

POR QUÉ EL CRIBADO DE CÁNCER NO HA MOSTRADO “SALVAR VIDAS”, Y QUÉ PODEMOS HACER AL RESPECTO

Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to “save lives”—and what we can do about it. *BMJ* 2016 Jan 6;352:h6080

[Traducido por Grupo evalmed-GRADE]

La afirmación de que el cribado de cáncer salva vidas está basada en pocas muertes por cáncer. Vinay Prasad y col argumentan que el objetivo perseguido debería ser la reducción de las muertes totales, y exigen mayores estándares en las pruebas científicas de cribados de cáncer.

A pesar de la creciente apreciación de los daños del cribado de cáncer,¹⁻³ los defensores aún declaran que “salva vidas”.⁴ Esta aseveración descansa, no obstante, en las reducciones de mortalidad por el cáncer específico más que en la mortalidad total.

Utilizar la mortalidad por una enfermedad específica como subrogada de la mortalidad total, priva a la población de la información que constituye su principal preocupación: reducir su riesgo de morir.^{5,6} Si bien algunas personas podrían tener razones personales para querer eludir un diagnóstico específico, los proveedores sanitarios tienen la responsabilidad de informar claramente la mortalidad por la enfermedad específica y la mortalidad total, y la de asegurar que no se pierda el objetivo general del cuidado de la salud (mejorar la vida cuantitativa y cualitativamente).⁷

En este artículo se argumenta que la mortalidad total debería ser el objetivo estándar para juzgar el cribado, y se discute cómo mejorar la evidencia científica sobre la que descansa el cribado.

¿Por qué el cribado de cáncer puede no reducir la mortalidad total?

Se han encontrado discrepancias en la dirección o magnitud entre la mortalidad por un cáncer específico y la mortalidad total en 7 de 12 ensayos aleatorizados sobre cribado de cáncer.⁸ A pesar de las reducciones en la mortalidad por un cáncer específico, en la mayoría de los estudios la mortalidad total no cambió o se incrementó. En los casos en que se redujeron los rangos de ambas mortalidades, fue mayor la mejora en la mortalidad total que en la específica por el cáncer. Esto indica un desequilibrio en las muertes no específicas de la enfermedad, lo que justifica un análisis con su explicación. Una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos de cribado de cáncer encontró que 3 de 10 ensayos (33%) mostraban reducciones en la mortalidad por el cáncer específico y no demostraban reducciones en la mortalidad total.⁹

Hay dos razones principales por las que el cribado de cáncer puede reducir la mortalidad por un cáncer específico sin reducir significativamente la mortalidad total. En primer lugar, los estudios pueden necesitar enormes poblaciones para detectar un beneficio en la mortalidad total [dada su irrelevante diferencia]. En segundo lugar, las reducciones de la mortalidad por un cáncer específico pueden verse compensadas por los efectos adversos asociados al cribado.

En el estudio Minnesota Colon Cancer Control Study, de 30 años seguimiento, que evaluaba anualmente el test de sangre oculta en heces, hubo 128 muertes por cáncer de colon por 10.000 participantes en el grupo de cribado, y 192 por 10.000 en el grupo control, una diferencia estadísticamente significativa de 64 muertes por 10.000 en 30 años.¹⁰ Pero hubo una diferencia de sólo 2 muertes en la mortalidad total entre el grupo de cribado (7111/10.000) y el grupo control (7109/10.000, $p=0,97$). El Hazard Ratio y las curvas Kaplan Meier corroboran este hallazgo de no diferencia en la mortalidad total. Para detectar una diferencia estadísticamente significativa en estas 64 muertes totales, con una potencia del 80%, se hubieran necesitado 5 veces más participantes.

No obstante, un metaanálisis del test de sangre oculta en heces ha mostrado un ligero

incremento en muertes no relacionadas con el cáncer colorrectal asociadas con el cribado, lo cual implica que los efectos a largo plazo del cribado pueden anular parcialmente o enteramente cualquier mejora en la mortalidad por una enfermedad específica.¹¹

Es probable que las “muertes que no son diana de estudio” estén asociadas con los falsos positivos, el sobrediagnóstico de cánceres no dañinos (benignos), y la detección de hallazgos imprevistos. Por ejemplo, el test del antígeno prostático específico (PSA) produce muchos falsos positivos, lo cual supone la realización de alrededor de un millón de biopsias prostáticas al año. Las biopsias prostáticas están asociadas con daños graves, incluyendo hospitalizaciones y muertes.^{12,13} Más aún, los hombres que están diagnosticados de cáncer de próstata tienen una propensión mayor a sufrir ataques cardíacos o suicidios en el año posterior al diagnóstico,¹⁴ o a morir por complicaciones del tratamiento para cánceres que podrían no haber causado síntomas.^{12,13}

