

EFECTIVIDAD DEL TAMIZAJE MAMOGRÁFICO EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA

Di Sibio, Alejandro Javier

Efectividad del tamizaje mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama / Alejandro Javier Di Sibio. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2018.

35 p. ; 22 x 15 cm.

ISBN 978-987-3945-41-0

1. Cáncer. 2. Enfermedades de la Mama. I. Título.
CDD 614.5999449

Autoridades

Presidente de la Nación

Mauricio Macri

Ministro de Salud de la Nación

Adolfo Rubinstein

Director del Instituto Nacional del Cáncer

Roberto Pradier

Coordinadora Técnica

Julia Ismael

Coordinadora Administrativa

Nahir Elyeche

Coordinadora del Programa Nacional de Cáncer de Mama

Verónica Pesce

Programa Nacional de Cáncer de Mama

Alejandro Di Sibio
Susana Blanco
Daniel Andisco
Martín Darraidou
Marcela de Dios Soler
Marta Donia
Patricia Provenzano
Natalia Sragowitz
Carolina Giunta
Paula Granda
Inés Libois
Cecilia Piedrabuena
Nadia Robles
Sandra Vera

Autores

Alejandro Di Sibio
Verónica Pesce
María Celeste Díaz
Martin Darraidou

Diseño

Lara Pereyra

Agradecimientos

Agradecemos a todas las personas e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo,

ÍNDICE

Introducción	5
Alcance y objetivo	5
Análisis de la evidencia bibliográfica	6
Resumen de la evidencia	8
Conclusiones	16
Reunión de expertos	18
Resumen de las respuestas de los expertos al cuestionario marco de decisión, recomendación de la intervención e intervalo (resultados expuestos por mayoría simple)	20
Recomendación del Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama del Instituto Nacional del Cáncer	23
Anexo	24
Glosario	26
Referencias bibliográficas	27

EFECTIVIDAD DEL TAMIZAJE MAMOGRAFICO EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el carcinoma más frecuente a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En Argentina, también es la enfermedad oncológica más frecuente entre las mujeres y la que causa más defunciones; se diagnostican 19.386 casos nuevos y fallecen 5.645 mujeres por año.¹⁻²

El CM es una enfermedad difícilmente prevenible. La posibilidad de curación depende altamente del volumen de la enfermedad al momento del diagnóstico. La detección temprana es elemental para lograr el control de la enfermedad. Esto está relacionado con menores oportunidades de que la enfermedad se haya diseminado en forma de micro-metástasis. En teoría, el diagnóstico más temprano debería traducirse en una reducción de la mortalidad por la enfermedad, disminución en la agresividad de los tratamientos (cirugía, quimioterapia, etc.) y mejoras en la calidad de vida de las mujeres afectadas. Por lo tanto, la base racional de los procedimientos de tamizaje es la mayor tasa de curación en las mujeres con CM de pequeño volumen.³

El objetivo de los programas de tamizaje es reducir la mortalidad por cáncer de mama. Hasta ahora, el único método de tamizaje que ha probado ser efectivo en el cumplimiento de este objetivo ha sido la mamografía. Desde la década del 70 hasta la actualidad se han realizado estudios sobre tamizaje mamográfico que involucraron a más de 650.000 mujeres, tanto en Europa como en Estados Unidos. Los ensayos clínicos más relevantes han reportado que el tamizaje entre mujeres de 50 y 70 años ha reducido la mortalidad por cáncer de mama entre 20 y 30%. Grandes estudios han apoyado esta evidencia demostrando similares beneficios³⁻¹⁰, por lo que en muchos países se han implementado programas de tamizaje poblacionales.¹¹⁻¹³

Sin embargo, desde el momento en que se establecieron estos programas ha existido un intenso debate en relación a sus posibles benefi-

cios y perjuicios. Los informes son muy variados en cuanto al contexto de cada programa, observando entre los posibles daños producidos por la mamografía, un aumento del sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento.¹⁴⁻¹⁵ Además, en comunidades donde se alcanzó alta participación y se realizaron programas de tamizaje por más de 10 años, sólo se observó una modesta o ninguna declinación en la incidencia de carcinomas de mama avanzados.¹⁶⁻¹⁸

También hay incertidumbre acerca de cuáles son los grupos de edad adecuados a tamizar y del intervalo en que se debiera realizar la mamografía. Existe gran controversia en la interpretación de la evidencia disponible. En relación a esto, revisiones sistemáticas de algunos de los ensayos clínicos sobre programas de tamizaje antes mencionados han puesto en duda la efectividad de la mamografía para reducir la mortalidad por cáncer de mama, a partir de defectos metodológicos en la realización de los mismos.¹⁹

En base a estos interrogantes es que en el Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama (PNCM) se ha realizado un análisis de la evidencia científica disponible acerca del efecto de la mamografía como método de tamizaje para reducir la mortalidad por cáncer de mama.

ALCANCE Y OBJETIVO

El objetivo del Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama del Instituto Nacional del Cáncer (INC) es realizar una revisión bibliográfica acerca de la efectividad de la mamografía de tamizaje en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

Esta revisión representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, a la cual se arriba luego de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. No reemplaza el juicio clínico del médico tratante en cada situación clínica individual. Esta revisión no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA BIBLIOGRÁFICA

Se decidió partir del análisis de la evidencia científica, realizado en una revisión sistemática por U.S. Preventive Services Task Force [de aquí en adelante llamada: “revisión de USPSTF”²⁰]. En la revisión de USPSTF se realizó una búsqueda bibliográfica para responder diferentes preguntas guías. La pregunta guía relacionada a la revisión realizada por el PNCM era: “Para mujeres de 40 años o más, ¿Cuál es la efectividad de la mamografía de tamizaje para reducir la mortalidad específica por cáncer de mama y por todas las causas, y cómo difiere por edad, factores de riesgo e intervalo de tamizaje?”.

En la revisión de USPSTF se incluyeron mujeres de 40 años o más, y se excluyeron aquellas con signos o síntomas de patología mamaria y a las que presentaban alto riesgo para CM. Realizaron una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews y Ovid MEDLINE) hasta el 4 de junio de 2015. La búsqueda fue completada por fuentes adicionales y por investigadores de Canadian National Breast Screening Study (CNBSS) y Swedish Two-County Trial. Se incluyeron estudios controlados randomizados, estudios observacionales de cohortes de tamizaje y revisiones sistemáticas que comparaban resultados de mujeres que realizaron tamizaje versus mujeres que no lo realizaron. Estratificaron el análisis por edad siempre que fuera posible en 39-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-74 años y ≥ 50 años.

En esta revisión se concluye que la mortalidad por cáncer de mama se reduce en forma general con el tamizaje mamográfico, aunque las estimas no son estadísticamente significativas para todas las edades y las magnitudes del efecto son pequeñas; y que el cáncer de mama avanzado se reduce con el tamizaje en mujeres de más de 50 años de edad.

Recomendación de la U.S. Preventive Services Task Force²⁰

- La decisión de comenzar el tamizaje mamográfico en mujeres antes de los 50 años de edad debería ser individualizada. Las mujeres que le asignen un valor más elevado a los potenciales beneficios sobre los potenciales daños pueden elegir comenzar con el tamizaje bienal entre los 40 a 49 años.
- Para mujeres con riesgo promedio de padecer cáncer de mama, se recomienda el tamizaje

mamográfico bienal entre los 50 y 74 años, ya que es donde mostró mayor beneficio.

- En mujeres de 75 años o más la evidencia actual es insuficiente para analizar los beneficios y riesgos del tamizaje mamográfico.

En la revisión del PNCM se diseñaron 3 preguntas guías para analizar la efectividad del tamizaje mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama:

- ¿Es efectivo el tamizaje mamográfico para reducir la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de entre 40 a 49 años, con riesgo promedio y asintomáticas? ¿Cómo difiere según el intervalo de tamizaje?
- ¿Es efectivo el tamizaje mamográfico para reducir la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de entre 50 a 69 años, con riesgo promedio y asintomáticas? ¿Cómo difiere según el intervalo de tamizaje?
- ¿Es efectivo el tamizaje mamográfico para reducir la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 70 años o más, con riesgo promedio y asintomáticas? ¿Cómo difiere según el intervalo de tamizaje?

