado sobre la mortalidad por cáncer de mama (RR = 0,97; IC 95%: 0,82-1,14) o por cualquier causa (RR = 1,00; IC 95%: 0,96-1,05), después de 13 años de seguimiento. El análisis conjunto de los restantes seis ensayos,

no es aceptable metodológicamente para estos autores, por los problemas de aleatorización que causan desequilibrios de edad entre los grupos comparados, además de errores de clasificación de la causa de muerte y diferentes criterios de exclusión de mujeres con cáncer de mama en el análisis. No obstante, al combinarlos se obtiene una reducción significativa del 25% en la mortalidad por cáncer de mama (RR = 0,75; IC 95%: 0,67-0,83), lo que representa la necesidad de cribar durante 13 años a 1.000 mujeres para evitar una muerte por cáncer de mama, a la vez que se multiplican por 6 las muertes por cualquier causa.

La actualización de esta revisión Cochrane, realizada por Gotzsche y Nielsen, se publicó en el año 2006.<sup>(128)</sup> Incluye 6 ECA y excluye uno por errores aleatorios y sistemáticos (Edimburgo). En total, se analizan más de medio millón de mujeres entre los grupos de cribado mamográfico y los grupos controles. El efecto combinado de los 6 ensayos, a los 13 años de seguimiento, ofrece una reducción significativa del 20% en la mortalidad por cáncer de mama (RR = 0,80; IC 95%: 0,73-0,88). Agrupando los ECA según la calidad de la aleatorización, los resultados pierden consistencia. Así, los dos ECA de mayor calidad (Canadá y Malmö, fase I), no obtienen reducciones significativas en la mortalidad global (RR = 1,00; IC 95%: 0,96-1,04) ni por cáncer de mama (RR = 0,93; IC 95%: 0,80-1,09), a los 13 años de seguimiento. Los restantes cuatro ECA, de inferior calidad, si muestran un significativo efecto protector del cribado mediante mamografía (RR = 0,75; IC 95%: 0,67-0,83). Como en la revisión del año 2001, los autores aportan, como limitaciones de estos ECA, la introducción de errores sistemáticos en la clasificación de las causas de muerte, con sesgos a favor de los grupos cribados. Frente a los posibles beneficios del cribado, se produce un 31% de incremento en los riesgos (RR = 1,31; IC 95%: 1,22-1,42) o un aumento del 0,5% en el riesgo absoluto, derivados del sobre-diagnóstico y sobretratamiento (tumorectomías y mastectomías). Asumiendo los resultados de este meta-análisis, su impacto clínico se traduciría en evitar una muerte cada 2.000 mujeres invitadas al cribado durante 10 años. A cambio, 10 mujeres serán diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas innecesariamente.

Las críticas a la revisión Cochrane se basan en la ausencia de análisis de la eficacia en función de los grupos de edad de las mujeres cribadas, el intervalo entre las rondas del cribado, el tipo de prueba de cribado empleada, el cumplimiento y la contaminación del grupo control.<sup>(129)</sup>

La revisión sistemática realizada para la US Preventive Services Task Force (USPSTF) en 2002 por la Agency for Healthcare Research

and Quality (AHRQ), concluye que el cribado con mamografía reduce la mortalidad del cáncer de mama entre las mujeres de 40 a 74 años. El efecto combinado de los 7 ECA, excluido el de Edimburgo por el desequilibrio de la variable nivel socioeconómico entre los grupos comparados, muestra una reducción de mortalidad por cáncer de mama del 16% (RR = 0,84; IC 95%: 0,77-0,91), después de 14 años de seguimiento, lo que equivale a prevenir una muerte por cáncer de mama cada 1.224 mujeres cribadas (IC 95%: 665-2.564). Si se excluyen los ECA de Canadá, por evaluar el efecto conjunto de la mamografía con el examen clínico de la mama, la reducción del riesgo es del 19% (RR = 0,81; IC 95%: 0,73-0,89) y el número necesario de mujeres a cribar para prevenir una muerte por cáncer de mama, desciende a 1.008 (IC 95%: 531-2.128).<sup>(37)</sup> Esta revisión tampoco incluye los resultados recientemente publicados del UK Age Trial en mujeres de 40 a 49 años.

Las mismas conclusiones sobre el efecto beneficioso del cribado con mamografía se presentan en la revisión sistemática del grupo de trabajo de la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>(130)</sup> y en la elaborada para el American College of Physicians por Armstrong et al.<sup>(131)</sup>

Recientemente, el estudio de casos y controles de Norman et al.<sup>(132)</sup> aporta nuevas evidencias que ofrecen consistencia a la recomendación de cribar a las mujeres de 50 a 64 años.

**Tabla 12. Efecto del cribado sobre la reducción de la mortalidad por cáncer de mama**

Estudio, año	Diseño	Prueba (cribado/control)	Intervalo (meses)	Rango edad (años)	Seguimiento (años)	RR (IC 95%)
HIP, 1963	ECA	M2 +ECM	12 12	40-64	10	0,71 (0,55-0,93)
					15	0,77 (0,61-0,97)
				40-49	18	0,77 (0,53-1,11)
Malmö I, 1976	ECA	M2	18-24	45-69	12	0,81 (0,62-1,07)
				45-49	19	0,74 (0,44-1,25)
Malmö II, 1978	ECA	M2	18-24	43-49	12,7	0,65 (0,39-1,08)
Ostergotland, 1978 (Two County)	ECA	M1	24	38-74	12	0,82 (0,64-1,05)
				38-49	17	1,05 (0,64-1,71)
Kopparberg, 1976 (Two County)	ECA	M1	24	40-74	12	0,68 (0,52-0,89)
				70-74	12	0,79 (0,51-1,22)
				65-74	12	0,68 (0,51-0,89)
				40-49	17	0,76 (0,42-1,40)



**Tabla 12. Efecto del cribado sobre la reducción de la mortalidad por cáncer de mama**

Estudio, año	Diseño	Prueba (cribado/control)	Intervalo (meses)	Rango edad (años)	Seguimiento (años)	RR (IC 95%)
Edimburgo, 1978	ECA	M2 +ECM	24 12	45-64	10	0,84 (0,63-1,12)
					14	0,87 (0,70-1,06)
				45-49	14	0,83 (0,54-1,27)
NBSS1, 1980 (Canadá)	ECA	M2 +ECM/ ECM (solo 1ª ronda)	12 12	40-49	7	1,36 (0,84-2,21)
					10	1,14 (0,83-1,56)
					13	0,97 (0,74-1,27)
NBSS2, 1980 (Canadá)	ECA	M2 +ECM/ ECM	12 12	50-59	13	1,02 (0,78-1,33)
Estocolmo, 1981	ECA	M1	28	39-64	8	0,71 (0,40-1,22)
				>50	8	0,57 (0,3-1,1)
				39-49	15	1,52 (0,80-2,88)
Gothenburg, 1982	ECA	M2	18	39-59	14	0,79 (0,58-1,08)
				39-49	14	0,56 (0,34-0,91)
				50-59	14	0,91 (0,61-1,36)
UKTEDBC, 1979	Cuasi-Experi-mental	M2 +ECM/ AEM	24 12	45-49	16	0,70 (0,57-0,86)
				50-54	16	0,71 (0,56-0,9)
				60-64	16	0,72 (0,56-0,92)
Finlandia, 1987	Cohortes	M2	24	50-60	5	0,58 (0,35-0,96)
				>60	5	1,09 (0,63-1,90)
Holanda, 1988	Casos-Controles	M	24	65-74		0,45 (0,20-1,02)
				>75		1,05 (0,27-4,14)
				>65		0,56 (0,28-1,13)
Copenhagen, 1991	Cohortes	M2	24	50-54	10	0,57 (0,25-1,30)
				55-59	10	1,08 (0,68-1,7)
				60-64	10	0,81 (0,55-1,20)
				65-69	10	0,82 (0,58-1,17)
				70-74	10	0,58 (0,41-0,82)
				75-79	10	0,69 (0,42-1,13)
				Todas	10	0,75 (0,63-0,89)
UK Age Trial, 1991	ECA	M2 (1ª ronda) M1 (rondas sucesivas)	12	39-48	10,7	0,83 (0,66-1,04)

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

M: Mamografía; ECM: Exploración clínica de la mama; AEM: Autoexploración mamaria

1= Proyección única; 2 = Proyección doble; RR: Riesgo Relativo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

**Tabla 13. Revisiones sistemáticas y meta-análisis de los ECA de cribado de cáncer de mama mediante mamografía**

Estudio, año	ECA incluidos	Seguimiento (años)	Rango edad	RR (IC 95%)
Kerlikowske, 1995	Todos (8 ECA)	12	40-49	0,83 (0,65-1,06)
		9	50-74	0,74 (0,66-0,83)
Smart, 1995	Todos Excluido NBSS1	9	40-49	0,84 (0,69-1,02)
		9	40-49	0,76 (0,62-0,95)
Hendrick, 1997	Todos	12,7	40-49	0,82 (0,71-0,95)
Larsson, 1997	5 ECA suecos	12,8	40-49	0,77 (0,59-1,01)
Glasziou, 1997	Todos	13	40-49	0,85 (0,71-1,01)
Berry, 1988	Todos	12-15	40-49	0,82 (0,49-1,17)
Olsen, 2001	NBSS1, Malmö	13	40-49	1,03 (0,77-1,38)
			40-69	0,97 (0,82-1,14)
Gotzche, 2006	6 ECA	13	40-69	0,80 (0,73-0,88)
Nystrom, 2002	5 ECA suecos, excluido condado Kopparberg	16	40-49	0,80 (0,63-1,01)
			50-59	0,84 (0,70-1,01)
			60-69	0,67 (0,53-0,84)
			70-74	1,18 (0,71-1,97)
Humphrey LL (USPSTF), 2002	7 ECA, excluido Edimburgo	14	40-49	0,85 (0,73-0,99)
			50-74	0,78 (0,70-0,87)

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; NBSS1: ECA canadiense en mujeres de 40 a 49 años

### II.5.2.1. Efecto de la edad

A pesar de la consistencia de las evidencias sobre la eficacia del cribado del cáncer de mama mediante mamografía tras varias décadas de investigación, persisten importantes controversias sobre la edad de inicio de este cribado.

#### *Edad de 39 a 49 años*

La mayor controversia en el cribado del cáncer de mama mediante mamografía se produce en las mujeres menores de 50 años. Las dudas sobre el beneficio del cribado en este grupo de edad se atribuyen a problemas de calidad de los ECA, al intervalo de tiempo necesario entre

el inicio del cribado y el comienzo de la reducción de la mortalidad y a la validez de la muerte por cáncer de mama como variable de resultado primaria.

**Tabla 14. Ensayos clínicos aleatorizados del cribado del cáncer de mama con mamografía en mujeres menores de 50 años**

Estudio, año	ECM asociada	Intervalo (meses)	Rango edad	Seguimiento (años)	RR (IC 95%)
HIP, 1963	Sí	12	40-49	18	0,77 (0,53-1,11)
Malmö I, 1976	No	18-24	45-49	19	0,74 (0,44-1,25)
Malmö II, 1978	No	18-24	43-49	12,7	0,65 (0,39-1,08)
Ostergotland, 1978 (Two County)	No	24	38-49	17	1,05 (0,64-1,71)
Kopparberg, 1976 (Two County)	No	24	40-49	17	0,76 (0,42-1,40)
Edimburgo, 1978	Sí (anual)	24	45-49	14	0,83 (0,54-1,27)
NBSS1, 1980 (Canadá)	Sí	12	40-49	14	0,97 (0,74-1,27)
Estocolmo, 1981	No	28	39-49	15	1,52 (0,80-2,88)
Gothenburg, 1982	No	18	39-49	14	0,56 (0,34-0,91)
UK Age Trial, 1991	No	12	39-48	10,7	0,83 (0,66-1,04)

ECM: Exploración clínica de la mama  
 RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%  
 Fuente: Modificada de Moss, SM. Lancet 2006;368:2053-60.

Las evidencias aportadas por los ECA son consistentemente negativas (tabla 14). No obstante, tan solo dos ECA han sido diseñados específicamente para evaluar el efecto del cribado sobre este grupo de edad, el NBSS1 de Canadá y el UK Age Trial. El resto de los ECA invitan a mujeres a partir de los 40 o 45 años, pero su diseño contempla también la participación de mujeres de más de 50 años, lo que dificulta la interpretación de sus resultados.

De la experiencia aportada por estos ensayos se conoce que, en las mujeres de menos de 50 años, la evaluación del efecto del cribado

sobre la mortalidad por cáncer de mama requiere periodos de seguimiento prolongados, en torno a los 10-12 años. Esto es debido a que la mortalidad que se produce en los primeros años del cribado está ocasionada, en gran medida, por la detección de tumores avanzados cuya evolución no se modifica por el cribado, pero pueden producir una infraestimación del beneficio del cribado al incluirlos en el análisis comparativo de la mortalidad entre el grupo de intervención y el control. Además, el posible efecto beneficioso observado a largo plazo podría deberse tanto al efecto del cribado de los 40 a los 49 años como a haber alcanzado el beneficio demostrado cuando el cribado se inicia a la edad de 50 años.

El ECA NBSS1 de Canadá evalúa el efecto del cribado del cáncer de mama mediante mamografía de doble proyección, con periodicidad anual, asociada a la exploración clínica de la mama en mujeres de 40 a 49 años. Tras 13 años de seguimiento medio, durante los que se producen 105 muertes por cáncer de mama en el grupo de estudio y 108 muertes en el grupo control, se observa una reducción del riesgo de morir por cáncer de mama del 3%, pero con intervalos de confianza amplios y sin significación estadística, (RR = 0,97; IC95%:0,74-1,27)<sup>(46)</sup>. A pesar de esta ausencia de impacto en la reducción de mortalidad por cáncer de mama, el grupo cribado con mamografía asociada a la exploración clínica mamaria obtiene una mayor tasa de detección de tumores de tamaño inferior a 2 cm. y sin afectación ganglionar.

Además de las limitaciones en su diseño, otro factor con influencia en los resultados obtenidos por el ensayo canadiense es la contaminación del grupo control, consistente en la realización de mamografías fuera del programa a las mujeres de este grupo. El ajuste de los resultados del ensayo por este factor no modifica significativamente el efecto del cribado (RR = 1,06; IC 95%: 0,80-1,40).<sup>(46)</sup>

A pesar de prolongarse los periodos de seguimiento hasta 16 años, las medidas de impacto sobre la mortalidad continúan siendo poco precisas para su inferencia a la población de mujeres de este rango de edad. Para aumentar la precisión de esta medida se requerirían tamaños muestrales más elevados.

El UK Age Trial fue diseñado para evaluar el efecto sobre la mortalidad del cáncer de mama del cribado anual con mamografía en el grupo de mujeres de 40 a 49 años, comparado con los cuidados habituales. Es el único ECA que limitó la participación a mujeres que no han alcanzado los 50 años. Se realizó mamografía con doble proyección en la primera ronda y, solo proyección OML en las rondas sucesivas.

Durante los 10,7 años de promedio de seguimiento, se producen 105 muertes por cáncer de mama en el grupo de estudio (53.914 mujeres) y 251 en el grupo control (107.007 mujeres), lo que representa una reducción de la mortalidad específica por cáncer de mama que no alcanza la significación estadística. En términos relativos, supone una reducción de mortalidad del 17% (RR = 0,83; IC 95%: 0,66-1,04) y en términos absolutos, del 0,40 por 1.000 mujeres invitadas al cribado (IC 95%: -0,07 a +0,87). Sería necesario cribar a 2.512 mujeres (IC 95%: 1149-13544) durante 7-9 años para prevenir una muerte por cáncer de mama. La reducción de mortalidad por cáncer de mama ajustada por el incumplimiento es del 24% (RR = 0,76; IC 95%: 0,51-1,01).<sup>(89,113)</sup>

En los ensayos suecos, solo el de Gothenburg<sup>(91)</sup>, a los 14 años de seguimiento, obtiene reducciones significativas en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres menores de 50 años (39 a 49 años) cribadas con mamografía. Si se incluyen en el análisis las muertes por cáncer de mama ocurridas durante el periodo del ensayo (periodo de evaluación), la mortalidad se reduce un 44% en el grupo de cribado (RR = 0,56; IC 95%: 0,34-0,91). Si además se incluyen las muertes por casos de cáncer de mama diagnosticados durante los 5 años siguientes a la finalización del ensayo (periodo de seguimiento), se pierde la significación estadística (RR = 0,69; IC 95%: 0,45-1,05).

El análisis conjunto de los ensayos suecos, no muestra un efecto beneficioso del cribado en las mujeres de 40 a 49 años, independientemente de que se incluyan en el análisis las muertes por cáncer de mama producidas en el periodo de evaluación (RR = 0,80; IC 95%: 0,63-1,01) o también las del seguimiento post-ensayo (RR = 0,91; IC 95%: 0,76-1,09).<sup>(124,131)</sup>

Los restantes ECA que incluyen mujeres de este rango de edad, evalúan conjuntamente la eficacia de la mamografía y la exploración clínica de la mama. El ECA de Estocolmo<sup>(111)</sup> atribuye al cribado un exceso de riesgo. En cambio los ECA HIP de Nueva York y el ECA de Edimburgo, ofrecen mejores resultados con reducciones del riesgo de muerte por cáncer de mama del 23% y del 17% respectivamente, tras largos periodos de seguimiento, aunque sin significación estadística.<sup>(33,34)</sup>

La revisión conjunta de los ECA sobre el cribado del cáncer de mama mediante mamografía permitió conocer la influencia de la edad en la eficacia para reducir las tasas de mortalidad específicas de la enfermedad (tabla 13). Ningún metaanálisis incluye el ECA UK Age Trial, por ser reciente la publicación de sus resultados sobre mortalidad a largo plazo.

El meta-análisis de Kerlikowske<sup>(45)</sup> muestra las primeras diferencias consistentes en el efecto del cribado entre las mujeres de 40 a 49 años, con respecto a las más mayores. El análisis de los estudios con periodos de seguimiento de 7 a 9 años, no muestra reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama en los grupos cribados (RR = 1,02; IC 95%: 0,82-1,27). En los estudios con seguimientos de 10 a 12 años, si se aprecia una reducción del riesgo del 17%, aunque de forma no significativa (RR = 0,83; IC 95%: 0,65-1,06). En los estudios que utilizan una sola proyección OML, no se observa reducción del riesgo de muerte (RR = 1,02; IC 95%: 0,73-1,44). Si se utiliza doble proyección, aparece una reducción de riesgo del 13%, sin significación estadística (RR = 0,87; IC 95%: 0,68-1,12).

En el año 1995 se publica el meta-análisis de Smart, de los 8 ECA disponibles, con resultados similares a Kerlikowske. El cribado produce una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 16%, que no es estadísticamente significativa (RR = 0,84; IC 95%: 0,69-1,02). Si se excluye el ECA canadiense NBSS1, por sus errores en el diseño, el efecto conjunto de los restantes ensayos muestra una reducción significativa de la mortalidad del 24% en las mujeres que tenían 40 a 49 años cuando iniciaron su participación en el ensayo (RR = 0,76; IC 95%: 0,62-0,95).<sup>(133,134)</sup> Otros meta-análisis obtienen reducciones de mortalidad por cáncer de mama entre un 15 y un 18%, pero con intervalos de confianza amplios y sin significación estadística.<sup>(136,138)</sup>

La revisión Cochrane de Gotzche y Olsen<sup>(129)</sup>, basada en solo dos ECA de calidad óptima, muestra un exceso de riesgo en el grupo de cribado (RR = 1,03; IC 95%: 0,77-1,38). La revisión sistemática de la IARC concluye que la evidencia sobre el beneficio del cribado es limitada en este grupo de edad.<sup>(130)</sup>

El metaanálisis de la AHRQ, que excluye el ECA de Edimburgo, muestra resultados opuestos. El cribado de las mujeres menores de 50 años, consigue reducciones significativas de la mortalidad específica por cáncer de mama, del 15% (RR = 0,85; IC 95%: 0,73-0,99), tras un promedio de 14 años de seguimiento, siendo necesario cribar a 1.792 mujeres (IC 95%: 764-10.540) para prevenir una muerte por cáncer de mama. Cuando excluyen el ECA de Canadá, por el carácter voluntario de sus participantes, la reducción del riesgo de muerte alcanza el 20% (RR = 0,80; IC 95%: 0,67-0,96) y se reduce a 1.385 (IC 95%: 659-6.060) las mujeres que hay que cribar para evitar una muerte por cáncer de mama.<sup>(35)</sup>

La revisión sistemática de Armstrong et al del año 2007<sup>(131)</sup> es la base para la elaboración de la guía de práctica clínica del American

Collage of Physicians<sup>(138)</sup> sobre el cribado del cáncer de mama mediante mamografía en mujeres de 40 a 49 años y es la primera que analiza extensamente los potenciales riesgos del cribado y que enfatiza la necesidad de decidir el inicio del cribado en función del riesgo basal de cáncer de mama y las preferencias de las mujeres. Concluye que el cribado en mujeres de 40 a 49 años puede reducir la mortalidad específica de esta enfermedad, pero también incrementa el riesgo de procedimientos invasivos innecesarios, la ansiedad de las mujeres en relación al cáncer, las molestias durante la exploración y la exposición a dosis bajas de radiación. La relación desfavorable entre beneficios y riesgos aconseja retrasar el inicio del cribado hasta los 50 años, especialmente en las mujeres de bajo riesgo.

El reciente estudio de casos y controles de Norman et al<sup>(132)</sup> vuelve a confirmar la menor eficacia del cribado en las mujeres más jóvenes. La reducción de la mortalidad por cáncer de mama dentro de los 5 años post-diagnóstico es de menor magnitud y sin significación estadística (OR = 0,89; IC 95%: 0,65-1,23) frente a la alcanzada por las mujeres de 50 a 64 años (OR = 0,47; IC 95%: 0,35-0,63).

En resumen, las evidencias disponibles sobre la eficacia del cribado en mujeres de 40 a 49 años, siguen siendo inconsistentes. Aunque algunos estudios sugieren un efecto beneficioso, lo cierto es que la mayoría no ha demostrado reducciones estadísticamente significativas en el riesgo de muerte por cáncer de mama.

Las causas de la menor eficacia del cribado con mamografía en las mujeres menores de 50 años podrían ser la menor incidencia del cáncer de mama en este grupo etáreo, que condicionaría un menor rendimiento de la prueba de cribado, la mayor densidad de la mama que puede disminuir la sensibilidad de la mamografía, y el carácter más agresivo del tumor a estas edades, con formas de rápido crecimiento y fases preclínicas detectables mucho más cortas, de más difícil identificación por la mamografía de cribado.<sup>(129,139)</sup>

Otros posibles factores que condicionan la obtención de beneficio en este grupo de mujeres son la utilización de un intervalo inadecuado entre mamografías, superior a un año, y el empleo de una única proyección mamográfica.

Otro aspecto controvertido es que el posible beneficio observado en los ECA a largo plazo podría deberse tanto al efecto del inicio del cribado a los 40 años como a haber alcanzado el beneficio demostrado cuando el cribado se inicia a la edad de 50 años.

