

# **El cribratge de càncer de mama: revisió dels beneficis i efectes adversos**

**Informe de la Comissió Assessora de Cribratge  
del Pla director d'oncologia**

**Departament de Salut**

**Novembre de 2014**



## **Redacció**

Josep A. Espinàs  
Xavier Castells  
Andreu Segura

## **Membres de la Comissió Assessora de Cribratge (CAC)**

Josep M. Argimon. Director de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)  
Xavier Bonfill. Director del Servei d'Epidemiologia Clínica i Salut Pública. Hospital de Sant Pau. Barcelona  
Carme Borrell. Cap del Servei de Sistemes d'Informació Sanitària. Agència de Salut Pública de Barcelona  
Josep M. Busquets. Direcció General d'Ordenació i Recursos Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya  
Montse Casamitjana. Directora de Sector. Consorci Sanitari de Barcelona. Servei Català de la Salut  
Xavier Castells (president de la CAC). Cap del Servei d'Epidemiologia i Avaluació. Parc de Salut Mar. Barcelona  
Josep A. Espinàs. Coordinador de l'Oficina de Cribratge de Càncer. Pla director d'oncologia. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya  
Jaume Galceran. Director de la Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer i coordinador de l'Oficina Tècnica de Cribratge de Tarragona-Terres de l'Ebre del Programa de detecció precoç del càncer de mama  
Carlos Alberto González. Unitat de Nutrició, Ambient i Càncer. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat  
Francesc Macià. Coordinador de l'Oficina de cribratge de càncer de mama i de càncer de còlon i recte. Servei d'Epidemiologia i Avaluació. Parc de Salut Mar. Barcelona  
Rafael Marcos. Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona (UERCG). Pla director d'oncologia  
Josep Rebull. Medicina Preventiva. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa  
Sílvia de SanJosé. Cap de la Unitat d'Infeccions i Càncer. Programa de recerca d'epidemiologia del càncer. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat  
Andreu Segura. Pla interdepartamental de salut pública. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya  
Josep M. Segura. Metge d'atenció primària. EAP Raval Nord. Barcelona

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comissió Assessora de Cribratge de Càncer. El cribratge de càncer de mama: revisió dels beneficis i efectes adversos. Informe de la Comissió Assessora de Cribratge del Pla director d'oncologia. Barcelona: Pla director d'oncologia. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

Les persones interessades en aquest document poden aconseguir-lo a:

[http://cancer.gencat.cat/ca/ciutadans/deteccio\\_precoc/programes\\_de\\_deteccio\\_precoc/cancer\\_de\\_mama/](http://cancer.gencat.cat/ca/ciutadans/deteccio_precoc/programes_de_deteccio_precoc/cancer_de_mama/)



## Índex

|   |    |
|---|----|
| 1. Resum.....   | 7  |
| 2. El motiu d'aquest document.....  | 10 |
| 3. Introducció.....   | 11 |
| 4. El cribratge de càncer de mama a Catalunya.....  | 12 |
| 5. L'eficàcia del cribratge de càncer de mama.....  | 13 |
| La mesura del benefici: reducció de la mortalitat per càncer o reducció de la mortalitat global.....                              | 13 |
| El benefici del cribratge: evidència de la mamografia com a prova de cribratge.....   | 13 |
| L'eficàcia en les dones invitades respecte a l'eficàcia en les dones que hi participen.....                                       | 14 |
| Són encara vàlids els resultats dels assaigs?.....  | 15 |
| L'efectivitat dels programes de cribratge: evidència dels estudis observacionals.....   | 16 |
| La validesa dels diferents dissenys observacionals i aspectes metodològics específics en l'avaluació del cribratge de càncer..... | 16 |
| Resultats dels estudis observacionals.....  | 18 |
| 6. Efectes adversos del cribratge.....  | 20 |
| Falsos positius.....  | 20 |
| Sobrediagnòstic.....  | 21 |
| La dificultat (metodològica) de mesurar el sobrediagnòstic.....   | 21 |
| 7. Estimació dels resultats del cribratge.....  | 24 |
| 8. Recomanacions d'altres països i organitzacions.....  | 25 |
| 9. Conclusions i recomanacions.....   | 26 |
| 10. Referències bibliogràfiques.....  | 28 |



## 1. Resum

Malgrat que el cribratge de càncer de mama és una de les activitats de salut pública més avaluades, en els últims anys hi ha hagut un intens debat internacional sobre els seus beneficis i efectes adversos i el balanç entre uns i altres.

### *Discussió sobre els resultats dels assaigs*

Després de la publicació de la revisió del centre Cochrane danès que qüestionava el cribratge, a causa dels problemes metodològics de bona part dels assaigs revisats, organismes i institucions de diferents països han dut a terme diverses revisions i metanàlisis en què s'han tornat a analitzar els assaigs, tenint en compte els aspectes de qualitat dels assaigs.