Se realizó una nueva búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del INC. Se consultaron fuentes primarias (ensayos clínicos aleatorizados y controlados –ECA–) y de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos. Se sintetizó dicha información y se la analizó. En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos en inglés o español.
- Fecha de publicación: 05-06-2015 a 31-06-2017.
- Adultos mayores de 18 años.
- Artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- Estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados.
- Búsqueda manual de guías de recomendaciones de asociaciones nacionales e internacionales.

les fuera del periodo establecido (2006-2017).

Criterios de exclusión:

- Otro idioma por fuera del inglés o español.
- Estudios en animales o in vitro.
- Reportes de casos y series de casos.
- Otras intervenciones por fuera al objeto de revisión u otra situación clínica por fuera a la analizada.
- Otra patología.

Términos MeSH: (mammography AND screening AND breast AND cancer)

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se resumen en el anexo. De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión.

La calidad de la evidencia fue evaluada según las pautas de la metodología GRADEⁱ. Indica qué grado de confianza podemos tener en la estimación del efecto para apoyar una recomendación. Tiene cuatro categorías: alta, moderada, baja y muy baja.

Para los ECA, se parte de alta calidad de evidencia, restando puntaje en caso de presentar riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación y evidencia no directa. En el caso de estudios observacionales, tienen baja calidad de evidencia pudiendo aumentar si se demuestra evidencia de una gran magnitud de efecto o fuerte asociación, un gradiente dosis respuesta, y si todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado.

La fuerza de la recomendación resultará de la evaluación de los siguientes criterios: las variables de resultado claves, la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias de los pacientes y consideración de costos o utilización de recursos.

Las recomendaciones basadas en el sistema GRADEⁱⁱ son expresadas como fuertes y condi-

ⁱ Gordon Guyatt y col. GRADE guidelines 1.Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epi doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026

ⁱⁱ Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336:1049-51.

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación condicional (débil)
Para pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y sólo una pequeña proporción no lo haría. Es probable que no sea necesaria la ayuda a las personas en la toma de decisión formal coherente con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no lo harían.
Para la práctica clínica	La mayoría de las personas deben recibir la intervención. La adhesión a esta recomendación de acuerdo con la guía puede ser utilizada como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	Reconocer que las diferentes opciones serán adecuadas para las pacientes y que se debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión coherente con sus valores y preferencias.
Para la salud pública	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS					
TÍTULO	POBLACIÓN - DISEÑO	OBJETIVO	PERÍODO	RAMAS	RESULTADOS
Bjurstarm N, Björnel L, Duffy W, et al. Updated Results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. Cancer 2016;122:1832-5. ²¹	21.904 mujeres en el grupo "intervención" (tamizaje con mamografía) y 30.318 mujeres en el grupo control (control clínico). Todas mujeres de 39 a 59 años. Estudio prospectivo.	El objetivo primario fue evaluar la reducción de la mortalidad causa específica en el grupo intervención. Además, actualizar los datos previamente publicados en 2003.	El enrolamiento y la randomización se realizaron entre 1982 y 1984.	Rama "intervención: mamografía cada 18 meses" vs. Rama "seguimiento clínico". Luego de 4 rondas en el grupo 39-49 años y de 5 rondas en el grupo 50-59 años, las mujeres en seguimiento fueron invitadas al tamizaje mamográfico.	Seguimiento medio: 24 años. Se consideraron casos positivos tanto a los carcinomas in situ como a los invasores. Hubo 79 muertes por cáncer de mama en la rama "intervención" y 156 en la rama "control", lo que significó una reducción de la mortalidad causa específica por cáncer de mama del 30% (RR 0,70; IC95%=0,53-0,93, p=0,01). La reducción de la mortalidad en la rama "intervención" fue significativa (40%) para las mujeres de 39-49 años (RR: 0,60; IC95%=0,43-0,85; p=0,003) y no significativa (18%) para las mujeres de 50-59 años (RR: 0,82; IC95%= 0,54-1,26; p=0,4). Concluyen que la norma de ofrecer mamografía de tamizaje reduce substancialmente la mortalidad por CM, y puede hacerlo también en mujeres de menos de 50 años.

Tabla 1. ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

TÍTULO	POBLACIÓN - DISEÑO	OBJETIVO	PERÍODO	RAMAS	RESULTADOS
<p>Moss S, Wale C, Smith R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years follow-up: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1123-32.²²</p>	<p>160.921 mujeres de 39 a 41 años de edad de 23 unidades del Programa de Screening de Mama del NHS del Reino Unido. Se comparó la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad. Estudio prospectivo.</p>	<p>Evaluar el efecto sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama luego de un largo periodo de seguimiento del estudio UK Age trial.</p>	<p>Desde el 14 de octubre de 1990 hasta el 25 de septiembre de 1997 se realizó el enrolamiento.</p>	<p>Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a un grupo de intervención que realizó un tamizaje anual de mamografía hasta los 48 años inclusive (53.883 mujeres) o a un grupo de control que recibió la atención médica habitual: invitación para tamizaje a los 50 años y cada 3 años a partir de entonces (106.953 mujeres).</p>	<p>Seguimiento: mediana de 17 años. La incidencia global de cáncer durante los 17 años del seguimiento fue similar entre ambos grupos (RR 0,98; IC95%=0,93-1,04). Para los tumores diagnosticados durante la fase de intervención, la reducción de la mortalidad no fue significativa (RR 0,88; IC95%=0,74-1,04). Una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama se observó en la rama "intervención" comparado con el "control" durante los primeros diez años luego del diagnóstico (RR 0,75; IC95%= 0,58-0,97) pero no a partir de entonces (RR 1,02; IC95%=0,80-1,30). Los autores concluyen que el efecto absoluto de la mamografía en este grupo de edad es difícil de evaluar cuando se incluyen las muertes por cánceres diagnosticados después de la fase de intervención del ensayo, cuando ambos grupos reciben el mismo cuidado. Además, afirman que sus resultados sostienen una reducción temprana en la mortalidad por cáncer de mama mediante la mamografía de tamizaje anual en las mujeres de 40 a 49 años.</p>

Tabla 2. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

TÍTULO	N	POBLACIÓN	PERÍODO	RESULTADOS
<p>Myers E, Moorman P, Gierisch J, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening. A Systematic Review. JAMA 2015;314(15):1615-34.²³</p>	<p>4 revisiones sistemáticas de 8 ensayos clínicos (523.265 mujeres), 1 revisión sistemática que incluye meta-análisis de 7 estudios de cohorte (2.151.519 mujeres), una revisión sistemática que incluye meta-análisis de 7 estudios de casos control (18.842 mujeres), un meta-análisis de 7 ensayos clínicos (523.625 mujeres), 2 estudios de cohorte (14.765 mujeres).</p>	<p>Mujeres de 40 a 70 años. Se seleccionaron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos randomizados y estudios observacionales.</p>	<p>Se realizó la búsqueda hasta lo publicado en marzo de 2014. No se utilizó límite de fecha para los ensayos clínicos, y para los estudios observacionales se fijó como inicio de la búsqueda el 1-1-2000.</p>	<p>El objetivo era sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre la mamografía a diferentes edades e intervalos con la mortalidad por cáncer de mama (además de evaluar el examen clínico mamario como tamizaje y el sobre-diagnóstico y biopsias por resultados falsos positivos entre otros). En mujeres de todas las edades, con riesgo promedio, luego de 13 años de seguimiento se observa una reducción de la mortalidad similar mediante el tamizaje mamográfico, entre 3 meta-análisis de ensayos clínicos (UK Independent Panel RR: 0,80; IC95%=0,73-0,89; Canadian Task Force RR:0,82; IC95%=0,74-0,94) y Cochrane RR:0,81; IC95%=0,74-0,87).</p> <p>Asociación entre tamizaje con mamografía y mortalidad causa específica por CM, según grupo etario:</p> <ul style="list-style-type: none"> -En las cuatro revisiones sobre los 8 ensayos clínicos se encontró para el grupo de mujeres de 40-49 una reducción relativa de 0,85 (IC 95%:0,75-0,96); para mujeres > 50 años: RR: 0,86 (IC95%=0,75-0,99); para mujeres de 60-69 años: RR: 0,69 (IC95%=0,54-0,87) y para mujeres de 70-74 años, RR: 1,12 (IC95%=0,73-1,72). -En la revisión sistemática de 7 estudios de cohorte se encontró para mujeres mayores de 50 años, para pacientes invitadas al tamizaje un RR de 0,75 (IC95%=0,69-0,81), y para pacientes que aceptaron el tamizaje RR 0,63 (IC95%=0,56-0,69) -En la revisión sistemática de 7 estudios de caso control se encontró para mujeres de 50-70 años (algunos estudios incluyeron menores) un OR 0,52 (IC95%=0,42-0,65), -En el meta-análisis de 7 ensayos clínicos, respecto del intervalo de tamizaje menor a 2 años en el grupo de 40-49 años se observó RR de 0,82 (IC95%=0,72-0,94) comparado con no tamizaje, y para el mismo grupo etario, se observó un RR de 1,04 (IC95%=0,72-1,52) para intervalo mayor a dos años. Para el grupo de mujeres de 50-69 años, se observó un RR de 0,86 (IC95%=0,75-0,98) para el intervalo menor a dos años y RR 0,67 (IC95%=0,51-0,88) para el intervalo mayor a 2 años. -En 2 estudios de cohorte, se comparó el tamizaje trienal vs. anual en mujeres de 40-49 con un RR de 1,14 (IC95%=0,59-1,27) y bienal vs. anual en mujeres de 50-79 años con RR de 1,06 (IC95%=0,76-1,45). <p>En conclusión, para mujeres de todas las edades con riesgo promedio, el tamizaje se asoció a una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de aproximadamente un 20%, aunque habría incertidumbre acerca de los resultados de las diferentes estrategias de tamizaje en Estados Unidos.</p>