Estos aspectos determinan que el American College of Physicians, en su reciente publicación del año 2007, recomiende que la decisión de

realizar el cribado del cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años debe basarse en la evaluación individual de su riesgo basal, según la historia familiar, edad de la menarquia y edad al nacimiento del primer hijo, y en las creencias de las mujeres sobre las mamografías y el cáncer de mama, tras una adecuada información sobre los posibles beneficios y riesgos del cribado.<sup>(131,138)</sup>

#### *Edad de 50 a 69 años*

Los ECA que incluyen mujeres en el rango de edad de 50 a 69 años difieren en el tipo de proyección mamográfica empleada, el intervalo entre pruebas, el método de aleatorización, el número de rondas del cribado y el método de análisis empleado. Las magnitudes del efecto del cribado en este grupo de edad se muestran en la tabla 13. Los estudios que comparan el cribado con mamografía frente a no realizar cribado, muestran el efecto protector del cribado y su efecto combinado en el meta-análisis de Kerlikowske<sup>(45)</sup> representa una reducción de mortalidad por cáncer de mama del 26% (RR = 0,74; IC 95%: 0,66-0,83) entre las mujeres cribadas, de edad a partir de los 50 años.

El meta-análisis de los cinco ensayos suecos -el ECA del condado de Kopparberg no está disponible en esta actualización- muestra reducciones de mortalidad en todos los subgrupos de edad: 50 a 54, 55 a 59, 60 a 64 y 65 a 69 años, después de 16 años de seguimiento. El mayor beneficio lo obtienen las mujeres con edades entre 60 y 69 años al inicio del ensayo, con un 33% de reducción en la mortalidad por cáncer de mama (RR = 0,67; IC 95%: 0,53-0,84). Las reducciones de mortalidad con significación estadística se obtienen en las mujeres de 55 a 69 años. El menor beneficio es para el subgrupo de 50 a 54 años (RR = 0,95; IC 95%: 0,72-1,25). La reducción acumulada de la mortalidad por cáncer de mama comienza a observarse a los 4 años de la aleatorización y se incrementa progresivamente a lo largo de 10 años. La mortalidad por todas las causas, ajustada por edad, no se reduce significativamente.<sup>(124)</sup>

La principal limitación de la actualización de este meta-análisis radica en disponer del seguimiento del ECA del condado de Kopparberg, ya que es el único ensayo sueco donde, tras 12 años de seguimiento, se obtuvieron las reducciones significativas sobre la mortalidad por cáncer de mama en el análisis global de todas las mujeres incluidas, con edades comprendidas entre los 40 y 74 años.

El ECA canadiense NBSS2 fue diseñado para evaluar el efecto de la mamografía asociada a la exploración clínica de la mama,



comparándola con la exploración clínica mamaria como única prueba de cribado. En este estudio participaron exclusivamente mujeres entre los 50 y 59 años. A los 13 años de seguimiento se detecta un exceso de mortalidad por cáncer de mama del 2% en el grupo de intervención, con un intervalo de confianza del 95% amplio y no significativo, entre -22% y +33% (RR = 1,02; IC 95%: 0,78-1,33).<sup>(26)</sup> Esta ausencia de beneficio en términos de reducción de mortalidad no es concordante con otros beneficios intermedios que sí se observan en este ensayo en el grupo en el que se asoció la mamografía a la exploración clínica de la mama, como son la mayor tasa de detección de cáncer de mama y la mayor proporción de tumores identificados en estadios tempranos, de menor tamaño y con ganglios negativos.

Se han apuntado numerosos factores responsables de la inconsistencia de estos resultados con los obtenidos por otros ensayos, como los problemas de diseño, aleatorización y seguimiento, y la técnica y calidad de las mamografías realizadas.<sup>(108,109,140,141)</sup>

Más recientemente, la revisión sistemática de la AHRQ para la USPSTF, afirma que el cribado reduce un 22% la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres mayores de 50 años (RR = 0,78; IC 95%: 0,70-0,87) y que es necesario cribar a 838 mujeres (IC 95%: 494-1.676) con un seguimiento medio de 14 años, para prevenir una muerte por cáncer de mama.<sup>(35)</sup>

Como síntesis, las evidencias disponibles se consideran consistentes para confirmar el efecto beneficioso del cribado periódico con mamografía en la reducción de mortalidad por cáncer de mama en las mujeres de 50 a 69 años.

#### *Edad a partir de los 70 años*

Las mujeres de mayor edad están infrarrepresentadas en todos los ECA por lo que las evidencias disponibles son insuficientes para inferirlas a este grupo de población.

Tan solo el ECA Two County de Suecia invita a mujeres a partir de los 70 años. La mujeres del condado de Kopparberg de 70 a 74 años no se benefician de reducciones significativas en la mortalidad por cáncer de mama a los 12 años de seguimiento (RR = 0,79; IC 95%: 0,51-1,22), mientras que el análisis del grupo de mujeres de 65 a 74 años, sí muestra una reducción significativa del 32% en la mortalidad por cáncer de mama (RR = 0,68; IC 95%: 0,51-0,89).<sup>(33,43,122)</sup>

El efecto combinado de la última actualización de los ensayos suecos ofrece, para el grupo de mujeres de 65 a 74 años cribadas con

mamografía, una reducción de mortalidad por cáncer de mama de menor magnitud (22%) y precisión (RR = 0,78; IC 95%: 0,62-0,99). Las mujeres mayores de 70 años no se benefician del cribado (RR = 1,18; IC 95%: 0,71-1,97), pero el número de mujeres evaluadas es relativamente escaso.<sup>(124)</sup>

Las cohortes de Copenhague, transcurridos 10 años de la introducción del cribado, observan una reducción de mortalidad por cáncer de mama del 42% en las mujeres de 70 a 74 años cribadas con mamografía (RR = 0,58; IC 95%: 0,41-0,82). En cambio, en el grupo de mujeres de 75 a 79 años la reducción de mortalidad observada no alcanza la significación estadística (RR = 0,69; IC 95%: 0,42-1,13).<sup>(118)</sup>

El estudio de casos y controles realizado en Holanda muestra que el cribado poblacional mediante mamografía en mujeres mayores de 75 años, no reduce la mortalidad por cáncer de mama (OR = 1,05; IC 95%: 0,27-4,14). En el grupo de mujeres de 65 a 74 años, se observa una reducción no significativa del 55% en la mortalidad específica para el cáncer de mama (OR = 0,45; IC 95%: 0,20-1,02).<sup>(120,121,142)</sup>

La revisión sistemática de Barrat<sup>(143)</sup> concluye que el beneficio del cribado en el grupo de mujeres de 70 a 79 años, si se compara con el grupo de 50 a 69 años, se reduce entre un 40 y un 72%. El beneficio se reduce más a medida que aumenta la edad de las mujeres y que disminuye su calidad de vida.

La revisión sistemática para la USPSTF sobre los beneficios y costes del cribado con mamografía a partir de los 65 años, concluye que extender el cribado bienal hasta los 75 o 80 años frente a finalizarlo a los 65, tiene un coste de 34.000 a 88.000 dólares por año de vida ganado. Si se decidiera extender el cribado, la estrategia más coste-efectiva sería aplicarlo en mujeres sin incremento significativo del riesgo de muerte relacionado con su comorbilidad.<sup>(144)</sup>

El factor que más parece condicionar la relación coste-efectividad del cribado en mujeres mayores, es la esperanza de vida (tabla 15). Como ejemplo, sería necesario cribar a 240 mujeres de 80 años para prevenir una muerte por cáncer de mama, comparado con la necesidad de cribar a 642 mujeres de 70 años con comorbilidad múltiple y, por tanto, esperanza de vida menor de la alcanzada por este grupo etáreo.<sup>(145)</sup>

En consecuencia, no parece adecuado continuar el cribado a partir de los 70 años, en mujeres con esperanza de vida inferior a los 10 años.

**Tabla 15. Magnitud de la eficacia del cribado del cáncer de mama en mujeres de más de 70 años, según esperanza de vida**

Edad	Esperanza de vida (años)*	Riesgo de muerte por cáncer de mama (%)	Número necesario a cribar**
70	21,3	3,3	142
	15,7	2,2	242
	9,5	1,2	642
75	17	2,8	176
	11,9	1,8	330
	6,8	0,9	1361
80	13	2,4	240
	8,6	1,5	533
	4,6	0,7	--
85	9,6	1,9	417
	5,9	1,2	2131
	2,9	0,6	--
90	6,8	1,4	1066
	3,9	0,8	--
	1,8	0,4	--

\*Esperanza de vida en población de Estados Unidos.

\*\*Número de mujeres que es necesario cribar con mamografía para prevenir una muerte específica por cáncer de mama.

Fuentes: Fletcher SW. 2007. Screening average risk women for breast cancer. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Walter LC, Covinsky KE. JAMA 2001;285:2750-2756

### II.5.2.2. Efecto del intervalo entre mamografías.

En los diferentes ECA el intervalo de cribado mediante mamografía ha variado entre los 12 y los 33 meses. El intervalo más adecuado será aquel que permita maximizar los beneficios del cribado con el menor número de mamografías a lo largo de la vida de las mujeres. El criterio para evaluar la idoneidad del intervalo entre pruebas de cribado del cáncer es el mantenimiento de una baja tasa de cánceres de intervalo. En el cribado de cáncer de mama, los cánceres de intervalo se definen como los casos de cáncer de mama diagnosticados durante el intervalo que transcurre entre dos mamografías de cribado, en las mujeres con resultado negativo en la última mamografía realizada dentro del programa de cribado.<sup>(87)</sup>

La tasa de carcinomas de intervalo depende por una parte de la sensibilidad y reproducibilidad (realización y lectura e interpretación) de la mamografía y de otra, del comportamiento biológico del tumor (velocidad de crecimiento). De esta manera, los cánceres de intervalo

pueden ser el resultado de falsos negativos de la mamografía y también, carcinomas de nueva aparición (casos incidentes) durante el intervalo del cribado. Por lo general, los cánceres que aparecen en el intervalo del cribado, suelen tener un crecimiento rápido y se detectan en estadios avanzados.<sup>(146-151)</sup>

En Nueva Gales del Sur, Australia, existe un programa poblacional de cribado bienal con mamografía de doble proyección desde 1988. La incidencia proporcional (observada frente a esperada) de carcinomas de intervalo en las mujeres de 40 a 49 años, cribadas en el periodo 1995-1998, fue del 56% (IC 95%: 50-62%) en el primer año y 86% (IC 95%: 82-90%) en el segundo. En las mujeres de 50 a 69 años, la incidencia de carcinomas de intervalo es menor, 31% (IC 95%: 29-33%) y 50% (IC 95%: 47-52%) durante el primer y segundo año, respectivamente. Estos resultados, se relacionan directamente con la sensibilidad de la mamografía, mucho más baja en mujeres de menores de 50 años (64,4%; IC 95%: 61,6-67,1%) que en las de 50 a 59 años (81,3%; IC 95%: 80,3-82,3%).<sup>(59)</sup>

Los ECA que han demostrado reducciones significativas en la mortalidad por cáncer de mama atribuida al cribado, han utilizado diferentes intervalos: anual en el estudio HIP,<sup>(32)</sup> bienal para las mujeres de 40 a 49 años y próximo a los 3 años para las mujeres de 50 a 74 años en el estudio Two County de Suecia.<sup>(43,47)</sup>

Los ECA que evalúan el cribado del cáncer de mama con intervalos de 18 a 33 meses, en mujeres de 40 a 49 años, obtienen incidencias proporcionales de carcinomas de intervalo entre el 18 y el 46%, durante el primer año del intervalo, y entre el 51 y el 56%, durante el segundo año. En las mujeres de 50 a 69 años varía entre el 12 y el 21%.<sup>(43,101,112)</sup>

Entre los ECA que utilizan intervalo de cribado anual, el estudio HIP alcanza una incidencia proporcional del 24% (IC 95%: 17-32) en mujeres de 40 a 64 años.<sup>(99)</sup> Los ECA canadienses son los ensayos con la tasa de carcinomas de intervalo más elevada, tanto en las mujeres de 40 a 49 años, del 56% (IC 95%: 46,6-66,0%), como en las de 50 a 59 años (31%; IC 95%: 23-42%).<sup>(90,105)</sup>

La incidencia proporcional de estos ECA, en las mujeres de 40 a 49 años, es del 42% (IC 95%: 21,2-62,2%) en el primer año y 63% (IC 95%: 55,2-70,7%) en el segundo año. Agrupados el primer y segundo año del intervalo, la tasa de cáncer de mama de intervalo se sitúa en el 40,2% (IC 95%: 36,1-44,3%). En las mujeres de cualquier edad, la tasa se sitúa en 18,5% (IC 95%: 11,8-25,2%).<sup>(59,152)</sup>

En los estudios observacionales de programas de cribado, la incidencia proporcional de carcinomas de intervalo, en las mujeres de 40

a 49 años, varía entre el 44% durante el primer año y el 72% durante el segundo año, con una tasa global del 69,2% (IC 95%: 65,6-72,8%). Y en las mujeres de 50 a 69 años, del 27% (IC 95%: 24,5-30,1%).<sup>(59,152)</sup>

El meta-análisis de Kerlikowske analiza el efecto del intervalo entre mamografías empleado en los ECA publicados hasta 1995.<sup>(45)</sup> En mujeres de 50 a 74 años, las estimaciones de la reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama son similares en el intervalo de 12 meses (RR = 0,77; IC 95%: 0,59-1,0) que en intervalos de 18 a 33 meses (RR = 0,77; IC 95%: 0,68-0,88). Sin embargo, esta reducción de mortalidad del 23% solo es estadísticamente significativa en el efecto conjunto de los estudios que emplean intervalos alrededor de los 24 meses.

Los dos ECA con diseño específico para evaluar la eficacia de cribado con mamografía en las mujeres de 40 a 49 años (NBSS1 y UK Age Trial), emplean un intervalo anual entre pruebas y ninguno de ellos obtiene reducciones significativas de mortalidad por cáncer de mama.<sup>(46,88)</sup>

El efecto combinado sobre la mortalidad del intervalo del cribado en este grupo de edad, muestra que ni el intervalo anual (RR = 0,99; IC 95%: 0,72-1,37) ni los intervalos entre 18 y 33 meses (RR = 0,88; IC 95%: 0,68-1,14) obtienen un efecto beneficioso.<sup>(125)</sup> No obstante, los datos del ECA sueco Two County sugieren que las mujeres menores de 50 años tienen periodos preclínicos detectables mediante cribado más cortos y mayor incidencia de tumores agresivos, de crecimiento más rápido, que condicionan una mayor tasa de carcinomas de intervalo.<sup>(149,155)</sup> Si además consideramos que la mamografía es una prueba menos sensible en estas edades por la mayor radiodensidad de la mama, el intervalo anual entre mamografías puede ser la opción más adecuada en este grupo de edad, pero sin disponer de evidencias directas.<sup>(35)</sup>

Un estudio observacional realizado en Estados Unidos, analiza el efecto del intervalo de cribado anual versus bienal en la tasa de carcinomas detectados en estadios avanzados, con afectación ganglionar o metástasis a distancia. En las mujeres de 40 a 49 años, el intervalo bienal produce un exceso de riesgo del 35% (OR = 1,35; IC 95%: 1,01-1,81). El porcentaje de cánceres de mama detectados en estadios avanzados, fue del 21% en el intervalo de cribado anual y del 28% en el intervalo bienal. En las mujeres de 50 años o más no existen diferencias significativas entre los intervalos anual y bienal (OR = 0,97; IC 95%: 0,75-1,25). La magnitud del efecto no presenta modificaciones cuando se ajusta por la densidad mamaria en la imagen mamográfica.<sup>(149)</sup>

La evidencia científica no permite, por tanto, disminuir la variabilidad en el proceso de decisión de cada organización sanitaria para establecer el intervalo de cribado del cáncer de mama, especialmente para aplicarlo en mujeres menores de 50 años. Teniendo en cuenta que esta variable tiene importantes repercusiones en la relación coste-efectividad de un programa poblacional, la elección que parece más adecuada, para las mujeres de 50 a 74 años, es el intervalo bienal.

## II.6. Participación en el cribado

Los ensayos clínicos aleatorizados son estudios para evaluar la eficacia de una tecnología en condiciones ideales. Para conseguir que la eficacia experimental, en términos de reducción de mortalidad, se traduzca en efectividad una vez que el programa de cribado poblacional de cáncer de mama se ha puesto en marcha, es necesario garantizar una alta tasa de participación de las mujeres de la población diana, la realización de mamografías de calidad, la formación y capacitación de los radiólogos en la lectura e interpretación de las mamografías, la dotación de los recursos necesarios para la confirmación diagnóstica y el tratamiento adecuado de los casos detectados, la coordinación de los distintos niveles de atención sanitaria que participan en el programa, garantizando el seguimiento y tratamiento de las mujeres en un tiempo razonable, y la creación de un sistema de registro e información fiable que permita monitorizar los indicadores de proceso y resultado del programa.<sup>(86)</sup>

Por tanto, la evaluación de la participación en el cribado de esta enfermedad resulta fundamental para valorar su efectividad en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en la población. La participación en el cribado también se incorpora en los ECA como una medida de calidad. (Anexo I).

Se estima que se requiere al menos una tasa de participación en el cribado del 70% para lograr reducir la mortalidad poblacional por cáncer de mama.<sup>(87)</sup> Por tanto, niveles más bajos de participación no son deseables en un programa de cribado poblacional, porque la relación coste-efectividad sería muy desfavorable.<sup>(155)</sup> Para conseguir este objetivo se utilizan sistemas de citación de mujeres basados en registros poblacionales de validez, fiabilidad y exhaustividad comprobada, a los que se somete a continua evaluación y actualización. El sistema de registro e información del programa de cribado debe permitir la

monitorización de su consecución, a través de indicadores de cobertura y participación.

La participación en un programa de cribado puede estar influenciada por factores dependientes de las características de las mujeres (edad, grupo socioeconómico, el conocimiento de los programas de prevención, etc.). Las tasas de participación suelen ser más bajas en mujeres mayores de 60 años, en aquellas con un status económico bajo y en minorías étnicas. <sup>(159)</sup> Sin embargo, los hallazgos entre estudios son inconsistentes: algunos autores han comunicado que es más probable que las mujeres jóvenes participen en todas las rondas de cribado <sup>(159)</sup> mientras que otros afirman que la edad no está relacionada con la participación. <sup>(157,158,58)</sup>

Las mujeres son más receptivas al cribado si ya se han realizado una mamografía. Las mujeres que ya han participado en alguna ronda del cribado es más probable que atiendan las invitaciones sucesivas frente a aquellas que no acudieron a la invitación de la primera ronda. En algunos estudios, la proporción de mujeres que se adhieren a los cribados sucesivos es alta (70%-90%), dependiendo del intervalo de cribado y el número de rondas considerado. <sup>(160)</sup>

La participación en el programa de cribado de cáncer de mama en Finlandia <sup>(161)</sup> se recoge a en la tabla 16:

<b>Tabla 16. Participación en el cribado de cáncer de mama en Finlandia</b>								
<b>Primer cribado</b>								
Grupos de edad	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	Total
Participación %	83,3	74,1	90,2	89,7	88,2			89,2
<b>Cribados sucesivos</b>								
Grupos de edad	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	Total
Participación %	89,8	87,0	93,9	93,2	87,4	87,8	90,1	91,8
Fuente: Sarkeala T et al. <sup>(161)</sup> , 2004								

Los resultados de las 9 rondas de cribado en Nijmegen, Holanda, mostraron que menos del 40% de las mujeres completaron todas las rondas, aunque el 90% participaron al menos una vez. La participación en los cribados sucesivos fue de un 55%, 39% y 15% para las mujeres de 65-69 años, 70-74 años y > 75 años respectivamente. <sup>(162)</sup>

En Dinamarca, la participación en Copenhague varió del 70,51% en la primera ronda al 63,1% en la cuarta, y en el condado de Fyn, se mantuvo más alta, del 84,6% en primera ronda al 82,8% en la cuarta. El

porcentaje de mujeres que participa en todas las rondas del cribado es del 52,6% en Copenhague y del 76,4% en Fyn.<sup>(94,163)</sup> Estos datos sugieren que el resultado negativo en mamografías previas puede conferir una falsa seguridad en las mujeres, que explicaría su falta de participación en rondas sucesivas.

En Estados Unidos, se ha observado un descenso significativo en el porcentaje de mujeres mayores de 40 años que se han realizado una mamografía de cribado en los dos años previos, del 76,4% en el año 2000 al 74,6% en el año 2005, lo que se atribuye a insuficientes recursos humanos y técnicos para cubrir al creciente número de mujeres mayores.<sup>(164)</sup>

En España las tasas de participación más altas en los programas poblacionales se han conseguido en las Comunidades Autónomas de Navarra y País Vasco. El resto de Comunidades alcanzan participaciones en torno al 60-70% (tabla 17).

**Tabla 17. Descripción de características y participación en los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama en España.**

Comunidad Autónoma	Año inicio	Población diana	% Población cubierta	% Participación	Unidades de exploración
Andalucía	1995	50-65	100	64,14	44
Aragón	1997	50-64	86	--	6
Asturias	1998	50-65	100	--	8
Baleares	1997	50-64	74	--	6
Canarias	1999	50-67	92,54	62,28	12
Cantabria	1997	50-64	100	57,26	2
Castilla y León	1992	45-70	100	67,30	12
Castilla-La Mancha	1992	45-69	100	61,06	8
Cataluña	1992	50-69	100	57,55	57
Valencia	1992	45-69	100	73,32	24
Extremadura	1998	50-64	93,47	56,99	9
Galicia	1992	50-64	100	72,86	10
Madrid	1998	50-64	100	29,47	6
Murcia	1994	50-69	100	71,19	5
Navarra	1990	45-69	100	87,88	2
País Vasco	1995	50-64	100	79,59	9
La Rioja	1993	45-65	100	--	2

Fuente: Asua J, 2005<sup>(165)</sup>.



La participación en el programa de Navarra según ronda del cribado y grupo de edad, se recoge en la tabla 18.<sup>(169)</sup>

Participación (%)	45-49 años	50-65 años
Primera invitación	85,5	84,4
Sucesivas	85,9	86,7
No atienden en la 1ª ronda	78,2	3,3
Atienden en la ronda previa	96,2	95,4

Fuente: Van den Akker-Van Marie ME et al.<sup>(166)</sup>, 1997

En el período 1992-2001, la tasa de participación en el programa de cribado de la Comunidad Valenciana, en el periodo 1992-2001, es de 75,68% en el cribado inicial, y de 89,87% en el cribado sucesivo, con una tasa de adhesión (porcentaje de mujeres que acuden a la invitación habiendo acudido a la cita anterior) muy alta, del 91,72%.<sup>(97)</sup> Este mismo programa mantiene en el año 2003 una tasa de participación global del 72,54%, siendo más baja entre las mujeres que necesitan más de una invitación par el cribado inicial y en aquellas que realizan cribados sucesivos de manera irregular<sup>(98)</sup> (tabla 19).

Ronda del cribado	Tasa de participación (%)
Inicial 1ª invitación	67,01
Inicial ≥2 invitación	21,46
Sucesivo regular	90,23
Sucesivo irregular	41,44

Los anteriores programas de cribado son bienales. La participación en los programas anuales es algo más baja, como se puede observar en los datos de cumplimiento del programa británico<sup>(30)</sup> (tabla 20).