Tot i que les diverses metanàlisis són diferents pel que fa als assaigs considerats, la durada del seguiment i la definició dels resultats, les revisions convergeixen notablement a determinar que, en les dones de 50-69 anys, el cribratge aconsegueix reduir la mortalitat per càncer de mama en un 20% (dones invitades respecte a dones no invitades). S'estima que el benefici pot ser del 25%-35% per a les dones que hi participen.

### *Impacte dels programes de detecció precoç*

Un altre dels temes que és motiu de controvèrsia és l'impacte dels programes poblacionals. Bona part de la gran discrepància en els resultats dels estudis publicats es pot atribuir als diferents dissenys utilitzats i a altres aspectes metodològics dels estudis. En aquest sentit, entre els estudis observacionals, els estudis de cohort i de casos i control ben dissenyats són els més fiables per mesurar l'impacte dels programes de cribratge i els estudis de tendències o ecològics tenen més limitacions.

Les dades dels estudis observacionals dels programes de cribratge, amb les seves limitacions, confirmen l'efectivitat dels programes en el context del cribratge i els tractaments més actuals, i determinen que la magnitud del benefici seria igual o més gran que l'observada en els assaigs, és a dir,

un 25%-31% de reducció de la mortalitat per càncer de mama per a les dones invitades a fer-se el cribratge i un 38%-48% per a les dones que hi han participat.

*Efectes adversos del cribratge: falsos positius i sobrediagnòstic*

Els falsos positius, molt relacionats amb la taxa de recomanació d'estudis addicionals de la mamografia de cribratge, estan molt determinats per l'estil de pràctica de cribratge i, per tant, poden variar entre diferents programes, sistemes sanitaris i països.

La revisió dels falsos positius en els programes europeus indica que el risc acumulat d'un fals positiu és d'un 19,7% (8%-21%) per a una dona de 50-69 anys que es cribra de manera biennal durant 20 anys. Aquest risc és del 2,9% (1,8%-3,6%) si només es consideren els casos en els quals es fan procediments invasius; en la majoria dels casos, els estudis addicionals són exclusivament de diagnòstic per la imatge.

El sobrediagnòstic, és a dir, la detecció, mitjançant el cribratge, d'un càncer de mama histològicament confirmat que mai no s'hauria diagnosticat clínicament durant la vida de la dona, és, segurament, l'efecte advers més important pel que fa al seu impacte. Diferents estudis han publicat resultats molt dispersos pel que fa a la seva magnitud, que va des del 0% fins a més del 50% dels càncers diagnosticats. Aquí també, bona part d'aquesta gran variabilitat és deguda a aspectes metodològics de les anàlisis, que tenen una considerable complexitat.

Els estudis que ajusten per l'avançament del moment del diagnòstic i altres aspectes metodològics més adequadament obtenen una xifra de sobrediagnòstic entre l'1% i el 10%. L'estimació realitzada per un grup independent del Regne Unit, basant-se en assaigs aleatoritzats i amb les limitacions per estimar aquest resultat que tenen aquest estudis, és de l'11% (excés de càncers com a proporció dels càncers diagnosticats al llarg de tot el període de seguiment de les dones invitades al cribratge).

En termes d'impacte absolut, per cada 1.000 dones de 50-69 anys, cribrades cada 2 anys durant 20 anys i seguides fins als 79 anys d'edat, s'evitarien 7-9 morts per càncer de mama, 200 dones tindrien un fals positiu (30 amb un procediment diagnòstic invasiu) i se sobrediagnosticarien 4 càncers de mama.



Si es consideren els resultats de l'IUKPBCS, menys favorables al cribratge pels motius que es comenten en el document, per cada 1.000 dones de 50-69 anys, cribrades cada 2 anys durant 20 anys, s'evitarien 4 morts per càncer de mama i se sobrediagnosticarien 13 càncers de mama.

#### *Recomanació*

Davant aquesta situació, la Comissió Assessora de Cribratge (CAC) recomana:

- Que continuï el Programa de detecció precoç de càncer de mama de Catalunya. Els beneficis del cribratge i el balanç favorable entre beneficis i efectes adversos justifica que es continuï oferint el programa de detecció precoç a la població. La suspensió del Programa actualment establert s'hauria de considerar en cas que hi hagués proves sòlides de la seva ineficàcia o del seu impacte global negatiu; i aquest no és el cas, actualment. Caldrà revisar aquesta recomanació en funció de la nova evidència que es vagi generant sobre els beneficis i efectes adversos d'aquest cribratge.
- Que es millori la informació que reben els professionals sanitaris i les dones sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge. El Programa ha d'oferir a les dones informació sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge, de manera entenedora, amb diferents graus de profunditat i tan personalitzada com sigui possible, de manera que els permeti prendre una decisió informada sobre la seva participació.
- Que s'ofereixi un Programa de detecció precoç que garanteixi la qualitat i que s'avalui periòdicament. El Programa ha de garantir un nivell mínim de qualitat suficient, amb l'assoliment dels estàndards establerts pel Programa a tot el territori i per totes les unitats. L'avaluació periòdica permet mesurar el grau d'assoliment dels estàndards i identificar àrees de millora. La publicació dels resultats del Programa és un deure quant a la rendició de comptes i de transparència d'aquest programa públic.

## 2. El motiu d'aquest document

Catalunya té, com molts altres països, un Programa de detecció precoç de càncer de mama que invita totes les dones de 50 a 69 anys a fer-se una mamografia amb periodicitat biennal. Des del principi dels anys 2000, la cobertura del Programa és del 100% i totes les dones de 50 a 69 anys reben una invitació cada dos anys per fer-se una mamografia.

Els últims anys hi ha hagut un intens debat internacional, també a Catalunya,<sup>1</sup> sobre els beneficis i efectes adversos d'aquest cribratge. En aquest debat, alguns autors han qüestionat la recomanació del cribratge de càncer de mama i la continuïtat dels programes de cribratge, mentre altres en recomanaven la continuació.

Davant d'aquesta situació, la CAC va encarregar una revisió dels beneficis i efectes adversos del cribratge de càncer de mama a un grup format per alguns dels seus membres. En aquest document es presenta aquesta revisió, a més de la recomanació de la CAC. El document s'ha elaborat a partir de la revisió de la literatura mèdica, en particular (però no exclusivament) de les revisions sistemàtiques dels beneficis i efectes adversos d'aquest cribratge.

### 3. Introducció

El cribratge o detecció precoç és, juntament amb la prevenció primària i el diagnòstic i tractament, una de les estratègies principals de les polítiques de prevenció i control del càncer.<sup>2</sup> L'objectiu del cribratge del càncer és detectar la malaltia en una fase precoç i asimptomàtica, ja que el tractament en aquesta fase pot millorar el pronòstic de la malaltia en comparació de la seva aplicació en fases més avançades, quan el diagnòstic es fa com a conseqüència de l'aparició de símptomes o signes.

Per una banda, el fet que la detecció precoç s'apliqui en una població asimptomàtica, sense símptomes de la malaltia que s'estudia, és un element clau que diferencia el cribratge de l'atenció mèdica sol·licitada pel malalt.<sup>3-5</sup> Per l'altra, el fet que la majoria de la població que se sotmet a cribratge d'un determinat càncer no patirà mai aquesta malaltia, dóna una significació especial als efectes adversos del cribratge.<sup>4-6</sup>

El cribratge de càncer de mama és una de les intervencions preventives més estudiades. Des del primer assaig, iniciat a mitjan anys seixanta, vuit assaigs comparatius i aleatoritzats que inclouen un total de 500.000 dones, diverses metanàlisis d'aquests assaigs, una revisió conjunta de les dades individuals dels cinc assaigs suecs i una revisió dels estudis per part d'un grup internacional han avaluat l'eficàcia d'aquest cribratge. L'evidència acumulada pels diferents assaigs i les diverses metanàlisis i revisions ha donat suport a l'eficàcia de la mamografia, de manera clara per a les dones de 50 anys o més, i de manera més controvertida per sota d'aquesta edat, i ha estat la base per implantar programes de cribratge a molts països.<sup>7-9</sup>

Malgrat tots aquests assaigs i dades, els últims anys s'ha plantejat un debat sobre:

- l'eficàcia del mateix cribratge en qualsevol edat,<sup>10</sup>
- l'efectivitat dels programes poblacionals<sup>11, 12</sup> i
- la importància dels efectes adversos, principalment del sobrediagnòstic.<sup>13-15</sup>

#### **4. El cribratge de càncer de mama a Catalunya**

A Catalunya, al principi dels anys noranta, es va iniciar un Programa pilot de cribratge organitzat de càncer a l'àrea de Sant Feliu de Llobregat i el Papiol. Des de mitjan anys noranta, el programa es va anar estenent i, a partir de l'any 2000, tota la població diana (inicialment, dones de 50-64 anys,<sup>16</sup> i després es va estendre fins als 69 anys) va quedar inclosa en el Programa. El Programa organitzat ha coexistit amb un cribratge de tipus oportunista. Les dades de les avaluacions del Programa i de les diferents Enquestes de Salut mostren com la cobertura del cribratge ha augmentat, especialment en les dones de 50 i més anys, i com les desigualtats en la participació han anat disminuint i el paper que el Programa poblacional ha tingut en aquesta evolució.<sup>17</sup> L'anàlisi cost-eficàcia també és favorable.<sup>16, 18</sup>

