

# **CONTROVERSIA ACTUAL EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Autora:** María Teresa Pérez Sanz.

**GRADO EN MEDICINA**

**Directora:** Araceli Hernández Vitoria.

Zaragoza, 29 de mayo de 2015

# Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....   | 2  |
| Abstract.....  | 3  |
| Introducción.....  | 4  |
| Estadísticas generales del cáncer de mama.....                     | 4  |
| Cribado: programas comparativos de Europa, España y sus CCAA ..... | 5  |
| Objetivos.....   | 8  |
| Material y métodos.....  | 8  |
| Diseño.....  | 8  |
| Estrategia de búsqueda.....  | 8  |
| Criterios de inclusión y de exclusión.....                         | 8  |
| Extracción de datos.....   | 9  |
| Análisis de los datos.....   | 9  |
| Causas de la controversia actual respecto al cribado.....          | 10 |
| Resultados.....  | 16 |
| Resultados en contra.....  | 16 |
| Resultados a favor.....  | 18 |
| Últimas recomendaciones en España.....                             | 18 |
| Criterios a tener en cuenta.....                                   | 19 |
| Conclusiones.....  | 20 |
| Referencias.....   | 21 |

# Resumen

**Fundamentos:** En los ámbitos científico e institucional existe un debate sobre la conveniencia de realizar el cribado de cáncer de mama como se ha venido haciendo tradicionalmente, mediante mamografía.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es mostrar las causas de esta controversia y valorar el nivel de evidencia científica que existe sobre el cribado para determinar si las recomendaciones existentes son adecuadas.

**Material y métodos:** Revisión sistemática en la base de datos PubMed y en las plataformas de las sociedades científicas del campo de la radiología, patología mamaria y autoridades sanitarias. Se seleccionaron 36 artículos originales de revistas (los cuales incluían 6 revisiones sistemáticas), 6 documentos e informes técnicos de sociedades científicas, 1 documento de divulgación científica, 1 documento legal y 1 documento estadístico. Se revisaron los resúmenes y, en caso necesario, los artículos completos, en los idiomas inglés y español. Los estudios que hacían revisiones sistemáticas no debían ser más antiguos de 2009. Se priorizó que incorporaran conclusiones y recomendaciones para la realización de cribado.

**Resultados:** La mayoría de los estudios que se han realizado indican que el cribado con mamografía produce una disminución de la mortalidad por este tumor, si bien no es tan significativa como se creía tradicionalmente. Sin embargo, las mujeres objeto del cribado tienen una visión del mismo poco realista, exageradamente optimista. El balance respecto a los efectos adversos de la prueba se considera positivo. En la mayoría de países se mantiene la recomendación de incluir en el programa a las mujeres de 50 a 69 años, y de realizar mamografías cada 2-3 años.

**Conclusiones:** Es necesario llegar a un consenso internacional sobre los criterios de aplicación del programa de cribado, e informar a las mujeres con datos no manipulados de los riesgos y beneficios, para que puedan decidir libremente. Por otro lado, es preciso fomentar la investigación para minimizar los efectos adversos y para personalizar las estrategias de cribado en función de los factores de riesgo y pronósticos individuales.

**Palabras clave:** Cribado. Mamografía. Cáncer de mama. Prevención. Recomendaciones.

# Abstract

**Background:** There is an ongoing debate in scientific and institutional fields about the convenience of realizing breast cancer screening with mammography, as traditionally.

**Objectives:** To show the causes of this controversy and to evaluate the level of scientific evidence that exists nowadays about screening, in order to determine if current recommendations are appropriate.

**Methods:** Systematic review carried out in PubMed database and scientific societies of radiology field. There were selected 36 original articles (which contained 6 systematic reviews), 6 technical reports by scientific societies, 1 document of scientific dissemination, 1 legal document and 1 statistical document. Abstracts were revised, as well as complete articles when necessary. Languages were Spanish and English. Systematic reviews prior to 2009 were excluded from the study. Articles which included conclusions and recommendations about screening were given priority

**Results:** Most of studies done denote that mammographic screening reduce mortality associated to this type of cancer, even though it is not as significant as it was believed traditionally. Nevertheless, women do not have a realistic view about its effectiveness, since they overestimate its results. The recommendation of one mammography each 2-3 years for women from 50 to 69 years keeps being maintained in most countries.

**Conclusions:** It is necessary to reach an international consensus around a set of recommended guidelines for screening programs, and to inform women with verified information about their benefits and risks, in order to allow them to decide freely. In addition, it is essential to encourage research to minimize harms and to personalize screening strategies, according to individual risk and prognosis factors.

**Clue words:** Screening. Mammography. Breast cancer. Prevention. Recommendations.

# Introducción

En el manejo del cáncer de mama la prevención mediante mamografías se ha instaurado como una prioridad, dado que desde que empezaron a utilizarse en la década de 1960 prácticamente nadie ha dudado de su utilidad. Sin embargo, los ensayos clínicos de las últimas décadas no confirman el gran beneficio que se le atribuye tradicionalmente al cribado del cáncer de mama mediante este tipo de exploraciones. Cada vez más autores afirman que la mamografía reduce sólo moderadamente la tasa de mortalidad por cáncer de mama y que su empleo sistemático no está tan justificado como se creía.

Este trabajo pretende mostrar la situación actual de este debate científico y cómo se está investigando para conocer más la historia natural y los factores de riesgo de la enfermedad con el objetivo de personalizar las estrategias de prevención del cáncer y unificar sus criterios.