Tabla 2. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

TÍTULO	N	POBLACIÓN	PERÍODO	RESULTADOS
<p>Autier P, Boniol M, Smans M, et al. Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomized trials on cancer screening: a systematic review. Journal of the Royal Society of Medicine; 2015, Vol. 108 (11) 440-450.²⁴</p>	<p>Se incluyeron 129.750 mujeres para tamizaje y 117.260 mujeres para el grupo de control entre los 40 y 74 años.</p>	<p>Mujeres entre 40 y 74 años. Se analizaron estudios randomizados sobre tamizaje en cáncer. No hay división por rangos etarios para el análisis.</p>	<p>1997-2014.</p>	<p>El objetivo era comparar los cálculos del riesgo relativo de muerte por cáncer en estudios suecos de mamografía y en otros estudios de tamizaje de cáncer. En 17 ensayos clínicos de tamizaje no mamario, las muertes debidas a cánceres diagnosticados durante la intervención y los períodos posteriores a la intervención se utilizaron para calcular el riesgo relativo. En los 5 ensayos clínicos suecos, los cálculos del riesgo relativo utilizaron muertes debidas a cánceres de mama encontrados durante los períodos de intervención, pero las muertes debidas al cáncer de mama encontradas durante primer cribado de los grupos de control se añadieron a estos grupos. Tras la reasignación de las muertes por cáncer de mama añadidas a los períodos posteriores a la intervención de los grupos de control, se obtuvieron RR de 0,86 (IC95%= 0,76-0,97) para los cánceres encontrados durante los períodos de intervención y de 0,83 (IC95%= 0,71- 0,97) para los cánceres encontrados durante los períodos posteriores a la intervención, lo que indica una reducción constante en el riesgo de muerte por cáncer de mama durante el seguimiento, independientemente del cribado. El uso de métodos estadísticos no convencionales en los ensayos clínicos suecos ha conducido a la sobre-estimación de la reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama atribuible a la mamografía de tamizaje. La reducción constante del riesgo observada en los grupos de tamizaje probablemente se debió al diseño de los ensayos clínicos que optimizó la concientización y el manejo médico de las mujeres asignadas a los grupos de tamizaje.</p>

Tabla 2. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

TÍTULO	N	POBLACIÓN	PERÍODO	RESULTADOS
<p>Braithwaite D, Walter L, Izano M, et al. Benefits and Harms of Screening Mammography by Comorbidity and Age: A Qualitative Synthesis of Observational Studies and Decision Analyses. J Gen Intern Med. 2016 May;31(5):561-72. ²⁵</p>	<p>Se analizaron 1.760 artículos de los cuales 7 fueron incluidos.</p>	<p>Se realizó una búsqueda de artículos en MEDLINE y EMBASE, que evaluaban los beneficios y las limitaciones del tamizaje mamográfico en mujeres de 65 años o más en relación a diferentes co-morbilidades. El rango de edad de los siete estudios revisados fue: 65-101 años, > 67 años (dos estudios), 66-89 años, >65 años, >75 años, y de 50-90 años.</p>	<p>Desde enero 1980 hasta junio 2013</p>	<p>El objetivo era realizar una revisión sistemática para evaluar la calidad y limitaciones de los estudios publicados que examinaban los beneficios y daños del tamizaje mamográfico en relación a la presencia de co-morbilidades y la edad. La duración del seguimiento fue de 1 año hasta 10 años. El régimen de tamizaje fue de 1, 2 y 3 años. Los RR varían según el grupo etario y las co-morbilidades consideradas. McPherson (cohorte retrospectiva, 2002) RR: 0,32 (IC95%=0,15-0,69) y 0,41 (IC95%=0,11-1,48) para co-morbilidades moderadas y severas en mujeres de 65-69 años respectivamente; RR: 0,45 (IC95%=0,22-0,91) y 0,30 (IC95%=0,11-0,79) para co-morbilidades moderadas y severas en mujeres de 70-74 años respectivamente, y RR: 0,47 (IC95%=0,25-0,88), y RR:0,53 (IC95%=0,20-1,36) para co-morbilidades moderadas y severas en mujeres de 75-79 años respectivamente. Concluyeron que la limitada evidencia actual disponible sugiere que mujeres de 65 años o más pueden experimentar mejoras en la supervivencia con el tamizaje, pero dado el potencial daño, no es claro si la magnitud del beneficio es suficiente para garantizar el tamizaje regular.</p>

Tabla 3. GUÍAS DE RECOMENDACIONES DE ASOCIACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES

ORGANIZACIÓN	AÑO	RECOMENDACIÓN
National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2017. ²⁶	2017	<ul style="list-style-type: none"> -Para mujeres asintomáticas y con examen físico negativo, de 40 años o más y con riesgo promedio, recomiendan mamografía de tamizaje anual (categoría 1). -Las mujeres que decidan realizar la mamografía deben ser aconsejadas sobre los potenciales beneficios, riesgos y limitaciones de la misma. -El panel de NCCN no establece un límite superior respecto de la edad. Sostiene que si la paciente posee severas co-morbilidades que limitan su expectativa de vida y por las cuales no se realizarían intervenciones basadas en los hallazgos del tamizaje, no recomendar el tamizaje independientemente de la edad.
National Cancer Institute. Breast Cancer Screening. ²⁷	2017	<ul style="list-style-type: none"> -Basada en evidencia sólida, uno de los beneficios del tamizaje mamográfico es la reducción de la mortalidad. -Magnitud de efecto: En estudios randomizados controlados, para mujeres de 40-74 años, el tamizaje mamográfico ha sido asociado a una reducción relativa de la mortalidad por cáncer de mama de 15 a 20%. El beneficio absoluto en mortalidad para mujeres tamizadas anualmente por 10 años es aproximadamente 1% en general, variando desde 4 por 10.000 mujeres que empiezan el tamizaje a los 40 años a 50 por 10.000 mujeres que lo empiezan a la edad de 50 años. -Basado en un seguimiento de 25 años de un estudio controlado randomizado (Canadian National Breast Screening Study -CNBSS-), hay incertidumbre acerca de la magnitud del beneficio de la mamografía actualmente.
MD Anderson Cancer Center. Practice Algorithm Breast Cancer - Invasive. ²⁸	2017	<ul style="list-style-type: none"> -Para mujeres de 40 años o más y riesgo promedio, indican tamizaje con mamografía anual. Las mujeres deben ser aconsejadas acerca de los riesgos, beneficios y limitaciones de la mamografía de tamizaje. -Este puede continuar mientras la mujer posea una expectativa de vida de 10 años y no tenga co-morbilidades que limiten la evaluación diagnóstica o el tratamiento.
European Society of Breast Imaging. ²⁹	2017	<ul style="list-style-type: none"> -En forma prioritaria, recomiendan el tamizaje mamográfico bienal en mujeres con riesgo promedio, entre 50-69 años. -En segundo lugar, la extensión hasta los 73-75 años. -En tercer lugar, desde los 40-45 a los 49 en forma anual.
European Commission Initiative on Breast Cancer. ³⁰	2017	<ul style="list-style-type: none"> -Para mujeres asintomáticas con riesgo promedio de CM, de entre 40-44 años, se sugiere no implementar tamizaje mamográfico (recomendación condicional-evidencia moderada calidad). -Para mujeres asintomáticas con riesgo promedio de CM, de entre 45-49 años, se sugiere tamizaje mamográfico sobre no tamizaje, en el contexto de un programa organizado de tamizaje (recomendación condicional-evidencia moderada calidad). -Para mujeres asintomáticas con riesgo promedio de CM, de entre 50-69 años, se recomienda la realización de tamizaje mamográfico (recomendación fuerte-evidencia alta calidad). -Para mujeres asintomáticas con riesgo promedio de CM, de entre 70-74 años, se sugiere tamizaje mamográfico sobre no tamizaje, en el contexto de un programa organizado de tamizaje (recomendación condicional-evidencia moderada calidad).
U.S. Preventive Services Task Force. ³¹	2016	<ul style="list-style-type: none"> -Mujeres 40-49 años: La decisión de realizar tamizaje debería ser individualizada. -Mujeres 50-74 años: Tamizaje bienal recomendado. -Mujeres ≥ 75 años: Sin recomendación (evidencia insuficiente).