## 5. L'eficàcia del cribratge de càncer de mama

### La mesura del benefici: reducció de la mortalitat per càncer o reducció de la mortalitat global

La mesura principal de l'eficàcia del cribratge de càncer de mama és la reducció de la mortalitat per aquest tumor.<sup>19</sup> Atès que el càncer de mama només representa, globalment, una petita proporció de les morts de les dones que es cribren, els assaigs no tenen prou poder estadístic per estimar de manera fiable, l'efecte en la mortalitat global. A més, l'efecte del possible biaix que l'adjudicació de la causa de mort pot introduir quan es considera la mortalitat per càncer de mama com a mesura del resultat, es pot evitar o minimitzar (si un comitè independent s'encarrega de l'adjudicació, utilitzant els certificats de defunció), i pot actuar a favor o en contra del cribratge.<sup>19</sup> Quan s'han utilitzat diferents sistemes per adjudicar la causa de mort, la magnitud del benefici no canvia substancialment.<sup>19-21</sup> Per una banda, l'Independent UK Panel conclou que l'absència d'efecte en la mortalitat global als assaigs no es pot interpretar com una prova contra la reducció de la mortalitat per càncer de mama.<sup>19</sup> Per l'altra, el mateix grup conclou que l'ús de mesures intermèdies, com la incidència de càncer avançat, si bé té la seva utilitat, no es pot usar com a prova de l'eficàcia ni de la manca d'eficàcia del cribratge, a causa de les assumpcions que s'han de fer quant a la seva relació amb la mortalitat.<sup>19</sup>

### El benefici del cribratge: evidència de la mamografia com a prova de cribratge

Les dades dels assaigs comparatius i aleatoritzats són l'estàndard per valorar l'eficàcia, mesurada principalment com s'ha comentat, mitjançant la reducció de la mortalitat per càncer de mama. Els resultats positius dels assaigs, revisions i metanàlisis van conduir a la posada en marxa de programes de detecció precoç a molts països, sustentats en l'eficàcia del cribratge. L'any 2000, però, apareix una publicació que qüestiona aquest benefici a partir dels problemes metodològics de bona part dels assaigs.<sup>10</sup> A banda de la correspondència relacionada amb aquest article en concret,<sup>22-31</sup> després de la seva publicació es van dur a terme noves revisions sistemàtiques i metanàlisis que van tornar a avaluar el cribratge, tenint en compte les crítiques de Götzsche *et al.*<sup>10</sup>. En general, s'ha conclòs que, fins i tot amb les limitacions i problemes metodològics considerats, el cribratge de càncer de mama amb mamografia és eficaç per reduir la mortalitat per aquest càncer, sobretot en dones de 50 anys o més. Així, la revisió de la IARC va concloure que, en dones de 50-69 anys, la reducció era del 25% (RR 0,75; IC95% 0,67-0,85);<sup>32</sup> la nova revisió dels estudis suecs va concloure que la mortalitat per càncer de

mama es reduïa un 21% (RR 0,79; IC95% 0,70-0,89) en el grup d'edat de 40-74 anys<sup>20</sup> i la revisió de la US Preventive Services Task Force va concloure que, en les dones de 50 anys o més, la reducció de la mortalitat era del 15% (RR 0,85; IC95% 0,73-0,99).<sup>33</sup> Recentment, la revisió de la Canadian Task Force on Preventive Health Care considerava que es podia seguir recomanant el cribratge periòdic amb mamografia de les dones de 50-69 anys, ja que la reducció de la mortalitat era del 21% (RR 0,79; IC95% 0,68-0,90).<sup>34</sup> L'última revisió de la US Preventive Services Task Force obtenia un RR = 0,86 (IC95%; 0,75-0,99) per a les dones de 50-59 anys i un RR = 0,68 (IC95%; 0,54-0,87) per a les dones de 60-69 anys.<sup>35</sup> L'última actualització de la Revisió Cochrane conclou que «malgrat les limitacions dels assaigs, sembla que el cribratge redueix la mortalitat per càncer de mama».<sup>36</sup>