## **Estadísticas generales del cáncer de mama.**

El cáncer de mama es el segundo cáncer más prevalente a nivel mundial, con 1,7 millones anuales de casos supone el 11,9% de todos ellos. En mujeres es el más comúnmente diagnosticado y también la causa más frecuente de muerte por cáncer (522.000 en el año 2012). Desde el año 2008 se estima que su incidencia se ha incrementado en más del 20%, mientras que la mortalidad ha aumentado sobre un 14%.<sup>1</sup> Las mayores tasas de incidencia se mantienen en los países más desarrollados, pero hay una tendencia de aumento de la misma en los países en desarrollo, donde la mortalidad es mucho mayor.

En España, la segunda causa de muerte la constituyen los tumores. Entre las mujeres, sigue siendo el cáncer de mama el que causa más defunciones.<sup>2</sup> Los índices de mortalidad han decrecido a lo largo de la última década en los estados miembros de la Unión Europea, reflejo de las mejoras en la detección temprana y los tratamientos (Figura 1).

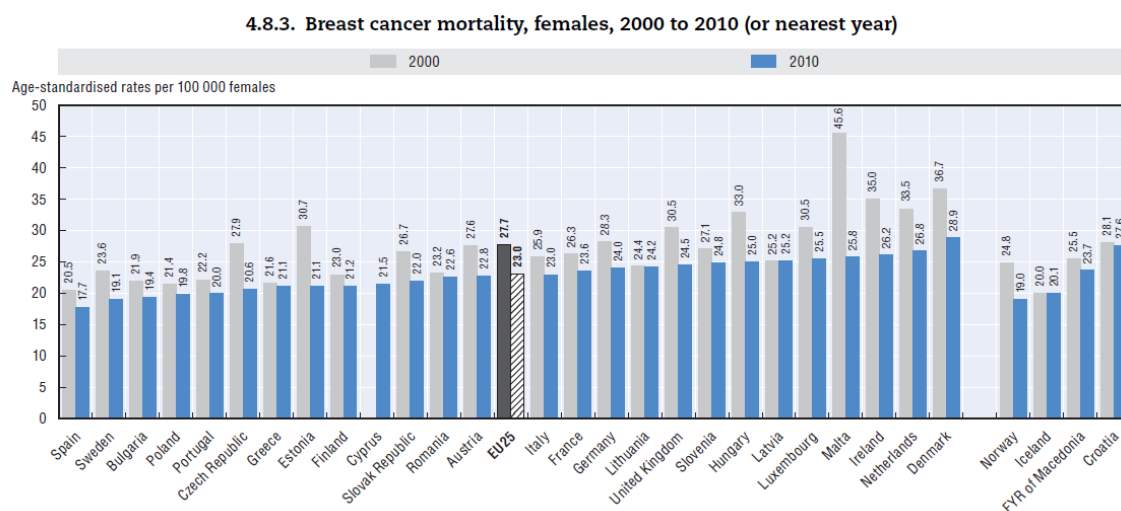


Figura 1: Mortalidad en mujeres por cáncer de mama, del 2000 al 2010 (o año más cercano)<sup>3</sup>

En la actualidad, solamente el 5-10% tiene un origen genético, por poseer los genes mutados BRCA1 y BRCA2. Como factores de riesgo, cabe destacar la edad mayor de 50 años, el sexo femenino, la pertenencia a la raza blanca, los antecedentes personales, antecedentes familiares, factores hormonales y reproductivos inusuales, así como la obesidad y el alcohol. Dado que los principales factores de riesgo no son modificables, la prevención secundaria es la alternativa para interrumpir su historia natural.

### Cribado: programas comparativos de Europa, España y sus CCAA.

En 2006 la Comisión Europea publicó la cuarta edición de la “Guía Europea para la Garantía de Calidad en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama”, como documento de referencia para la implementación de programas de cribado en la Unión Europea. Promueve un índice deseable de cribado de mujeres idóneas para el mismo del 70-75%.<sup>4</sup> Según la guía, las mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años deberían someterse a una mamografía cada dos o tres años. Actualmente hay una tendencia creciente a extender las actividades de cribado a los restantes grupos de edad, las mujeres por debajo de los 50 y por encima de los 69 años.<sup>5</sup>

Existe una considerable uniformidad en los distintos programas europeos en términos de grupos de edad incluidos e intervalo entre pruebas. Sin embargo, la participación continúa variando considerablemente, yendo del 8% de Rumanía o 15% de Turquía hasta el 80% de Eslovenia, Finlandia y Holanda (Figura 2).

