

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

El Estudio Nacional Canadiense de Screening de Mama: Un ensayo aleatorizado de screening por mamografía sobre la incidencia y mortalidad por cáncer de mama en 25 años de seguimiento.

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: randomised screening trial. *BMJ*. 2014 Feb 11;348:g366. doi: 10.1136/bmj.g366.

Abreviaturas: HR: hazard ratio; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.
NOTA: Los beneficios y riesgos los calculamos por “incidencias acumuladas” salvo que indiquemos otra modalidad. Los intervalos los calculamos para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

El screening anual por mamografía se hace para reducir la mortalidad por cáncer de mama. El mamógrafo detecta cánceres más pequeños que los palpables clínicamente. Los cánceres de mama pequeños se asocian con un mejor pronóstico que los grandes. Sin embargo, la supervivencia en el contexto de un programa de screening no es predictiva de una reducción de la mortalidad a causa del sesgo del tiempo de espera, del sesgo de duración, o del sobrediagnóstico. Así, el beneficio del screening por mamografía debe ser evaluado en un ensayo aleatorio con la mortalidad del cáncer de mama como variable principal.

El sobrediagnóstico (o falso positivo) se refiere a la posibilidad de que cáncer detectado con mamografía puede no llegar a ser clínicamente aparente durante el tiempo de vida de la mujer. El sobrediagnóstico puede estimarse en un ensayo de screening aleatorio cuando ha transcurrido un período suficientemente largo desde el cese del screening, es decir, cuando se comparan en ambos grupos todos los cánceres que deban haberse convertido en clínicamente evidentes.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO. Comparar la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama invasivo en un período de 25 años entre mujeres de 40 a 59 años sometidas a un screening anual por mamografía durante 5 consecutivos frente a NO screening anual por mamografía, en el marco de la atención habitual en el sistema sanitario de Canadá.

B) TIPO DE ESTUDIO. Ensayo clínico aleatorizado, enmascarado y controlado (no mamografía). Nivel de significación estadística 5%, potencia estadística 80%, para detectar una Reducción Relativa del Riesgo del 40% en cinco años, desde una tasa esperada de muertes por cáncer de mama del 0,31% en 5 años. Con estas premisas la muestra necesaria es de 25.000 mujeres por grupo en la cohorte de 40-49 años, y otras tantas en la cohorte de 50-59 años.

Para analizar las diferencias, los autores utilizaron la Chi cuadrado de Pearson, así como el análisis de supervivencia de eventos, y el modelo de Cox cuando les hacía falta el HR con sus intervalos de confianza al 95%, los ajustes por variables pronósticas y los análisis de subgrupos.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES		
% RA control	0,31% qA	0,997
% RA intervención	0,19% qB	0,998
pM (=proporción Media)	0,003 qM	0,997
Para un error alfa	5,00% => z α/2 =	1,960
Para un error beta	20% => zβ =	0,842
Numerador	0,039	
Denominador	0,000	
n (cada grupo) =	25.003	
2n (total) =	50.006	

Seguimiento proyectado inicialmente; 5 años	
Riesgo esperado en el grupo de control (RAc) = 0,31% en 5 años	
Riesgo esperado en el grupo de intervención = RAi= 1 - (1 - RAc) ^{HR} = 1 - (1 - 0,0031) ^{0,60} = 0,19%	
Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
78	Nº eventos esperados en el grupo control = 0,31% x 25.003
47	Nº eventos esperados en el grupo de intervención = 0,19% x 25.003
126	Suma de los eventos

Nosotros hemos utilizado las tasas de eventos proporcionadas por los investigadores y hemos hechos los cálculos de las diferencias por incidencias acumuladas.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Mujeres voluntarias con 40-59 años de edad.

2º Criterios de exclusión: Haberse sometido a mamografía en los últimos 12 meses, tener antecedentes de cáncer de mama, o estar embarazada.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Mortalidad por cáncer de mama invasivo.

2º Variables secundarias: 1) Incidencia de cáncer de mama invasivo; 2) Falsos positivos (sobrediagnóstico).

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, se llevó a cabo por los coordinadores del estudio en cada centro. La asignación al azar fue individual y estratificada por centro y por tramo de 5 años de edad.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) **Grupo de intervención:** Mamografía, 44.925 mujeres.

b) **Grupo de control:** NO Mamografía, 44.910 mujeres.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí. Las características demográficas y clínicas de las mujeres de ambos grupos en el inicio (baseline), están publicadas en dos artículos por el mismo investigador principal en 1992^{1, 2}.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No, No. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí hasta junio de 1996.

Por la naturaleza del ensayo, que no puede ser cegado para las mujeres y los médicos que hacen el seguimiento, se trata de un diseño PROBE (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes design).