<b>Tabla 20. Participación en el cribado anual de Reino Unido</b>	
<b>Grupos de edad</b>	<b>Cribadas (%)</b>
<b>Cohorte 1</b>	
45-49 años	67,6
50-54 años	67,2
55-59 años	65
60-64 años	59,8
<b>Cohortes 2-4</b>	
45-49 años	65,4
<b>Cohortes 5-7</b>	
45-49 años	69,8

Fuente: UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group, 1999<sup>(30)</sup>

La organización del programa de cribado tiene también una influencia importante en la participación. En los programas de cribado de la European Breast Cancer Network,<sup>(167)</sup> en el periodo 1989-2000, se observan diferencias significativas según el programa esté diseñado a través de equipos de cribado centralizados (74%) o descentralizados (33%),  $p < 0,001$ .

La estrategia de la invitación puede jugar un papel importante para alcanzar un alto nivel de participación, pero actualmente no se cuenta con información sobre qué estrategia de invitación es más efectiva.

Las estrategias de reclutamiento activas tales como cartas, enviar material educativo por correo y las llamadas telefónicas son más efectivas que ninguna intervención.<sup>(160)</sup>

En casos de mujeres que no han respondido a la carta de re- invitación para el cribado debe considerarse el uso de llamadas telefónicas personalizadas para los cribados sucesivos. El uso del teléfono tiene la ventaja que permite explorar las razones de las mujeres para no continuar con el cribado.<sup>(155,156)</sup>

## II.7. Efectos adversos del cribado mediante mamografía

El cribado mediante mamografía puede producir efectos no deseados como los que se exponen en la tabla 21.

La probabilidad de obtener un resultado falso positivo en la mamografía depende de su especificidad y el riesgo se incrementa con el tiempo, a medida que se acumula la exposición a las mamografías de las sucesivas rondas del cribado. Los factores que determinan una mayor probabilidad de resultado falso positivo son la edad joven, la mayor densidad mamaria, los intervalos amplios de cribado, la historia familiar de cáncer de mama, el uso de terapia estrogénica, el antecedente de biopsias mamarias previas y la falta de comparación con la mamografía anterior.<sup>(129)</sup>

En una cohorte retrospectiva de 2.400 mujeres con edades entre los 40 y 69 años, el 23,8% tuvo, al menos, un resultado falso positivo en la mamografía.<sup>(168)</sup>

Se estima que en mujeres de 40 a 49 años, el riesgo de un resultado falso positivo en la mamografía varía entre el 0,9 y el 6,5% y el riesgo acumulado se sitúa en el 30% tras 5 mamografías y en el 38-56% tras 10 mamografías.<sup>(131)</sup> En mujeres de cualquier edad, el riesgo de un resultado falso positivo acumulado en 10 años de cribado anual está entre el 40 y el 64%. De este porcentaje de mujeres, entre el 10 y el 41% precisará una biopsia mamaria.<sup>(168)</sup> En otro estudio, el riesgo acumulado en 10 años se situó entre el 41 y 45% en las mujeres de 50 a 59 años, y entre 31 y el 36%, en las de 60 a 69 años.<sup>(169)</sup>

El estándar de resultados falsos positivos en la mamografía establece que no debe superar el 10%.<sup>(171)</sup> Los falsos positivos son más frecuentes en mujeres jóvenes porque la mamografía es menos específica y el cáncer de mama es menos frecuente a estas edades; y disminuye considerablemente con la edad. De hecho, en un estudio con 23.000 mujeres de edad superior a 65 años sometidas a una única mamografía de cribado, el 8% requirió exploraciones adicionales, en las cuales el 92% de las que tenían 65 a 69 años y el 86% de las de 70 años o más, no se confirmó un cáncer de mama.<sup>(170)</sup>

Los resultados falsos positivos incrementan la realización de mamografías adicionales y biopsias mamarias, la ansiedad y depresión durante el proceso de evaluación, la utilización de consultas

médicas<sup>(172,173)</sup> y la frecuencia de autoexploración mamaria, pero no parecen afectar a la participación en las rondas sucesivas del cribado.

No obstante, en la revisión sistemática de Brewer et al,<sup>(174)</sup> el resultado falso positivo se asocia a una menor participación de las mujeres europeas y canadienses en cribados posteriores, pero no en las norteamericanas.

En Navarra, tras 12 años de implantación del programa de detección precoz, el 11,22% de las mujeres cribadas con mamografía sufrieron exploraciones adicionales, porcentaje que es más elevado en las mujeres de menos de 50 años (16,28%). De ellas, el 5,96% entraron en el proceso de confirmación diagnóstica y en el 3% se confirmó un tumor maligno.<sup>(96)</sup> El programa de cribado de la Comunidad Valenciana tiene tasas de recitación de mujeres para exploraciones adicionales del 10,90% en las cribadas por primera vez, y del 6,27% en los cribados sucesivos.<sup>(97)</sup> En Copenhague, un 3,4 % de las mujeres de 50 a 69 años, invitadas al programa de cribado bienal con mamografía, sufrieron exploraciones adicionales, el 0,87% fueron sometidas a biopsia quirúrgica y la tasa de detección de cáncer de mama in situ o invasivo por cada 1.000 mujeres participantes en la primera, segunda y tercera ronda del programa, fue de 11,9, 6,3 y 6,1, respectivamente. Esta tasa representa una sobredetección de cáncer de mama, comparada con la incidencia de cáncer invasivo antes de la introducción del cribado, 7 veces superior en la primera ronda y 2 veces superior en la segunda y tercera ronda.<sup>(94)</sup>

Otro efecto adverso del cribado es la sobredetección de carcinomas ductales in situ y, en consecuencia, un exceso de tratamiento de los mismos, muchos de los cuales nunca progresarían a carcinoma invasivo durante la vida de las mujeres. La identificación de carcinomas in situ se ha multiplicado por siete en las últimas dos décadas. Más del 25% de los cánceres de mama diagnosticados en mujeres de 40 a 49 años son carcinomas in situ y el 86% son detectados mediante cribado. Se estima que el 14% de las mujeres con carcinomas in situ no sometidos a tratamiento tendrán un cáncer de mama invasivo, aunque la calidad de los estudios y su escasa muestra dificulta la generalización de resultados.<sup>(133)</sup> En un estudio publicado en 1992, el 44% de las mujeres con carcinoma ductal in situ fueron tratadas con mastectomía, el 23% con lumpectomía y el 30% fueron radiadas.<sup>(175,176)</sup> No obstante, el insuficiente conocimiento de la historia natural de la enfermedad, no permite aclarar si la detección temprana de estas lesiones incrementa la supervivencia o simplemente aumenta el número de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.

La sobredetección de cánceres de mama mediante el cribado de mujeres de 50 a 69 años, independientemente del estadio del tumor, varía en diversos estudios entre el 5 y el 54%.<sup>(177-180)</sup>

La exposición a radiación es también un riesgo potencial del cribado mediante mamografía, aunque no se dispone de evidencias directas. Los estudios que evalúan la exposición a dosis altas de radiación, en el contexto de tratamientos de radioterapia, estudios radiológicos y exposición a bombas atómicas, observan incrementos significativos del riesgo de cáncer de mama con RR entre 1,33 y 11,39 para exposiciones entre 0,3 y 43,4 Gy.<sup>(131)</sup> Los estudios que evalúan la exposición a dosis bajas de radiación obtienen resultados inconsistentes. El cribado con mamografía anual de 100.000 mujeres durante 10 años, comenzando a la edad de 40 años, y asumiendo una exposición de 4 mGy en la doble proyección bilateral, podría inducir 8 muertes por cáncer de mama.<sup>(181)</sup> El riesgo es mayor cuanto menor es la edad de inicio del cribado. Así, en un modelo desarrollado en Reino Unido, se comprueba que cuando se inicia el cribado antes de los 40 años, las muertes por cáncer de mama radioinducido superan a las muertes prevenidas. Si el cribado se inicia a los 40 años, se podría obtener un descenso neto de 0,46 muertes por cada 1.000 mujeres cribadas, siempre que se mantenga la reducción de mortalidad por cáncer de mama del 20% o más.<sup>(182)</sup>

Actualmente, con la introducción de mamógrafos con exposímetro automático o la mamografía digitalizada, la dosis de radiación ha disminuido significativamente, lo que debería traducirse en una disminución del riesgo de cáncer de mama radioinducido.

Los resultados falsos negativos pueden ocasionar una falsa seguridad en las mujeres y retrasar el diagnóstico de cáncer de mama. Numerosos factores afectan a la sensibilidad de la mamografía, de manera que los resultados falsos negativos son más frecuentes en mujeres jóvenes, con mamas densas y con tumores mucinosos y lobulares. En los diferentes estudios disponibles, el porcentaje de mamografías con resultado falso negativo varía entre el 6 y el 46%.<sup>(53,147,183,184)</sup>

Para las mujeres de 40 a 49 años se dispone de evidencias procedentes de 5 ECA y 9 estudios observacionales prospectivos para establecer que el cribado produce un incremento del riesgo absoluto de mastectomía, tumorectomía y radioterapia con respecto a las mujeres no cribadas. Sin embargo, la probabilidad de recibir quimioterapia y hormonoterapia es menor.<sup>(131)</sup>

Otros efectos no deseados de menor magnitud son el malestar y el dolor durante la realización de la mamografía (entre el 28 y el 77%, según la definición y escala de medida empleada), que no parecen afectar a la adherencia con las mamografías sucesivas, y la inadecuada o retrasada comunicación de los resultados.<sup>(131)</sup>

**Tabla 21. Riesgos del cribado de cáncer de mama mediante mamografía**

Riesgo	Magnitud del efecto
Sobrediagnóstico y sobretratamiento (lumpectomías y mastectomías): deformidad mamaria, linfedema, episodios tromboembólicos, nuevos cánceres o toxicidad inducidas por quimioterapia	Sobrediagnóstico: 5%-54% <sup>(178,179)</sup> Riesgo lumpectomías y mastectomías: RR = 1,31; IC 95%: 1,22-1,42 <sup>(130)</sup> Riesgo radioterapia: RR = 1,24; IC 95%: 1,04-1,49 <sup>(130)</sup>
Pruebas adicionales por falsos positivos	49% (IC 95%: 40-64%): riesgo acumulado en mujeres cribadas anualmente durante 10 años, de las cuales el 19% (IC 95%: 10-41%) precisarán biopsia <sup>(168)</sup> 24% de riesgo acumulado a los 10 años si el cribado es bienal <sup>(37)</sup>
Falsa seguridad y retraso en el diagnóstico de cáncer por falsos negativos	6%-46% de mujeres con cáncer invasivo tiene mamografía negativa, especialmente en jóvenes, con mamas densas o con cánceres mucinosos, lobulares o de rápido crecimiento <sup>(85,148,185)</sup>
Exposición a radiación, especialmente antes de los 30 años, puede ocasionar mutaciones y cáncer de mama. El periodo de latencia es superior a 10 años y el incremento de riesgo persiste de por vida.	Entre 9,9 y 32 cánceres de mama por 10.000 mujeres expuestas a una dosis acumulada de 1 Sv. El riesgo es mayor entre las jóvenes. <sup>(165)</sup>
Modificada de: National Cancer Institute. Screening by Mammography. Statement of Harms. Disponible en: <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional</a>	

## II.8. Análisis Económico

La adopción de nuevas tecnologías y su financiación pública por parte de los sistemas sanitarios ha generado la necesidad de contar con herramientas y organismos que sean capaces de manejar la información necesaria para guiar una asignación de recursos más racional, donde se contemple por una parte el coste (no sólo el gasto) que genera para el sistema la adopción o no de una tecnología innovadora, pero también el valor o efecto sobre la salud de individuos y poblaciones de dichas innovaciones. La evaluación económica proporciona algunas de las herramientas que nos permiten examinar estas consecuencias.

El papel de la evaluación económica de tecnologías sanitarias consiste, de manera muy sintética, en intentar recorrer el camino que lleva de la efectividad a la eficiencia. Para realizar este tránsito necesitamos conocer qué cantidad de recursos es necesario invertir para que una tecnología determinada esté al alcance de la población que la necesita (el coste) pero también qué resultados en términos de mejora de salud va a proporcionar a la población referida, es decir, cuál es el valor de dicha tecnología.

Los estudios coste-efectividad son la herramienta básica para el análisis de la eficiencia de las intervenciones sanitarias. Su uso se ha visto condicionado por la limitada comparabilidad y transparencia de los estudios y por la utilización, en ocasiones, de asunciones arbitrarias. La respuesta de los investigadores a estas críticas se ha centrado en la elaboración de recomendaciones que ayuden a homogeneizar los métodos y en el desarrollo de herramientas de análisis más válidas. El informe del panel de expertos americanos centrado en la definición del caso de referencia es un ejemplo de la primera línea de respuesta.<sup>(1)</sup>

En la literatura reciente los trabajos de evaluación económica relacionados con el cribado del cáncer de mama son numerosos. No obstante, no existía hasta la fecha ninguna evaluación económica realizada en el contexto de la sanidad española por lo que en el momento de idear el proyecto que aquí se presenta parecía pertinente realizar esta tarea, cuyo objetivo, método y resultados se exponen en los siguientes apartados.



# III. Objetivos

## Objetivo principal

Determinar la ratio coste-efectividad incremental del cribado del cáncer de mama mediante mamografía comparado con no cribado, con diferentes intervalos (1 o 2 años) y entre diferentes grupos de edad (40 a 49, 50 a 69 y 70 a 75 años).

## Objetivos secundarios

- Calcular los costes directos del cribado del cáncer de mama a partir de datos primarios y de la literatura:
  1. Costes de las pruebas con la mamografía
  2. Costes de las mamografías anormales
  3. Coste del tratamiento.
- Calcular las utilidades de los diferentes estados de salud de las mujeres con cáncer de mama y de la población general, a partir de datos primarios y de la literatura.
- Calcular la sensibilidad y especificidad de la mamografía, reducción de mortalidad con el cribado, incidencia y mortalidad del cáncer de mama y cumplimiento con el cribado, a partir de datos de la literatura.



# IV. Metodología

## IV.1. Revisión sistemática

Con el fin de conocer las evidencias previas sobre la relación coste-efectividad del cribado del cáncer de mama así como comparar los resultados de nuestro modelo con los resultados obtenidos por otros autores, se realizó una revisión sistemática rápida de evaluaciones económicas de programas de cribado de cáncer de mama.

Se aplicó una estrategia de búsqueda que combinaba términos MESH como Mass Screening, Breast Neoplasms y Mammography, en la base de datos del NHS CRD, sin restricción de fechas y actualizada en mayo de 2008. Se consideró suficiente la búsqueda en esta única base de datos puesto que el CRD realiza periódicamente búsquedas sistemáticas de evaluaciones económicas en las principales bases de datos, incluida MEDLINE. Las evaluaciones económicas, seleccionadas de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, fueron revisadas por un revisor y comprobadas por un segundo revisor. La síntesis de los datos fue narrativa y para su mayor comprensión las características y los datos de cada estudio son presentados de forma tabulada.

Los criterios de selección fueron los siguientes:

- Tipo de intervención: Cribado de cáncer de mama mediante mamografía. Se incluyeron aquellos estudios en los que se comparaba un programa de cribado en un grupo de edad determinado frente a otro grupo de edad o frente a no cribado, o programas de cribado con distinta periodicidad (mamografía cada uno, dos o tres años). Se excluyeron otras pruebas de cribado como mamografías digitales, resonancia magnética o pruebas genéticas.
- Tipo de paciente: Población general de mujeres sanas de todas las edades. Se excluyeron aquellos estudios realizados en población de riesgo.
- Tipo de estudio: Evaluaciones económicas basadas en modelos y revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas. Se excluyeron estudios observacionales o experimentales como programas de cribado o registros aún cuando se realizara valoración de costes.

- Tipo de medida de resultados: Combinación de resultados de costes y resultados de salud, siendo estos últimos los siguientes: años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG) o años de vida salvados. Se excluyeron otras medidas de resultado.

Los estudios incluidos figuran en el Anexo 2.

## IV.2. Estructura del modelo

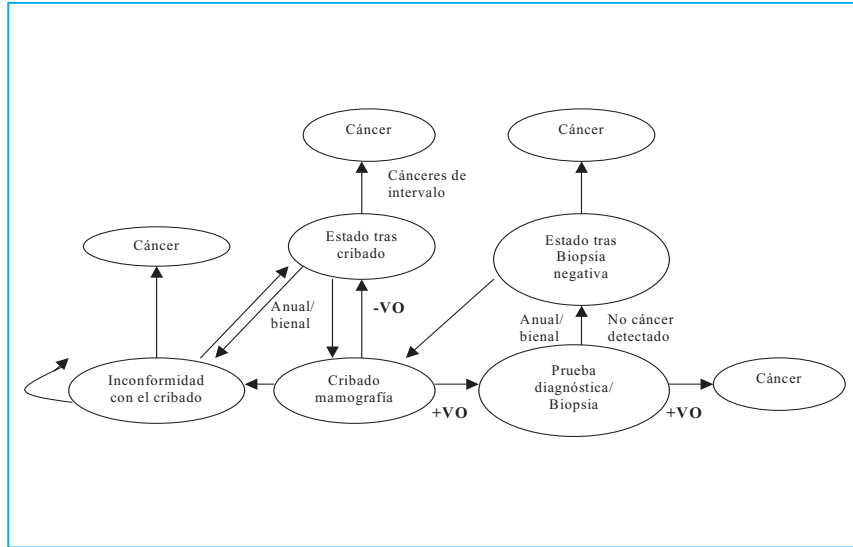
Desarrollamos un modelo de Markov<sup>(186)</sup> que considera 4 diferentes estados de salud (sanos, desarrollan cáncer de mama pero sobreviven, mueren de cáncer de mama, o mueren por otra causa) basados en la progresión clínica habitual del cáncer de mama. Al final de cada ciclo anual, las mujeres estaban en uno de los 4 diferentes estados de salud. Excepto a las mujeres que se les diagnostica un cáncer de mama en el inicio del cribado, las mujeres estaban sanas a la entrada del modelo. Para el modelo de Markov utilizamos datos previamente obtenidos en otros estudios y del trabajo de campo. Se evaluó la ratio coste-efectividad incremental relativa del cribado del cáncer de mama. Se compararon 5 estrategias:

- Sin programa de cribado;
- Un programa de cribado con mamografía en mujeres entre los 50 y 69 años de edad;
- Un programa de cribado con mamografía en mujeres entre los 40 y 49 años de edad;
- Un programa de cribado con mamografía en mujeres entre los 70 y 75 años de edad; y
- Un programa de cribado para los mismos grupos de edad con un intervalo de cribado cada uno o dos años.

La efectividad se midió en coste por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) y coste por año de vida ganado (AVG).

En la figura 2 se expone el diagrama de Markov junto con las matrices de transición que representan este diagrama para cada una de las estrategias. Las cifras de las matrices no son constantes a lo largo de la vida de la cohorte sino que son dinámicas.

**Figura 2. Diagrama de Markov para las diferentes estrategias en el cribado del cáncer de mama**



La cohorte hipotética es cribada anual o bienal según el modelo utilizado. Aquellas mujeres que no participan, marchan al estado de inconformidad. Estas mujeres pueden volver al cribado con una probabilidad representada por “conformidad con la vuelta al cribado después de no asistir a su ronda de cribado concertada”. Si no se utiliza esta probabilidad, las mujeres permanecerían en el estado de inconformidad siempre, cosa que no parece muy realista en un programa poblacional de cribado.

Aquellas mujeres que aceptan el cribado pueden tener una mamografía positiva o negativa. Las negativas vuelven al cribado. La anatomía patológica se realiza en aquellos casos en que esté indicada.<sup>(187)</sup> Ésta detectará si hay cáncer invasivo o no. Si no se detecta cáncer invasivo, la paciente volverá al cribado en la siguiente ronda (dependiendo de su conformidad sucesiva). Si se detecta cáncer dentro del programa de cribado en aquellas mujeres que lo siguen de forma sistemática, se aplicará una reducción a la mortalidad debida al cáncer de mama. Si el cáncer se desarrolla en mujeres cuya participación en el programa es irregular esta reducción no se aplicará. Esto es debido a que los datos de reducción de la mortalidad gracias al cribado incluye

toda la mortalidad debida al cáncer de mama de la población cribada independientemente de que el cribado detectara dicho tumor o no.

Para las diferentes estrategias se han calculado el coste y la efectividad incrementales. La duración de los ciclos de Markov es de un año y la unidad de efectividad empleada ha sido el AVAC ganado y AVG. El horizonte temporal para el análisis ha sido toda la vida de las mujeres cribadas. Los costes y beneficios se han descontado un 3% por año para convertir los valores futuros a su valor actual equivalente.

## IV.3. Datos del Modelo

### IV.3.1. Datos de la efectividad de la mamografía para el cribado

La efectividad de la mamografía se evaluó en términos de su sensibilidad y especificidad a partir de la revisión de la literatura. La sensibilidad de una prueba se definió como la proporción de mujeres con cáncer de mama cuya mamografía resultó positiva. La especificidad se definió como la proporción de mujeres sin cáncer de mama cuya mamografía resultó negativa.

Existe una gran variedad de métodos para calcular la sensibilidad en la literatura, pero independientemente del método empleado, la sensibilidad de la mamografía de cribado del cáncer de mama es consistentemente menor entre los 40-49 años comparada con las mujeres mayores de 50 años.<sup>(58)</sup>

Como señalamos anteriormente en el apartado de mamografía, la sensibilidad de la prueba varía dependiendo de que el cribado se realice con intervalo anual o bienal, aumentando a medida que se suceden las rondas del cribado.

Apoyándonos en datos de la literatura, asumimos una sensibilidad media de la mamografía en las mujeres de 40 a 49 años del 71% si el intervalo es bienal y del 83% si es anual, basándonos en el valor combinado de Taylor et al<sup>(59)</sup> sobre los ECA que aportan resultados de sensibilidad (Estocolmo, Malmö, Gothenburg, Two County y Canadá). En el resto de mujeres asumimos los parámetros de sensibilidad obtenidos por Kerlikowske et al<sup>(53)</sup>, Banks et al<sup>(61)</sup>, Moss et al<sup>(54)</sup> y Hofvind et al<sup>(55)</sup>, que atribuyen a la mamografía una sensibilidad en el grupo de 50 a 69 años en torno al 94%, si el cribado es anual y 93,6%, si es bienal. En las mayores de 70 años, la sensibilidad se fija en 91,2% (tabla 22).

<b>Tabla 22. Sensibilidad del cribado</b>	
<b>Sensibilidad</b>	
<b>Cribado bienal</b>	
40-49 años	71% <sup>(59)</sup>
50-59 años	93,6%
70-75 años	91,2%
<b>Cribado anual</b>	
40-49 años	83% <sup>(59)</sup>
50-59 años	94,1%
70-75 años	91,2%
Fuentes: Tayler et al <sup>(59)</sup> , 2004; Kerlikowske et al <sup>(53)</sup> , 1996; Moss et al <sup>(54)</sup> , 1993; Hofvind et al, 2004 <sup>(55)</sup> , Banks et al <sup>(61)</sup> , 2004	

La especificidad de la mamografía no se modifica tanto por la edad como por el número de rondas del cribado. La probabilidad de un resultado falso positivo aumenta a medida que transcurren las rondas del cribado. Apoyándonos en resultados de Kerlikowske et al<sup>(53)</sup>, Van Landeghem et al<sup>(56)</sup>, Banks et al<sup>(61)</sup>, y Dean et al<sup>(62)</sup>, en el modelo asumimos una especificidad similar en todos los grupos etáreos y ligeramente superior si el intervalo es bienal (tabla 23).