#### 4.8.1. Mammography screening, percentage of women aged 50-69 screened, 2000 to 2010 (or nearest year)

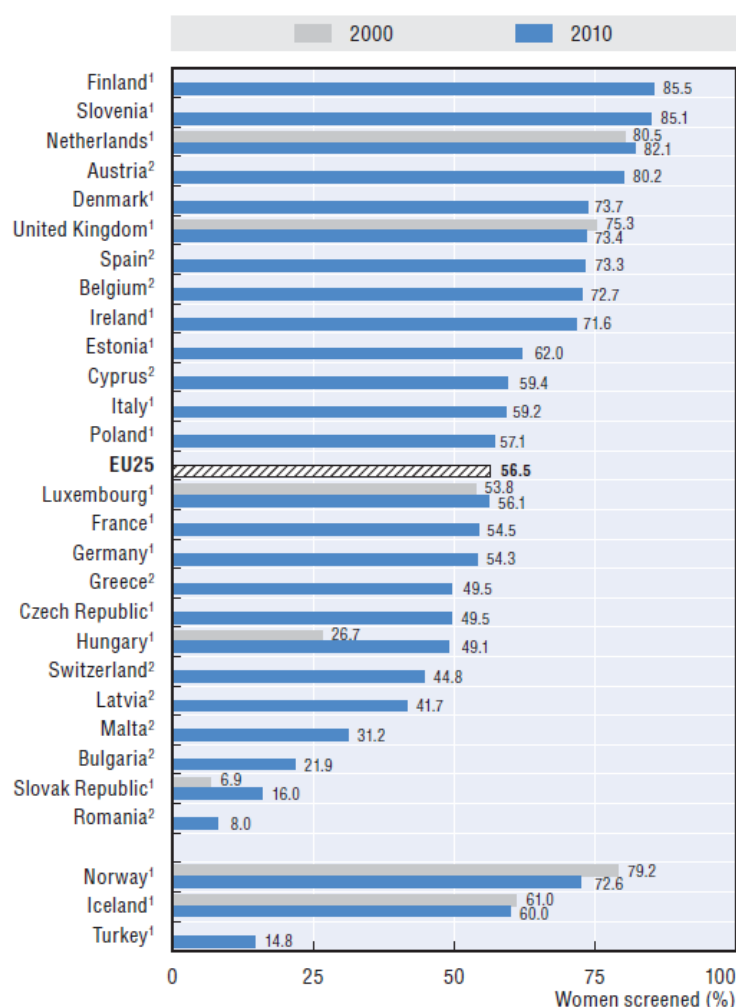


Figura 2: Porcentaje de mujeres de 50-69 años a las que se les cribó mediante mamografía desde 2000 a 2010 (o año más cercano).<sup>3</sup>

En todos los países miembros se examinan dos proyecciones en el cribado inicial, siendo el método de lectura mayoritario la doble lectura por dos radiólogos independientes.<sup>6</sup> Actualmente la mamografía digital está reemplazando a la analógica, ya que reduce la dosis de radiación<sup>7</sup> y la tasa de repeticiones<sup>8</sup>, así como ofrece la posibilidad de emplear herramientas que optimizan la detección y permite compararlas fácilmente con estudios anteriores.<sup>9</sup> Presenta beneficios potenciales, sobre todo en mujeres menores de 50 años y con las mamas densas. Estudios que comparan ambos tipos de mamografías, entre los que destaca el ensayo DMIST, no han encontrado diferencias significativas en cuanto a certeza diagnóstica.<sup>10</sup>

Respecto a la promoción que el estado da a las usuarias de su programa de cribado, los mayores porcentajes de mujeres (mayores de 15 años) que son invitadas

a participar en programas de cribado nacionales o regionales se encuentran en Hungría (55,1%) y España (43,5%). En varios países el estatus educacional determina la posibilidad de hacerse una mamografía. En España, Francia y Bélgica se dan las menores desigualdades en este sentido.<sup>5</sup>

Respecto a la promoción que el estado da a las usuarias de su programa de cribado, los mayores porcentajes de mujeres (mayores de 15 años) que son invitadas a participar en programas de cribado nacionales o regionales se encuentran en Hungría y España. En varios países el estatus educacional determina la posibilidad de hacerse una mamografía. En España, Francia y Bélgica se dan las menores desigualdades en este sentido.<sup>5</sup>

En España la estrategia del cáncer del SNS para la creación de una cartera de servicios comunes para todas las CCAA, actualizada en noviembre de 2014, recoge las recomendaciones europeas, con una población objetivo de mujeres de edades comprendidas entre 50 y 69 años.<sup>11</sup> Respecto a esto, en la C. Valenciana, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Navarra, La Rioja, Ceuta y Melilla la población objetivo también abarca a mujeres de 45-69 años. Todos los programas coinciden en una periodicidad de cribado de dos años y en su carácter poblacional. La adherencia supera el 85% en todas las comunidades.<sup>12</sup>

Según lo anterior, parece existir una aceptación general sobre la conveniencia de la realización de cribado mamográfico, sin reflejar la controversia que en los últimos años ha surgido en la comunidad científica sobre los pros y contras del mismo.



## **Objetivos**

Los objetivos de este trabajo son mostrar las causas de esta controversia, presentar la situación actual en España y valorar el nivel de evidencia científica que existe sobre el cribado para determinar si las recomendaciones existentes son adecuadas.

## **Material y métodos**

### **Diseño**

Se realizó una revisión sistemática de artículos originales, revisiones sistemáticas, documentos e informes técnicos de sociedades científicas, artículos de opinión, así como documentos legales y estadísticos.

### **Estrategia de búsqueda**

Se utilizó la base de datos PubMed y se realizó una búsqueda manual de la información de plataformas de las sociedades científicas del campo de la radiología, patología mamaria y autoridades sanitarias

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Respecto a las revisiones sistemáticas, informes técnicos de grupos de expertos y artículos de opinión se aplicó como criterio de inclusión que incorporaran conclusiones y recomendaciones para la realización de cribado de cáncer de mama. Los documentos legales y estadísticos debían proceder del Gobierno de España, la Unión Europea o la Organización Mundial de la Salud. El principal criterio de exclusión fue de fecha: los estudios que hacían revisiones sistemáticas susceptibles de influir en recomendaciones actuales no debían ser más antiguos de 2009. Para el resto de estudios no se limitó por año de publicación aunque se introdujo como límite que la lengua fuera inglés o español.

## **Extracción de datos**

Tras la búsqueda inicial se seleccionaron 36 artículos originales de revistas (entre los que están incluidos 6 revisiones sistemáticas), 6 documentos técnicos, 1 documento legal, 1 documento estadístico y 1 documento de divulgación científica. Para proceder a la selección se revisaron los *abstracts* y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con el objetivo.

## **Análisis de los datos**

Del conjunto de estudios analizados se extrajo información de diferentes variables. En los documentos sobre recomendaciones sobre cribado estas variables fueron: organización y país, recomendaciones, grado de recomendación y colectivo profesional que recomendaba el cribado. En los artículos originales fueron autoría, año y revista de publicación, país donde se realizó el estudio, tipo de estudio y conclusiones. De las revisiones sistemáticas se extrajo información sobre autoría, año, finalidad, fuentes de información y conclusiones.