Encara més recentment, davant aquesta controvèrsia inacabable, l'Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (IUKPBCS) va rebre del Departament de Salut del Regne Unit l'encàrrec de tornar a avaluar els beneficis i danys del cribratge de càncer de mama.<sup>37</sup> En la seva revisió, que com les últimes va tenir en compte la qualitat i els possibles biaixos dels assaigs, a més dels motius de la controvèrsia actual, els autors conclouen que el cribratge redueix un 20% la mortalitat per càncer de mama en les dones de 50-70 anys (RR 0,80; IC95% 0,73-0,89)<sup>19</sup> i ressalten que aquest càlcul és molt similar a l'obtingut en les revisions anteriors. Addicionalment, els autors de la revisió reconeixen que si es considerés una finestra de seguiment ideal per valorar l'efecte del cribratge, que s'iniciés 5 anys després d'haver començat el cribratge i que allargués el seguiment fins a 10 anys després d'haver-lo finalitzat, el benefici podria ser encara més gran.<sup>38</sup> Tanmateix, les dades publicades no permeten fer aquesta estimació.<sup>39</sup>

### **L'eficàcia en les dones invitades respecte a l'eficàcia en les dones que hi participen**

L'eficàcia que s'obté en els assaigs és l'eficàcia en el grup assignat aleatòriament a la invitació de cribratge (anàlisi per intenció de tractar), independentment de si aquestes dones hi han participat o no i, per tant, la participació real en la mamografia en aquest grup intervenció és un dels determinants de la magnitud dels beneficis obtinguts en l'assaig. En aquest sentit, la participació real en el grup invitat als assaigs considerats variava entre un 61% i un 93%. Des del punt de vista de la dona que ha de prendre la decisió de participar en un cribratge o no, el benefici de les dones que hi van participar realment (i no pas el benefici per al grup invitat), és la informació més rellevant. Amb les limitacions que això té, l'ajust segons la participació indica que l'eficàcia del cribratge en les dones que realment hi participen seria un 30% i un 50% més alta, com per exemple una reducció de la mortalitat per càncer de mama del 25% en el treball de Glasziou<sup>40</sup> i del 35% en la revisió de la IARC<sup>32</sup>, que va utilitzar

un altre mètode d'ajust.<sup>41</sup> Els estudis observacionals, com els estudis de casos i controls, poden mesurar directament el benefici en les dones que realment hi participen.

### Són encara vàlids els resultats dels assaigs?

La majoria dels assaigs es van començar entre els anys seixanta i el principi dels vuitanta. L'últim assaig iniciat, l'Age Trial, que avalua l'efecte d'iniciar el cribratge als 40 anys, va començar l'any 1991.<sup>42</sup> Aquest «envelliment» dels estudis planteja la qüestió de si aquests resultats són vàlids avui en dia. L'IUKPBCS conclou que, en absència de dades que indiquin el contrari, els beneficis del cribratge i els de les millores del tractament són probablement independents i, per tant, l'efecte observat en els assaigs es podria aplicar actualment.<sup>19</sup> Per la seva banda, Glasziou no troba cap patró clar de disminució de l'efecte en relació amb l'any en què es van iniciar els assaigs.<sup>43</sup>

**Taula 1. Resum de les revisions dels assaigs d'eficàcia de la mamografia**

|  | <b>Reducció de la mortalitat per càncer de mama (<i>intention to treat</i>)</b>                            | <b>Grups d'edat</b>      | <b>Estudis inclosos</b>             |
|--|--|--------------------------|-------------------------------------|
| IARC 2002 <sup>32</sup>  | <b>25%</b> (RR 0,75; IC95% 0,67-0,85)  | 50-69 anys               | ACA + estudi aleatoritzat Finlàndia |
| Revisió estudis suecs 2002 <sup>20</sup>                         | <b>21%</b> (RR 0,79; IC95% 0,70-0,89)  | 40-74 anys               | ACA                                 |
| USPSTF 2002 <sup>33</sup>  | <b>15%</b> (RR 0,85; IC95% 0,73 - 0,99)  | 50 o més anys            | ACA                                 |
| USPSTF 2009 <sup>35</sup>  | <b>14%</b> (RR 0,86; IC95% 0,75-0,99)<br><b>32%</b> (RR 0,68; IC95% 0,54-0,87)                             | 50-59 anys<br>60-69 anys | ACA                                 |
| Cochrane 2011 <sup>36</sup>                                      | <b>23%</b> (RR 0,77; IC95% 0,69-0,86)<br>Aleatoritzats adequadament: <b>16%</b> (RR 0,94; IC95% 0,77-1,15) | 50 o més anys            | Canadà, Malmö, UK Age Trial         |
| Canadian Task Force on Preventive Health Care 2011 <sup>34</sup> | <b>21%</b> (RR 0,79; IC95% 0,68-0,90)  | 50-69 anys               | ACA                                 |
| Independent UK Panel 2012 <sup>19</sup>                          | <b>20%</b> (RR 0,80; IC95% 0,73-0,89) <sup>19</sup>  | 50-70 anys               | ACA                                 |

En resum, malgrat que les diverses metanàlisis són diferents pels que fa als assaigs considerats, la durada de seguiment i la definició dels resultats, les revisions convergeixen notablement a determinar que, en les dones de 50-69 anys, el cribratge redueix la mortalitat per càncer de mama en un 20% (taula 1). A més, si es tenen en compte les dones que realment participen en el cribratge, el benefici individual és més alt (25%-35%).