<b>Tabla 23. Especificidad del cribado</b>	
<b>Cribado bienal</b>	
40-49 años	98,3%
50-69 años	
70-75 años	
<b>Cribado anual</b>	
40-49 años	94,2%
50-69 años	
70-75 años	
Fuente: Kerlikowske et al <sup>(53)</sup> , 1996; Van Landeghem et al <sup>(56)</sup> , 2002; Dean et al <sup>(62)</sup> , 1999; Banks et al <sup>(61)</sup> , 2004	

Según algunos autores<sup>(170)</sup> hay un 16% de mamografías positivas a las que no se les realiza ninguna biopsia por distintos motivos, como por ejemplo un estado de salud que recomienda no hacerlo.

### IV.3.2. Datos de la incidencia

Los datos de la incidencia del cáncer de mama en España para el modelo se obtuvieron del IARC<sup>(6)</sup> (tabla 3).

### IV.3.3 Cumplimiento

El cumplimiento del cribado, o la probabilidad de que una persona invitada para que se le realice un cribado acuda a la cita, es una cuestión muy importante. Puede ser que los beneficios del cribado sean tan marginales que el nivel de cumplimiento sea un factor crucial para el éxito de su diseño.

El cumplimiento del cribado es una de las variables que puede tener un gran impacto en la ratio coste-efectividad del cribado. Habrá que diferenciar entre cribado inicial y sucesivos. Alternativamente se podrá asumir que las mujeres que no se presenten al cribado inicial tengan la posibilidad de volverse a incorporar. Si no se asume esto, las mujeres que no se presenten inicialmente al cribado serán apartadas definitivamente. Un cribado poblacional no tendrá una participación del 100% y por lo tanto la efectividad del cribado poblacional se ve reducida considerablemente hasta el punto de que si no se obtiene un mínimo de participación, 70% según los estándares europeos, el programa puede dejar de tener sentido.

En el modelo del cribado anual y bienal se han utilizado las siguientes tasas de participación (media de participación en España):<sup>(166-169, 97,98)</sup>

- Conformidad con el cribado inicial: 75%
- Conformidad con rondas sucesivas: 80%
- Conformidad con la vuelta al cribado después de ser “infiel” al cribado: 20%.

Las mujeres son más receptivas al cribado si ya han tenido una mamografía previa. La probabilidad de que acudan está directamente relacionada con el hecho de haber acudido a visitas anteriores. Esto podría justificar la utilización de una tasa de participación diferente para las que vuelven al cribado tras haber sido “irregulares” a su ronda de



cribado concertada. La participación en los programas anuales es algo más baja que en los bienales<sup>(30)</sup> y, por tanto, se deberían utilizar tasas distintas para diferentes intervalos de cribado.

#### IV.3.4. Datos de las tasas de mortalidad

Las tasas de mortalidad se han obtenido del INE.<sup>(188)</sup> Una vez detectado un cáncer, sea con o sin cribado, se le asignará una tasa de mortalidad (1 – tasa de supervivencia). Se asumieron las tasas de mortalidad a los cinco años del estudio de Salzman et al<sup>(189)</sup> (tabla 24).

Grupos edad	Tasa mortalidad
40-49	0,67
50-59	0,65
60-69	0,65
70-79	0,65
80-99	0,65

Fuente: Salzman et al, 1997

La tasa de supervivencia a los 5 años en España es del 82,8% (IC 95%: 79,8-85,8) en el 2006.<sup>(21)</sup>

El calculo de la probabilidad de transición anual de cáncer de mama a muerte debida al propio cáncer es el siguiente: prob trans = 1 – EXP  $-(1-tasa\ de\ mortalidad)/5$ .

#### IV.3.5. Datos de la reducción de mortalidad

En el Anexo I se describen todos los estudios relacionados con la reducción de la mortalidad debida al cribado. Los datos asumidos en el modelo de reducción de la mortalidad como consecuencia del cribado se muestran en la tabla 25.

En las mujeres de 40 a 49 años se observa una tendencia hacia la reducción de la mortalidad pero ningún ECA ha alcanzado una reducción estadísticamente significativa. En los ECA que evalúan específicamente la eficacia del cribado anual en mujeres de 40 a 49 años, las reducciones de mortalidad fluctúan entre el 3%<sup>(46,105,106)</sup> y el 17%,<sup>(113)</sup> con intervalos de confianza poco precisos y sin significación

estadística. El meta-análisis más reciente, y el único que atribuye beneficio significativo al grupo de 40 a 49 años como consecuencia del cribado, obtiene una reducción de mortalidad del 15%,<sup>(35)</sup> que asumimos como media en nuestro modelo. Dado que la efectividad del cribado en este tramo etáreo puede ser altamente variable, el análisis de sensibilidad obliga a diseñar diferentes escenarios, incluido el que refleja la ausencia de beneficio.

Para el grupo de mujeres de 50 a 69 años, las evidencias son más consistentes y asumimos en el modelo la reducción estimada de mortalidad del 22% del meta-análisis de Humphrey et al.<sup>(35)</sup> El análisis de sensibilidad considerará hasta un 29% de reducción mortalidad, conforme a la mayor magnitud de beneficio obtenida en los ECA.<sup>(31)</sup>

Las mujeres a partir de los 70 años están escasamente representadas en los ECA y en ninguno se alcanza una reducción significativa de la mortalidad con el cribado. Tampoco en el meta-análisis de Nystrom et al.<sup>(125)</sup> de los 5 ECA suecos, excluido Koppaerberg, que analiza este subgrupo etáreo. Para el modelo asumimos la reducción de mortalidad del 21% obtenida en el único ECA (Two County, Suecia)<sup>(43,122)</sup> que ofrece resultados específicos para el grupo de 70 a 74 años. En el análisis de sensibilidad se reflejará un comportamiento variable del cribado, incluido la ausencia de beneficio.

**Tabla 25. Datos de reducción de la mortalidad debida al cribado anual y bienal**

Grupos de Edad	Reducción de la Mortalidad	Análisis de Sensibilidad
40 – 49	15%	10-15%
50 – 69	22%	22- 29%
70 - 75	21%	15-21%

Fuentes: Humphrey et al, 2002<sup>(35)</sup>; Tabar et al, 2000-2003<sup>(43,122)</sup>; Nystrom et al, 2002<sup>(124)</sup>

### IV.3.6. Utilidades

En esta fase de nuestro estudio hemos incorporado el cálculo de las utilidades. La utilidad es más difícil de obtener que los años de vida perdidos, si bien es preferida por la mayoría de los analistas. La utilidad se refiere al valor atribuido a un nivel específico de salud (o al valor de una mejoría en el estado de salud) y se mide a través de las preferencias de la sociedad.<sup>(2)</sup>

Para la medición de las utilidades hemos utilizado el cuestionario genérico EQ-5D que proporciona una medida de la calidad de vida relacionada con la salud global basada en cinco preguntas descriptivas con tres niveles de respuestas y una escala de clasificación.<sup>(190)</sup>

Para la población general de Cataluña se han establecido los valores de utilidad entre 0 (muerte) y 1 (salud plena) para las diferentes combinaciones de posibles respuestas en la parte descriptiva. Las tarifas de valores sociales para los estados de salud del EQ-5D se han obtenido del estudio de Badía, mediante entrevista con 300 individuos adscritos en un centro de asistencia primaria en el Baix Llobregat (Barcelona).<sup>(191)</sup>

Se obtuvieron puntuaciones mediante la utilización del método de equivalencia temporal que son las que se utilizan en el estudio. Estos valores se utilizaron para calcular las utilidades para cada grupo de población a partir de sus respuestas al EQ-5D. En cuanto a los diferentes estados de salud de las puntuaciones del cribado del cáncer de mama, las utilidades cubrían todo el intervalo. La efectividad total se calculó comparando los años de vida ajustados por calidad (AVAC) totales ganados con cada grupo de cribado.

Hay pocos datos sobre las utilidades o preferencias que las mujeres asignan después del tratamiento de cáncer de mama y metástasis de cáncer de mama. En el modelo se han utilizado para las metástasis las utilidades publicadas en la literatura.<sup>(189,192)</sup> Para mujeres con cáncer de mama después del tratamiento (sin metástasis) se han utilizado utilidades de una muestra de 88 mujeres con cáncer de mama en la Comunidad de Canarias con el cuestionario genérico EQ-5D. Además, se ha utilizado datos de utilidades con el EQ-5D para una muestra de población general (tabla 26).

**Tabla 26. Diferentes niveles de utilidades**

Utilidades	EQ-5D
Población general	0,91
Cáncer después del tratamiento	0,80
Metástasis	0,30

La utilidad utilizada para el estado metástasis (0,3) se aplica durante los últimos tres años de vida de una paciente con cáncer. Estos tres años se asumen como la duración media del estado de metástasis.

Los AVAC ganados se han utilizado como la medida del resultado del modelo primario.

## IV.3.7. Costes

### Costes del programa y asociados al diagnóstico

Solo se han considerado los costes directos de los servicios sanitarios. Los costes indirectos no se recogieron en el estudio. Para estimar los costes sanitarios del programa de cribado, se recogieron datos de los recursos sanitarios utilizados del Programa de Diagnóstico Precoz del cáncer de mama de diferentes comunidades.

El proceso de diagnóstico y costes depende de cómo se presente el cáncer de mama y tiende a ser menor en mujeres diagnosticadas en el programa con la mamografía. Existen 3 categorías de coste por diagnóstico: fuera del programa, dentro del programa a través de la mamografía y falsos positivos. El número de pruebas ejecutadas depende del estado del tumor, que incluye todas las pruebas posibles o solo placa de tórax, estudio hepático y gammagrafía ósea como herramientas de extensión del diagnóstico. El proceso de diagnóstico y sus costes asociados se muestra en la tabla 27.

COSTES	EUROS (2007)
Costes de tratamiento en mujeres no cribadas	6.582
Costes de diagnóstico en mujeres no cribadas	867
Costes de tratamiento en mujeres cribadas	5.940
Costes de diagnóstico en mujeres cribadas	825
Costes de diagnóstico de falsos positivos	250
Coste por mujer cribada	49

#### *Costes asistencia sanitaria:*

Se calcularon los costes del tratamiento del cáncer de mama y su seguimiento (tabla 27). El programa de Markov permitió un diseño dinámico en donde los diferentes estados de la enfermedad se tuvieron en cuenta. El modelo simula una cohorte de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama. Se consideraron 4 estados de la enfermedad. Cada estado tiene su propia supervivencia y costes asociados.

También se midieron los recursos utilizados para diagnóstico y tratamiento de las personas cribadas y no cribadas (tabla 27).

### IV.3.8. Costes unitarios

Los costes unitarios para los recursos se obtuvieron del Programa de Diagnóstico precoz de cáncer de mama de Canarias y de la base de datos de costes unitarios sanitarios de SOIKOS.<sup>(193)</sup>

## IV.4. Coste-efectividad incremental

Como se ha citado anteriormente, el cálculo de la ratio coste-efectividad se ha realizado con la ayuda de un modelo de simulación en la hoja de cálculo Excel (Microsoft®). Este modelo permite integrar los siguientes parámetros: costes del cribado, costes del diagnóstico, costes del tratamiento, sensibilidad y especificidad de la mamografía, tasas de descuento, intervalos de cribado, efectividad de la estrategia evaluada, muertes evitadas o años de vida ganados y años de vida ganados ajustados por su calidad.

Aunque se calcularon por separado los costes y resultados, los resultados del estudio se presentarán de forma incremental. El análisis se presenta desde el punto de vista de los servicios sanitarios. Tanto a los costes como a las utilidades se les aplica una tasa de descuento anual del 3% para convertir los valores futuros a su valor actual equivalente.

## IV.5. Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad en aquellos casos en donde hubo una incertidumbre con respecto a la validez de los datos. Además se muestran diferentes posibles escenarios. Las siguientes variables fueron cambiadas: cumplimiento del programa, diferentes eficacias con relación a la reducción de la mortalidad (diferentes valores dependiendo del grupo de edad), costes, utilidades y tasas de descuento.



# V. Resultados

## V.1. Resultados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas

La búsqueda bibliográfica aportó 123 referencias, 75 de ellas en la base de datos de evaluaciones económicas NHS EED. De estas 75 referencias 13 fueron seleccionadas para su inclusión en esta revisión. Las bases de datos de evaluación de tecnologías sanitarias HTA y de revisiones sistemáticas DARE no aportaron estudios de interés. Otros 7 artículos fueron añadidos gracias a la búsqueda manual. En total se incluyen en esta revisión 20 evaluaciones económicas,<sup>(185,187,189,194-210)</sup> además de 2 revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas previas.<sup>(143,144)</sup> Las características y resultados detallados de cada evaluación económica se recogen en el Anexo 2.

Los estudios coste-efectividad del cribado del cáncer de mama analizan fundamentalmente el impacto de la edad de las mujeres incorporadas al cribado para, de esta manera, establecer la edad óptima de inicio y finalización del cribado. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que los estudios de coste-efectividad deben valorarse en cada contexto, y únicamente representan aproximaciones a la práctica de actuación en cada medio, por lo que la inferencia de sus resultados y conclusiones a otros entornos tiene severas limitaciones.

En el estudio de Barrat et al<sup>(143)</sup> en las mujeres estadounidenses de 70 a 79 años, comparadas con las de 50 a 69 años, se reduce el beneficio del cribado entre un 40% y un 72% (18%-62% si se ajusta por calidad de vida). Por encima de los 80 años, el beneficio es un tercio del alcanzado por las mujeres de 50 a 69 años (14% si se ajusta por calidad de vida). La ratio coste-efectividad estimada de extender el cribado a mujeres de 70 a 79 años varía entre 8.119 y 27.751 dólares por año de vida ganado ajustado por su calidad. Si el cribado se extiende a mujeres de 40 a 49 años, se estima una coste-efectividad de entre 24.000 y 65.000 dólares por año de vida ganado.

La revisión sistemática de los estudios coste-efectividad sobre el cribado periódico con mamografía realizada por Mandelblatt et al para la US Preventive Services Task Force, se centra en las mujeres mayores de 65 años.<sup>(144)</sup> El cribado bienal desde los 65 años hasta los 75-80 años tiene un coste estimado entre 34.000 y 88.000 dólares por año de vida

ganado, comparado con finalizar el cribado a los 65 años. Presenta una mejor relación coste-efectividad el cribado de las mujeres más sanas frente a aquellas con morbilidad que incrementa el riesgo de muerte o condiciona una esperanza de vida inferior a 5 años.

El estudio de Kerlikowske et al<sup>(185)</sup> compara tres estrategias de cribado en mujeres mayores de 65 años, a través de un análisis de decisión y análisis coste-efectividad utilizando el modelo de Markov, como son la mamografía bienal de 65 a 69 años, mamografía bienal de 65 a 79 años y estrategia basada en la medición de la densidad mineral ósea en radio: mamografía bienal de 65 a 69 años, interrumpiendo el cribado en mujeres situadas en cuartiles bajos para su edad y continuándolo hasta los 79 años en mujeres en los tres cuartiles superiores. Para prevenir una muerte es necesario cribar de los 69 a 79 años a 1.064 mujeres con alta densidad mineral ósea y 7.143 mujeres en el cuartil bajo. Comparado con finalizar el cribado a los 69 años, el cribado hasta los 79 años es moderadamente coste-efectivo solo en las mujeres en cuartiles altos de densidad mineral ósea, lo que equivale a aumentar 2,1 días la esperanza de vida a un coste incremental de 66.773 dólares por año de vida ganado, por cada 10.000 mujeres cribadas. Debido al escaso beneficio y los potenciales riesgos del cribado mediante mamografía, no parece adecuado continuar el cribado por encima de los 69 años.

El estudio de Salzman et al compara la ratio coste-efectividad del cribado mediante mamografía en mujeres de diferentes grupos de edad, utilizando un modelo de Markov y de Monte Carlo.<sup>(189)</sup> Las mujeres de 50 a 69 años cribadas con mamografía de periodicidad bienal mejoran su esperanza de vida en 12 días a un coste de 704 dólares por mujer, lo que representa una relación coste-efectividad de 21.400 dólares por año de vida ganado. Estos resultados no se modifican significativamente cuando se ajustan por utilidad. En cambio, extender el cribado a las mujeres de 40 a 49 años mejoraría su esperanza de vida en 2,5 días a un coste de 676 dólares por mujer, con una relación coste-efectividad de 105.000 dólares por año de vida ganado. Por tanto, en las mujeres más jóvenes, el coste del cribado es cinco veces mayor, probablemente porque la mamografía es menos eficaz y la incidencia de cáncer de mama es menor en este grupo etáreo. En el análisis de sensibilidad se aprecia que la probabilidad de que el cribado tenga un coste de menos de 50.000 dólares por año de vida ganado es del 75% en las mujeres de 50 a 69 años, y de tan solo el 7% en las mujeres de 40 a 49 años.

En el modelo de Markov desarrollado por Rosenquist et al, el cribado mamográfico anual de mujeres de 40 a 49 años, asumiendo una



reducción de mortalidad del 15%, tiene unos costes marginales por año de vida ganado comparables a otros procedimientos aceptados en la práctica clínica. Si se asume una reducción de mortalidad del 30%, el cribado anual tiene una relación coste-efectividad similar al cribado bienal con un 20% de reducción de mortalidad. No obstante el cribado de mujeres de 40 a 49 años es menos coste-efectivo que en las mujeres de 50 a 79 años, pero más que en las de 80 a 84 años.<sup>(194)</sup>

El mismo autor publicó en 1998 un modelo de Markov ampliado a cinco estrategias diferentes, siempre con el comienzo del cribado a 40 años y combinación de diferentes edades de finalización e intervalos del cribado. El coste incremental por año de vida salvado más favorable se correspondía con la estrategia de cribado anual para las mujeres entre 40 y 49 años, seguido por un cribado bienal de 50 a 79 años (16.100 dólares por año de vida salvado).<sup>(195)</sup>

Si las mujeres cribadas en las que se detecta un cáncer de mama alcanzan respuestas al tratamiento y supervivencias similares a las obtenidas en los ensayos clínicos, entonces el cribado mamográfico bienal desde los 50 años y continuado de por vida tiene un coste elevado, de 151.434 dólares por año de vida ganado en un modelo simulado sobre 250.000 mujeres.<sup>(196)</sup> Finalizando el cribado a los 79 años, el coste por año de vida ganado se sitúa en 82.063 dólares, asumiendo una esperanza de vida de 9,5 años. A partir de esta edad, la relación coste-efectividad se torna más favorable a medida que aumenta la esperanza de vida, de manera que si es de 14,6 años, la coste-efectividad se reduciría a 57.934 dólares por año de vida ganado.

La asociación de mamografía bienal con exploración clínica de la mama anual para el cribado del cáncer de mama en mujeres de 50 a 79 años ha sido también evaluada como una estrategia coste-efectiva, reduciendo un 35% los costes de la aplicación anual de ambos métodos de cribado y sin pérdida importante de años de vida ganados ajustados por calidad.<sup>(197)</sup>

En población japonesa, la estrategia con mejor relación coste-efectividad es el cribado bienal con mamografía asociada a la exploración clínica de la mama.<sup>(198)</sup>

Un estudio noruego<sup>(199)</sup> que incluyó tanto costes directos como indirectos, estimó el coste por año de vida salvado en 8.561 libras para el cribado de mujeres entre 50 y 69 años (precios de 1997). Otro estudio que también incluyó costes indirectos<sup>(200)</sup> estimó el coste por año de vida salvado en 18.955 dólares para el cribado de mujeres entre 50 y 59 años (precios de 1995). Otros dos estudios, publicados en 1999 y 2001, evalúan el cribado mamográfico frente al no cribado en población

noruega de mujeres entre 50 y 69.<sup>(201,202)</sup> El estudio del año 1999 establece un coste por año de vida ganado de 30.000 Coronas Noruegas de 1997 para un cribado bienal.<sup>(201)</sup> Para llegar a este resultado se tuvieron presentes los costes sanitarios. El estudio del año 2001 estima el coste por año de vida ganado en 3.750 dólares y el coste por año de vida ajustado por calidad en 86.045 dólares (precios de 1996-97).<sup>(202)</sup>

Existen dos estudios realizados sobre población holandesa relacionados con el cribado de cáncer de mama.<sup>(203,204)</sup> En uno de ellos se compara el programa de cáncer de mama, incluyendo mamografía, con la opción no hacer nada. Concluye que un programa de cribado con mamografía hasta los 75 años de edad supone 8.400 libras por AVAC, incrementándose hasta las 36.000 libras por AVAC en el caso de prolongarlo hasta los 79 años de edad (en libras de 1990).<sup>(203)</sup> El otro estudio se centra en estimar los años vida ganados con un programa de cribado en mujeres mayores de 65 comparándolo con el cribado bianual en mujer de entre 50 y 64. Los resultados que obtiene para mujeres de más de 65 son 9.600 dólares por AVG en mamografía trienal, 19.700 dólares por AVG en el caso de prolongar el programa bianual y 38.600 dólares por AVG si la mamografía se realiza anualmente.<sup>(204)</sup>

Un extenso modelo publicado en 2006,<sup>(205)</sup> en el que se comparó 64 escenarios alternativos, descubrió que el coste incremental por año de vida ajustado por calidad más bajo (27.000 dólares) se correspondía con la alternativa del cribado de mujeres entre 55 y 70 años con intervalo de 5 años. La alternativa de cribado anual para mujeres entre 40 y 80 años tuvo la ratio menos favorable (58.000 dólares). Un modelo más antiguo<sup>(206)</sup> llegaba a unas conclusiones similares: un cribado para mujeres de entre 50 y 65 años cada 3 años tiene mejor coste-efectividad que un cribado bienal para mujeres entre 40 y 70 años. Asimismo, un modelo de Nueva Zelanda<sup>(207)</sup> concluyó que la alternativa más coste-efectiva es el cribado de mujeres entre 50 y 64 años cada 3 años.

Otro modelo complejo es el estudio coste-efectividad de Lindford et al<sup>(208)</sup> en el que se compara siete escenarios de cribado de cáncer de mama y en los que se combinan diferentes rangos de edad con diferente periodicidad del cribado mediante un modelo de Markov. Concluye que la alternativa más coste-efectiva es el cribado bianual en mujeres de entre 50 y 79, con un coste de 16.000 dólares por año de vida salvado, por otro lado la alternativa menos coste-efectiva es la combinación de mamografía anual en mujeres de alto riesgo de 40-49, cribado bienal en 40-49 en mujeres sin riesgo y cribado anual en mujeres de entre 50 y 79, con un coste de 31.900 dólares por año de vida salvado.

El artículo de Eddy de 1988 estudia el cribado anual mediante mamografía frente al examen médico en mujeres entre 40 y 49 años.<sup>(209)</sup> Recoge costes sanitarios y obtiene un coste por año de vida ganado del cribado por mamografía de 121.000 libras (libras del año 1991), costes y beneficios descontados al 5%. Un estudio de similares características es el llevado a cabo por Gravelle en mujeres de más de 40,<sup>(210)</sup> en el que se compara la efectividad de la mamografía frente a no programa de cribado teniendo en cuenta los costes del sistema de salud. Obtiene un resultado de 3.103 libras por AVG (libras del año 1980), costes descontados al 7%.