## Causas de la controversia actual respecto al cribado

La mortalidad por cáncer de mama presenta una tendencia a la baja, siendo cada vez más difícil asegurar en qué medida este descenso se debe al cribado, frente a los avances en quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia. El cribado mamográfico se ha estado usando más o menos de la misma manera durante los últimos 40 años, y se ha hecho muy poco para aumentar su eficacia.<sup>13</sup> Cualquier estimación de beneficios y daños basados en ensayos clínicos de hace 20 o 25 años es irrelevante en la práctica actual de la medicina.<sup>14</sup>

Hay muchas fuentes de variabilidad en el estudio de esta controversia, como la incertidumbre estadística, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la propia intervención mamográfica y los métodos y asunciones que los investigadores usan para asegurar los efectos del cribado.

Ha tenido un gran impacto la publicación del artículo "*Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial*"<sup>15</sup>, donde se concluye que "la mamografía anual en mujeres de 40-59 años no disminuye la mortalidad por cáncer de mama, en comparación con la exploración clínica de la mama o la atención y tratamiento habitual y sin embargo supone un 22% de cánceres invasivos sobrediagnosticados".

También ha supuesto mucha controversia la revisión en la que el Consejo Médico Suizo llega a la conclusión de que no deberían ponerse en marcha programas sistemáticos de cribado de cáncer de mama.<sup>16</sup>

Las tasas de reducción relativa del riesgo de muerte por cáncer de mama atribuibles al cribado mamográfico son diferentes según estudios recientemente publicados: 15% en la revisión nórdica (Cochrane, 2011 y 2013)<sup>17</sup>; entre el 14% en mujeres de 50-59 años y el 32% en mujeres de 60-69 años en la revisión americana (USPSTF, 2009)<sup>18</sup>; 21% en mujeres de 50-69 años en la revisión canadiense (Canadian Task Force, 2011)<sup>19</sup>; el 20% en la revisión inglesa (ISBR, 2012)<sup>20</sup>; entre el 26% con cribado oportunista y el 38% con cribado rutinario en la revisión europea (Euroscreen, 2012)<sup>21</sup>.

La revisión sistemática Cochrane, la menos optimista de las anteriores, concluye que en los ensayos de mayor calidad metodológica la reducción de mortalidad es del 10%, mientras que en los ensayos clínicos menos rigurosos es del 25%. Dado que los estudios de menor calidad tienden a la sobreestimación del efecto medido, se estimó finalmente un 15%.

El beneficio expresado en términos relativos o absolutos tiene un impacto muy diferente. Así, considerando los datos de la revisión Cochrane, en términos absolutos el beneficio se estima del 0.05% a 10 años (estadísticamente sería la diferencia en la incidencia de muerte por cáncer de mama entre las mujeres que no se someten a cribado y las que sí lo hacen:  $I_o - I_e = 0.32\% - 0.27\% = 0.05\%$ ). Es decir, se salvaría una mujer de cada 2.000 que participan en un programa de cribado de mama durante 10 años. El riesgo relativo sólo mira la reducción del riesgo como una proporción del riesgo total, y de esta manera puede llevar a valores mayores que el riesgo absoluto ( $(I_o - I_e) / I_o = 0.05\% / 0.32\% = 15\%$ ).

Sin embargo, esta revisión habla de una reducción de la mortalidad total por cáncer (incluido el de mama) de 0 (Figura 4). La diferencia entre ambos tipos de mortalidad es importante, porque no siempre es fácil determinar el tipo de cáncer por el que una persona murió, y por consiguiente la mortalidad total por cáncer es una medida más fiable. Según esta revisión, el diagnóstico y sobretratamiento sería del 30%, afectando a 10 mujeres de cada 2.000 sometidas a mamografías durante 10 años. Además, más de 200 experimentarán consecuencias psicológicas relacionadas con la ansiedad.

### **Detección Precoz del Cáncer de Mama por cribado mamográfico**

Número de mujeres de 50 años o más que participaron en el cribado durante 10 años

|  | <b>1000 mujeres<br/>sin cribado</b> | <b>1000 mujeres<br/>con cribado</b> |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Beneficios</b>  |                                     |                                     |
| ¿Cuántas mujeres murieron de cáncer de mama?   | 5                                   | 4                                   |
| ¿Cuántas mujeres murieron de todos los tipos de cáncer?  | 21                                  | 21                                  |
| <b>Daños</b>   |                                     |                                     |
| ¿Cuántas mujeres sin cáncer tuvieron falsas alarmas o biopsias?  | -                                   | 100                                 |
| ¿A cuántas mujeres sin cáncer progresivo se les extirpó innecesariamente la mama parcial o totalmente? | -                                   | 5                                   |

Fuente: Gøtzsche PC, Jørgensen KJ (2013). Cochrane Database of Systematic Review. CD001877

Los números de las casillas están redondeados [www.harding-center.de](http://www.harding-center.de)

Donde no hay datos disponibles para mujeres de 50 o más años, los números se refieren a mujeres de más de 40 años

Figura 4: Beneficio y daños por cribado mamográfico en mujeres mayores de 50 años que participaron en el programa durante 10 años. (Adaptada de <sup>17)</sup>)

Las mujeres que participan en estos programas tienen una percepción del beneficio que supone completamente alejada de la realidad. El 92% de mujeres de 9 países europeos, entre ellos España, sobrevalora o desconoce el efecto sobre la reducción de mortalidad del cribado. Sorprendentemente, aquellas que consultaban a menudo fuentes médicas eran las peor informadas y más predispuestas a la sobreestimación.<sup>22</sup> Esto se puede atribuir a que la manera de comunicar los beneficios del cribado se hace con varias estrategias que confunden a la población y la mantienen desinformada: actuar con paternalismo diciendo simplemente lo que deben hacer, reportar solamente los riesgos relativos, informar acerca de las tasas de supervivencia a los 5 años (datos que no se correlacionan con la reducción de las tasas de mortalidad), así como asumir que el beneficio calculado a 10 años se

incrementaría linealmente si se consideraran 25 años, sin que haya ninguna evidencia para asumirlo.<sup>23</sup> De hecho, el único estudio que ha investigado durante 25 años el riesgo es el estudio canadiense anteriormente mencionado.