## L'efectivitat dels programes de cribratge: evidència dels estudis observacionals

Si bé els estudis no aleatoritzats són insuficients des del punt de vista de l'evidència científica que aporten per recomanar la posada en marxa de nous cribratges, sí que permeten valorar l'impacte del cribratge en la situació pràctica habitual i permeten avaluar l'efecte del cribratge en un període més recent que el dels assaigs duts a terme fa dècades. En contrapartida, els estudis observacionals estan subjectes a possibles biaixos que poden afectar la validesa dels resultats.

### La validesa dels diferents dissenys observacionals i els aspectes metodològics específics en l'avaluació del cribratge de càncer

Els últims anys s'han publicat nombrosos estudis observacionals que avaluen l'impacte del cribratge de càncer de mama, amb resultats molt diferents. En bona mesura, aquesta disparitat en relació amb els beneficis o efectes adversos del cribratge i el manteniment d'aquesta controvèrsia són deguts a la validesa desigual dels diferents dissenys utilitzats i a les particulars exigències metodològiques dels estudis del cribratge, que no tots els estudis tenen en compte en el mateix grau.

En relació amb el primer punt, tots els tipus d'estudis no aleatoritzats tenen limitacions i possibles biaixos que s'han de tenir en compte en la interpretació, però això no significa que tots els dissenys siguin igual de vàlids, o no vàlids, per a determinats objectius. En la jerarquia de la validesa segons el disseny, els assaigs aleatoritzats són els estudis amb una validesa més alta; els estudis de cohorts i els estudis de casos i controls ocupen el següent graó, mentre que els estudis de tendències i els estudis ecològics se situen en les posicions inferiors de l'escala.<sup>44-46</sup> La utilitat i les limitacions de cada disseny en el cas del cribratge de càncer de mama s'han sintetitzat de manera resumida en diverses publicacions recents.<sup>46-48</sup> En relació amb els estudis de tipus observacional, la revisió realitzada per l'Independent UK Panel on Breast Cancer Screening,<sup>19</sup> després d'analitzar els assaigs aleatoritzats, valora l'aportació dels estudis de casos i controls i dels estudis de mortalitat de casos incidents (*incidence-based mortality studies*), però desestima els estudis ecològics o de tendències temporals de la mortalitat en la valoració de l'efecte del cribratge de càncer de mama.

En segon lloc, hi ha una sèrie de punts que s'han de tenir en compte quan s'avalua l'efecte del cribratge a la població. Les anàlisis han d'incloure un temps de seguiment de les dones suficientment llarg després del cribratge o diagnòstic per avaluar el benefici de manera completa, ja que la reducció de la mortalitat pel tumor deguda al cribratge s'observa fins anys després de la intervenció i la



magnitud del benefici va augmentant a mesura que s'incrementa aquest seguiment, fins als 10 anys o més, després del diagnòstic.<sup>49,50</sup>

També cal tenir en compte, en planificar les anàlisis, que la implantació dels programes a tota la població s'ha fet progressivament al llarg d'un nombre d'anys i, per tant, l'impacte serà progressiu. També cal considerar que cada any hi ha dones que s'incorporen per primera vegada al cribratge (sigui perquè assoleixen l'edat mínima o perquè fins llavors no hi havien participat). En la ronda o cribratge inicial, l'eficàcia és inferior i el sobrediagnòstic superior al de les rondes successives, ja que es detecten tumors que poden haver evolucionat durant més dels dos anys d'interval entre els cribratges posteriors. Un altre aspecte que cal considerar és el percentatge de casos que no es poden beneficiar del cribratge (els casos que es diagnostiquen abans d'iniciar el cribratge o en dones que no hi participen), encara que la data de la mort sigui en edat de cribratge (això és important en els estudis de tipus ecològic o de tendències de mortalitat). A més, hi ha un percentatge de dones que es poden seguir cribrant per recomanació del seu metge un cop han passat l'edat superior límit del programa de cribratge. Finalment, la població que no es fa el cribratge en el programa (per edat o per decisió pròpia) pot fer un cribratge oportunista. Tots aquests aspectes s'han de tenir en compte en el disseny dels estudis i a l'hora d'interpretar-ne els resultats.