Tabla 3. GUÍAS DE RECOMENDACIONES DE ASOCIACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES

ORGANIZACIÓN	AÑO	RECOMENDACIÓN
American College of Radiology. Appropriateness Criteria® Breast Cancer Screening. ³²	2016	-Tamizaje con mamografía anual desde los 40 años hasta los 74 años. -El tamizaje debería detenerse cuando la expectativa de vida es menos de 5 a 7 años debido a la edad o a co-morbilidades.
American Cancer Society. ³³	2015	-Las mujeres deberían tener la opción de realizar tamizaje anual entre 40 y 44 años (recomendación calificada). -Tamizaje regular desde los 45 años para mujeres con riesgo promedio (recomendación fuerte). -Mujeres entre 45-54 años deberían ser tamizadas anualmente (recomendación calificada). -Mujeres desde los 55 años deberían pasar a realizar tamizaje bienal o tener la oportunidad de continuar con el tamizaje anual (recomendación calificada). -El tamizaje debería continuar tanto tiempo como se encuentren en buen estado de salud y tengan una expectativa de vida de 10 años o más (recomendación calificada).
European Society for Medical Oncology. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ³⁴	2015	-Sostienen que el tamizaje mamográfico cada 2 años ha mostrado un mayor beneficio en la reducción de la mortalidad en el grupo etario de 50-69 años y es recomendado por la Unión Europea y por muchos países; y que la evidencia de la eficacia del tamizaje mamográfico en mujeres de 40-49 años es limitada. Por lo tanto, recomiendan (luego de discutir los beneficios y riesgos con las pacientes) la mamografía en mujeres de 50-69 años. -Mujeres 40-49 años: Hay controversia y no hay consenso respecto del rol del tamizaje.
International Agency for Research in Cancer. Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. ^{35,36}	2015	-Mujeres 40-49 años: Evidencia limitada para recomendar o no el tamizaje. -Mujeres 50-74 años: Los expertos concluyeron que existe suficiente evidencia acerca de que el tamizaje mamográfico es efectivo en reducir la mortalidad por cáncer de mama en mujeres entre 50-69 años, y que este beneficio se extiende a mujeres tamizadas entre los 70 y 74 años.
Australian Government. Cancer Australia. ³⁷	2015	-Mujeres de 40-49 años: Pueden realizarse mamografías mediante el Programa de screening mamario de Australia pero no son invitadas a asistir. -Mujeres de 50-74 años: Recomiendan tamizaje mamográfico cada 2 años. -Mujeres de 75 años o más: Pueden realizarse mamografías mediante el Programa de screening mamario de Australia pero no son invitadas a asistir.

Tabla 3. GUÍAS DE RECOMENDACIONES DE ASOCIACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES

ORGANIZACIÓN	AÑO	RECOMENDACIÓN
<p>WHO Position paper on mammography screening.³⁸</p>	<p>2014</p>	<p>Mujeres 50-69 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lugares con recursos adecuados: Recomienda la aplicación de un programa de tamizaje mamográfico poblacional organizado (recomendación fuerte-evidencia moderada calidad) con un intervalo de 2 años (recomendación condicional-evidencia baja calidad). - Lugares con recursos limitados y sistemas de salud relativamente buenos: Sugiere considerar la aplicación de programa de tamizaje mamográfico poblacional organizado (recomendación condicional-evidencia moderada calidad) con un intervalo de 2 años (recomendación condicional-evidencia baja calidad). - Lugares con recursos limitados y sistemas de salud débiles: Recomienda un diagnóstico temprano a través de un acceso universal de mujeres sintomáticas a un rápido y efectivo diagnóstico y tratamiento. El examen clínico mamario puede ser promisorio en estos escenarios. <p>Mujeres de 40-49 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lugares con recursos adecuados: Sugiere un programa de tamizaje mamográfico poblacional organizado solo si es llevado a cabo en el contexto de una investigación rigurosa, monitorizado y evaluado (recomendación condicional-evidencia moderada calidad). - Lugares con recursos limitados y sistemas de salud débiles o moderadamente fuertes: Se recomienda la no implementación de programa de tamizaje mamográfico poblacional organizado (recomendación fuerte-evidencia moderada calidad). <p>Mujeres de 70-75 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lugares con recursos adecuados: Sugiere un programa de tamizaje mamográfico poblacional organizado solo si es llevado a cabo en el contexto de una investigación rigurosa (recomendación condicional-evidencia baja calidad). - Lugares con recursos limitados y sistemas de salud débiles o moderadamente fuertes: Se recomienda la no implementación de programa de tamizaje mamográfico poblacional organizado (recomendación fuerte-evidencia baja calidad).
<p>Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. The Canadian Task Force on Preventive Health Care.³⁹</p>	<p>2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres 40-49 años: No realizar tamizaje con mamografía (recomendación débil, evidencia de moderada calidad). - Mujeres 50-69 años: Tamizaje mamográfico cada 2 a 3 años (recomendación débil, evidencia de moderada calidad). - Mujeres 70-74 años: Tamizaje mamográfico cada 2 a 3 años (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
<p>Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el Diagnóstico y Manejo de las Lesiones Mamarias Subclínicas.⁴⁰</p>	<p>2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Examen mamográfico: Se debería efectuar una mamografía de base a partir de los 35 años, y se debe realizar una por año a partir de los 40 años, en mujeres asintomáticas y sin antecedentes familiares de cáncer de mama. - Mientras que no haya suficiente información, la edad límite para sugerir finalizar los controles mamarios, debe ser evaluada en cada caso en particular.

CONCLUSIONES

Mortalidad por cáncer de mama

Gøtzsche P. y Jørgensen K.⁴¹ realizaron una revisión sistemática de Cochrane Library en el año 2013 sobre tamizaje mamográfico en cáncer de mama. Analizaron 9 ensayos clínicos que compararon la realización del tamizaje mamográfico versus la no realización del mismo en aproximadamente 600.000 mujeres de 39-74 años sin diagnóstico previo de cáncer de mama. El objetivo era evaluar el efecto del tamizaje sobre la mortalidad y morbilidad del cáncer de mama.

Al evaluar la mortalidad por cáncer de mama, encontraron un RR de 0,81 (IC95%=0,72-0,90) y de 0,81 (IC95%=0,74-0,87) a 7 y 13 años de seguimiento, respectivamente. Pero posteriormente, dividieron los estudios entre los que se encontraban correctamente aleatorizados (sin defectos metodológicos) y los que no estaban correctamente aleatorizados, y los hallazgos fueron distintos.

A diferencia del primer análisis, los RR evaluados solo en los estudios que se encontraban adecuadamente aleatorizados no mostraron un efecto estadísticamente significativo del tamizaje mamográfico sobre la mortalidad por cáncer de mama (RR después de 7 años de seguimiento 0,93; IC95%=0,79-1,09 y RR después de 13 años de 0,90; IC95%=0,79-1,02.⁴¹

Al dividir a las mujeres por grupos etarios y evaluar la mortalidad por cáncer de mama, analizando solo los estudios adecuadamente aleatorizados, tampoco pudieron demostrar reducción de la mortalidad con el tamizaje mamográfico en mujeres de menos de 50 años a 7 y 13 años de seguimiento (RR: 0,94; IC95%=0,78-1,14 y RR:0,87; IC95%=0,73-1,03 respectivamente); ni tampoco en mujeres de al menos 50 años de edad (RR a 7 años: 0,88; IC95%=0,64-1,20 y a 13 años: 0,94; IC95%=0,77-1,15 respectivamente).⁴¹

Miller y cols.⁴², realizaron un ensayo clínico en mujeres de 40 a 59 años, donde un grupo de pacientes eran tamizadas con mamografía y el otro grupo no, con una media de seguimiento de 21,9 años, y al igual que Gøtzsche P. y Jørgensen K.⁴¹ tampoco observaron diferencias en la mortalidad acumulada por cáncer de mama (que resultó similar en ambos grupos; HR: 0,99; IC95%= 0,88-1,12).