El efecto total del cribado de cáncer en la mortalidad es más complejo que lo que puede indicar la mortalidad por un cáncer específico, debido a los daños de tests posteriores, al sobrediagnóstico, y al sobretratamiento. Comprender esto ha llevado a revertir o abandonar un buen número de campañas de cribado, incluyendo el cribado por radiografía de pecho para detectar cáncer de pulmón, los test urinarios para neuroblastoma, y el PSA para el cáncer de próstata.^{6,15-18} El cribado para el cáncer de pulmón y neuroblastoma ha incrementado los diagnósticos y los daños sin cambiar la mortalidad total; la mortalidad por un cáncer específico requiere aún debate.

Los beneficios en la mortalidad en los ensayos de cribado requieren un examen riguroso.

Podría decirse que la evidencia más fuerte de que un único test de cribado puede salvar vidas viene del ensayo clínico National Lung Cancer Screening Trial (NLST; ensayo clínico nacional de cribado de cáncer de pulmón), el cual aleatorizó 53.454 fumadores de alto consumo tabáquico, a recibir una tomografía computerizada de baja intensidad (CT) o una radiografía de pulmón. Se informó ampliamente que la CT se asoció con un 20% de reducción relativa del riesgo en mortalidad total.¹⁹ Sin embargo la reducción absoluta del riesgo fue sólo del 0,46%, y eso que hay muchas limitaciones que debilitan este estrecho margen.

En primer lugar, la radiografía de pecho para el cribado de cáncer de pulmón no es común en el cuidado de la salud (es bien conocido la no mejora de la mortalidad por una enfermedad específica o total).²⁰ Algunas pruebas con limitaciones muestran que el cribado mediante radiografía de pecho puede incluso incrementar la mortalidad por cáncer de pulmón,^{21,22} pero esto podría deberse a un pegajoso error diagnóstico, pues algunas muertes están erróneamente atribuidas al cáncer detectado.²³ Un comparador más apropiado podría haber sido el no cribado (cuidado sanitario de rutina). Cuando el cribado por CT fue comparado con el cuidado sanitario rutinario en el Danish Lung Cancer Screening Trial (ensayo clínico danés sobre cribado de cáncer de pulmón) (n=4.104) hubo una tendencia hacia una más alta mortalidad en el grupo de cribado (grupo de intervención) (61 muertes, 2,97%) comparada con el grupo control (42 muertes, 2,05%; $p=0,059$).²⁴

En segundo lugar, en el grupo CT (tomografía de baja intensidad) la mejora en la mortalidad total sobrepasó la ganancia en mortalidad por cáncer de pulmón en 36 muertes (87 muertes menos por cáncer de pulmón y 123 menos por muerte total). Pero el cribado por CT no pareció disminuir muertes debidas a otros cánceres o mejoras en supervivencia cardiovascular como explicación para esas 36 muertes de menos. Si asumimos que la mejora en la mortalidad no asociada al cáncer de pulmón fue por azar y quitamos esta diferencia, el beneficio en la mortalidad total desaparece ($p=0,11$). Esperaríamos ver un beneficio en la mortalidad por una enfermedad específica que fuese lo suficientemente grande como para conducir a una mejora en la mortalidad total, pero este no fue el caso.

En tercer lugar, el beneficio en la mortalidad por cáncer de pulmón del cribado por CT (estimado en evitar alrededor de 12.000 muertes por cáncer de pulmón en Estados Unidos anualmente²⁵) debe enfrentarse a las 27.034 complicaciones mayores consecutivas a un test de

cribado positivo, tales como colapso pulmonar, ataque cardíaco, ictus y muerte. (NLST investigadores, comunicación personal, 2015).¹⁹

Finalmente, el estudio NLST puede ser anómalo, dado que una revisión sistemática con 60.000 participantes en ensayos aleatorizados encontró que los sometidos al CT no vivieron más tiempo que los pacientes de los grupos controles.²⁶

Percepción pública del cribado.