El único modelo realizado en España<sup>(187)</sup> comparó el cribado para mujeres entre 50 y 65 años con la alternativa sin cribado y estimó el coste por muerte evitada en 115.500 ECU y el coste por año de vida ganado a 7.300 ECU (costes del año 1993). Si se ampliara el cribado a mujeres entre 45 y 49 años, el coste por muerte evitada y el coste por año de vida ganado crecerían hasta 229.000 ECU y 9.400 ECU respectivamente.

## V.2. Resultados del análisis coste-efectividad

Al comparar el programa de cribado con mamografía bienal con no cribado en 10.000 mujeres entre los 50 y 69 años de edad resultó en una ganancia adicional de 841 años de vida. El aumento de la esperanza de vida por mujer fue de 31 días. Las utilidades ganadas fueron de 763. Si extendemos el programa de cribado de cáncer de mama para incluir a las mujeres entre los 40 y 49 años de edad, se obtuvieron unas ganancias de 64 años. El aumento de la esperanza de vida por mujer fue de 2,3 días. Las utilidades ganadas fueron de 65. Al extender el programa de cribado a las mujeres entre los 70 y 75 años de edad, la ganancia en años de vida fue de 33 años. El aumento de la esperanza de vida por mujer fue de 1,2 días. Las utilidades ganadas fueron 36 (tabla 28).

El coste del cribado con mamografía bienal desde los 50 a los 69 años de edad (comparado con no cribado) fue de 1.647 euros por mujer. El coste incremental de cribar una mujer desde la edad de 40 a 49 años fue de 1.128 euros por mujer. El coste incremental de cribar a una mujer desde la edad de 70 a 75 años fue de 631 euros por mujer. Aunque los costes del tratamiento son los más importantes en cada estrategia, las

diferencias entre las estrategias (costes incrementales) dependen principalmente de las diferencias de los costes del cribado.

Al comparar el programa de cribado con mamografía anual con no cribado en 10.000 mujeres entre los 50 y 69 años de edad resultó en una ganancia adicional de 746 años de vida. El aumento de la esperanza de vida por mujer fue de 27 días. Las utilidades ganadas fueron de 741. Si extendemos el programa de cribado de cáncer de mama para incluir a las mujeres entre los 40 y 49 años de edad, se obtuvieron unas ganancias de 57 años. El aumento de la esperanza de vida por mujer fue de 2 días. Las utilidades ganadas fueron de 69. Al extender el programa de cribado a las mujeres entre los 70 y 75 años de edad, la ganancia en años de vida fue de 31 años. El aumento de la esperanza de vida por mujer fue de 1 día. Las utilidades ganadas fueron 46 (tabla 28).

<b>Tabla 28. AVG y utilidades ganadas</b>			
	<b>40-49</b>	<b>50-69</b>	<b>70-75</b>
Bienal			
AVG	64	841	33
Utilidades ganadas	65	763	36
Anual			
AVG	57	746	31
Utilidades ganadas	69	741	46

El coste del cribado con mamografía anual desde los 50 a los 69 años de edad (comparado con no cribado) fue de 4.000 euros por mujer. El coste incremental de cribar una mujer desde la edad de 40 a 49 años fue de 2.375 euros por mujer. El coste incremental de cribar a una mujer desde la edad de 70 a 75 años fue de 1.418 euros por mujer. Aunque los costes del tratamiento son los más importantes en cada estrategia, las diferencias entre las estrategias (costes incrementales) dependen principalmente de las diferencias de los costes del cribado.

Sobre la base de estos resultados, la ratio coste-efectividad del cribado bienal de las mujeres entre los 50 y 69 años de edad fue de 21.585 euros por AVAC ganado y 19.585 euros por AVG, para el grupo de edad entre los 40 y 49 años de edad fue de 174.575 euros por AVAC ganado y 176.076 por AVG y para el grupo de edad entre los 70 y 75 años fue de 174.193 euros por AVAC ganado y 190.180 euros por AVG, considerando una tasa anual de descuento del 3% para los costes y las

utilidades, así como una reducción de la mortalidad del 15, 22 y 21% para los tres grupos de edad respectivamente (tabla 29).

Para el cribado del cáncer de mama anual, la ratio coste-efectividad de las mujeres entre los 50 y 69 años de edad fue de 53.984 euros por AVAC ganado y 53.623 euros por AVG, para el grupo de edad entre los 40 y 49 años fue de 343.855 euros por AVAC ganado y 418.252 euros por AVG y para el grupo de edad entre los 70 y 75 años fue de 309.222 euros por AVAC ganado y 456.389 euros por AVG, considerando la misma tasa de descuento y la misma reducción de la mortalidad que para el cribado bienal (tabla 29).

<b>Tabla 29. Cribado anual y bienal</b>			
	<b>40-49</b>	<b>50-69</b>	<b>70-75</b>
Reducción mortalidad (Bienal)	15 %	22 %	21 %
€/ AVAC	174.575	21.585	174.193
€/ AVG	176.076	19.585	190.180
Reducción mortalidad (Anual)	15%	22%	21%
€/ AVAC	343.855	53.984	309.222
€/ AVG	418.252	53.623	456.389

Los intervalos de cribado bienal o anual tuvieron un gran impacto sobre los resultados, asumiendo que el cribado bienal tiene la misma efectividad que el cribado anual.

## V.3. Análisis de sensibilidad

Se ha realizado un análisis de sensibilidad de una sola dirección de Markov para las diferentes variables que pueden afectar la ratio coste-efectividad del cribado del cáncer de mama.

### V.3.1. Costes

Al aumentar todos los costes del programa de cribado en un 50% aumentó, como era de esperar, la ratio coste-efectividad.

### V.3.2. Sensibilidad y especificidad

No hubo cambios en los resultados finales al modificar la sensibilidad y especificidad en la reducción de la mortalidad ya que la reducción de mortalidad se aplica por igual a las mujeres a las que se les detecta el cáncer o no mientras permanezcan dentro del cribado. Por otro lado la reducción de mortalidad se verá seriamente afectada por los valores de participación. La sensibilidad y especificidad modificará el número de mamografías y anatomías patológicas necesarias para detectar los casos de cáncer. Por lo tanto, si aumenta la sensibilidad y especificidad, disminuirá el coste del programa de cribado, así como la ratio coste-efectividad. Del mismo modo, si baja la sensibilidad y especificidad, el coste del programa aumentará.

### V.3.3. Participación

El escenario en el análisis de sensibilidad con una participación perfecta tuvo una ratio coste-efectividad más alto que el escenario base. Esto es debido a que el aumento en costes tiene un mayor impacto que el aumento en AVAC ganados. Alternativamente, si evaluamos el escenario con baja participación obtendremos una ratio más favorable que en el caso base. Esto es debido a que el aumento en costes tiene un mayor impacto que el aumento en AVAC. Los costes disminuyen porque casi nadie es cribado, sin embargo obtenemos un mínimo de AVAC ganados, así pues la ratio resultante es muy favorable.

### V.3.4. Utilidades

Si reducimos las estimaciones de utilidades que tenemos para el cáncer y la metástasis, el resultado será que la diferencia en AVAC ganados entre las dos estrategias será menor, aumentando la ratio coste-efectividad. Si por el contrario aumentamos estos valores, el resultado será de una ganancia mayor entre las dos estrategias disminuyendo la ratio coste-efectividad.

### V.3.5. Reducción de mortalidad

La reducción de la mortalidad asociada con el cribado en mujeres entre los 40 y 49 años tuvo un gran impacto en la ratio coste-efectividad. Una reducción de la mortalidad de 10% para este grupo de edad resultó en una ratio coste-efectividad de 263.213 euros por AVAC ganado y 265.320 euros por AVG.

Para el grupo de edad entre 50 a 69 años de edad, una reducción de la mortalidad de 29% resultó en una ratio coste-efectividad de 16.078 euros por AVAC ganado y 14.601 euros por AVG.

Para el grupo de mujeres entre los 70 y 75 la reducción de la mortalidad del 15% resultó en una ratio coste-efectividad de 244.444 euros por AVAC ganado y 266.707 euros por AVG.

La reducción de la mortalidad es el parámetro con mayor importancia en la ratio coste-efectividad del modelo (tabla 30).

<b>Tabla 30. Análisis de sensibilidad con reducción de mortalidad</b>			
	<b>40-49</b>	<b>50-69</b>	<b>70-75</b>
Reducción mortalidad	15 %	22 %	21 %
€ / AVAC	174.575	21.585	174.193
€ / AVG	176.076	19.585	190.180
Reducción mortalidad	10%	29%	15%
€ / AVAC	263.213	16.078	244.444
€ / AVG	265.320	14.601	266.707

### V.3.6. Tasas de descuento

La variación en las tasas de descuento no tuvo ningún impacto en la ratio coste-efectividad.





## VI. Discusión

En este estudio se realizó una revisión de la evidencia científica que existe hasta el momento actual sobre el cribado del cáncer de mama para su incorporación al modelo y por otra parte se desarrolló un modelo de evaluación económica para determinar la relación coste-efectividad de dicho cribado en los grupos de edad de 40-49, 50-69 y 70-75 años. La gran cantidad de información disponible, con resultados contrapuestos, pone de manifiesto la controversia existente sobre este tema y el hecho de que todavía no se ha llegado a un consenso sobre la efectividad y la coste-efectividad del cribado del cáncer de mama a estas edades.

En este estudio además se abordaron temas que influyen también de manera directa o indirecta en la efectividad del cribado como es la participación, la técnica de cribado o el intervalo de cribado.

Desde hace 30 años, se han llevado a cabo estudios sobre el cribado del cáncer de mama. Durante este periodo, además de numerosos estudios de casos y controles y estudios de cohortes, se han realizado ocho grandes ensayos controlados y aleatorizados. Tan sólo estos ensayos ya incluyen casi medio millón de mujeres y a partir de ellos se han hecho recomendaciones para los programas de cribado de muchos países.

Como se han visto en los resultados, no parece existir ninguna duda sobre el beneficio del cribado en mujeres entre 50 y 69 años, a pesar de que en su momento, también se puso en entredicho.<sup>(125)</sup> Sin embargo, las recomendaciones para el grupo de edad entre 40 y 49 años no acaban de quedar claras, de manera que varían para cada país. La mayoría de los grupos además, no hacen recomendaciones específicas acerca del cribado en mujeres de más de 70 años. Aparte de estas consideraciones, el desacuerdo en cuanto al cribado del cáncer de mama se extiende también a la frecuencia y el tipo de cribado (mamografía, examen clínico por profesionales y/o autoexploración mamaria)

Cuando la revista *The Lancet* publicó, a principios del año 2000, la revisión sistemática de Gotzsche et al,<sup>(125)</sup> todos los programas de cribado de cáncer de mama que existían fueron puestos en duda. Este artículo era el adelanto de las conclusiones a las que habían llegado estos autores tras realizar una revisión sistemática que fue publicada en el 2001 por la Cochrane Collaboration.<sup>(126,127)</sup>

En él se debatía el beneficio del cribado del cáncer de mama y se afirmaba que la reducción de la probabilidad de morir por cáncer en el grupo de cribado no es la medida apropiada de resultados, sino que debía analizarse la reducción de la mortalidad total. El hecho de que el cribado del cáncer de mama pueda conducir a un tratamiento más agresivo y conlleve gran cantidad de efectos secundarios, como la realización de pruebas diagnósticas de confirmación innecesarias y procedimientos quirúrgicos preventivos, también eran aspectos del cribado que se ponían en entredicho en esta revisión.<sup>(128)</sup>

Los autores publicaron posteriormente un nuevo análisis de los datos de la revisión. Aunque los datos eran los mismos, se realizaba una dura crítica a la metodología de los ensayos y concluían que sólo dos de los siete ensayos considerados eran aptos para el meta-análisis. Los ensayos defectuosos eran aquellos que demostraban un beneficio del cribado con mamografía, mientras que los dos ensayos con calidad óptima eran aquellos que mostraban un discreto o ningún beneficio.<sup>(128)</sup>

La ausencia de un beneficio estadísticamente significativo en las mujeres de 40-49 años ha conducido a la conclusión de que el cribado en mujeres jóvenes es inefectivo. El hecho de que el beneficio significativo sólo pueda demostrarse después de muchos años de cribado perpetúa esta controversia. A pesar de que se acepta que la historia natural del cáncer de mama es diferente en mujeres premenopáusicas comparadas con las mujeres posmenopáusicas, ninguno de los ensayos controlados fue adecuadamente diseñado para evaluar la efectividad relativa en mujeres jóvenes.

En un meta-análisis hecho en el año 1997, combinando los resultados más recientes de estos ensayos, que abarcaban un seguimiento de 12,7 años (media entre 10,5 y 18 años), se recogió una reducción de la mortalidad del 18% (RR = 0,82; IC 95%: 0,71-0,95) en las mujeres entre 40-49 años. Considerando sólo los ensayos suecos, la reducción de la mortalidad fue de un 29% (RR = 0,71; IC 95%: 0,57-0,89), demostrando por primera vez una reducción estadísticamente significativa debida al cribado en mujeres de esta edad.<sup>(211)</sup>

Aunque en los primeros 5-6 años estos ensayos no recogieron una reducción significativa en este grupo de edad, después de 10-14 años de seguimiento han demostrado un 16% de reducción significativa de la mortalidad.<sup>(211)</sup>

Muchas de las reticencias al cribado de mujeres jóvenes están causadas por la percepción errónea de que las tasas de detección son menores y que conllevan mayor cantidad de procedimientos diagnósticos innecesarios y biopsias. Además, la relación coste-

efectividad es mucho más alta en mujeres entre 40-49 años,<sup>(189,212)</sup> sin embargo tal escepticismo no está basado en datos publicados.

Basándonos en todos los resultados recogidos de los ensayos controlados y meta-análisis expuestos, asumimos para este modelo de coste-efectividad una reducción media de la mortalidad de un 5% para el grupo de edad entre 40-49 años con un intervalo de cribado entre 12 y 24 meses; siempre teniendo en cuenta que esta reducción ocurre unos 15 años después de comenzar el cribado y es estadísticamente no significativa o próxima a la significación dependiendo de los estudios. Parte de la reducción de mortalidad que se observa puede deberse a casos de cáncer detectados en estas mujeres tras cumplir 50 años.

En el grupo de edad entre 50-69 años existe evidencia suficiente de que el cribado regular con mamografía conduce a una reducción de la mortalidad debida al cáncer de mama del 25%-30% tras 10-12 años de seguimiento y según el cribado se haga cada 18-33 meses o cada 12 meses. Los beneficios del cribado comienzan unos cinco años después de su inicio. Asumimos en nuestro modelo una reducción del 29% para ambos decenios.

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes en el cáncer de mama. Sin embargo, los ensayos clínicos ofrecen una evidencia insuficiente de la efectividad de la mamografía en mujeres de 70 años o más. Solamente el ECA Two County incluyó mujeres  $\geq 74$  años.<sup>(43)</sup> Para mujeres de esa edad, se encontró una reducción del 21%, (RR = 0,79; IC 95%: 0,51-1,22),<sup>(48)</sup> que no posee poder estadístico suficiente para permitir la valoración.

En otros estudios se dan resultados significativos de reducción de la mortalidad para mujeres mayores, pero lo hacen considerando mujeres entre 65-74 ó 65-79 años<sup>(187)</sup> por lo que el beneficio en mujeres  $\geq 70$  años no queda claramente definido. Además el posible efecto beneficioso no compensa el hecho de que en mujeres ancianas, sobre todo en mujeres muy mayores o con gran comorbilidad, existe una gran probabilidad de morir por otras causas antes de observar los beneficios del cribado. En nuestro modelo se ha asumido una reducción del 5%.

Actualmente las recomendaciones para este grupo de edad son que el cribado con mamografía sea pactado entre la mujer y su médico, teniendo en cuenta circunstancias personales como antecedentes familiares de cáncer de mama y otros factores de riesgo individuales.

En cuanto al intervalo óptimo de cribado, en los ECA se recogen reducciones de la mortalidad con intervalos entre 12-33 meses, sin que se hayan encontrado diferencias importantes en la magnitud del efecto del cribado debidas a esta causa. La historia natural del cáncer de

mama sugiere que el cáncer tiene una mayor velocidad de crecimiento en mujeres menores de 50 años, aparte de que como hemos visto, la sensibilidad de la mamografía en mujeres jóvenes es menor, debido a la mayor densidad del tejido mamario sin que haya evidencia de mayor beneficio con el cribado anual sobre otras periodicidades.<sup>(35)</sup>

En este estudio, se ha realizado una evaluación económica utilizando un análisis coste-efectividad en un programa de cribado de cáncer de mama basado en la mamografía. El objetivo de los programas de cribado es detectar el cáncer de mama en un estadio temprano, que permita la aplicación de tratamientos eficaces que aumenten la probabilidad de supervivencia.

La ratio coste-efectividad incremental para el cribado del cáncer de mama bienal para el grupo de edad 40-49 fue de 174.575 euros por AVAC ganado y 176.076 por AVG, para el grupo de edad 50-69 fue de 21.585 euros por AVAC ganado y 19.585 euros por AVG y para el grupo de edad 70-75 fue de 174.193 euros por AVAC ganado y 190.180 euros por AVG. Para el cribado del cáncer de mama anual, la ratio para el grupo de edad 50-69 fue de 53.984 euros por AVAC ganado y 53.623 euros por AVG.

Los resultados de nuestro estudio son similares a los resultados de otros estudio.<sup>(185,189)</sup> Sin embargo, son contrarios a otros estudios publicados.<sup>(208)</sup>

Nuestros resultados demuestran que el cribado de cáncer de mama con la mamografía tiene una alta coste-efectividad para las mujeres entre los 50 y 69 años de edad. Sin embargo, no es coste-efectivo en mujeres entre los 40 y 49 años de edad y entre las mujeres entre los 70 y 75 años de edad. Estos resultados no resultan sorprendentes dadas las diferencias en la incidencia de cáncer de mama y la eficacia de la mamografía entre los grupos de edad evaluados en este estudio. La incidencia del cáncer de mama empieza a incrementarse a los 40 años de edad pero se mantiene entre dos a tres veces más baja que la incidencia entre los 50 y 69 años de edad. El retraso más largo hasta el inicio de una reducción de la mortalidad de cáncer de mama entre la selección de mujeres y la reducción de riesgo relativo hace que la mamografía sea menos eficaz entre mujeres más jóvenes y por lo tanto menos coste-efectiva.

Aunque nuestro modelo fue sensible a la extensión del intervalo de cribado, esta sensibilidad refleja los diferentes costes asociados con una mayor frecuencia de cribado y no a los cambios en eficacia. Para las mujeres de 50 años de edad y mayores, el cribado bienal es claramente tan eficaz como el cribado anual.<sup>(45)</sup> Por lo tanto, el coste adicional del cribado anual es difícil de justificar.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. No hemos incluido los costes indirectos, como pérdida de productividad como resultado de muerte prematura por cáncer de mama. Si hubiéramos incluido estos factores, la ratio coste-efectividad se hubiera reducido. Tampoco hemos considerado que algunas mujeres cribadas se pueden beneficiar psicológicamente por procedimientos menos impactantes ya que se trata la enfermedad en una etapa más temprana.



## VII. Conclusiones

Hay pocos ejemplos en los sistemas sanitarios donde la extensa difusión y utilización de una tecnología produzca incrementos de beneficios clínicos y disminuya los costes. Los resultados presentados en este estudio apoyan la conclusión de que el cribado organizado utilizando la mamografía obtiene grandes resultados.

El beneficio del cribado y el tratamiento del cáncer de mama persiguen principalmente mejorar la calidad de vida en los pacientes con un tratamiento satisfactorio (efectivo y seguro). Adicionalmente, los beneficios sociales dan lugar a aumentos de la productividad y a la reducción del consumo de recursos de servicios sanitarios.

Existen algunos análisis económicos americanos y británicos que han explorado varios aspectos del cribado y que han buscado la correlación con los resultados de ganancia de salud.

En los análisis coste-efectividad donde los costes están relacionados con medir las condiciones específicas de la efectividad, existe una limitación que consiste en que no es fácil comparar la ratio coste-efectividad resultante con aquellas relacionadas con otros procedimientos fuera de la enfermedad de interés. Por lo tanto, los que toman decisiones se enfrentan con presupuestos fijos y necesitan juzgar si está justificado tener un programa de cribado en comparación con los beneficios para la salud que inevitablemente se sacrificarán en otros puntos del sistema.

La ratio coste-efectividad en nuestro estudio es baja para el grupo de edad 50-69 años y por lo tanto se considera aceptable. Los índices de hasta 30.000 dólares se han sugerido como coste-efectivos en estudios previos.<sup>(213)</sup>

La pregunta de qué razón coste-efectividad o qué disponibilidad a pagar por un AVAC se considera aceptable aún no ha sido plenamente contestada. Johannesson ha utilizado valores estándar de comparación de 40.000, 60.000 y 100.000 dólares por AVAC ganado.<sup>(214)</sup>

Se utilizó el valor umbral medio de 60.000 dólares como la principal alternativa y corresponde al valor medio recomendado para ser utilizado en un análisis coste-efectividad, en una encuesta reciente realizada a economistas de la salud.<sup>(215)</sup> Así pues, nuestros resultados globales se sitúan en el nivel más bajo dentro de estos intervalos.





# Contribución de los autores y revisores externos

- *Julio López Bastida*. Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud – Contribución realizada: Diseño y dirigió científicamente el proyecto, coordinando a todos los participantes, realizó el análisis económico y contribuyó parcialmente a la redacción de este informe.
- *Begoña Bellas Beceiro*. Hospital Universitario de Canarias – Contribución realizada: Contribuyó a la revisión sistemática en los aspectos relacionados con la parte clínica y parcialmente a la redacción del informe.
- *Lidia García Pérez*. Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud – Contribución realizada: Contribuyó a la revisión sistemática en los aspectos relacionados con la parte económica y parcialmente a la redacción del informe.

## Revisores externos:

- *Xavier Castells*. Hospital del Mar- IMAS. Barcelona
- *Josep María Borrás*. Servei de Prevenció i Control del Càncer. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Los contenidos de este informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



## VIII. Bibliografía

1. Kassirer JP, Angell M. The journal's policy on cost-effectiveness analyses. *N Engl J Med* 1994;331:669-70.
2. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York : Oxford University Press, 1996.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, 1992-2004. Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer/>. [Visitada el 31 de marzo de 2007].
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0*, IARC Press, Lyon, 2004. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/> [Visitada el 31 de marzo de 2007].
5. Curado. M. P., Edwards, B., Shin. H.R., Storm. H., Ferlay. J., Heanue. M. and Boyle. P., eds (2007). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX IARC Scientific Publications No. 160*, Lyon, IARC).
6. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
7. Kelsey J, Gammon MD. Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1990;12:228-40.
8. Albaina L, Viana C. Cáncer de mama. *Guías Clínicas* 2003;3(7). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/mama.asp> [Visitada el 31 de marzo de 2007].
9. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast Cancer. *N Engl J Med* 1992;327:319-28.
10. Toman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983;2:556-58.