Por otro lado, existen publicaciones con resultados distintos respecto de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que son tamizadas

con mamografía. Pace y cols., en una revisión sistemática publicada en 2014, encontraron que el tamizaje mamográfico está asociado a una reducción global de la mortalidad por cáncer de mama de un 19% (15% aproximadamente para mujeres de 40-50 años y aproximadamente 32% para mujeres mayores) y sostienen que el beneficio neto del tamizaje depende del riesgo basal para cáncer de mama, y que debería ser incorporado en la toma de decisiones.⁴³

También Myers y cols., en un meta-análisis, donde la población en estudio eran mujeres de 40 a 70 años, con riesgo promedio para cáncer de mama, y luego de 13 años de seguimiento, hallaron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad mediante el tamizaje mamográfico, de aproximadamente 18-20%. Al realizar un análisis estratificado por grupo etario, observaron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad con el tamizaje de 15%, 14% y 31% para mujeres de 40-49 años, para mayores de 50 años y para mujeres de 60-69 años, respectivamente. Además, este autor, publicó una reducción de la mortalidad significativa en mujeres de más de 50 años invitadas al tamizaje de 25% y de 37% para aquellas que lo aceptaron (sobre una revisión sistemática de 7 estudios de cohorte).²³

Sin embargo los hallazgos son dispares con los publicados en otras revisiones bibliográficas. Al igual que en la revisión sistemática de Cochrane⁴¹, en la revisión de USPSTF²⁰, luego de analizar los RR combinados en ensayos clínicos, se observa que la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de mujeres de 40-49 años tampoco es significativa, RR 0,92; IC95%=0,75-1,02; sobre 9 ensayos clínicos.^{4,22,42,44-46}

Pero en los diferentes estudios analizados en esta revisión²⁰, sí se han publicado reducciones significativas de la mortalidad en otros grupos etarios; en mujeres de 50-59 años se observó una reducción del 14%,^{4,41,43-45} y en mujeres de 60-69 años de 33%.^{4,45,46} Al combinar los resultados para mujeres de 50-69 años, la reducción de la mortalidad encontrada fue entre 10% y 32%. Respecto de las mujeres de más de 70 años, el número de eventos es mucho menor que en los otros grupos etarios y la reducción de la mortalidad observada nuevamente no resultó estadísticamente significativa (RR:0,80; IC95%=0,51-1,28).⁴⁵

En la revisión realizada por Nelson y cols.²⁰, también se analizaron revisiones sistemáticas de adecuada calidad de estudios observacionales⁴⁷⁻⁴⁹ que luego fueron incorporados en una revisión adicional.⁵⁰ Esta revisión contenía estu-

dios de programas de tamizaje poblacional realizados en Europa, que incluían mujeres de 50 a 69 años. En 3 estudios de tendencia temporal que reportaban cambios en la mortalidad por cáncer de mama en relación a la introducción del tamizaje mamográfico y además reportaban adecuado seguimiento, se observó un rango de reducción de la mortalidad de 28% a 35%.²⁰

Bjurstarm y cols., en un ensayo clínico que incluía mujeres de 39 a 59 años con una media de seguimiento de 24 años, donde un grupo era controlado y el otro tamizado con mamografía, observaron una reducción de la mortalidad causa específica por cáncer de mama del 30% (RR 0,70; IC95%=0,53-0,93, p=0,01).²¹ A diferencia de lo hallado en las revisiones de Cochrane⁴¹ y USPSTF²⁰, Bjurstarm²¹ remarca el uso de la mamografía de tamizaje en mujeres de 39-49 años ya que observó una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa de 40% en este grupo (p=0,003) pero no observó dicho hallazgo en mujeres de 50-59 años (p=0,4).

Los hallazgos de Moss y cols., en un ensayo clínico donde siguieron por 17 años a mujeres de 39 a 41 años, aleatorizadas a recibir mamografía anual hasta los 48 años o a recibir control habitual con invitación al tamizaje mamográfico a los 50 años y luego cada 3 años, reportaron resultados dispares, ya que observaron una reducción global de la mortalidad por cáncer de mama significativa de 25% solo durante los 10 primeros años de seguimiento y no significativa a partir de entonces.²²

Autier y cols. realizaron un meta-análisis donde revisaron el análisis estadístico realizado en 5 ensayos clínicos suecos sobre mortalidad por cáncer de mama y tamizaje mamográfico y observaron que en los cálculos de los riesgos relativos, las muertes debidas al cáncer de mama encontradas durante primer cribado de los grupos de control se añadieron a las muertes encontradas durante el periodo de intervención, por lo que concluyen que los RR han sido sobreestimados. No obstante, al re-asignar estos casos, aún observaron una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa con el tamizaje mamográfico de entre 3% y 24% en mujeres de 40 a 74 años.²⁴

Respecto de las diferentes co-morbilidades presentes en mujeres de edad mayor, Braithwaite y cols. realizaron un meta-análisis con el objetivo de evaluar los estudios publicados que examinaban los beneficios y daños del tamizaje mamográfico en relación a la presencia de co-morbilidades y la edad. Describieron que en uno de los estudios analizados, los RR varían substancialmente según el grupo etario y las co-morbi-

lidades consideradas, encontrando reducciones estadísticamente significativas en la mortalidad de mujeres de más de 70 años con co-morbilidades moderadas y aún severas. Estos autores, al evaluar otra publicación, observaron que mujeres con diabetes, otras enfermedades endocrinas, enfermedades psiquiátricas o hematológicas aumentaban el odds de ser diagnosticadas de un cáncer de mama en estadios avanzados en 19%, 11%, 20% y 19% respectivamente; y que el tamizaje mamográfico y el contacto con el sistema de salud disminuía éstos pero concluyeron que las co-morbilidades pueden complicar el proceso de decisión diagnóstica en cáncer de mama.²⁵

Número de muertes prevenidas con el tamizaje mamográfico

En la revisión de USPSTF, el número de muertes que se previnieron realizando tamizaje mamográfico a 10.000 mujeres durante 10 años fue 2,9 (-0,6 a 9,9) en mujeres de 39 a 49 años. En mujeres de 50-59 años fue 7,7 (1,6 a 17,2); en mujeres de 60-69 años fue 21,3 (10,7 a 31,7) y en mujeres de 70-74 años fue 12,5 (-1,7 a 23,2). Al analizar en forma conjunta el grupo de mujeres de 50 a 69 años, se observó que se previnieron 12,5 muertes (5,9 a 19,5).²⁰

Pace y cols., publicaron que por cada 10.000 mujeres que se realizaron mamografías regularmente durante 10 años, el número de mujeres cuyas vidas eran salvadas debido a la mamografía era de 5/10.000 (mujeres de 40-49 años), 10/10.000 (mujeres de 50-59 años), y 42/10.000 (mujeres de 60-69 años).⁴³

En otro meta-análisis, Lee y cols. evaluaron 5 ensayos clínicos que incluían mujeres de entre 40 y 74 años, y observaron que en promedio, a 5 años, se evitaron 5,1 muertes por cáncer de mama cada 100.000 mujeres tamizadas y a 15 años, se evitaron 19 muertes cada 100.000 tamizajes. Estos autores sugieren que el tamizaje para cáncer de mama es más apropiado para pacientes con una expectativa de vida mayor a 10 años.⁵¹

Mortalidad por todas las causas

Gøtzsche P. y Jørgensen K. en la revisión de Cochrane Library, al analizar la mortalidad por todas las causas en estudios adecuadamente randomizados, publicaron un RR a 7 años y 13 años de seguimiento de 0,98 (IC95%=0,94-1,03) y 0,99 (IC95%=0,95-1,03), respectivamente. Al dividir el análisis por grupos de edad, en mujeres de menos de 50 años, se observaron RR de 0,97 (IC95%=0,90-1,04) a 7 años y de 0,98

(IC95%=0,92-1,04) a 13 años de seguimiento. En mujeres de al menos 50 años, el RR a 7 años fue de 1,01 (IC95%=0,85-1,20) y a 13 años de 1,00 (IC95%= 0,95-1,04).⁴¹