**Taula 2. Aspectes metodològics en els estudis observacionals que avaluen els beneficis i efectes adversos del cribratge**

|  |
|--|
| Diferent validesa dels diferents dissenys (assaigs aleatoritzats > estudis cohort / casos i controls > estudis de tendències / estudis ecològics)  |
| Inclusió d'un temps de seguiment suficient després del cribratge (10 anys o més) per avaluar completament el benefici en la reducció de mortalitat   |
| Implantació progressiva dels programes   |
| En cada moment hi ha dones que inicien el cribratge (cohort dinàmica)  |
| Ronda/cribratge inicial: menys efecte, més falsos positius i més sobrediagnòstic   |
| Els casos que es diagnostiquen abans d'iniciar el cribratge, o després d'haver-se acabat, no es poden beneficiar del cribratge, encara que la data de la mort pot ser en edat de cribratge |
| Existència de cribratge més enllà de l'edat superior límit del programa  |
| Existència de cribratge oportunista en les dones que no són població diana o que no participen en el programa  |

## Resultats dels estudis observacionals

Hi ha hagut diversos estudis observacionals que han servit de base per qüestionar l'efecte o la magnitud de l'efecte dels programes de cribratge,<sup>11, 12, 51</sup> mentre que altres estudis i revisions han trobat que els programes són efectius.<sup>50, 52, 53</sup> És en aquest àmbit dels estudis observacionals on els tipus de disseny dels estudis i la seva qualitat metodològica tenen una importància cabdal.

Recentment, el grup EUROSCREEN ha revisat l'impacte dels programes de cribratge mamogràfic a Europa, mesurant el benefici en termes de reducció de la mortalitat per càncer de mama, sobre la base dels estudis observacionals segons el seu tipus de disseny: estudis de tendències,<sup>54</sup> estudis de mortalitat de casos incidents (*incidence-based mortality*)<sup>55</sup> i estudis de casos i controls.<sup>56</sup> La revisió conclou que, dels estudis amb més validesa metodològica per a l'objectiu marcat, es pot estimar que la reducció de la mortalitat per càncer de mama és del 25%-31% per a les dones invitades al cribratge i del 38%-48% per a les dones que hi han participat.<sup>56</sup> Cal mencionar aquí que els estudis de casos i controls mesuren el benefici en les dones que s'han sotmès realment a cribratge, i no pas en les invitades, a diferència de les anàlisis segons la intenció de tractar dels assaigs.

L'informe de l'IUKPBCS, tot i que basa les seves conclusions principals en les dades dels assaigs, també ha revisat els estudis observacionals.<sup>19</sup> En relació amb els estudis ecològics i de tendències de mortalitat, l'IUKPBCS considera que aquests estudis que comparen les tendències «abans i després» de la introducció del cribratge, o entre territoris amb cribratge i sense, tenen grans limitacions, ja que les decisions sobre la linealitat o no de les tendències, els períodes comparats o els grups d'edat inclosos tenen un notable grau d'arbitrarietat i poden tenir un gran impacte en els resultats. Per aquests motius consideren que aquests estudis no aporten proves fiables de l'efecte del cribratge en la mortalitat per càncer de mama.<sup>19</sup>

En canvi, l'IUKPBCS sí que pren en consideració els estudis de casos i controls i conclou que l'efecte beneficiós del cribratge en aquests estudis va en la mateixa direcció que els assaigs, si bé queden dubtes sobre l'ajustament complet del biaix de selecció en un nombre d'aquests estudis.<sup>19</sup> També valoren els estudis de mortalitat de casos incidents i, segons l'IUKPBCS, alguns estudis d'aquest tipus tenen problemes metodològics, però donen per vàlids els resultats dels estudis més fiables de la revisió dels programes europeus que corroboren els beneficis del cribratge.<sup>55</sup>

En resum, l'IUKPBCS conclou que els estudis observacionals donen suport a l'eficàcia del cribratge i a la hipòtesi que el cribratge mamogràfic continua sent beneficiós malgrat les millores en el tractament.<sup>19</sup> Altres estudis també suggereixen que l'efecte del cribratge no ha disminuït amb els anys.<sup>57-59</sup>

En conclusió, les dades dels estudis observacionals dels programes de cribratge, amb les seves limitacions, indiquen l'eficàcia dels programes en el context del cribratge i els tractaments més actuals, i determinen que la magnitud del benefici seria igual o més gran que l'observada en els assaigs.

## 6. Efectes adversos del cribratge

L'existència o la possibilitat d'efectes adversos en el cribratge de càncer han estat reconegudes des de fa molts anys.<sup>60</sup> Els falsos positius, els falsos negatius i allò que fa temps es coneixia com *pseudomaltia*, i recentment com *sobrediagnòstic*, són alguns dels efectes principals. Si bé els falsos positius i els falsos negatius han estat reconeguts, i avaluats, en el cribratge de càncer de mama des d'un bon començament, la consideració de la importància del sobrediagnòstic en aquest cribratge és més recent. La importància del sobrediagnòstic era clarament reconeguda en el cribratge de càncer de pròstata, però es considerava menys important en el càncer de mama.