11. Adami HO, Hansen J, Jung B, Rimsten A. Characteristics of familial breast cancer in Sweden: absence of relation to age and unilateral versus bilateral disease. *Cancer* 1981;48:1688-95.
12. Hortobagyi GN, Treatment of breast cancer. *N Engl. J. Med.* 1998;339:974-84.
13. Dupont WD, Page DI. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N. England J. Med.* 1985;312:46 51
14. London SJ, Connolly JL, Schmitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992;267:941-44.
15. Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990; 264:2648-53.
16. Hulka BS, Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. *Lancet* 1995;346:883-87.
17. Gail M. Breast Cancer Risk Assessment Tool. Disponible en: [www.cancer.gov/bcrisktool/breast-cancer-risk.aspx](http://www.cancer.gov/bcrisktool/breast-cancer-risk.aspx) [Visitada el 31 de marzo de 2007].
18. Chen J, Pee D, Ayyagari R, Graubard B, Schairer C, Byrne C et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1215-26.
19. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vack PM; Titus-Ernstoff L, Carney PA et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1204-14.
20. Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. *Am. J. Epidemiol.* 1983;118:865-86.
21. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8:784-96.

22. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging System. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org>. [Visitada el 31 de marzo de 2007].
23. Ciatto S, Rosseli Del Turco M, Giorgi D, Morrone D, Catarzi S, Ambrogetti D et al. Non-palpable lesions of the breast detected by mammography. *Eur J. Cancer* 1994;30:40-4.
24. Azavedo E. Non-palpable breast cancers: detection, diagnostic and prognostic aspects. *Acta Radiol Suppl.* 1992;378:137-46.
25. Pina L, Apesteguia L, de Luis E, Sáenz Bañuelos J, Zornoza G, Domínguez Cunchillos F. Técnicas de biopsia para el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables. *Anales Sis. San. Navarra* 2004;27(3):345-58.
26. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-99.
27. Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1989;63:1816-22.
28. Bobo JK, Lee NC, Thames SF: Findings from 752.081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:971-76.
29. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patients have breast cancer?. The screening clinical breast examination: should it be done?. How?. *JAMA* 1999;282:1270-80.
30. Moss Sm, Coleman DA, Chamberlain J, Mapp TJ, for the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer group. 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet* 1999;353:1909-14.
31. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;27-30.
32. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353:1903-08.

33. Chen HH, Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW. Effect of breast cancer screening after age 65. *J Med Screen* 1995;2:10-14.
34. Baxter N. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164:1837-46.
35. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Wolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(Part 1):347-60.
36. Ellman R, Moss SM, Coleman D, Chamberlain J. Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer: ten years findings. *Br J Cancer* 1993;68:208-12.
37. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:445-57.
38. Kusters JP, Gotzsche PC. Regular self-examination or clinica examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Sys Rev* 2003;CD003373.
39. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death for breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:1047-53.
40. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, Mikhailov EA. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study. *Eur J Cancer* 1993;29A:2039-46.
41. Wolf SH, United States Preventive Service Task Force recommendations on breast cancer screening. *Cancer* 1992;69(7 supp.):1913-18.
42. Sickles EA: Findings at mammographic screening on only one standard projection: outcomes analysis. *Radiology* 1998;208:471-75.
43. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF 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;38:625-51.
44. Wald NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two

- view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995;311:1189-93.
45. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:149-54.
  46. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: Breast Cancer Mortality after 11 to 16 years of follow-up. *Ann Intern Med* 2002;137:305-12.
  47. Tabár L, Faberberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish TwoCounty Trial. *Cancer* 1995;75:2507-17.
  48. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two County Trial. *Cancer* 1995;75:2507-17.
  49. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:227-36.
  50. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Zinder CA, Taplin SH et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081-87.
  51. Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1432-40.
  52. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragabi AK, Chlebowski RT, Pisano ED et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1366-76.
  53. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Likelihood ratios for modern screening mammography: risk of breast cancer based on age and mammography interpretation. *JAMA* 1996;276:39-43.
  54. Moss SM, Coleman DA, Ellman R, Chamberlain J, Forrest AP, Kirkpatrick AE et al. Interval cancers and sensitivity in the

screening centres of the UK Trial of early detection of breast cancer. *Europ. J. Cancer* 1993;29A: 255-58.

55. Hofvind S, Wang H, Thoresen S. Do the results of the process indicators in the Norwegian breast cancer-screening program predict future mortality reduction from breast cancer. *Acta Oncológica* 2004;43:467-73.
56. Van Landeghem P, Bleyen L, De Backer G. Age-specific accuracy of initial vs. subsequent mammography screening: results from the Ghent breast cancer-screening programme. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:147-51.
57. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM et al. Individual and combined effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138:168-75.
58. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1644-56.
59. Taylor R, Page A, Bampton D, Estoesta J, Richard M. Age-specific interval breast cancer in New South Wales and meta-analysis of studies of women aged 40-49 years. *J Med Screen* 2004;11:199-206.
60. Miglioretti DL, Rutter CM; Geller BM, Cutter G, Barlow WE, Rosenberg et al. Effect of breast augmentation on the accuracy of mammography and cancer characteristics. *JAMA* 2004;291:442-50.
61. Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M et al. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2004;329:477.
62. Dean PB, Pamilo M. Screening mammography in Finland- 1,5 million examinations with 97% specificity. *Acta Oncológica* 1999;38(suppl 13):47-54.
63. Sumkin JH, Holbert BL, Herrmann JS, Hakim CA, Ganott MA, Poller WR et al. Optimal reference mammography: a comparison of mammograms obtained 1 and 2 years before the present examination. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:343-46.



64. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al.: Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1801-09.
65. Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med* 1994;331:1493-99.
66. Elmore JG, Wells CK, Howard DH, Feinstein AR. The impact of clinical history on mammographic interpretations. *JAMA* 1997;277:49-52.
67. Esserman L, Cowley H, Eberle C, Kirkpatrick A, Chang S, Berbaum K. Improving the accuracy of mammography: volume and outcome relationships. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:369-75.
68. Kan L, Olivotto IA, Warren Burhenne LJ, Sickles EA, Coldman AJ. Standardized abnormal interpretation and cancer detection ratios to assess reading volume and reader performance in a breast-screening program. *Radiology* 2000;215:563-67.
69. Smith-Bindman R, Chu P, Miglioretti DL, Quale C, Rosenberg RD, Cutter G et al. Physician predictors of mammographic accuracy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:358-67.
70. Beam CA, Conant EF, Sickles EA: Association of volume and volume-independent factors with accuracy in screening mammogram interpretation. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:282-90.
71. Barlow WE, Chi C, Carney PA, Taplin SH, D'Orsi C, Cutter G et al. Accuracy of screening mammography interpretation by characteristics of radiologist. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1840-50.
72. McKee MD, Cropp MD, Hyland A, Watroba N, McKinley B, Edge SB. Provider case volume and outcome in the evaluation and treatment of patients with mammogram-detected breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:704-12.
73. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 2nd ed. Reston (VA): American College of Radiology; 1995. Disponible en: [http://www.acr.org/cgi-bin/fr?mast:masthead-products;text:/departments/stand\\_accred/birads-a.html](http://www.acr.org/cgi-bin/fr?mast:masthead-products;text:/departments/stand_accred/birads-a.html) [Visitada el 31 de marzo de 2007].

74. Teh W, Wilson AR: The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer* 1998;34: 449-50.
75. Basset LW, Kimme-Smith C, Sutherland LK, Gold RH, Sarti D, King W III. Automated and hand-held breast US: effect on patient management. *Radiology* 1987;165:103-08.
76. Thomas A, Kummel S, Fritzsche F, Warm M, Ebert B, Hamm B et al. Real-time sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions). *Acad Radiol* 2006;13:1496-1504.
77. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1991;203:137-44.
78. Lawrence WF, Liang W, Mandelblatt JS, Gold KF, Freedman M, Ascher SM et al. Serendipity in diagnostic imaging: magnetic resonance imaging of the breast. *J Natl Cancer Inst* 1998:1792-1800.
79. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995;196: 593-610.
80. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-25.
81. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Bernard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.
82. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-92.
83. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295-1303.

84. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75-89.
85. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773-83.
86. Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud "Carlos III". Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. Madrid:AETS-Instituto de Salud Carlos III, 1995.
87. Broeders M, Cood M, Nystrom L, Ascunce N, Riza E. Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening. En: European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third edition. European Commission, 2001.
88. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-60
89. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening-preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:49-56.
90. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 1992;147:1477-88.
91. Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L et al. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial. *Cancer* 2003;97:2387-96.
92. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 1994;70:542-48.

93. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297:943-48.
94. Lynge E. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991-March1997. Mammography Screening Evaluation Group. *APMIS Suppl.* 1998;83:1-44.
95. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA* 1993;270: 2444-50.
96. Ascunce N, Barcos A, Hederá M, Erdozain N, Murillo A, Osa A et al. Program de detecció precoz de càncer de mama. Resultados de proceso e indicadores de impacto (1990-2002). *An Sist Sanit Navar* 2004;27:319-33.
97. Direcció General de Salut Pùblica. 10 años del programa de prevenció del càncer de mama de la Comunidad Valenciana. Resultados 1992-2001. Monografía Sanitaria, serie E, N° 45. Valencia:Generalitat Valenciana, 2002.
98. Generalitat Valenciana. Programa de prevenció del càncer de mama. Informe Anual 2003. Valencia: Direcció General de Salut Pùblica;2005. Disponible en : <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/sscc/> [Visitada el 31 de marzo de 2007].
99. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:349-55.
100. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1:829-32.
101. Tabàr L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Gröntoft O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992;30:187-210.
102. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer:

- recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:107-14.
103. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Forrest AP, Hepburn W, Huggins A et al. The Edinburgh randomised trial of screening for breast cancer: description of method. *Br. J Cancer* 1984;50:1-6.
  104. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990;335:241-46.
  105. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-1: Breast Cancer Detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CAMJ* 1992;147:1459-76.
  106. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: update on breast cancer mortality. *J Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1997:37-41.
  107. Miller AB, Howe GR, Wall C. The National Study of Breast Cancer Screening Protocol for a Canadian Randomized Controlled Trial of screening for breast cancer in women. *Clin Invest Med* 1981;4:227-58.
  108. Bailar JC, MacMahon B: Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: a review for evidence of subversion. *CMAJ* 1997;156:193-99.
  109. Baines CJ, Miller AB, Kopans DB, Moskowitz M, Sanders DE, Sickles EA et al. Canadian National Breast Screening Study: assessment of technical quality by external review. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:743-47
  110. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Follow-up after 11 years-update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res. Treat* 1997;45:263-70.
  111. Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm mammographic screening trial: risks and benefits in age group 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;(22):49-51.
  112. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafstrom LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Save-Soderbergh J. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence and mode of detection for

- women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80:2035-39.
113. Moss S, Thomas I, Evans A, Thomas B, Johns L. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40:results of screening in the first 10 years. *Br J Cancer* 2005;92:949-54.
  114. UK Trial of Detection of Breast Cancer Group. First results on mortality reduction in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet* 1988;2:411-16.
  115. Chamberlain J, Coleman D, Ellman R, Moss S. Verification of the cause of death in the trial of early detection of breast cancer. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. Trial Coordinating Centre. *Br. J. Cancer* 1991;64:1151-56.
  116. UK Trial of Detection of Breast Cancer Group. 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet* 1999;353:1909-14.
  117. Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *BMJ* 1997;314:864-74.
  118. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen M-B, Tange UB, Blichert-Toft M, Rank F, Mouridsen H, Lynge E. A model for determining the effect of mammography service screening. *Acta Oncológica* 2005;44:120-28.
  119. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen M-B, Tange UB, Blichert-Toft M, Rank F, Mouridsen H, Lynge E. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005;330:220.
  120. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CWN, Broeders MJM, Boer R, Hendriks JUL, Verbeek ALM, de Koning HJ, and the National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-17.
  121. Van Dijck JA, Verbeek AL, Beex LV, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Straatman H, Werre JM. Mammographic screening after the age of 65 years: evidence for a reduction in breast cancer mortality. *Int. J. Cancer* 1996;66:727-31.

122. Tabar L, Yen MF, Vital B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-10.
123. Taylor R, Morell S, Estoesta J, Brasil A. Mammography screening and breast cancer mortality in New South Wales, Australia. *Cancer Causes Control* 2004;15:543-50.
124. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
125. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable?. *Lancet* 2000;355:129-34.
126. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-42.
127. Olsen O, Gotzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD001877. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
128. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001877. In: *The Cochrane Library* (ISSN 1464-780X).
129. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-80.
130. Vainio H, Bianchini F. Breast Cancer Screening. En: *Internacional Agency for Research on Cancer (IARC). Handbook of Cancer Prevention*. Vol 7. Lyon, France: IARC Press. 2002.
131. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: A systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:516-26.
132. Norman SA, Russell Localio A, Weber AL, Coates RJ, Zhou L, Bernstein L et al. Protection of mammography screening against death from breast cancer in women aged 40-64 years. *Cancer Causes Control* 2007;18:909-18.

133. Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabar L et al. Updated overview of the Swedish Randomized Trials on Breast Cancer Screening with Mammography: age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst Monogr.*1997;57-61.
134. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, Smith RA. Benefit of mammography screening in women aged 40 to 49 years. Current evidence from randomised controlled trials. *Cancer* 1995;75:1619-26.
135. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, Smart CR. Benefit of mammography screening in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;87-92.
136. Glasziou PP. Meta-analysis adjusting for compliance: the example of screening for breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1251-56.
137. Berry DA. Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: a statistical appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1431-39.
138. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:511-15.
139. Bellas Beceiro B. Controversias y avances en el cribado del cáncer. *FMC* 2002;9:530-40.
140. Baines CJ. The Canadian Nacional Breast Screening Study: a perspective on criticisms. *Ann Intern Med* 1994;120:326-34.
141. Miller AB. Mammography screening controversies. *Cancer Detection and Prevention* 1994;18:305-11.
142. Van Dijck JA, Holland R, Verbeek AL, Hendricks JH, Mravunac M. Efficacy of mammographic screening of the elderly: a case-referent study in the Nijmegen program in The Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:934-39
143. Barratt AL, Les Irving M, Glasziou PP, Salkeld GP, Houssami N. Benefits, harms and costs of screening mammography in women 70 years and over: a systematic review. *Med J Aust* 2002;18:266-71.



144. Mandelblatt J, Saha S, Teustch S, Hoerger T, Siu AL, Atkins D. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;139:835-42.
145. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients. A framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2750-56.
146. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, et al.: Breast tumour characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91 (23):2020-8
147. Hakama M, Holli K, Isola J, et al.: Aggressiveness of screen-detected breast cancers. *Lancet* 1995;345:221-24.
148. Tabár L, Faberberg G, Day NE, et al.: What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547-51.
149. White E, Miglioretti L, Yankaskas BC, Séller BM, Rosenberg RD, Kerlikowske K, Saba L, et al. Biennial vs. annual mammography and the risk of large-stage breast cancer *J Natl. Cancer Inst* 2004;96:1832-39.
150. Klemi PJ, Toikkanen S, Rasanen O, Parvinen I, Joensuu H. Mammography screening interval and the frequency of interval cancers in a population-based screening. *Br J Cancer* 1997;75:762-66.
151. The Breast Screening Frequency Trial Group. The frequency of breast cancer screening: results from the UKCCCR randomised trial. United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research (comment). *Eur J Cancer* 2002; 38:1458-64.
152. Taylor R, Supramaniam R, Rickard M, Estoesta J, Moreira C. Interval breast cancers in New South Wales, Australia, and comparisons with trials and other mammographic screening programmes. *J Med Screen* 2002;9:20-25.
153. Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations?. An analysis based on the latest results of the

- Swedish Two-County breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547-51.
154. Duffy SW, Chen HH, Tabár L, Faberberg G, Paci E. Sojourn time, sensitivity and positive predictive value of mammography screening for breast cancer in women aged 40-49. *Int J Epidemiol* 1996;25:1139-45.
  155. Bonfill X, Marzo M, Pladevall M, Martí J, Emparanza JI. Estrategias para aumentar la participación de las mujeres en un cribaje de cáncer de mama en la comunidad. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 1, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd). [Visitada el 31 de marzo de 2007].
  156. Fink R, Shapiro S, Roester R. Impact of efforts to increase participation in repetitive screenings for early breast cancer detection. *Am J Public Health* 1972;62:328-36.
  157. Cockburn J, Schofield P, White V, Hill D, Russel I. Predictors of returning for second round screening at a population based mammographic screening programme in Melbourne, Australia. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:62-66.
  158. Lerman C, Trock B, Rimer BK, Boyce A, Jepson C, Engstrom PF. Psychological and behavioral implications of abnormal mammograms. *Ann Intern Med* 1991;114:657-61.
  159. Ferrini R, Mannino E, Ramsdell E, Hill L. Screening Mammography for Breast Cancer: American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement. *Am J Preventive Med* 1996;12:340-41.
  160. Quality Determinants of Organized Breast Cancer Screening Programs. Public Health Agency of Canada. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/qdobcsp-dqpodcs>. [Visitada el 31 de marzo de 2007].
  161. Sarkeala T, Anttila A, Forsman H, Luostarinen T, Saarenmaa I, Hakama M. Process indicators from ten centres in the Finnish breast cancer screening programme from 1991 to 2000. *Eur J Cancer* 2004;40:2116-25.
  162. Van Dijck JA, Verbeek AL, Beex LV, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M. Mammographic screening after the age of 65

- years: early outcomes in the Nijmegen programme. *Br J Cancer* 1996;74:1838-42.
163. Von Euler-Chelpin M, Olsen AH, Njor S, Vejborg I, Schwartz W, Lyng E. Women's patterns of participation in mammography screening in Denmark. *Eur J Epidemiol* 2006;21:203-09.
  164. Ryerson AB, Millar J, Eheman CR, White MC. CDC. Use of Mammograms Among Women Aged > 40 years. United States, 2000-2005. *MMWR* 2007;56:49-51.
  165. Asua Batarrita J. Mamografía y detección precoz del cáncer de mama. *Rev Esp Salud Publica* 2005;79:517-20.
  166. Van den Akker-Van Marie ME, Reep-Van den Bergh CMM, Boer R, Del Moral A, Ascunce N, de Konning HJ. Breast cancer screening in Navarra: interpretation of a high detection rate at the first screening round and a low rate at the second round. *Int J Cancer* 1997; 73:464-69.
  167. Broeders MJ, Schapantgen A, Ascunce N, Gairard B, Olsen AH, Mantellini P et al. Comparison of early performance indicators for screening projects within the European Breast Cancer Network: 1989-2000. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:107-16.
  168. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examination. *N Engl J Med* 1998;338:1089-96.
  169. Smith-Bindman R, Chu PW, Miglioretti DL, Sicles EA, Blanks R, Ballard-Barbosh R et al. Comparison of screening mammography in the United States and the United Kingdom. *JAMA* 2003;290:2129-37
  170. Welch HG, Fisher ES. Diagnostic testing following screening mammography in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1389-1392.
  171. Bassett LW, Hendrick RE, Bassford TL. Quality determinants of mammography. Clinical practice guideline. No 13. Rockville:Agency for Health Care Policy and Research; 1994.
  172. Barton MB, Moore SM, Polk S, Shtatland E, Elmore EG, Fletcher SW. Increased patient concern after false-positive mammograms:clinician documentation and subsequent ambulatory visits. *J Gen Intern Med* 2001;16:150-56.

173. Burman ML, Taplin SH, Herta DF, Elmore JG. Effect of false-positive mammograms on interval breast cancer screening in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1999;131:1-6.
174. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 1997;146:502-10.
175. Harstall C. Mammography screening: mortality rate reduction and screening interval. Edmonton, Canada:Alberta Heritage Foundation for Medical Research;2000.
176. Erstem VL, Barclay J. Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;151-56.
177. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjar J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006;332:689-92.
178. Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:921-24.
179. Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005;7:230-34.
180. Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lynge E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J* 2006;12:338-42.
181. Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997:119-24.
182. Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005;93:590-96.
183. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998;209:511-18.

184. National Cancer Institute. Screening by Mammography. Statement of Harms. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional>. [Visitada el 31 de marzo de 2007].
185. Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, Cummings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years. Impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 1999;282:2156-63.
186. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3:419-58.
187. Garúz R, Forcén T, Cabasés J, Antoñanzas F, Trinxet C, Rovira J et al. Economic evaluation of a mammography-based breast cancer screening programme in Spain. *Eur J Public Health* 1997;7:68-76.
188. Defunciones según causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística 2002.
189. Salzman P, Kerlikowske K, Phillips K. Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. *Ann Intern Med* 1997;127:955-65.
190. Brooks R, EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72.
191. Badia X, Roset M, Roset S, Herdman M y Segura A. La versión española del EuroQol: Descripción y aplicaciones. *Med Clin* 1999;12(Supl 1):79-86.
192. Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. *Pharmacoeconomics* 2006;24:281-92.
193. Base de datos de costes sanitarios SOIKOS. Barcelona: SOIKOS; 2004.
194. Rosenquist CJ, Lindfors KK. Screening mammography in women aged 40-49 years: análisis of cost-effectiveness. *Radiology* 1994;191:647-50.
195. Rosenquist CJ, Lindfors KK. Screening mammography beginning at age 40 years: a reappraisal of cost-effectiveness. *Cancer*. 1998; 82(11): 2235-40.

196. Mandelblatt JS, Schechter CB, Yabroff KR, Lawrence W, Dignam J, Extreman M et al. Toward optimal screening strategies for older women. Cost, benefits, and harms of breast cancer screening by age, biology and health status. *J Gen Intern Med* 2005;20:487-96.
197. Shen Y, Parmigiani G. A model-based comparison of breast cancer screening strategies: mammograms and clinical breast examinations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:529-32.
198. Ohnuki K, Kuriyama S, Shoji N, Nishino Y, Tsuji I, Ohuchi N. Cost-effectiveness analysis of screening modalities for breast cancer in Japan with special reference to women aged 40-49 years. *Cancer Sci* 2006;97:1242-47.
199. Norum J. Breast cancer screening by mammography in Norway: is it cost-effective? *Annals of Oncology*. 1999; 10(2): 197-203.
200. Leivo T, Sintonen H, Tuominen R, Hakama M, Pukkala E, Heinonen OP. The cost-effectiveness of nationwide breast carcinoma screening in Finland, 1987-1992. *Cancer*. 1999; 86(4):638-46.
201. Karesen R, Bo JK, Haustveit S, Hervik A, Thoresen SO. Cost-effectiveness of mammography screening in Norway. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*. 1999; 119(24): 3553-59.
202. Wang H, Karesen R, Hervik A, Thoresen SO. Mammography screening in Norway: results from the first screening round in four counties and cost-effectiveness of a modelled nationwide screening. *Cancer Causes and Control*. 2001; 12(1):39-45.
203. Boer R, de Koning HJ, van Oortmarsen GJ, van der Maas PJ. In search of the best upper age limit for breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 1995; 31A(12):2040-43.
204. Boer R, de Koning HJ, van der Maas PJ. A longer breast carcinoma screening interval for women age older than 65 years? *Cancer*. 1999; 86(8):1506-10.
205. Stout NK, Rosenberg MA, Trentham-Dietz A, Smith MA, Robinson SM, Fryback DG. Retrospective cost-effectiveness analysis of screening mammography. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98(11):774-82.