En la revisión realizada por Nelson y cols., también se examinaron las muertes por todas las causas estratificadas por grupos etarios en diferentes ensayos clínicos. En este sub-análisis, a diferencia de la descripción previa de la mortalidad específica por CM, y al igual que Gøtzsche⁴¹, los autores no observaron hallazgos de significación estadística en ningún grupo etario respecto de la mortalidad por todas las causas, con RR:0,99 (IC95%=0,94-1,05) en mujeres de 39-49 años, RR: 1,02 (IC95%=0,94-1,10) en mujeres de 50-59 años, RR: 0,97 (IC95%=0,90-1,04) en mujeres de 60-69 años; y RR:0,98 (IC95%=0,86-1,14) en mujeres de 70 a 74 años.²⁰

Mortalidad según intervalo de tamizaje

En la revisión de USPSTF²⁰ no se describen ensayos clínicos que reporten resultados sobre mortalidad asociados a algún factor de riesgo en particular más allá de la edad ni tampoco diferentes intervalos de tamizaje. Pero se han evaluado dos estudios observacionales que no indican diferencias en la mortalidad por cáncer de mama luego de cambiar de tamizaje anual a bienal en mujeres de 50 a 79 años (RR para mortalidad por cáncer de mama: 1,06; IC95%=0,76-1,45)⁵²; o entre tamizaje anual o trienal en mujeres de 40 a 49 años (RR en mortalidad global: 1,20; IC95%=0,99-1,46 y RR en mortalidad por cáncer de mama basada en la incidencia: 1,14; IC95%=0,59-1,27).⁵³

Myers y cols., realizaron una revisión sistemática con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre la mamografía a diferentes edades e intervalos con la mortalidad por cáncer de mama y observaron que la reducción en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 50-69 años fue similar si el intervalo de tamizaje era menor a 24 meses (RR: 0,86; IC95%=0,75-0,98) o mayor o igual a 24 meses (RR: 0,67; IC95%=0,51-0,88) cuando comparaban entre ensayos.²³

REUNIÓN DE EXPERTOS

El grupo coordinador decidió convocar un grupo asesor de expertos para contextualizar las recomendaciones basadas generadas por el INC. Para ello se implementó la técnica de grupo focal con la participación de representantes de sociedades científicas y entidades decisoras en el ámbito de la salud pública.

Miembros del panel asesor experto: Federico Coló (Sociedad Argentina de Mastología), Karin Kopitowski (Asociación Metropolitana de Medicina Familiar), Agustina Mazzoni (Secretaría de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos, del Ministerio de Salud de la Nación), Daniel Mysler y Juan Mazzuco (Sociedad Argentina de Radiología), Jorge Nadal (Asociación Argentina de Oncología Clínica) y María Viniegra (Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires).

Miembros del equipo elaborador y asesor metodológico del INC: Alejandro Di Sibio (PNCM-INC), Verónica Pesce (PNCM-INC), Martín Darraidou (PNCM-INC), María Celeste Díaz (Evaluación de Tecnologías Sanitarias - ETS-INC) y Julia Ismael (Coordinadora Técnica INC).

Declaración de conflicto de interés: El equipo elaborador declaró no tener conflictos de intereses. Con respecto a los miembros del panel de expertos, en la valoración de sus declaraciones sus vínculos vigentes no influenciaban su participación. El Dr. Daniel Mysler declaró trabajar en el Instituto Alexander Fleming (Jefe del Departamento de Diagnóstico por Imágenes). Los formularios de declaración se encuentran disponibles en el INC.

Se efectuaron dos reuniones de trabajo los días 9 y 23 de agosto de 2017 en el INC. En la primera reunión, se introdujo la definición del problema y se presentó un resumen de la evidencia resultante de la revisión sistemática. Asimismo, se efectuó una capacitación sobre la metodología GRADE utilizada para calificar la evidencia y la fuerza de las recomendaciones planteadas para las 3 preguntas de investigación.

Se presentó el cuestionario marco de decisión (de acuerdo a lo postulado por la metodología GRADE^{iii,iv}) para las intervenciones de tamizaje mamográfico desde el punto de vista de la salud pública, separado por grupo etario para facilitar la discusión. El cuestionario marco se presenta en el anexo.

Este constituye una valoración de juicio estructurada que representa la opinión final del panel asesor (por acuerdo por mayoría simple) y que es tomado en cuenta por el grupo elaborador del INC para establecer la fuerza y dirección de la recomendación (a favor o en contra).

Luego de esta reunión, los expertos respondieron por correo electrónico el cuestionario previamente citado. Algunos de los expertos convocados realizaron un consenso en sus sociedades o lugares de filiación para emitir un cuestionario final único. El grupo coordinador analizó las respuestas de los expertos, volcando en forma gráfica y anónima los resultados en forma cuantitativa (por mayoría simple) y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones.

Se convocó a una segunda reunión de trabajo para exponer los resultados de la valoración de juicio por parte del panel asesor experto. Se alcanzó la mayoría en la totalidad de las preguntas planteadas.

Al momento del intercambio de opiniones individuales de cada representante, el panel sugirió establecer la diferencia entre el tamizaje poblacional en contexto de salud pública y el tamizaje oportunista individual (la decisión individualizada de cada médico frente a una mujer en el consultorio). El presentar esa dicotomía permitió arribar a un punto en común, acordándose asegurar dentro del contexto poblacional, la realización de al menos una mamografía entre los 50 y 70 años cada 2 años para mujeres asintomáticas y sin antecedentes personales ni familiares de cáncer de mama.

Para pacientes menores de 50 años, sin factores de riesgo se planteó desarrollar una herramienta adaptada para asistir en la decisión informada de las pacientes durante la consulta. Este instrumento se llevaría a cabo por separado ya que requiere validación local.

Asimismo se enfatizó la necesidad de contar con estudios de costos o impacto económico específicos para esta intervención extrapolables al medio local.

ⁱⁱⁱAlonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.

^{iv}Treweek S, Oxman AD, Alderson P, et al. DECIDE Consortium. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci*. 2013;8:6.11

RESUMEN DE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS AL CUESTIONARIO MARCO DE DECISIÓN, RECOMENDACIÓN DE LA INTERVENCIÓN E INTERVALO (RESULTADOS EXPUESTOS POR MAYORÍA SIMPLE)

Cuestionario N° 1.

Intervención: Tamizaje mamográfico en mujeres de entre 40 a 49 años versus
Comparador: no tamizaje

Pregunta N° 1

¿El problema es una prioridad? Sí.

Pregunta N° 2

¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados? Moderados.

Pregunta N° 3

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados? Moderados.

Pregunta N° 4

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos? Baja.

Pregunta N° 5

¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales? Incertidumbre o variabilidad importantes.

Pregunta N° 6

¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación? No se observó mayoría en ninguna de las opciones.

Pregunta N° 7

¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)? Costos extensos.

Pregunta N° 8

¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)? Baja/Ningún estudio incluido.

Pregunta N° 9

¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación? Probablemente favorece la comparación.

Pregunta N° 10

¿Cuál sería el impacto en equidad en salud? Probablemente reducido.

Pregunta N° 11

¿La intervención es aceptable para las partes interesadas? Probablemente no/Probablemente sí.

Pregunta N° 12

¿Es factible implementar la intervención? Probablemente no.

Recomendación de la intervención: En contra (condicional).

Intervalo: Bienal (condicional).

Cuestionario N° 2.

Intervención: Tamizaje mamográfico en mujeres de entre 50 a 69 años versus
Comparador: no tamizaje

Pregunta N° 1

¿El problema es una prioridad?: Sí.

Pregunta N° 2

¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados? Grandes.

Pregunta N° 3

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados? Moderados/Pequeños.

Pregunta N° 4

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos? Moderada.

Pregunta N° 5

¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales? Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes.

Pregunta N° 6

¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación? Probablemente favorece la intervención/Favorece la intervención.

Pregunta N° 7

¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)? Costos extensos.

Pregunta N° 8

¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)? Moderada.

Pregunta N° 9

¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación? Favorece la intervención.

Pregunta N° 10

¿Cuál sería el impacto en equidad en salud? Probablemente reducido/ Probablemente aumentado.

Pregunta N° 11

¿La intervención es aceptable para las partes interesadas? Probablemente sí.

Pregunta N° 12

¿Es factible implementar la intervención? Probablemente sí.