Una revisión sistemática ha demostrado que el público sobreestima los beneficios y subestima los daños del cribado por mamografía, de las citologías y del cribado por PSA.²⁷ En un estudio el 68% de las mujeres pensaba que la mamografía podría disminuir su riesgo de tener cáncer de mama, el 62% pensaba que el cribado al menos disminuye a la mitad el número de cánceres de mama, y un 75% pensaba que 10 años de cribado podrían prevenir 10 muertes de cáncer por cada 1000 mujeres.²⁸ Incluso la estimación más optimista del cribado no consigue aproximarse a estos números. La más reciente revisión Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados sobre el cribado de PSA fracasó en demostrar una reducción en la mortalidad por cáncer de próstata.²⁹ Otra revisión Cochrane de mamografías no demostró reducir las muertes por cáncer de mama cuando los ensayos aleatorizados fueron adecuadamente analizados.³⁰

La defensa de cribado ha enfatizado los beneficios, algunas veces rayando la divulgación del miedo.³¹ Otros, incluidos nosotros, pensamos que nuestro objetivo debería ser la decisión.^{32,33} Pero tan inseguros estamos de los beneficios del cribado en la mortalidad, que no podemos proporcionar a las personas la información de resultados en salud que necesitan para realizar una elección informada. Debemos ser honestos sobre esta incertidumbre.

Un resumen de la decisión del consejo médico de Suiza de no recomendar las mamografías mostró que se evitaba una muerte por cáncer de mama (de 5 a 4) por cada 1000 mujeres que fueron cribadas, mientras las muertes por causa diferente al cáncer de mama se mantenían en 39 o incluso crecían a 40.³⁴ Si siguen siendo iguales las muertes por las otras causas no debidas al cáncer de mama, entonces las mujeres deben sopesar el beneficio neto frente a los daños. Si el cribado incrementa a 40 las muertes por causas ajenas al cáncer de mama, entonces las mujeres simplemente negociarían un tipo de muerte por otra, con un alto coste en morbilidad, ansiedad y dinero. Las mujeres deberían ser informadas de que, con unas 600.000 mujeres estudiadas hasta hoy, no hay una prueba clara de una reducción en la mortalidad total con el cribado por mamografía.³⁰

Daños

La consideración de los daños añadidos empieza a ser más importante cuando no hay un beneficio claro en la mortalidad total. Los análisis empíricos muestran que los estudios primarios de cribado prestan poca atención a los daños del cribado (de 57 estudios, sólo el 4 cuantificaron los sobrediagnósticos y 2 informaron las tasas de falsos positivos).³⁵ Cuando los investigadores examinan los daños del cribado, los resultados dan que pensar.

Los falsos positivos en el cribado de cáncer de mama se han asociado con un sufrimiento psicosocial tan grande como un diagnóstico de cáncer 6 meses después del evento.³⁶ Estos falsos positivos afectan alrededor del 60% de mujeres sometidas a cribado por mamografía durante una década o más,³⁷ y un 12-13% de todos los hombres cribados con el PSA 3 ó 4 veces.³⁸ En el estudio NLST el 39,1% de las personas tuvieron un diagnóstico positivo, pero el 96,4% eran falsos positivos.

En el NLST el sobrediagnóstico afectó al 18% de personas diagnosticadas con cáncer de pulmón en el grupo de CT,³⁹ y los investigadores han encontrado con la mamografía 1 sobrediagnóstico por cada 3 diagnósticos de cáncer invasivo de mama (ó 1 por cada 2 para cáncer y carcinoma in situ).⁴⁰ Estos números son equivalentes a los encontrados en la mayoría de grandes test de cribado.⁴¹

¿Qué es lo siguiente?

¿Cómo se puede saber si los cribados salvan vidas? Se necesitarían ensayos 10 veces mayores para alcanzar la suficiente potencia estadística como para detectar el mínimo cambio estadísticamente significativo en la mortalidad total.^{5,6} Los investigadores han postulado, basándose en un ensayo de cáncer colorrectal, que se necesitarían 4,1 millones de participantes para demostrar una reducción en la mortalidad total, y 150.000 para la mortalidad por enfermedad específica.⁴²

Se estima un coste de 1 billón de dólares (0,7 billones de libras; 0,9 billones de euros) para un estudio de este tamaño, pero podría reducirse mucho este coste si este estudio se hiciera mediante un gran registro observacional nacional. Ya se hizo un estudio aleatorizado basado en registros por sólo 50 dólares por persona,⁴³ mostrando que un ensayo con 4 millones de participantes tiene un coste comparable a los actuales estudios de cribado.⁴⁴ Los grandes ensayos podrían ser pragmáticos, con un criterio de inclusión que sea el espejo de la población real en la cual se está interviniendo. Nosotros estamos de acuerdo con que la vía más segura para introducir o cambiar un programa de cribado a nivel nacional es incorporando la aleatorización.⁴⁵