Si las mujeres van a tomar parte activa en la decisión de participar en estas pruebas de cribado, necesitan una cuantificación de los riesgos y beneficios. Respecto a los riesgos, cabría destacar los siguientes:

- Falsos positivos (FP) que llevan a intervenciones adicionales:

El riesgo se suele evaluar por cada prueba individual, y por tanto se infraestima el riesgo acumulativo. Algunos estudios han estimado un riesgo acumulativo tras 10 sesiones de cribado del 20% al 50%. Factores como la densidad de la mama – relacionada con la juventud, el estado premenstrual o el uso de terapia hormonal sustitutiva que incluya estrógenos y progestágenos – o procedimientos invasivos previos, así como la historia familiar de cáncer de mama, aumentan el riesgo, mientras que el uso de mamografía digital lo disminuye. Más controvertido es el efecto que tiene la doble proyección y la doble lectura en el riesgo.<sup>24</sup>

- Sobrediagnóstico:

Es probablemente el *quid* del cribado con mamografía. Se trata del diagnóstico de una neoplasia que nunca habría tenido impacto en la mortalidad. A este respecto hay que aclarar que en el momento actual no se puede distinguir entre cáncer biológico e histológico en el momento del diagnóstico. La magnitud del problema es controvertida, y las estimaciones varían del 0 al 54%.<sup>25 26</sup> Así, algunos de los argumentos en contra del cribado sistemático se basan en este problema: dado que no se conoce la historia natural de la enfermedad el diagnóstico puede no ser oportuno.

Por un lado, la prevalencia de cáncer en mujeres que murieron por otras causas es sorprendentemente alta. En siete estudios de autopsias la prevalencia media de cáncer de mama invasivo fue del 1.3% (0-1.8%), mientras que de carcinoma ductal *in situ* fue de 8.9% (0-14.7%).<sup>27 28</sup> Por otro lado, con el desarrollo de nuevas tecnologías ha aumentado el diagnóstico de cáncer de mama, sin que se acompañe de una reducción de la mortalidad proporcional.<sup>29</sup>

- Falsos negativos:

La sensibilidad de la mamografía varía del 70 al 90%, en dependencia de la edad de la mujer y la densidad de las mamas. El cáncer de intervalo (CI) sería aquel cáncer primario no detectado en el cribado que se manifiesta antes de la siguiente invitación al programa o en un periodo de tiempo inferior al intervalo de cribado si la mujer ya ha alcanzado el límite superior de edad de cribado.<sup>30</sup> Algunos programas han evaluado los CI en Europa, y las incidencias que reportan no superan los límites recomendados por las guías europeas (incidencia poblacional <0.30 el primer año tras la mamografía negativa y <0.50 el segundo año).<sup>31</sup>

- Exposición a la radiación:

Hay autores que estiman que por cada muerte evitada con el programa de cribado, se pueden provocar de 1 a 3 muertes por otras causas asociadas al tratamiento innecesario en caso de sobrediagnóstico.<sup>32</sup> Entre los riesgos que supone se encuentra el cáncer radioinducido como el de pulmón, la cardiopatía isquémica y el infarto de miocardio. Los mayores predictores de riesgo son la dosis y el tiempo de exposición. Para mujeres mayores de 40 años, los beneficios de las mamografías anuales o bienales se da por hecho que probablemente sobrepasen el riesgo potencial,<sup>33</sup> pero ciertas subpoblaciones pueden tener una susceptibilidad innata al daño de las radiaciones ionizantes.<sup>34</sup>

- Otros:

Cabría destacar la ansiedad producida como consecuencia de los FP y el sobrediagnóstico, y los costes que conlleva el mismo. No se suelen tener en cuenta los costes económicos que suponen los programas de cribado, y hay autores que opinan que existen mejores maneras de gastar estas sumas de dinero en beneficio de la población.<sup>14</sup>

De este modo, los detractores del programa argumentan como idea principal la superioridad de los daños ocasionados frente a unos beneficios casi o totalmente inexistentes, y denuncian la escasa o nula información que tienen las mujeres y los conflictos de interés en los debates, ya que se suelen realizar con la participación de los que viven de ello. Además, varios autores afirman que los datos de los ensayos

clínicos no se corresponden con los datos de los programas de cribado en la práctica.<sup>35</sup>

Por su parte, los autores a favor del cribado creen que existe un balance adecuado entre los beneficios a largo plazo y los perjuicios y que también supone otro tipo de beneficios a medio y corto plazo:<sup>36</sup>

- Precisamente porque no se conoce la biología de las distintas lesiones y su evolución, y porque uno de cada cuatro cánceres detectados suponen formas no invasivas, el diagnóstico temprano permite un tratamiento menos invasivo y mejores resultados en salud, con conservación de las mamas en un gran número de casos.
- La población ha tomado conciencia de la importancia de esta enfermedad y de la necesidad de prevenirla, lo que se asocia con una mayor conciencia de todas las prácticas preventivas.
- La implantación del programa ha contribuido a la mejora de los dispositivos asistenciales para el cáncer de mama y a una mayor calidad de la atención.

Se ha fomentado la investigación de esta enfermedad en el marco de estos programas.



## Resultados

En vista de lo señalado anteriormente, a continuación se presenta una selección de los estudios más significativos que están en contra del cribado sistemático y otros que están a favor del mismo.