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: El estudio se realizó en 15 centros de detección en seis provincias de Canadá (Nueva Escocia, Quebec, Ontario, Manitoba, Alberta y Columbia Británica). Todos los centros de detección se encuentran en los hospitales docentes o en los centros de cáncer. El centro de coordinación central estaba en la Universidad de Toronto.

Luego, las participantes recibieron un examen físico (clínico) del seno y enfermeras entrenadas (o médicos en Quebec) les enseñaron cómo hacerse un auto-examen de mama. Independientemente de los resultados del examen físico, las mujeres de 40-59 años de edad fueron asignadas de forma aleatoria y cegada al grupo de mamografía o al grupo de no mamografía. A las asignadas a mamografía se les ofreció 1 mamografía anual en los 5 primeros años y examen físico. A las asignadas a NO mamografía de 40-49 se les pidió permanecer bajo el cuidado de su médico de familia, recibiendo así el cuidado habitual comunitario, aunque se les pidió completar 1 formulario anual en cada uno de los siguientes 4 años, y a las de 50-59 se les ofreció exámenes físicos de mama anuales sin mamografías en su centro de screening.

¹ 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. CMAJ. 1992 Nov 15;147(10):1459-76. [Erratum in Can Med Assoc J 1993 Mar 1;148(5):718.]

² Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. CMAJ. 1992 Nov 15;147(10):1477-88. [Erratum in Can Med Assoc J 1993 Mar 1;148(5):718.]

Las mujeres con resultados anormales, tanto en el examen físico como en la mamografía, fueron remitidas a una clínica especial de revisión, dirigida por el cirujano afiliado con el centro de estudios. Si estaba indicado, se realizaba la mamografía de diagnóstico. Si se requería una mayor investigación de diagnóstico como una biopsia, la mujer era remitida a un especialista escogido por su médico de familia. Las mujeres para quienes estas investigaciones no dieron lugar a un diagnóstico de cáncer de mama se reincorporaron al ensayo clínico, y las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama fueron tratadas por especialistas seleccionados por el médico de la familia de la mujer, siendo seguidas por los investigadores de este ensayo mediante de una comunicación anual con su cirujano (hasta el 30 de junio de 1996). A partir de entonces la investigación se basó en una estricta vigilancia de los registros sanitarios y de estado vital.

Durante el período de screening, los coordinadores de los centros recogieron los informes quirúrgicos y patológicos para todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluidos los cánceres de intervalo. Un patólogo del afiliado con el Estudio Nacional de Cribado de Mama de Canadá obtuvo y revisó todas las muestras de biopsia. El tratamiento del cáncer fue gestionado por el médico de la participante con independencia del grupo de estudio. Canadá cuenta con un sistema de salud universal.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 25 años.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas: El cumplimiento en el grupo de mamografía fue del 100% en el año 1º, del 90% en el año 21 y del 86% en el año 5º. En el grupo de NO mamografía, las de edad 50-59 años varió entre el 89% en el año 2º y el 85% en el año 5º.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de screening.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Mostramos la tabla al final para ver los resultados con más nitidez.

2º Efectos adversos: En el grupo de mamografía hubo 1 sobrediagnóstico (falso positivo) por cada 424 mujeres que se sometieron al screening, aunque los investigadores no ofrecen datos de qué les sucedió a estas mujeres como consecuencia de ello.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: **Sí.**
 ¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí.**
 ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **Sí.**
 ¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**
 ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? **No, No (por diseño PROBE).** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**
 ¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Sí.**
 ¿Se contabilizaron los abandonos?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí.**
 ¿Se hicieron los cálculos por "intención de screening"?: **Sí.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la rebaja por ser un diseño PROBE, es decir abierto para las mujeres participantes y médicos que hacen el seguimiento, y cerrado para los que asignan los eventos.

B) CONFLICTOS DE INTERESES. Los autores declararon no recibir apoyo de ninguna organización por los trabajos presentados, no tener conflictos en los 3 años anteriores con organizaciones que puedan tener un interés en el trabajo; no tener otras relaciones o actividades que pudieran haber influido en la obra presentada.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Este largo y amplio estudio muestra que en circunstancias similares a las de un sistema sanitario universal como el de Canadá, el screening de cáncer de mama por mamografías anuales regulares no ofrece ningún beneficio adicional al cuidado sanitario habitual sin screening por mamografía en la incidencia y mortalidad por cáncer de mama invasivo. Sin embargo sí produce riesgos añadidos, como 1 sobrediagnóstico por cada 424 mujeres sometidas a un screening de 1 mamografía anual durante 5 años, de las que desafortunadamente no tenemos datos sobre el efecto que se derivó de ello.