Tales estudios merecen la inversión al compararlos con los continuos costes que soportan las campañas masivas de cribados, sin conocer si realmente benefician a la sociedad.⁵ El coste de adoptar el cribado por CT para el cáncer de pulmón por la población del Medicare se estima en 6 billones de dólares al año.⁴⁶

Para reducir costes los ensayos podrían centrarse en los grupos de mayor riesgo, de modo que los que ofrezcan resultados exitosos motiven ensayos en los grupos de bajo riesgo. Por ejemplo, el beneficio potencial del cribado por CT para cáncer de pulmón varía con la edad del participante y su historial de fumador.⁴⁷

Los ensayos de cribado deberían también verificar todas las causas de muerte en todos los participantes para monitorizar cualquier incremento, no sólo en las causas de muerte específicas de la enfermedad, sino en todas las demás.⁴² Esto supondría una mejora respecto a los estándares actuales, aunque incluso así esto podría no superar muchas de las preocupaciones que nosotros hemos detectado. Los datos primarios de estudio deberían estar disponibles en un formato utilizable para un reanálisis.⁴⁸⁻⁵⁰

Barreras para ensayos con un número suficiente de participantes para detectar cambios en la mortalidad total

La voluntad política, los recursos de financiación y la percepción pública son los obstáculos habituales para apoyar los esfuerzos científicos que consumen muchos recursos, de modo que el desarrollo de un consenso en esas materias llevará tiempo y esfuerzo. Algunos datos poblacionales indican que algunos programas de cribado de cáncer se asocian con una reducción de la mortalidad específica de la enfermedad.⁴¹ Ningún ensayo aleatorizado controlado ha mostrado que el cribado del cáncer cervical reduzca la mortalidad total, aunque las tendencias epidemiológicas apuntan a beneficios, si bien sin pruebas aún de ello.⁵¹ Del mismo modo, se ha informado de tendencias que sugieren beneficios en mortalidad específica y mortalidad total con la sigmoidoscopia.⁵²

Son menos claras las tendencias basadas en la población de mortalidad específica de cáncer de próstata y de mama, y si éstas están asociadas con el cribado.^{41,53} El aumento de la detección temprana del cáncer de mama no ha dado lugar a una disminución proporcional en el avance de la enfermedad.⁵³ Dada los estrechos intervalos de confianza para la diferencia en supervivencia total en los metaanálisis de cáncer de próstata, es poco probable que las prácticas actuales de cribado puedan mostrar beneficios. Por lo tanto, la inversión en tiempo y dinero podría estar mejor enfocada en nuevas estrategias de cribado de cáncer de próstata.⁵⁴

Conclusión

Animamos a los profesionales de la salud a que sean sinceros sobre las limitaciones del

cribado al informar y al actuar: los daños del cribado son ciertos pero los beneficios en la mortalidad total no lo son. Rechazar el cribado puede ser una decisión acertada y razonable para muchas personas. Los proveedores sanitarios deben promover la participación en estudios abiertos.

Pedimos mayores niveles de calidad de evidencia, no para satisfacer un estándar esotérico, sino para permitir una razonable toma de decisiones compartidas entre pacientes informados y médicos. Como Otis Brawley, director médico y científico de la Asociación de Cáncer Americana declara a menudo: “Debemos ser honestos sobre lo que sabemos, sobre lo que no sabemos y sobre lo que simplemente creemos”.