Recomendación de la intervención: A favor (fuerte).

Intervalo: Bienal (fuerte) / Anual (fuerte).

Cuestionario N° 3.

Intervención: Tamizaje mamográfico en mujeres mayores de 70 años versus
Comparador: no tamizaje

Pregunta N° 1

¿El problema es una prioridad? Probablemente no.

Pregunta N° 2

¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados? Pequeños.

Pregunta N° 3

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados? Moderados.

Pregunta N° 4

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos? Baja.

Pregunta N° 5

¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales? Incertidumbre o variabilidad importantes.

Pregunta N° 6

¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación? Favorece la comparación/Varía.

Pregunta N° 7

¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)? Costos moderados.

Pregunta N° 8

¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)? Baja/Ningún estudio incluido.

Pregunta N° 9

¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación? Probablemente favorece la comparación/Varía.

Pregunta N° 10

¿Cuál sería el impacto en equidad en salud? Reducido.

Pregunta N° 11

¿La intervención es aceptable para las partes interesadas? Probablemente sí.

Pregunta N° 12

¿Es factible implementar la intervención? Probablemente no.

Recomendación de la intervención: A favor (condicional).

Intervalo: Bienal (condicional).

RECOMENDACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE CÁNCER DE MAMA DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER DE ARGENTINA

Luego de evaluada y analizada la evidencia científica hallada en relación a las tres preguntas guías antes planteadas, se elaboraron las siguientes recomendaciones:

En mujeres de 40 a 49 años, con riesgo promedio de padecer cáncer de mama, y asintomáticas, se sugiere no realizar tamizaje mamográfico (recomendación condicional, evidencia moderada calidad).

- Calidad de evidencia: moderada
- Riesgo de sesgo: no serio
- Inconsistencia: no serio
- Imprecisión: serio
- Evidencia indirecta: no serio

En mujeres de 50 a 69 años, con riesgo promedio de padecer cáncer de mama, y asintomáticas, se recomienda realizar tamizaje mamográfico (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).

- Calidad de evidencia: alta
- Riesgo de sesgo: no serio
- Inconsistencia: no serio
- Imprecisión: no serio
- Evidencia indirecta: no serio

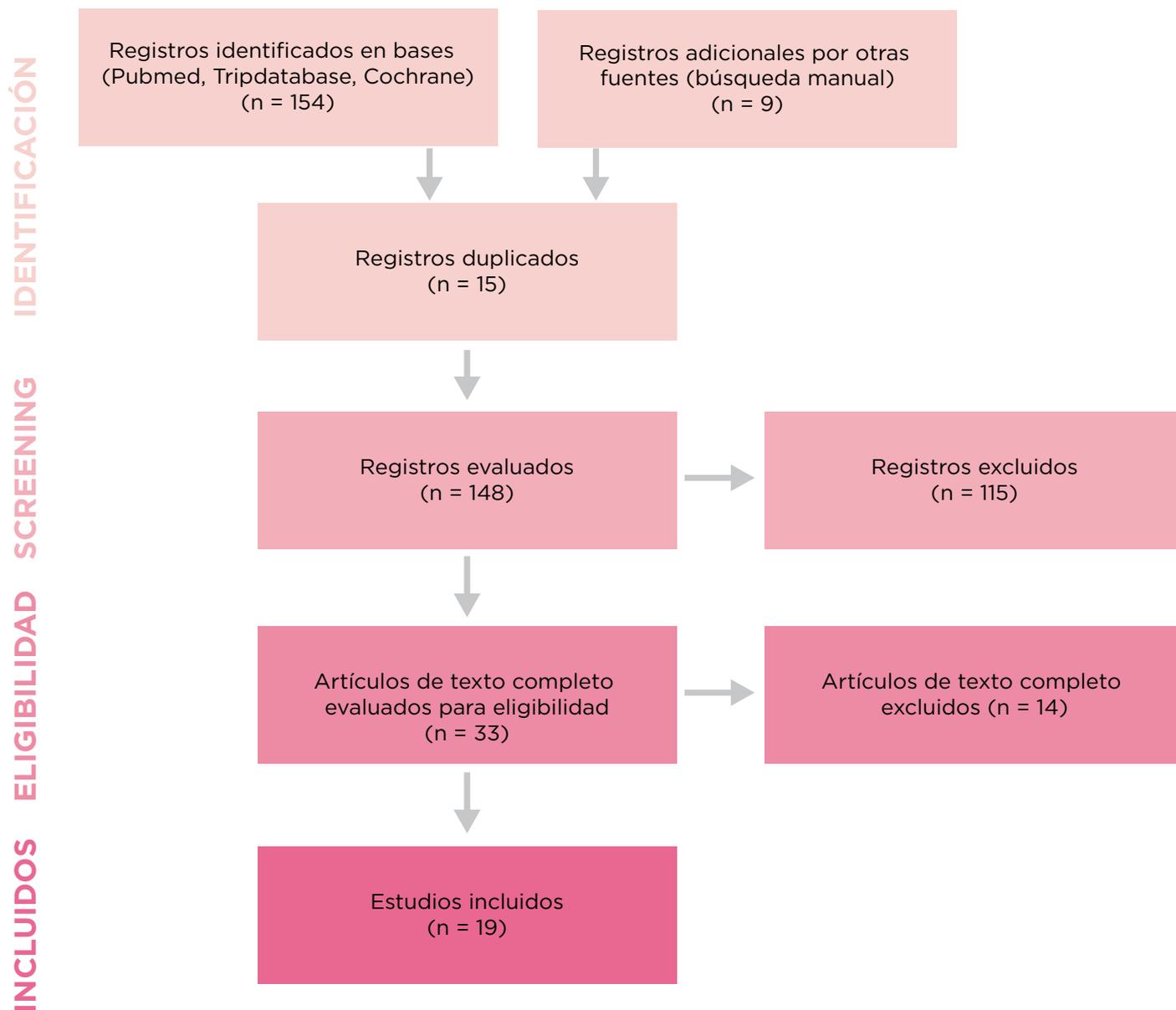
Se sugiere que las pacientes de 50-69 años se realicen al menos una mamografía de tamizaje cada 2 años (recomendación condicional, evidencia moderada calidad).

- Calidad de evidencia: moderada
- Riesgo de sesgo: no serio
- Inconsistencia: no serio
- Imprecisión: serio
- Evidencia indirecta: no serio

En mujeres mayores de 70 años, con riesgo promedio de padecer cáncer de mama, y asintomáticas, se sugiere no realizar tamizaje mamográfico (recomendación condicional, evidencia moderada calidad).

- Calidad de evidencia: moderada
- Riesgo de sesgo: no serio
- Inconsistencia: no serio
- Imprecisión: serio
- Evidencia indirecta: no serio

Búsqueda bibliográfica



Cuestionario con preguntas de juicio, de recomendación de la intervención e intervalo.