206. de Koning HJ, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, de Haes JC, Collette HJ, Hendriks JH, van der Maas PJ. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer*. 1991; 49(4):531-37.
207. Szeto KL, Devlin NJ. The cost-effectiveness of mammography screening: evidence from a microsimulation model for New Zealand. *Health Policy*. 1996; 38:101-15.
208. Lindfors KK, Rosenquist J. The cost-effectiveness of mammographic screening strategies. *JAMA*. 1995; 274(11):881-84.
209. Eddy DM, Hasselblad V, McGivney W, Hendee W. The value of mammography screening in women under age 50 years. *JAMA*. 1988; 259(10):1512-19.
210. Gravelle HS, Simpson PR, Chamberlain J. Breast cancer screening and health service costs. *J Health Econ*. 1982; 1(2):185-207.
211. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 59 years: comparison of relative and absolute benefit. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*. 1997;(22):79-86.
212. Feig SA. Age-related accuracy of screening mammography: how should it be measured? *Radiology* 2000;214:633-40.
213. Ramsberg J, Sjoberg A. The cost-effectiveness of life saving intervention in Sweden. *Risk Anal* 1997;7:467-78.
214. Johannesson M, O'Connor RM. Cost-utility análisis from a society perspective. *Health Policy* 1997;39:241-53.
215. Newhouse JP. US and UK health economics: Two disciplines separated y a common language? *Health Econ* 1998;7:79-92.





# Anexos

## Anexo 1. Estudios primarios de la eficacia del cribado

### **ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS**

#### **HIP, ESTADOS UNIDOS 1963<sup>(31,99)</sup>**

##### **Edad a la entrada: 40 a 64 años.**

Aleatorización: Individual, pero con desequilibrios significativos en la distribución de mujeres entre ambos brazos del estudio con respecto a variables pronósticas: mujeres menopáusicas ( $p < 0,0001$ ), nódulos previos en la mama y diferencias en el nivel de estudios ( $p = 0,05$ )

Muestra: es distinta según las fuentes consultadas; varía entre 30.000 y 31.092 en el grupo de estudio y entre 30.565 y 30.765 en el grupo control.

Exclusiones: 853 mujeres fueron excluidas del grupo cribado debido a cáncer de mama previo, en comparación con 336 en el grupo control.

Consistencia de los datos: variable en cuanto al tamaño de la muestra.

Intervención: mamografía de doble proyección y examen clínico de la mama de periodicidad anual.

Control: cuidados habituales

Participación: 67%. Las mujeres que no responden a la primera invitación (35%) no son re-invitadas

Contaminación: el cribado con mamografía no estaba disponible fuera del ensayo, pero la frecuencia de los exámenes clínicos es desconocida.

Atribución de la causa de la muerte: las mujeres que murieron de un cáncer de mama diagnosticado antes de entrar en el estudio, fueron excluidas de las comparaciones entre grupo cribado y control. Sin embargo, estas exclusiones fueron diferentes en ambos grupos. Las mujeres en el grupo de cribado fueron excluidas sobre la base de determinaciones hechas durante el periodo de estudio, en la visita inicial. Estas mujeres no participaron en más consideraciones del

estudio. Debido al diseño, los controles no tenían un régimen de visitas médicas, con lo que no se determinó su estado de salud. Cuando una paciente del grupo control moría debido a un cáncer de mama, se realizaba un estudio retrospectivo para determinar la fecha de diagnóstico de su enfermedad. Si era previa al ensayo, se excluía del análisis. Esta diferencia en la metodología introduce un sesgo sustancial en la comparación entre ambos grupos, que puede favorecer al grupo de cribado. No hay evaluación por autopsia.

Análisis: periodo de seguimiento.

Control externo: No.

Duración del seguimiento: 18 años.

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. Controles (95% intervalo de confianza (IC)): 0,71 (0,55-0,93) a 10 años, 0,77 (0,61-0,97) a 15 años.

Comentarios: las mamografías eran de pobre calidad comparadas con las de estudios posteriores, debido al tipo de equipamiento y a las técnicas. Se evalúan conjuntamente ambas intervenciones, mamografía y exploración clínica. Las limitaciones principales de este estudio se refieren a los defectos de aleatorización y a la diferencia en el método de exclusión entre ambos grupos.

### **MALMÖ, SUECIA 1976<sup>(93)</sup>**

**Edad a la entrada: 45 a 69 años.**

Aleatorización: individual por fecha de nacimiento para cada cohorte, en la primera fase (MMST I). Individual para la cohorte completa con fecha de nacimiento entre 1933-1945, en la segunda fase (MMST II), pero con variaciones impuestas por la limitación de recursos. No hay diferencias significativas entre ambas muestras.

Exclusiones: los cánceres de mama pre-existentes son excluidos del análisis en el grupo de intervención y en el grupo control.

Muestra: 21.088 en el grupo de estudio y 21.195 en el control.

Consistencia de los datos: no hay variación en el número de pacientes.

Intervención: mamografía de doble proyección cada 18-24 meses (cinco rondas de cribado).

Control: cuidados habituales con mamografía al final del ensayo.

Participación: el porcentaje de participación fue de un 74% para el cribado inicial y de un 70% para los sucesivos.

Contaminación: 24% de todos los controles tenían al menos una mamografía, de los cuales el 35% tenían entre 45 y 49 años.

Atribución de la causa de la muerte: 76% de las autopsias en el informe inicial, aunque en el informe final fueron menos. La valoración de la causa de muerte estaba cegada en el caso de las muertes por cáncer de mama.

Análisis: periodo de evaluación. Posteriormente, análisis del periodo de seguimiento como parte de un meta-análisis sueco.

Control externo: No.

Duración del seguimiento: 12 años. Las participantes que emigraron de Malmö (2% por año) no fueron seguidas.

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): 0,81 (0,62-1,07).

Comentarios: los análisis requieren una corrección por la realización de mamografías y su tiempo de demora en el grupo control. El ensayo MMST II se ha publicado sólo como resumen, no siendo posible verificar si hubo exclusiones diferenciales tras la aleatorización. Se observan desequilibrios de tamaño de muestra entre grupo de intervención y control en las edades de 45 a 49 años. Los dos estudios de Malmö MMST I y MMST II han sido combinados para muchos análisis.

#### **OSTERGOTLAND (PARTE DEL TWO COUNTY), SUECIA 1977<sup>(43, 48,100,102)</sup>**

##### **Edad a la entrada: 40 a 74 años.**

Aleatorización: grupos geográficos, con estratificación por residencia (rural o urbana), factores socioeconómicos y tamaño de la población. La incidencia de cáncer y la mortalidad basales fueron comparables entre grupos. Las mujeres incluidas en el grupo de cribado eran mayores que las del grupo control ( $p < 0,001$ ), pero este hecho no tuvo un efecto importante sobre los resultados del estudio.

Exclusiones: las mujeres con cáncer de mama previo al estudio fueron excluidas del análisis, pero el número de exclusiones recogido en los diferentes artículos, es variable, aunque superior en el grupo control que en el de cribado, observándose el mayor desequilibrio en el grupo etéreo de 60 a 69 años.

Muestra: es distinta según las fuentes consultadas, varía entre 38.405 y 39.034 en el grupo de estudio y entre 37.145 y 37.936 en el grupo control.

Consistencia de los datos: variable.

Intervención: 3 mamografías de una sola proyección con periodicidad bienal para menores de 50 años y cada 33 meses para mayores de 50 años.

Control: cuidados habituales con una mamografía al final del estudio.

Participación: 89%.

Contaminación: 13% de las mujeres en el ECA Two County se habían realizado mamografías como parte de sus cuidados de rutina, sobre todo entre 1983-1984.

Atribución de la causa de la muerte: fue determinada por un grupo local de médicos. La tasa de autopsias fue del 36%. Cuando los datos fueron recalculados en un meta-análisis sueco<sup>(122)</sup> usando datos del Registro de Causas de Muerte sueco, la magnitud del beneficio era menor que la que se había publicado antes.

Análisis: inicialmente del periodo de evaluación, con corrección por la realización de mamografías y su tiempo de retraso en el grupo control. Análisis del periodo de seguimiento como parte de un meta-análisis sueco.<sup>(124)</sup>

Control externo: No.

Duración del seguimiento: 12 años.

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): 0,82 (0,64-1,05).

Comentarios: las limitaciones se refieren al método de aleatorización y el método de análisis, que requirió una corrección por la realización tardía de las mamografías en el grupo control. El meta-análisis sueco resolvió parcialmente estas cuestiones.

## **KOPPARBERG (PARTE DEL TWO COUNTY), SUECIA 1977<sup>(43,48,100-102)</sup>**

### **Edad a la entrada: 40 a 74 años.**

Aleatorización: por grupos geográficos, con estratificación por residencia (rural o urbana), factores socioeconómicos y tamaño de la población. El proceso de aleatorización no ha sido descrito. Las mujeres del grupo de estudio eran mayores que las del grupo control,  $p < 0,0001$ , pero esto no originó importantes repercusiones sobre los resultados del estudio.

Exclusiones: las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama previo al inicio del ensayo fueron excluidas de ambos grupos, pero el número de mujeres con este criterio que se muestran en las diferentes publicaciones, es variable.

Muestra: es distinta según las fuentes consultadas; varía entre 38.562 y 39.051 en el grupo de intervención y entre 18.478 y 18.846 en el grupo control.

Consistencia de los datos: variable.

Intervención: 3 mamografías con una sola proyección y aplicadas con periodicidad bienal para menores de 50 años y cada 33 meses para mayores de 50 años.

Control: cuidados habituales con una mamografía al final del estudio.

Participación: 89%.

Contaminación: 13% de las mujeres en Two County se habían realizado mamografías como parte de sus controles médicos rutinarios, sobre todo entre 1983-1984.

Atribución de la causa de muerte: determinada por un equipo de médicos locales. Cuando los datos fueron recalculados en un meta-análisis sueco<sup>(125)</sup> usando datos del Registro de Causas de Muerte de Suecia, la magnitud del beneficio era menor que la que se había publicado antes.

Análisis: periodo de evaluación.

Control externo: No. El autor principal rehusó colaborar con numerosas investigaciones, tanto internacionales, como suecas.

Duración del seguimiento: 12 años.

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): 0,68 (0,52-0,89). Entre 70-74 años, reducción de la mortalidad no significativa de un 21% (RR = 0,79 ;IC 95%: 0,51-1,22)<sup>(47)</sup>. Sin embargo, en el análisis del grupo de edad entre 65-74 años, hay una reducción significativa de la mortalidad del 32% (RR = 0,68; IC 95%: 0,51-0,89)<sup>(33,185)</sup>.

### **ACTUALIZACIÓN DEL ENSAYO TWO COUNTY, SUECIA, 1995<sup>(47,185)</sup>**

En 1995 se realizó una actualización de los resultados del estudio Two County tras un seguimiento de 13 años. Se muestra una reducción del 30% en la mortalidad por cáncer de mama, asociada a la invitación para el cribado de mujeres con edades comprendidas entre los 40-74 años, que se mantuvo durante los 13 años de seguimiento. La reducción fue de un 34% para mujeres entre los 50-74 años y de un 13% para el grupo de edad entre los 40-49 años. Los autores concluyen que el reducido efecto del cribado sobre la mortalidad en este último grupo se debe a la rápida progresión de los tumores durante esta época de la vida.

Cuando se considera aparte el grupo de edad entre 65-74 años, la reducción de la mortalidad es de un 32% (RR = 0,68; IC 95%: 0,51-0,89), ajustada por tiempo, sensibilidad y características del tumor.<sup>(33,185)</sup>

### **EDIMBURGO, REINO UNIDO 1976<sup>(32,92,103,104)</sup>**

#### **Edad a la entrada: 45 a 64 años.**

Aleatorización: aleatorización realizada por médicos generales; se piensa que muchas de las asignaciones a los grupos fueron modificadas. El reclutamiento fue inconsistente, y se basaba en la opinión de los médicos sobre la idoneidad de las mujeres para el estudio. Hay importantes diferencias en el estatus socioeconómico entre grupos, que no fueron reconocidas hasta el final del estudio.

Exclusiones: se excluyeron más mujeres con cáncer de mama preexistente en el grupo de cribado (338) que en el grupo control.<sup>(170)</sup>

Muestra: 23.226 en el grupo de estudio y 21.904 en el grupo control.

Consistencia de los datos: buena.

Intervención: inicialmente mamografía de doble proyección y examen clínico de la mama; posteriormente, examen clínico anual y mamografía de una sola proyección en los años 3, 5 y 7 (bienal).

Control: cuidados habituales.

Participación: 61%.

Contaminación: No comunicado.

Atribución de la causa de muerte: Cancer Registry Data.

Análisis: periodo de seguimiento.

Control externo: No.

Duración del seguimiento: 10 años.

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): 0,84 (0,63-1,12). A los 14 años de seguimiento 0,87 (0,70-1,06). Si se realiza el ajuste por diferencias socioeconómicas entre los grupos, el RR es 0,79 (0,69-1,02). Cuando se eliminan las muertes ocurridas más de 3 años después de terminar el estudio, el RR es de 0,71 (0,53-0,95).<sup>(30)</sup>

Comentarios: el proceso de aleatorización fue defectuoso. Las diferencias socioeconómicas entre el grupo de estudio y el control probablemente influyen en la alta mortalidad, atribuida a todas las causas, observada en el grupo control comparado con el de cribado. Esta diferencia fue 4 veces mayor que la mortalidad por cáncer de mama en este grupo. Los autores intentan subsanar estas diferencias en el seguimiento a los 14 años, ajustando por los distintos estatus socioeconómicos.

El diseño del estudio y su dirección hace difícil valorar sus resultados o combinarlos con otros ensayos.

## **NBSS1 (NATIONAL BREAST SCREENING STUDY), CANADÁ 1980**<sup>(46,105-107)</sup>

### **Edad a la entrada: 40 a 49 años.**

Aleatorización: individuos voluntarios, con los que se realizó una asignación sucesiva a los grupos según nombre. Aunque se han hecho críticas sobre el proceso de aleatorización, una revisión independiente

no encontró evidencia de alteración lo suficientemente importante como para afectar a los resultados.<sup>(108)</sup>

Exclusiones: pocas y balanceadas entre los grupos.

Muestra: 25.214 en el grupo de estudio (100% cribada después de entrar al examen clínico) y 25.216 en el grupo control. Se calculó un tamaño muestral asumiendo una reducción de la mortalidad de un 40%<sup>(46)</sup>

Consistencia de los datos: buena.

Intervención: mamografía de doble proyección y examen clínico con periodicidad anual, durante 4-5 años.

Control: cuidados habituales. Examen clínico de la mama, solo en la primera ronda.

Participación: inicialmente 100%, aunque descendió al 85,5% en el cribado 5.

Contaminación: 26,4% de las mujeres en el grupo de cuidados habituales tenían mamografía previa.

Atribución de la causa de muerte: certificados de defunción, con revisión de los casos cuestionables por examinadores ciegos. También se comparó con la base de datos de mortalidad de Canadá (Canadian Mortality Data Base). La tasa de autopsias fue baja, 6%.

Análisis: periodo de seguimiento.

Control externo: Sí. Independiente, con análisis de los datos por varios revisores.

Duración del seguimiento: promedio 13 años (entre 11 y 16 años de seguimiento).

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): 1,36 (0,84-2,21) a los 7 años; 1,14 (0,83-1,56) a los 10 años; 0,97 (0,74-1,27) a los 13 años.

Comentarios: este es uno de los dos ECA diseñados específicamente para mujeres entre 40-49 años. Los cánceres diagnosticados a la entrada del estudio, tanto en el grupo de intervención como en el grupo control, fueron incluidos en el análisis. Las objeciones a este estudio aparecieron ya antes de su finalización, relacionadas con la técnica de las mamografías, el entrenamiento de los radiólogos, la estandarización del equipamiento, lo cual provocó la realización de una revisión externa



independiente. La deficiencia primaria identificada por esta revisión fue la realización, desde 1980 a 1985, de las mamografías en una proyección medio-lateral en vez de una proyección OML, que desde entonces fue la utilizada.<sup>(109)</sup> Los análisis subsiguientes encontraron que el tamaño y estadio de los tumores detectados era similar al de otros estudios. Este estudio y el NBSS 2 difieren de otros ECA en el uso concomitante de terapia hormonal y quimioterapia en tumores de mama localizados con nódulos axilares positivos. El cálculo de la muestra se hizo asumiendo una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 40% lo cual resulta excesivamente optimista si se compara con la obtenida por otros ensayos.

### **NBSS2 (NATIONAL BREAST SCREENING STUDY), CANADÁ 1980<sup>(46,105-107)</sup>**

#### **Edad a la entrada: 50 a 59 años.**

Aleatorización: individuos voluntarios con los que se realizó una asignación sucesiva a los grupos según nombre. Aunque se han hecho críticas sobre el proceso de aleatorización, una revisión independiente no encontró evidencia de alteración lo suficientemente importante como para afectar a los resultados.<sup>(108)</sup>

Exclusiones: pocas y balanceadas entre grupos.

Muestra: 19.711 en el grupo de estudio (100% cribado después de entrar al examen clínico) y 19.694 en el grupo control.

Intervención: mamografía de doble proyección y examen clínico de la mama, con periodicidad anual.

Control: examen clínico de la mama anual.

Participación: inicialmente 100%, aunque disminuyó al 86,7% en el cribado 5 dentro del grupo de mamografía y examen clínico. En el grupo de examen clínico de la mama fue inicialmente del 100%, pero disminuyó al 85,4% en el cribado 5.

Contaminación: 16,9% de las mujeres del grupo de examen clínico tenían mamografías previas.

Atribución de la causa de muerte: certificados de defunción, con revisión de los casos cuestionables por examinadores ciegos. También se

comparó con la base de datos de mortalidad de Canadá (Canadian Mortality Data Base).

Análisis: periodo de seguimiento.

Control externo: Sí. Independiente, con análisis de los datos por varios revisores.

Duración del seguimiento: 11 a 16 años (promedio 13 años).

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): 1,02 (0,78-1,33).

Comentarios: este ECA es el único que compara una modalidad de cribado con otra (asociación de mamografía y exploración clínica de la mama versus exploración clínica únicamente). Se deben hacer las mismas consideraciones y críticas que al otro ensayo canadiense, el NBSS 1.

## **ESTOCOLMO, SUECIA 1981**<sup>(89,110, 111)</sup>

### **Edad a la entrada: 40 a 64 años.**

Aleatorización: por fecha de nacimiento. Hubo 2 subestudios, con una aleatorización balanceada en el primero y con un desequilibrio significativo en el segundo, con 508 mujeres más en el grupo de cribado que en el de control.

Exclusiones: no fueron explicadas consistentemente.

Muestra: disminuyó de 40.318 a 38.525 en el grupo de intervención y estuvo entre 19.943 y 20.978 en el grupo control, según los diferentes artículos publicados.

Consistencia de los datos: variable.

Intervención: mamografía de una sola proyección cada 28 meses.

Control: mamografía a los 5 años.

Participación: 82%

Contaminación: 25% de las mujeres que entraron en el estudio tenían una mamografía en los 3 años previos.

Atribución de la causa de la muerte: comparada con el registro sueco de causas de muerte.

Análisis: periodo de evaluación, con un año de retraso de la mamografía postestudio en el grupo control. Análisis del periodo de seguimiento como parte del meta-análisis sueco.<sup>(124)</sup>

Control externo: no.

Duración del seguimiento: 8 años.

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC ): 0,71 (0,40-1,22) global. En mujeres > 50 años, 0,57 (0,3-1,1) (91). Entre 40-49 años el RR fue de 1,08 (0,54-2,17).<sup>(111)</sup>

Comentarios: las principales limitaciones se refieren al proceso de aleatorización, especialmente en el segundo subestudio, y al retraso en la realización de la mamografía en el grupo control. La inclusión de los datos en el meta-análisis sueco<sup>(122)</sup> resolvió algunas de estas cuestiones. Las muertes debidas a cáncer de mama por debajo de los 50 años fueron muy pocas, quizás por este motivo la reducción de la mortalidad no fue significativa.

## **GOTHENBURG, SUECIA 1982<sup>(91,112, 131)</sup>**

### **Edad a la entrada: 39 a 59 años.**

Aleatorización: compleja. En las mujeres de 50 a 59 años la aleatorización se realizó por grupos de edad según las fechas de nacimiento. En las mujeres jóvenes (39 a 49 años), la aleatorización fue individual. La relación entre el grupo de estudio y el de control variaba por año dependiendo de la disponibilidad de la mamografía (la aleatorización tuvo lugar entre 1982 y 1984)

Exclusiones: una proporción similar de mujeres se excluyeron de ambos grupos por diagnóstico de cáncer de mama previo (1,2%)

Muestra: en las publicaciones más recientes 21.650 mujeres en el grupo de cribado y 29.961 controles.

Consistencia de los datos: variable.

Intervención: mamografía de doble proyección cada 18 meses, en cuatro rondas. En las 3 primeras rondas se hizo una lectura única de las mamografías, a partir de entonces fue doble.

Control: el grupo de control recibió un examen de cribado 3-8 meses después del cribado final del grupo de estudio.

Participación: 85%

Contaminación: datos inconsistentes en las diferentes publicaciones.

Atribución de la causa de la muerte: comparación con el Swedish Cause of Death Registry y también por un comité independiente.

Análisis: periodo de evaluación y de seguimiento

Control externo: no.

Duración del seguimiento: 12 a 14 años.

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC ): para mujeres entre 39 y 49 años el RR es 0,55 (0,31-0,96). En ese estudio se realizó un ajuste, eliminando las mujeres del grupo control con tumores detectados al inicio del estudio, con el resultado de un RR de 0,56 (0,31-0,99)<sup>(112)</sup>. De 39 a 59 años el RR es 0,79 (0,58-1,08) [evaluación] y 0,77 (0,59-1,01) [seguimiento].

Comentarios: no hubo reducción de mortalidad por cáncer de mama para las mujeres entre 50-54 años, pero para el resto de grupos quinquenales la reducción fue similar. El retraso en la realización de las mamografías en el grupo control y un número desigual de mujeres en ambos grupos, por el complejo proceso de aleatorización, dificulta la interpretación.

## **REINO UNIDO, UK AGE TRIAL, 1991<sup>(88,113)</sup>**

### **Edad a la entrada: 39 a 48 años.**

Aleatorización: individual, estratificada por adscripción a médico de familia.

Exclusiones: escasas (0,1%), balanceadas entre grupos y no incluidas en el análisis. Se tratan de casos de cáncer de mama diagnosticados antes del inicio del cribado y pérdidas durante el seguimiento.

Muestra: 53.884 en el grupo de cribado y 107.037 controles.

Consistencia de los datos: variable en cuanto al tamaño de la muestra.

Intervención: mamografía de doble proyección en la primera ronda y de proyección única en las rondas sucesivas, con periodicidad anual.

Control: cuidados habituales.

Participación: 68-70%, según ronda de cribado.

Contaminación: no

Atribución de la causa de la muerte: registro de muerte del National Health Service Central Register. Revisión de la clasificación patológica para publicación previa

Análisis: periodo de seguimiento.

Control externo: no.

Duración del seguimiento: promedio de 10,7 años.