Referencias bibliográficas

1. Brawley OW, Kramer BS. Cancer screening in theory and in practice. *J Clin Oncol* 2005;23:293-300.
2. Zahl PH, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of overdiagnosis. *Br J Cancer* 2013;109:2014-9.
3. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998-2005.
4. Kopans DB. Mammograms save lives. *Wall Street Journal* 2014 May 22. www.wsj.com/articles/SB10001424052702304547704579564440536353948.
5. Prasad V. Powering cancer screening for overall mortality. *Ecancelmedicalscience* 2013;7:ed27.
6. Newman DH. Screening for breast and prostate cancers: moving toward transparency. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1008-11.
7. Prasad V. But how many people died? Health outcomes in perspective. *Cleve Clin J Med* 2015;82:146-50.
8. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:167-73.
9. Saquib N, Saquib J, Ioannidis JP. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int J Epidemiol* 2015;44:264-77.
10. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1106-14.
11. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006;101:380-4.
12. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011;186:1830-4.
13. Gallina A, Suardi N, Montorsi F, et al. Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22,175 men. *Int J Cancer* 2008;123:647-52.
14. Fang F, Keating NL, Mucci LA, et al. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:307-14.
15. Prasad V, Vandross A, Toomey C, et al. A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clin Proc* 2013;88:790-8.
16. Tsubono Y, Hisamichi S. A halt to neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med* 2004;350:2010-1.
17. Fall K, Fang F, Mucci LA, et al. Immediate risk for cardiovascular events and suicide following a prostate cancer diagnosis: prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e1000197.
18. Haines IE, Gabor Miklos GL. Prostate-specific antigen screening trials and prostate cancer deaths: the androgen deprivation connection. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1534-9.
19. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
20. Hunt I, Siva M, Southon R, Treasure T. Does lung cancer screening with chest X-ray improve disease-free survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:483-7.
21. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003;58:784-9.
22. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo lung project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16.
23. Juffs HG, Tannock IF. Screening trials are even more difficult than we thought they were. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:156-7.

24. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301.
25. Ma J, Ward EM, Smith R, Jemal A. Annual number of lung cancer deaths potentially avertable by screening in the United States. *Cancer* 2013;119:1381-5.
26. Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer: systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality, 2013.
27. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2015;175:274-86.
28. Domenighetti G, D'Avanzo B, Egger M, et al. Women's perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries. *Int J Epidemiol* 2003;32:816-21.
29. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011;107:882-91.
30. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001877.
31. Woloshin S, Schwartz LM, Black WC, Kramer BS. Cancer screening campaigns—getting past uninformative persuasion. *N Engl J Med* 2012;367:1677-9.
32. Hersch J, Barratt A, Jansen J, et al. The effect of information about overdiagnosis of breast cancer on women's decision-making about mammography screening: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014;4:e004990.
33. Johansson M, Brodersen J. Informed choice in screening needs more than information. *Lancet* 2015;385:1597-9.
34. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med* 2014;370:1965-7.
35. Heleno B, Thomsen MF, Rodrigues DS, Jørgensen KJ, Brodersen J. Quantification of harms in cancer screening trials: literature review. *BMJ* 2013;347:f5334.
36. Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 2013;11:106-15.
37. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014;311:1327-35.
38. Chou R, Croswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762-71.
39. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:269-74.
40. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587.
41. Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA* 2013;310:797-8.
42. Baker SG, Kramer BS, Prorok PC. Statistical issues in randomized trials of cancer screening. *BMC Med Res Methodol* 2002;2:11.
43. Lauer MS, D'Agostino RB Sr. The randomized registry trial—the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013;369:1579-81.
44. Zhu CS, Pinsky PF, Kramer BS, et al. The prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial and its associated research resource. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1684-93.
45. Bell KJ, Bossuyt P, Glasziou P, Irwig L. Assessment of changes to screening programmes: why randomisation is important. *BMJ* 2015;350:h1566.
46. Roth JA, Sullivan SD, Goulart BH, Ravelo A, Sanderson JC, Ramsey SD. Projected clinical, resource use, and fiscal impacts of implementing low-dose computed tomography lung cancer screening in Medicare. *J Oncol Pract* 2015;11:267-72.
47. Bach PB, Gould MK. When the average applies to no one: personalized decision making about potential benefits of lung cancer screening. *Ann Intern Med* 2012;157:571-3.
48. Doshi P. From promises to policies: is big pharma delivering on transparency? *BMJ* 2014;348:g1615.
49. Doshi P, Goodman SN, Ioannidis JP. Raw data from clinical trials: within reach? *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:645-7.
50. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ* 2013;346:f2865.
51. Benard VB, Thomas CC, King J, et al. Vital signs: cervical cancer incidence, mortality, and screening—

United States, 2007-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:1004-9.

52. Neugut AI, Lebowitz B. Colonoscopy vs sigmoidoscopy screening: getting it right. JAMA 2010;304:461-2.

53. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. N Engl J Med 2012;367:1998-2005.

54. Birnbaum JK, Feng Z, Gulati R, et al. Projecting benefits and harms of novel cancer screening biomarkers: a study of PCA3 and prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24:677-82.