### Resultados en contra

Peter Gøtzsche, un investigador danés, ha fomentado el debate médico y científico desde hace más de una década, mediante ensayos clínicos que cuestionan la conveniencia de la prueba. En el año 2.000 publicó en *The Lancet*<sup>37</sup> una revisión del programa sueco, que se realizaba con mamografía anual. En ella los autores concluyeron que no había evidencias para justificar el cribado, y que de hecho causaba más muertes de las que evitaba. Tras 12 años de seguimiento mamográfico, la mortalidad específica por cáncer de mama era un 0.1% menor en el grupo sometido a cribado, mientras que la mortalidad global era un 1.05% mayor. El autor del trabajo es el director de Nordic Cochrane Center, cuya revisión sistemática ya se ha comentado anteriormente: habla de una reducción de mortalidad por cáncer de mama de 0.05%, una reducción de mortalidad global de 0% y sobretratamiento del 30%, todo ello durante 10 años.

En 2011 publicó un artículo<sup>38</sup> en el blog oficial de Nordic Cochrane Center como director, en el que explicaba que el cribado no es efectivo cuando está disponible la terapia adyuvante, probablemente por estas razones: el uso de la quimioterapia moderna no estaba tan generalizado en estudios antiguos, la población cada vez más concienciada de la importancia de la enfermedad consulta antes ante su sospecha y, por último, la mejora en los circuitos asistenciales.

Respecto a la revisión canadiense,<sup>15</sup> que fomentó la polémica al negar la reducción de mortalidad atribuible al cribado en todos los grupos de edad y estimar un 22% de sobrediagnóstico, se han hecho muchas críticas. Es el único de los ensayos que no reporta ninguna disminución en la tasa de cáncer avanzado y en la mortalidad por cáncer de mama. En la editorial de Stephen W Duffy<sup>39</sup> explica que sus resultados son la excepción en estos aspectos y explicables porque:

- Se comparan dos estrategias de cribado: exploración clínica frente a exploración clínica con mamografía en el grupo de 50 a 69 años, y cribado frente a no cribado en el grupo de 40 a 49 años.

- La calidad de la mamografía era pobre y anticuada. Esto fue reconocido por los propios investigadores.
- Las mujeres con mayores tumores tienen más probabilidades de entrar en la rama de mamografía, ya que la aleatorización tenía lugar tras la práctica de una exploración clínica. La publicación del Dr. Norman F. Boyd y colegas en la *Canadian Medical Association Journal*<sup>40</sup> afirmaba que en la rama de mamografía había un exceso de pacientes con ganglios linfáticos axilares cuyo cáncer de mama había sido detectado por exploración física en el punto de partida.

Otras de las críticas recibidas incluyen<sup>36</sup>:

- No fue un estudio poblacional, sino que incluyó voluntarias que sólo representaban el 26-27% de la población invitada al programa.
- Predominantemente se estudiaron mujeres de 40 a 59 años, enmascarando de esta manera el efecto al incluir a mujeres en las que no está demostrado el beneficio.
- Sólo se realizaron las exploraciones durante los primeros 5 años del ensayo, por lo que muchas mujeres en el grupo control podrían haberse sometido a mamografías posteriormente, y más teniendo en cuenta que a partir de ese momento fue cuando se pusieron en marcha los programas de cribado del país.

El Consejo Médico Suizo recomendó en 2013 el abandono de la mamografía<sup>16</sup>, dada una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 0.1% y un sobretratamiento de 10 mujeres por cada muerte evitada. Para ello se revisaron las mismas publicaciones que en otros organismos que realizan recomendaciones sobre políticas de salud: U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF),<sup>18</sup> Canadian Task Force (CTFPHC),<sup>19</sup> Independent UK panel on BCS,<sup>20</sup> o Health Council of the Netherlands.<sup>41</sup> Las conclusiones fueron similares a estas revisiones respecto a la reducción de mortalidad y perjuicios, pero la valoración de las mismas se opone. Es decir, el Consejo Médico suizo no aporta datos nuevos, sino que cambia la manera de interpretarlos.

## **Resultados a favor**

La mayoría de los estudios realizados indican una reducción significativa de la mortalidad por este tumor. Uno de los de mayor relevancia actualmente es el del grupo de trabajo de EUROSCREEN<sup>21</sup>, ya que analiza el impacto de los programas de cribado que desde hace años se están revisando en Europa. Objetiva una disminución de la mortalidad del 25-30% con cribado oportunista y del 38-48% con cribado rutinario.

Las recientes revisiones por los organismos ya comentados de la USPSTF,<sup>18</sup> la CTFPHC,<sup>19</sup> el Independent UK panel on BCS<sup>20</sup> o el Health Council of the Netherlands<sup>41</sup> coinciden en la recomendación de seguir manteniendo el cribado de cáncer de mama.

Estas conclusiones han sido muy criticadas por el Centro Nórdico Cochrane.<sup>17</sup> Señala que la información que reciben las mujeres cuando se les invita a participar al cribado es insuficiente, unilateral y errónea, ya que se centran en los beneficios de la detección pero no en los perjuicios. Otros autores también llaman la atención sobre la necesidad de informar mejor a las mujeres<sup>42,23</sup>, y es asimismo una de las conclusiones del grupo independiente inglés<sup>20</sup>, que defiende la necesidad del cribado pero señala la importancia de una comunicación clara a las usuarias sobre el riesgo/beneficio que conlleva.

## **Últimas recomendaciones en España.**

Como se ha dicho anteriormente, recientemente se han unificado los criterios de las distintas autonomías respecto al cribado.<sup>11</sup> Las recomendaciones que propone el Grupo de Prevención del Cáncer del Programa de Prevención y Promoción de la Salud (PAPPS) de semFYC respecto a las intervenciones de prevención y cribados del cáncer son las siguientes:<sup>43</sup>

- La mamografía de cribado no debería recomendarse a la mujeres de 40 a 49 años (evidencia moderada; recomendación débil en contra).
- La mamografía de cribado debería recomendarse a las mujeres de 50 a 69 años cada 2 años (evidencia moderada; recomendación débil a favor).
- La mamografía de cribado debería recomendarse a las mujeres de 70 a 74 años cada 2 años (evidencia baja; recomendación débil a favor).