Las extrapolaciones de estos resultados a circunstancias distantes a las de este estudio podrían no ser válidas.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES ÚNICAMENTE PARA ESTE ESTUDIO.

Para mujeres de 40 a 59 años de edad sin antecedentes de cáncer de mama, que pueden ser atendidas con exámenes físicos y atención por un sistema sanitario universal similar al canadiense (como es el español), según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** de utilización de programas públicos de screening de cáncer de mama por mamografía anual.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Se produjeron daños añadidos por sobrediagnóstico en 1 por cada 424 mujeres sometidas a un screening de 1 mamografía anual durante 5 años sin proporcionar ningún beneficio en la incidencia y mortalidad por cáncer de mama invasivo, en un seguimiento de 5, 10, 15 y 25 años.

B) INCONVENIENTES: Para las mujeres sometidas al screening, tiempo invertido y molestias en la presión del pecho propias de la técnica mamográfica.

C) COSTES: No hemos tenido acceso a los costes sanitarios y no sanitarios del programa. Tampoco hemos tenido acceso a los derivados del sobrediagnóstico.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron Las mujeres del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para las mujeres implicadas?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

Mujer de 40 a 59 años de edad sin antecedentes de cáncer de mama.							
Estudio Nacional Canadiense de Screening de Mama: Ensayo aleatorizado, 25 años	Mamografía, Nº (%); [Tamaño medio en cm], n= 44.925	NO Mamografía, Nº (%); [Tamaño medio en cm], n= 44.910	Cálculo por incidencias acumuladas en cada período				
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia	Valor de p
Número de cánceres de mama invasivos diagnosticados en ambos grupos, por período de estudio							
Subtotal entre los años 1 y 5	666 (*) (1,48%); [1,91 cm]	524 (1,17%); [2,10 cm]	1,27 (1,13-1,42)	-0,32% (-0,47% a -0,17%)	-317 (-604 a -215)	98,53%	0,000
Subtotal entre los años 6 y 10	514 (1,14%); [1,93 cm]	556 (1,24%); [2,05 cm]	0,92 (0,82-1,04)	0,09% (-0,05% a 0,24%)	1065 (424 a -2069)	25,38%	0,195
Subtotal entre los años 11 y 25	2070 (4,61%)	2053 (4,57%)	1,01 (0,95-1,07)	-0,04% (-0,31% a 0,24%)	-2754 (421 a -322)	4,46%	0,795
Total entre los años 1 y 25	3250 (7,23%)	3133 (6,98%)	1,04 (0,99-1,09)	-0,26% (-0,59% a 0,08%)	-387 (1282 a -168)	32,48%	0,132
Número de muertes por cáncer de mama invasivos detectados, por período de estudio.							
Detectadas entre los años 1 y 5	180 (0,4%)	171 (0,38%)	1,05 (0,85-1,3)	-0,02% (-0,1% a 0,06%)	-5024 (1608 a -982)	6,92%	0,633
Detectadas entre los años 6 y 25	298 (0,66%)	321 (0,71%)	0,93 (0,79-1,09)	0,05% (-0,06% a 0,16%)	1944 (626 a -1749)	15,20%	0,351
Detectadas entre los años 1 y 25	478 (1,06%)	492 (1,1%)	0,97 (0,86-1,1)	0,03% (-0,1% a 0,17%)	3172 (599 a -962)	6,65%	0,648
Las muertes acumuladas anteriores más otras cuyo año de detección no estaba claro.	500 (1,11%)	505 (1,12%)	0,99 (0,88-1,12)	0,01% (-0,13% a 0,15%)	8692 (670 a -792)	3,62%	0,870
(*) De los 666 cánceres detectados en el grupo de mamografía durante el periodo de screening, 484 (73,3%) fueron detectados con el mamógrafo, 176 (26,7%) no fueron detectados con el mamógrafo, es decir que fueron cánceres de intervalo, y se perdieron los datos de 6.							
Durante el período de screening el tamaño medio de los cánceres diagnosticados en el grupo de mamografía fue 1,91 cm y en el grupo de control fue de 2,10 cm (p = 0,01).							
De los 666 cánceres del grupo de mamografía en el período de screening, el 30,6% (204/666) fueron ganglio positivos y el 68,2% (454/666) fueron palpables. De los 524 cánceres del grupo de control en el período de screening, el 32,4% (170/524) fueron ganglio positivos y el 100% (524/524) fueron palpables. En general los cánceres palpables fueron más grandes que los no palpables que detectaba la mamografía (2,1 cm vs 1,4 cm; p < 0,001), y tenían más probabilidad de ser ganglio positivos (34,7% vs 16,5%; p<0.001).							