		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?	NO <input type="checkbox"/>	Probablemente NO <input type="checkbox"/>	Probablemente Sí <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		Varía <input type="checkbox"/>	No lo sé <input type="checkbox"/>
¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?	Trivial <input type="checkbox"/>	Pequeño <input type="checkbox"/>	Moderado <input type="checkbox"/>	Grande <input type="checkbox"/>		Varía <input type="checkbox"/>	No lo sé <input type="checkbox"/>
¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?	Grande <input type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Pequeña <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>		Varía <input type="checkbox"/>	No lo sé <input type="checkbox"/>
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?	Muy baja <input type="checkbox"/>	Baja <input type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Ningún estudio incluido <input type="checkbox"/>
¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?	Incertidumbre o variabilidad importantes <input type="checkbox"/>	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="checkbox"/>	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input type="checkbox"/>	No hay variabilidad o incertidumbre importante <input type="checkbox"/>			
El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?	Favorece la comparación <input type="checkbox"/>	Probablemente favorece la comparación <input type="checkbox"/>	No favorece la intervención ni la comparación <input type="checkbox"/>	Probablemente favorece la intervención <input type="checkbox"/>	Favorece la intervención <input type="checkbox"/>	Varía <input type="checkbox"/>	No lo sé <input type="checkbox"/>
¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?	Costos extensos <input type="checkbox"/>	Costos moderados <input type="checkbox"/>	Costos y ahorros despreciables <input type="checkbox"/>	Ahorros moderados <input type="checkbox"/>	Ahorros extensos <input type="checkbox"/>	Varía <input type="checkbox"/>	No lo sé <input type="checkbox"/>
¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?	Muy baja <input type="checkbox"/>	Baja <input type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Ningún estudio incluido <input type="checkbox"/>
¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?	Favorece la comparación <input type="checkbox"/>	Probablemente favorece la comparación <input type="checkbox"/>	No favorece la intervención ni la comparación <input type="checkbox"/>	Probablemente favorece la intervención <input type="checkbox"/>	Favorece la intervención <input type="checkbox"/>	Varía <input type="checkbox"/>	Ningún estudio incluido <input type="checkbox"/>
¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?	Reducido <input type="checkbox"/>	Probablemente reducido <input type="checkbox"/>	Probablemente ningún impacto <input type="checkbox"/>	Probablemente aumentado <input type="checkbox"/>	Aumentado <input type="checkbox"/>	Varía <input type="checkbox"/>	No lo sé <input type="checkbox"/>
¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?	NO <input type="checkbox"/>	Probablemente NO <input type="checkbox"/>	Probablemente Sí <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		Varía <input type="checkbox"/>	No lo sé <input type="checkbox"/>
¿Es factible implementar la intervención?	NO <input type="checkbox"/>	Probablemente NO <input type="checkbox"/>	Probablemente Sí <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		Varía <input type="checkbox"/>	No lo sé <input type="checkbox"/>
Recomendación fuerte a favor <input type="checkbox"/>		Recomendación fuerte en contra <input type="checkbox"/>		Recomendación condicional a favor <input type="checkbox"/>		Recomendación condicional en contra <input type="checkbox"/>	
Intervalo	Bienal <input type="checkbox"/>	Anual <input type="checkbox"/>	Indistinto <input type="checkbox"/>	Recomendación fuerte <input type="checkbox"/>		Recomendación condicional <input type="checkbox"/>	

GLOSARIO

CM: Cáncer de mama

PNCM: Programa Nacional de Control de Cáncer de mama

INC: Instituto Nacional del Cáncer

USPSTF: United States Preventive Services Task Force

CNBSS: Canadian National Breast Screening Study

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

RR: riesgo relativo

IC95%: intervalo de confianza del 95%

OR: odds ratio

Vs.: versus

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ESMO: European Society for Medical Oncology

IARC: International Agency for Research in Cancer

WHO: World Health Organization

Cols.: colaboradores

HR: hazard ratio

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ECA: Estudio Clínico Controlado Aleatorizado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1)** Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. (2014). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer; Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- 2)** <http://www.msal.gov.ar/inc/epidemiologia-y-registros/siver-ca/> Último acceso: 2 de julio de 2017.
- 3)** <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000866cnt-Diagnostico-desituacioncancerdemamaenArgentina.pdf> Último acceso: 2 de julio de 2017.
- 4)** Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening. *Lancet*.2002; 359:909-919.
- 5)** Gøtzsche P, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 4:CD001877.
- 6)** Gøtzsche P, Nielsen M (2011) Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 19: CD001877.
- 7)** Nelson H, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann InternMed* 2009;151: 727-737, W237-W242.
- 8)** Marmot M, Altman D, Cameron D, et al. The benefits and harms of breast cancers creening: an independent review. *Br J Cancer* 2013;108(11): 2205-40.
- 9)** Duffy S, Yen Ming-Fang A, Chen T, et al. Long- term benefits of breast screening. *Breast Cancer Manage* 2102; 1: 31-38.
- 10)** Humphrey L, Helfand M, Chan B, et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann InternMed* 2002;137(5): 347-360.
- 11)** Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J J Med Screen*. 2012;19Suppl 1:72-82.
- 12)** Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.Fourth edition-summary document. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):614-22.
- 13)** Shapiro S, Coleman E, Broeders M, et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int J Epidemiol*, 1998;27(5):735-42.
- 14)** Jørgensen K, Gøtzsche P. Overdiagnosis in publicly organized mammography screening programmers: systematic review of incidence trends. 2009; *BMJ* 339: 1-8.
- 15)** Zahl P, Mæhlen J. Overdiagnosis of breast cancer after 14 years of mammography screening. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012 Feb 21; 132(4):414-7.
- 16)** Autier P, Boniol M, Middleton R, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol* 2011; 22: 1726-1735.

- 17)** de Glas N, de Craen A, Bastiaannet E, et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ* 2014; 349: g5410.
- 18)** Bleyer A, Welch H. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367: 1998–2005.
- 19)** Gøtzsche P, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography (2009). *Cochrane Database Syst Rev*, 4(1).
- 20)** Nelson H, Fu R, Cantor R, et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Service Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164:244-255).
- 21)** Bjurstam N, Björneld L, Duffy W, et al. Updated Results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. *Cancer* 2016;122:1832-5.
- 22)** Moss S, Wale C, Smith R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1123–32.
- 23)** Myers E, Moorman P, Gierisch J, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening. A Systematic Review. *JAMA* 2015;314(15):1615-34.
- 24)** Autier P, Boniol M, Smans M, et al. Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomized trials on cancer screening: a systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*; 2015, Vol. 108 (11) 440-450.
- 25)** Braithwaite D, Walter L, Izano M, et al. Benefits and Harms of Screening Mammography by Comorbidity and Age: A Qualitative Synthesis of Observational Studies and Decision Analyses. *J Gen Intern Med*. 2016 May;31(5):561-72.
- 26)** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. Último acceso: 2 de junio de 2017.
- 27)** <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-screening-pdq>. Último acceso: 2 de junio de 2017.
- 28)** <https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/screening/screening-breast-web-algorithm.pdf>. Último acceso: 2 de junio de 2017.
- 29)** Sardanelli F, Aase H, Álvarez M, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *EurRadiol* (2017) 27:2737–2743.
- 30)** <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/list/2>. Último acceso: 2 de octubre de 2017.
- 31)** Siu A, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:279-296.

- 32)** <https://acsearch.acr.org/docs/70910/Narrative/>. Último acceso: 2 de junio de 2017.
- 33)** Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. Oeffinger K, Fontham E, Etzioni R. JAMA. 2015;314(15):1599-1614.
- 34)** Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8-v30, 2015
- 35)** Lauby Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. N engl j med 2015, 372;24: 2353-2358.
- 36)** https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2015/pdfs/pr234_E.pdf. Último Acceso: 3 de enero de 2018.
- 37)** <https://canceraustralia.gov.au/publications-and-resources/position-statements/early-detection-breast-cancer>. Último acceso: 20 de junio de 2017
- 38)** http://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/. Último acceso: 2 de junio de 2017.
- 39)** Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. CMAJ, November 22, 2011, 183(17); 1991-2001.
- 40)** <http://www.samas.org.ar/archivos/consensoacordado.pdf>. Último acceso: 2 de junio de 2017
- 41)** Gøtzsche P, Jørgensen K. Screening for breast cancer with mammography (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD001877
- 42)** Miller A, Wall C, Baines J et al. 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 .
- 43)** Pace L, Keating N. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. Jama 2014; 311(13): 1327-35.
- 44)** Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. Cancer. 2003;97:2387-96.
- 45)** Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer. 1995;75:2507-17.
- 46)** Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. J Natl Cancer Inst. 1986;77:317-20.
- 47)** Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al; Euroscreen Working Group. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. J Med Screen. 2012;19Suppl 1:33-41.

- 48)** Moss SM, Nyström L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, et al; Euroscreen Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen*. 2012;19Suppl 1:26-32.
- 49)** Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al; EUROSCREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19Suppl 1:14-25.
- 50)** Harris R, Yeatts J, Kinsinger L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *PrevMed*. 2011;53:108-14
- 51)** Lee S, Boscardin W, Stijacic-Cenzer I, et al. Time Lag to Benefit After Screening for Breast and Colorectal Cancer: Meta-analysis of Survival data from the United States, Sweden, United Kingdom and Denmark. *BMJ* 2012;345:e8441.
- 52)** Coldman AJ, Phillips N, Olivotto IA, Gordon P, Warren L, Kan L. Impact of changing from annual to biennial mammographic screening on breast cancer outcomes in women aged 50-79 in British Columbia. *J Med Screen*. 2008;15:182-7.
- 53)** Parvinen I, Chiu S, Pylkkanen L, Klemi P, Immonen-Räihä P, Kauhava L, et al. Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40-49 in Finland. *Br J Cancer*. 2011;105:1388-91.



Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama

Av. Julio A. Roca 781 10° piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.salud.gob.ar/inc
pncm@inc.msal.gov.ar

**INC responde:
0800 333 3586**

ISBN 978-987-3945-41-0