Las evidencias científicas se evaluaron con el sistema GRADE<sup>44</sup> y se resumen en:

- Disminución de la mortalidad por cáncer de mama relativamente pequeña en todos los grupos, aunque mayor en el grupo 50-74 años (calidad evidencia moderada para los grupos 40-49 y 50-69 y baja para el de 70-74).
- No reducción de la mortalidad global (evidencia alta).
- Riesgo de sobrediagnóstico y biopsias innecesarias en todos los grupos, aunque mayor en el grupo 40-49 años (evidencia moderada).
- Riesgo sobretratamiento y mastectomías (evidencia alta).
- Intervalo del cribado inferior a 2 años (calidad alta), superior a 2 años (calidad baja, grupo 50-69 calidad moderada).

Estas recomendaciones van en línea con las propuestas por la U.S. Preventive Services Task Force y la Canadian Task Force, ambas instituciones de referencia en la elaboración de recomendaciones en el contexto de la prevención y la atención primaria<sup>45</sup>.

En lo que respecta a la información, alguna autonomía como Asturias<sup>46</sup> dispone de documentos informativos para las usuarias que incluyen los posibles riesgos que existen, pero esta actitud debe extenderse a otras CCAA.

### **Criterios a tener en cuenta.**

En las mujeres de alto riesgo, como son las portadoras de mutaciones (identifican a un 1% de mujeres con un riesgo tres veces superior al medio), aquellas con antecedentes familiares importantes o con alta densidad mamaria esta estrategia de seguimiento se considera insuficiente.<sup>13</sup> La mayoría de guías recomiendan comenzar las exploraciones entre los 25 y 30 años. Dado que el cribado mamográfico en edades tempranas se asocia a menor sensibilidad, una mayor tasa de CI (cánceres de intervalo) e incremento del riesgo de cánceres radioinducidos, se proponen la resonancia magnética y la ecografía para compensar estas limitaciones. La RM se perfila como la modalidad diagnóstica de elección en estos casos.<sup>30</sup>

En España se iniciaron proyectos de investigación, con información de diferentes programas, para evaluar el riesgo de falsos positivos, cánceres de intervalo

y falsos negativos y conocer mejor sus determinantes.<sup>31</sup> Sus resultados se incorporarán a modelos matemáticos (con una inclusión de efectos adversos muy limitada por ahora). De esta manera pueden aportar información útil para abrir nuevas líneas de investigación, y finalmente personalizar las estrategias de prevención del cáncer.

## Conclusiones

- El cribado sólo debe ofrecerse a mujeres en las que se ha demostrado que el balance beneficio/riesgo es positivo, es decir, a las mujeres de 50 a 69 años. Las mujeres fuera de este grupo sólo deberían incluirse si así lo estiman oportuno sus condiciones individuales (antecedentes familiares o de patología, etc). Para ello, es preciso investigar los determinantes de riesgo y el método óptimo de detección para cada uno de ellos.
- El programa debe estar organizado por los sistemas de salud para tener un carácter poblacional. Para ello, debe haber recursos suficientes para garantizar su viabilidad y continuidad en el tiempo, así como para asegurar la calidad de todo el proceso de diagnóstico y tratamiento, cumpliendo los principios de eficiencia y equidad.
- Es preciso fomentar la investigación para reducir el sobrediagnóstico y minimizar los efectos adversos, por un lado, y para incorporar nuevas tecnologías (CAD, tomosíntesis...) que permitan un estudio más personalizado, por otro lado.
- Las mujeres deben recibir una información completa y realista sobre los riesgos y beneficios del cribado, para poder tomar la decisión de si participar o no en los programas. El mensaje debería ser único y consensuado por la comunidad científica.

---

## Referencias

- <sup>1</sup> World Health Organization. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. Latest world cancer statistics. Disponible en: [http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf)
- <sup>2</sup> Instituto Nacional de Estadística [sede Web]. 2015 [acceso 18 de mayo de 2015]. Defunciones según la causa de muerte: año 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>
- <sup>3</sup> OECD (2014), Health at a Glance: Europe 2014, OECD Publishing.  
[http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance\\_eur-2014-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-en)
- <sup>4</sup> Perry N, Broeders M, deWolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L, eds. European Commission. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th edn. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
- <sup>5</sup> Eurostat. Statistics Explained [sede Web]. Eurostat; 2012 [actualizada en diciembre 2014, consultada en febrero 2015]. Breast cancer screening statistics. Disponible en: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Breast\\_cancer\\_screening\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Breast_cancer_screening_statistics)
- <sup>6</sup> Giordano L, Von Karsa, Tomatis M, Majek O, De wolf C, Lancucki L et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. J Med Screen. 2012;19 Suppl1:72–82.
- <sup>7</sup> Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A, Moran C, Berns EA, Yaffe MJ. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. AJR Am J Roentgenol. 2010; 194:362-9.
- <sup>8</sup> Glynn CG, Farria DM, Monsees BS, Salcman JT, Wiele KN, Hildebolt CF. Effect of transition to digital mammography on clinical outcomes. Radiology. 2011;260:664-70.
- <sup>9</sup> Carreira C, Martínez J, Gómez D, Polanco C, Naranjo P, del Llano J. Revisión de la evidencia científica sobre la aplicación clínica de la mamografía digital. Radiología. 2006; 49:145-56.
- <sup>10</sup> Pisano ED, Gatsonis CA, Hendrick E, Yaffé M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. N Engl J Med. 2005; 353: 1-11.
- <sup>11</sup> España. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, num. 269, 91369-91382 (6 de noviembre de 2014)
- <sup>12</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado del cáncer. Madrid: Gobierno de España; 2013.
- <sup>13</sup> Hall P, Easton D. Breast cancer screening: time to target women at risk. BJC. 2013; 108: 2202-2204.
- <sup>14</sup> Baum M. The Marmot report: accepting the poisoned chalice. Br J Cancer. 2013;108(11):2198–2199.