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): 0,83(0,66-1,04)

Comentarios: no se aleatorizó el tamaño de muestra calculado (195.000) debida a la recomendación del cese del reclutamiento por el Comité de monitorización del ensayo. Tres centros de cribado interrumpieron su actividad prematuramente, aunque estas mujeres fueron analizadas por intención de tratamiento. Las mujeres aleatorizadas fuera del rango de edad de inclusión, la mayoría en el grupo de intervención, son cribadas e incluidas en el análisis de resultados. Su ventaja es ser el único ECA que mantiene aislado el efecto beneficioso que se alcanza con el cribado a partir de los 50 años, ya que el estudio finaliza cuando las mujeres tienen 48-49 años.

## **ESTUDIOS CUASI-EXPERIMENTALES**

### **UK TRIAL OF EARLY DETECTION OF BREAST CANCER (UKTEDBC), REINO UNIDO, 1979<sup>(114-116)</sup>**

**Edad a la entrada: entre 45 y 64 años.**

Aleatorización: no. Estudio multicéntrico con participación de 8 centros: dos centros de cribado, dos de autoexploración mamaria y cuatro centros controles.

Muestra: se reclutó una muestra de 45.841 mujeres en el grupo de cribado con mamografía y examen clínico, 63.636 en el grupo de autoexploración y 127.117 mujeres en el grupo control.<sup>(114)</sup>

Intervención: mamografía bienal más examen clínico de la mama anual frente a la autoexploración mamaria y un grupo control (cuidados habituales)

Control: el grupo de control recibió un examen de cribado 3-8 meses después del cribado final en el grupo de estudio.

Atribución de la causa de la muerte: se realizó a través de los certificados de defunción, con una revisión posterior para identificar los errores. En esta revisión se identificaron errores en un 1% de las causas de muerte y se sospecharon en un 5%. En un 27% de los casos continuó existiendo la duda sobre la atribución de la causa de muerte a pesar de la revisión.<sup>(115)</sup>

Duración del seguimiento: 16 años

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): la reducción de la mortalidad encontrada, para todas las edades fue de un 19% (RR 0,81 (0,68-0,95)) a los 7 años y 26% (RR 0,74 (0,63-0,86)) a los 10 años, para los centros de cribado. La reducción de la mortalidad a los 16 años para el grupo de cribado fue de un 30% (RR 0,70 (0,57-0,86)) para el grupo de 45-49 años; 29% (RR 0,71 (0,56-0,9)) en el grupo de 50-54 años; y en el grupo de 60-64 años 28% (RR 0,72 (0,56-0,92)).<sup>(116)</sup>

Comentarios: para las mujeres de 45 a 49 años frente a las mayores de 50, el análisis a los 10 años del TEDBC no mostró diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de mama, significación que sí se alcanzó tras 16 años de seguimiento. La naturaleza no aleatoria de este estudio, nos obliga a considerar posibles factores de confusión a la hora de interpretar los resultados, como las diferencias en el nivel socioeconómico. El ajuste por la mortalidad previa al ensayo intenta evitar este sesgo, pero puede que no lo haga completamente.

## **ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

### **FINLANDIA<sup>(117)</sup>**

**Edad a la entrada: entre 50 y 59 años con posibilidad de continuar hasta los 64 años.**

Diseño: estudio de cohortes.

Exclusiones: se recomendó que las mujeres nacidas en 1931 y 1937 fueran cribadas por primera vez en el año 1989, por lo que fueron excluidas del estudio debido al corto periodo de seguimiento. También se excluyeron las mujeres nacidas en el año 1936 para conseguir un equilibrio adecuado de edad entre los grupos.

Muestra: entre los años 1987 y 1992, las mujeres nacidas entre 1927 y 1939 fueron invitadas a participar en un programa de cribado. Se reclutaron 89.893 mujeres para el estudio y se emplearon 68.862 mujeres que no fueron invitadas, como controles.

Intervención: mamografía de doble proyección con periodicidad bienal.

Control: cuidados habituales.

Atribución de la causa de la muerte: muertes por cáncer de mama diagnosticadas durante el periodo de seguimiento.

Duración del seguimiento: 5 años

Riesgo relativo de muerte por cáncer de mama cribado vs. controles (95% IC): la reducción de la mortalidad fue de un 42% (RR 0,58 (0,35-0,96)) para las mujeres < 60 años y no hubo reducción de la mortalidad para mujeres ≥ 60 años (RR 1,09 (0,63-1,90)).

Comentarios: el efecto del cribado no aparece hasta el tercer y cuarto año. Este efecto “tardío” se encontró sobre todo en las mujeres que tenían menos de 50 años en el momento de iniciar el cribado.

## **HOLANDA**<sup>(120,121)</sup>

Diseño: estudio de casos y controles.

En Holanda se introdujo el programa de cribado en el año 1988-89 en los municipios adyacentes a Utrecht y Nijmegen. Entre 1990 y 1997 el estudio se extendió al resto de las regiones. Se trata de un estudio de casos y controles, en el que se recogen los datos de mortalidad por grupos de edad (40-44 años a 90-94 años) durante el periodo de cribado, obtenidos del Registro de Causas de Muerte (Statistics Netherlands). El resultado principal del estudio es el porcentaje anual de cambio de la mortalidad en el grupo de 55-74 años. La mortalidad por cáncer de mama fue en el año 2001 alrededor de una quinta parte menor que los índices observados en 1986 y 1988, antes de la introducción de los programas de cribado.<sup>(120)</sup>

Como parte de este estudio, se recogieron los datos de reducción de la mortalidad en mujeres a partir de 64 años. En mujeres entre 65-74 años, la reducción fue de un 55% (RR = 0,45; IC 95%: 0,28-1,13). En mujeres mayores de 75 años el RR fue de 1,05 (IC 95%: 0,27-4,14)<sup>(123)</sup>. No significativo en ambos casos.

## **DINAMARCA**<sup>(118,119)</sup>

Recientemente Olsen, uno de los autores de la polémica revisión de la Cochrane sobre el cribado del cáncer de mama mediante mamografía, ha publicado los datos de un modelo para evaluar el efecto de un programa de cribado bienal en Dinamarca. El cribado poblacional en este país se introdujo en el año 1991. En Copenhague, se invitó a participar a 40.000 mujeres entre 50 y 69 años (en la segunda ronda se invitó a mujeres hasta 71 años, pero no se siguió este método en el resto de rondas). Posteriormente el programa se extendió a otras regiones: en Fyn se realizó una invitación a 50.000 mujeres entre 50 y 69 años y en Frederiksberg a 10.000 mujeres de la misma edad <sup>(118)</sup> La comparación se hizo con una cohorte histórica de pacientes seleccionada en las regiones del cribado antes del comienzo del programa, mediante una pseudo-invitación. Además, el hecho de que en Dinamarca existe un único registro de población y salud permitió evaluar también el efecto sobre la mortalidad global.

Los resultados del estudio sugieren que no existe una disminución de la mortalidad total debida al cribado del cáncer de mama. Este hecho puede explicarse por una interacción entre periodos de cribado y regiones. Posteriormente los autores han publicado los resultados de un estudio de cohortes utilizando los datos previos, en el que se observa una reducción de la mortalidad global de un 25% (RR = 0,75; IC 95%: 0,63-0,89) tras ajustar por periodo y región.<sup>(119)</sup> Los resultados de reducción de mortalidad por grupo de edad son: 50-54 años RR = 0,57; IC 95%: 0,25-1,30; 55-59 años RR = 1,08; IC 95%: 0,68-1,72; 60-64 años RR = 0,81; IC 95%: 0,55-1,20; 65-69 años RR = 0,82; IC 95%: 0,58-1,17; 70-74 años RR = 0,58; IC 95%: 0,41-0,82; 75-79 años RR = 0,69; IC 95%: 0,42-1,13).



## SUECIA<sup>(122)</sup>

En este estudio se analizan los datos obtenidos tras el seguimiento a largo plazo del cribado con mamografía en Suecia. Como medida principal, se comparan las muertes por cáncer de mama ocurridas 20 años antes y 20 años después de la introducción del cribado.

Se utilizan datos del Centro Regional de Oncología para identificar todos los cánceres de mama diagnosticados en mujeres de 40-69 años y de 20-39 años en Östergötland y Koppaberg (ver características de los ECA en páginas anteriores). Se realizó una estratificación por grupos de edad de las mujeres invitadas al cribado (40-64 años) y no invitadas (20-39 años). La mortalidad en el grupo de 40-49 años se analizó por separado.

Después de ajustar por edad, sesgo de selección y cambios en la incidencia del cáncer de mama en los grupos de 40-69 años, la reducción de la mortalidad fue de un 44% (RR = 0,56; IC 95%: 0,49-0,64) en los grupos de cribado y de un 16% (RR = 0,84; IC 95%: 0,71-0,99) en los no cribados. En el grupo de 40-49 años la reducción de la mortalidad fue de un 48% (RR = 0,52; IC 95%: 0,4-0,67) para las mujeres cribadas y de un 19% (RR = 0,81; IC 95%: 0,60-1,09) para las no cribadas.

Descripción de estudios incluidos: estudios sobre eficacia del cribado											
	Año de comienzo del estudio	Población diana	Edad en el momento de comienzo	Método de aleatorización	Grupos de estudio	Intervalo	Rondas	Proyecciones	Grupo de estudio (N)	Grupo control (N)	Años de seguimiento
HIP	1963	Nueva York; Miembros del plan de salud	40-64	Se estratificaron por edad y tamaño de la familia	Mamografía + examen mamario vs. cuidados habituales	12 meses	4	2	30239	302560	18
CNBSS-1	1980	15 centros en Canadá; participantes auto seleccionados	40-49	En bloques estratificados por centros y en grupos de 5 años	Mamografía+ ECM vs. cuidados habituales (todas las mujeres fueron precribadas e instruidas en la autoexploración mamaria)	12 meses	4-5	2	25214	25216	13
					Mamografía+ ECM vs. ECM (todas las mujeres fueron precribadas e instruidas en la autoexploración mamaria)				19711	19694	
Edimburgo	1982	Todas las mujeres entre 45-64 años procedentes de 84 centros de salud de Edimburgo	45-64	Por grupos de médicos	Mamografía + ECM vs. cuidado habitual	24 meses	4	2(1)	28628	26015	14

Descripción de estudios incluidos: estudios sobre eficacia del cribado											
	Año de comienzo del estudio	Población diana	Edad en el momento de comienzo	Método de aleatorización	Grupos de estudio	Intervalo	Rondas	Proyecciones	Grupo de estudio (N)	Grupo control (N)	Años de seguimiento
Gothenburg	1982	Toda la población femenina de la ciudad nacida entre 1923-1944	39-59	Por grupos basados en el día de nacimiento para la cohorte de 1923-35 (18%) Y por individuo para la cohorte de 1936-44 (82%)	MMG vs. cuidado habitual. A los controles se les ofreció el cribado a partir del 5 año hasta completar 7 años.	18	5	2(1)	20724	28809	12/muerte
Estocolmo	1981	Residentes en el sudeste de Estocolmo	40-64	Individual, por día del mes; relación de casos y controles 2:1	MMG vs. cuidados habituales; se ofreció cribado a los controles después de 5 años.	24-28	2	1	40318	19943	11,4/muerte
Malmö	1976-78	Todas las mujeres nacidas entre 1927-1945 residentes en Malmö	45-70	Individual por año de nacimiento	MMG vs. cuidados habituales; se ofreció cribado a los controles después de 14 años.	18-24	9	2(1)	21088	21195	11-13 (15,5)
Two County	1977	Mujeres de Ostergotland y Koppaberg	40-74	Grupos basados en la zona geográfica. Los bloques se diseñaron para ser demográficamente homogéneos.	MMG vs. cuidados habituales; se ofreció cribado a los controles después de 14 años.	24-33	3	1	77080	55985	20 (15,5)

Descripción de estudios incluidos: estudios sobre eficacia del cribado											
	Año de comienzo del estudio	Población diana	Edad en el momento de comienzo	Método de aleatorización	Grupos de estudio	Intervalo	Rondas	Proyecciones	Grupo de estudio (N)	Grupo control (N)	Años de seguimiento
UK Age Trial	1991	Población femenina con asignación a médicos de familia del National Health Service	39-48	Individual, por año de nacimiento y estratificada por asignación a médico de familia	MMG vs. cuidados habituales	12	9	2(1)	53884	107.037	10,7/muerte
UKTEDBC	1979	Mujeres de 10 localidades, 2 de cribado, 2 de autoexploración y 4 de control	45-64	Grupos geográficos no aleatorios	MMG + ECM vs. autoexploración vs. cuidados habituales.	24	7	2(1)	Grupo MMG: 45841; Grupo autoexploración: 63636	127117	entre 7 y 16 años
Finlandia	1978	2/3 de los municipios finlandeses	50-59 extensible hasta los 64 años	Mujeres nacidas entre 1927-39	MMG vs. no cribadas	24	--	2	89893 mujeres cribadas	68862	5 años/muerte/migración a otro país

## Anexo 2. Evaluaciones económicas

Descripción de estudios incluidos: evaluaciones económicas									
Estudio País	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medidas de efectividad	Costes considerados	Resultado
BOER 1995 Países Bajos	- Programa de cáncer de mama (incluida mamografía) - No hacer nada	Mujeres que acuden a realizarse una mamografía	ACU	£ (libras esterlinas) 1990	No está claro	No está claro	AVAC	CD sanitarios	- Mamografía hasta los 75 años: 8.400 £/AVAC - Mamografía hasta los 79 años: 36.000 £/AVAC
BOER 1999 Holanda	- Mamografía en intervalos de 1, 2 y 3 años en mujeres de más de 65. - Mamografía en intervalos de 2 años en mujeres de 50-64.	Mujeres de ≥50 años	ACE	\$ EE.UU. Año no indicado	No está claro	No indicado	AVG	No indicado	En mujeres de ≥65 años: - 3 años: 9.600 \$/AVG - 2 años: 19.700 \$/AVG - 1 año: 38.600 \$/AVG
DE KONING 1991 Países Bajos	(1) Cada 2 años, edades 50-70 años (2) Cada 2 años, edades 40-70 años (3) Cada 1,3 años, edades 50-70 años (4) Cada 2 años, edades 50-75 (5) Cada 3 años, edades 50-65 años.	Mujeres de 40 a 75 años	ACE, ACU	\$ EE.UU. Año no indicado	Hasta 2017	No está claro	AVG, AVAC	CD sanitarios	(1) 3.825 \$/AVG, 4.050 \$/AVAC (2) 5.385 \$/AVG, 5.815 \$/AVAC (3) 4.670 \$/AVG, 5.000 \$/AVAC (4) 4.100 \$/AVG, 4.450 \$/AVAC (5) 3.235 \$/AVG, 3.400 \$/AVAC

Descripción de estudios incluidos: evaluaciones económicas									
Estudio País	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medidas de efectividad	Costes considerados	Resultado
EDDY 1988 EE.UU.	-Mamografía anual -Examen clínico	Mujeres de 40 a 49 años	ACE	£ (libras esterlinas) 1991	No está claro	No indicado	AVG	Costes sanitarios	121.000 £/AVG
GARUZ 1997 España	-Programa de cribado mediante mamografía -No cribado	Mujeres de 50 a 65 años	ACE Modelo de Markov	ECU 1991, costes 1993	Pronósticos hasta 2010	Sistema sanitario	Muertes evitadas y AVS	CD sanitarios	115.500 ECU/muerte evitada; 7.300 ECU/AVS. Incluyendo mujeres 45-49: 229.000 ECU/muerte evitada; 9.400 ECU/AVS
GRAVELLE 1982 Reino Unido	-Cribado -No cribado	Mujeres de >40 años	ACE	£ (libras esterlinas) 1980	No está claro	No está claro	AVG	No indicado	3.130 £/AVG
KAPSEN 1999 Noruega	-Mamografía bianual -No cribado por mamografía	Mujeres de 50 a 69 años	ACE	NOK (corona noruega) 1997	No está claro	No indicado	AVG	Costes sanitarios	30.000 NOK/AVG

Descripción de estudios incluidos: evaluaciones económicas									
Estudio País	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medidas de efectividad	Costes considerados	Resultado
KERLIKOWSKI 1999 EEUU	(1) Mamografía bienal en edades comprendidas entre los 65 y los 69 (2) Mamografía bienal en edades comprendidas entre los 65 y los 69, medida de la distancia radial de la densidad mineral ósea (BMD) en la edad de 65. (3) Mamografía bienal en edades comprendidas entre los 65 y los 79 años.	Población general de mujeres de >65 años	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 1998	Toda la vida del paciente	No está claro	AVS	CD sanitarios	(3) vs (1): 73.855 \$/AVS
LEIVO 1999 Finlandia	- Mamografía bienal - No mamografía	Mujeres de 50 a 59 años	ACE	\$ EE.UU. 1995	No queda claro	No está claro	AVS	CD sanitarios y CI	18.955 \$/AVS
LINDFORS 1995 EE.UU.	- Cribado mediante mamografía - No cribado	Mujeres de 50 a 79 años	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. No indicado	No está claro	No está claro	AVS	Costes sanitarios	16.000 \$/AVS (Mamografía bienal en mujeres 50-79)

Descripción de estudios incluidos: evaluaciones económicas									
Estudio País	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medidas de efectividad	Costes considerados	Resultado
MANDELBLAT T 2005 EE.UU.	-Mamografía bienal en mujeres a partir de los 50 hasta la muerte. -Mamografía bienal en mujeres entre 50 y 70. -Mamografía bienal en mujeres entre 50 y 79.	Mujeres de ≥50 años	ACE Modelo de simulación	\$ EE.UU. 2000	No está claro	Social	AVS	CD sanitarios y CI	-Cribado bienal de 50 a 79 (comparado con cribado bienal de 50 a 70): 82.063 \$/AVS -Cribado de por vida (comparado con cribado bienal de 50 a 79): 151.434 \$/AVS
NORUM 1999 Noruega	-Mamografía bienal -No mamografía	Mujeres de 50 a 59 años	ACE	Corona noruega 1997 (convertido a libras)	10 años	Sistema sanitario	AVS	CD sanitarios y CI	8.561 £/AVS
OHNUKI 2006 Japón	-Examen médico (CBE) solo -CBE anual en combinación cribado por mamografía (SMG) -CBE bienal y SMG	Mujeres de 50 a 79 años	ACE	Yen japonés (¥) Año no claro (1996?)	15 años	Financiador	AVS	CD sanitarios	En comparación con no cribado en mujeres de 40- 49: -CBE anual: 66.536.600 ¥/AVS -CBE anual + SMG: 61.540.300 ¥/AVS -CBE bienal + SMG: 37.002.400 ¥/AVS



Descripción de estudios incluidos: evaluaciones económicas									
Estudio País	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medidas de efectividad	Costes considerados	Resultado
ROSENQUIST 1994 EE.UU.	-Mamografía anual -No hacer nada	Mujeres de 40 a 49 años	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. Año no indicado	No está claro	No está claro	AVS	CD sanitarios	-60 a 69 años: 15.500 \$/AVS -80 a 85 años: 35.000 \$/AVS -40 a 49 años: 26.200 \$/AVS
ROSENQUIST 1998 EE.UU.	Cribado vs no cribado. 5 estrategias: (1) Anual para edades 40-79 (2) Anual para edades 40-49 y bienal para edades 50-79 (3) Anual para 40-64 y bienal para 65-79 (4) Anual para 40-49 para pacientes de alto riesgo más mamografía bienal para 40-49 en combinación con mamografía anual para 50-79 para pacientes con riesgo normal (5) Programa de mamografía hipotético extra.	Mujeres de 40 a 79 años	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. Año no indicado	No está claro	No está claro	AVS	CD sanitarios	(1) 18.800 \$/AVS (2) 16.100 \$/AVS (3) 17.700 \$/AVS (4) 18.200 \$/AVS

Descripción de estudios incluidos: evaluaciones económicas									
Estudio País	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medidas de efectividad	Costes considerados	Resultado
SALZMANN 1997 EE.UU.	(1) Mamografía bienal para mujeres de 50-69 años comparado con no mamografía. (2) Mamografía cada 18 meses en mujeres de 40-49 + mamografía bienal empezando a los 50 (hasta 69) en comparación con mamografía bienal solo.	Mujeres de $\geq 40$ años	ACE, ACU Modelo Markov	\$ EE.UU. 1995	No está claro	Sistema sanitario	AVS, AVAC	CD sanitarios	(1) 21.400 \$/AVS; 21.700 \$/AVAC (2) 105.000 \$/AVS; 111.800 \$/AVAC. La mamografía en mujeres con edades comprendidas entre los 40-49 no es comparativamente coste-efectiva.
SHEN 2005 EE.UU.	48 estrategias de cribado – combinaciones de rangos de edades (40 - 79, 45 - 79 y 50 - 79 años), periodicidad (0,5, 1, 1,5 y 2 años), y si la mamografía o el examen médico (CBE) se realizan cada uno o cada dos exámenes. Las estrategias se compararon con no cribado.	Mujeres de 40 a 79 años	ACU Modelo de simulación	\$ EE.UU. Año no indicado	No está claro	Sistema sanitario	AVAC	CD sanitarios	La ratio incremental varía de 48.600 \$/AVAC (mamografías comienza a los 50 e intervalo de examen cada 2 años) a 67.200 \$/AVAC (mamografías comienza a los 40 e intervalo de examen cada 6 meses).

Descripción de estudios incluidos: evaluaciones económicas									
Estudio País	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medidas de efectividad	Costes considerados	Resultado
STOUT 2006 EE.UU.	64 escenarios alternativos que combinan la edad de la primera mamografía (40, 45, 50 o 55 años), la edad de la última mamografía (65, 70, 75 o 80 años), y los intervalos de las mamografías (1, 2, 3 o 5 años). Comparadas con no mamografía.	Mujeres de $\geq 40$ años	ACU Modelo de simulación	\$ EE.UU. 2000	Toda la vida del paciente	No está claro	AVAC	CD sanitarios	Coste incremental por AVAC: \$27,000 con mamografía en mujeres de 55-70 años, cada 5 años; \$28,000 con mamografía en edades 55-70 cada 3 años; \$31,000 con mamografía en edades 50-75 cada 3 años; \$31,000 con mamografía en 45-75 cada 3 años; \$34,000 con mamografía en 50-75 cada 2 años; \$34,000 con mamografía en 45-75 cada 2 años; \$47,000 con mamografía en 40-80 cada 2 años; \$49,000 con mamografía en 45-75 cada año; \$53,000 con mamografía en 45-80 cada año; \$58,000 con mamografía en 40-80 cada año.

Descripción de estudios incluidos: evaluaciones económicas									
Estudio País	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medidas de efectividad	Costes considerados	Resultado
SZETO 1996 Nueva Zelanda	Cribado en 4 grupos de edad vs no cribado: (1) Cada 2 años, 50-64 años (2) Cada 3 años, 50-64 años (3) Cada 2 años, 50-69 años (4) Cada 2 años, 45-64 años	Mujeres de ≥45 años	ACE Microsimulación	\$ Nueva Zelanda 1991	No está claro	No está claro	AVS	CD sanitarios	La ratio incremental varió (frente a no cribado) de 12.668 \$/AVS (política 2) a 15.169 \$/AVS (política 4) Frente a política 2: - política 1: 22.264 \$/AVS - política 3: 18.530 \$/AVS - política 4: 19.102 \$/AVS
WANG 2001 Noruega	- Cribado mediante mamografía - No cribado	Mujeres de 50 a 69 años	ACE	\$ EE.UU. 1996-1997	No está claro	Sistema de Salud Noruego	AVS	CD sanitarios	86.045 \$/vida salvada; 3.750 \$/AVS