- 
- <sup>15</sup> Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomized screening trial. *BMJ* 2014;348:g366
- <sup>16</sup> Organe scientifique Swiss Medical Board. Dépistage systématique par mammographie. Switzerland: Zollikon; 2013.
- <sup>17</sup> Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 4;6:CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub5/pdf>
- <sup>18</sup> Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos B, Chan BK, Humphrey L. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:727-37.
- <sup>19</sup> Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Gorber SC, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ.* 2011;183:1991-2001. Disponible en: [http://canadiantaskforce.ca/recommendations/2011\\_01\\_eng.html](http://canadiantaskforce.ca/recommendations/2011_01_eng.html)
- <sup>20</sup> Independent UK Panel on Breast Cancer Screening: The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380(9855):1778-86. doi:10.1016/S0140-6736(12)61611. Published Online: 30 October 2012. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2812%2961611-0/fulltext>
- <sup>21</sup> EUROSCREEN Working Group: Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012;19 Suppl1:5-13 DOI: 10.1258/jms.2012.012077. Disponible en: [http://msc.sagepub.com/content/19/suppl\\_1/5.long](http://msc.sagepub.com/content/19/suppl_1/5.long)
- <sup>22</sup> Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public Knowledge of Benefits of Breast and Prostate Cancer Screening in Europe. *JNCI.* 2009; 101(17): 1216-1220.
- <sup>23</sup> Gigerenzer G. Breast cancer screening pamphlets mislead women. *BMJ* 2014;348:g2636
- <sup>24</sup> Román R, Sala M, Salas D, Ascunce N, Zubizarreta N, Castells X. Effect of protocol-related variables and women's characteristics on the cumulative false-positive risk in breast cancer screening. *Ann Oncol.* 2012; 23: 104-111.
- <sup>25</sup> Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al.: Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ.* 2006; 332 (7543): 689-92.
- <sup>26</sup> Duffy SW, Lyng E, Jonsson H, et al.: Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer screening. *Br J Cancer.* 2008; 99 (7): 1176-8.
- <sup>27</sup> Welch HG, Black WC: Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med.* 1997; 127 (11): 1023-8.
- <sup>28</sup> Black WC, Welch HG: Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med.* 1993; 328 (17): 1237-43.
- <sup>29</sup> Pace LE, Keating NL: A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014; 311 (13): 1327-35.

- 
- <sup>30</sup> Mellado M, Osa AM. Cribado de cáncer de mama. Estado actual. Radiología.2013; 55(4): 305-314.
- <sup>31</sup> Sala M, Salas D, Zubizarreta R, et al. Situación de la investigación en el cribado de cáncer de mama en España: implicaciones para la prevención. Gac Sanit. 2012;26(6):574-581
- <sup>32</sup> Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included. BMJ 2013;364:f385.
- <sup>33</sup> Feig SA, Ehrlich SM: Estimation of radiation risk from screening mammography: recent trends and comparison with expected benefits. Radiology. 1990; 174 (3 Pt 1): 638-47.
- <sup>34</sup> Helzlsouer KJ, Harris EL, Parshad R, et al.: Familial clustering of breast cancer: possible interaction between DNA repair proficiency and radiation exposure in the development of breast cancer. Int J Cancer. 1995; 64 (1): 14-7.
- <sup>35</sup> Guervás J, Pérez M. Cribados: una propuesta de racionalización. Gac Sanit. 2013; 27(4): 372-373.
- <sup>36</sup> SESPM (Sociedad Española de Senología y Patología). Cribado de cáncer de mama. Red de Programas de Cribado de Cáncer; 2014 Disponible en: [http://www.sespm.es/file/doc/3710846/3710846-261.comunicado\\_impacto\\_cribado\\_mama.pdf](http://www.sespm.es/file/doc/3710846/3710846-261.comunicado_impacto_cribado_mama.pdf)
- <sup>37</sup> Gøtzsche P, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet. 2000; 355:129-134. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)06065-1. Disponible en:<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2899%2906065-1/fulltext>
- <sup>38</sup> Cochrane Community [Sede Web]. Cochrane; 2011 [acceso 18 de mayo de 2015]. De Gøtzsche P. Mammography screening ten years on: reflections on a decade since the 2001 review. Disponible en: <http://www.cochrane.org/news/blog/mammography-screening-ten-years-reflections-decade-2001-review>
- <sup>39</sup> Duffy S. Recent results from the two Canadian Breast [editorial]. J Med Screen 2014;21(2):59–60
- <sup>40</sup> Boyd N. The review of randomization in the Canadian National Breast Screening Study. Is the debate over? [editorial]. Can Med Assoc J 1997;156(2): 207-9.
- <sup>41</sup> Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/01E
- <sup>42</sup> Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. BCR. 2015; 17:63.
- <sup>43</sup> Marzo-Castillejo M, Melús E, Bellas B y Grupo de expertos de cáncer del PAPPS de semFYC. Recomendaciones para el cribado del cáncer de mama con mamografía en población de riesgo medio. Actualización PAPPS 2012. Aten Primaria. 2012;44(6):366-367.
- <sup>44</sup> Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso- Coello P, et al., para el GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924-6.
- <sup>45</sup> Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro M, Vela-Vallespín C et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Aten Primaria. 2014;46(Supl 4):24-41.
- <sup>46</sup> Detección precoz del cáncer de mama. Información para la población. Asturias: Consejería de Sanidad. Servicio de Salud del Principado de Asturias; 2011.