### Falsos positius

Un *fals positiu* es defineix com una dona a qui es fan proves addicionals per estudiar alguna alteració identificada en la mamografia de cribratge i amb les quals, finalment, es descarta un càncer de mama. Aquests falsos positius són un dels efectes adversos del cribratge més freqüents.

El nombre de falsos positius, molt relacionat amb la taxa de recomanació d'estudis addicionals de la mamografia de cribratge, està molt determinada per l'estil de pràctica de cribratge i, per tant, pot variar de manera important entre diferents programes, sistemes sanitaris i països. Diversos grups han revisat el tema i han trobat que el fals positiu pot causar un impacte psicològic de grau i durada variables entre estudis, però limitat, principalment, a l'àmbit del distrès específicament relacionat amb el càncer de mama.<sup>61-63</sup>

La revisió dels falsos positius en els programes europeus indica que el risc acumulat d'un fals positiu en una dona de 50-69 anys que es cribra de manera biennal durant 20 anys és d'un 19,7% (8%-21%).<sup>64</sup> Aquest risc és del 2,9% (1,8%-3,6%), si només es consideren els casos en els quals s'usen procediments invasius.<sup>64</sup> En la majoria dels casos, però, els estudis addicionals són exclusivament de diagnòstic per la imatge.

Les dades dels programes espanyols, que es van incloure en la revisió europea, permeten establir un risc de falsos positius semblant.<sup>65</sup> A més, en el nostre context, sembla que la introducció de la mamografia digital ha reduït el nombre de falsos positius.<sup>66, 67</sup>

## Sobrediagnòstic

El *sobrediagnòstic* es pot definir com la detecció, mitjançant el cribratge, d'un càncer de mama histològicament confirmat que mai no s'hauria diagnosticat clínicament durant la vida de la dona. Molt probablement, és l'efecte advers més important del cribratge. L'impacte negatiu del sobrediagnòstic ve, en part, del mateix diagnòstic, però particularment del tractament que s'aplica, ja que, actualment, en la majoria dels casos de càncer de mama detectats en el cribratge no es poden distingir els càncers que progressarien dels que no i, per tant, són tractats.

### La dificultat (metodològica) de mesurar el sobrediagnòstic

Per avaluar amb precisió el sobrediagnòstic calen mètodes d'estudi que tinguin en compte de manera adequada la modificació de la història natural de la malaltia que el cribratge produeix.<sup>68-70</sup> No tot excés d'incidència és sobrediagnòstic, el cribratge de càncer de mama avança el moment del diagnòstic, fa aflorar càncers que s'haurien diagnosticat clínicament anys després. Per tant, aquest fet s'ha de tenir en compte en el disseny dels estudis que comparen la incidència en població que s'ha sotmès a cribratge i població que no s'hi ha sotmès (en aquest darrer cas, sigui una població observada o modelitzada). També s'han d'utilitzar les mesures més adequades en l'estimació del sobrediagnòstic (principalment, la incidència acumulada).<sup>68,69</sup> Un altre aspecte important és que l'avançament del moment del diagnòstic (o anticipació diagnòstica, en anglès *lead time*) en les dones sotmeses a cribratge es tingui en compte adequadament, sigui amb un temps de seguiment sense cribratge suficientment llarg (5-10 anys)<sup>19,68,69</sup> o ajustant aquest avançament amb mètodes estadístics, tot i que sempre són complexos i més discutibles.<sup>19</sup> Un altre aspecte metodològic que cal considerar adequadament és la tendència secular en la incidència, quan es compara la incidència en períodes diferents; o que el risc de càncer de mama sigui comparable entre territoris, si el que es compara són diferents àrees. El moment en què es mesura el sobrediagnòstic també té un impacte cabdal per determinar-ne la magnitud: en la fase d'implantació i extensió del programa predomina l'efecte del cribratge de prevalença (cribratge inicial) i, per tant, el sobrediagnòstic serà més gran que si es mesura en una situació d'estabilitat, quan la raó entre cribratge inicial i cribratges successius es manté estable.<sup>70</sup> Finalment, també s'ha de tenir en compte si s'han sotmes a cribratge dones que, en teoria, no n'haurien d'haver-se'n fet (això podria subestimar el sobrediagnòstic) o l'edat de les quals supera l'edat d'inclusió o invitació en el programa (això podria sobreestimar el sobrediagnòstic). Aquests són alguns aspectes metodològics cabdals,<sup>68-70</sup> que no són fàcils de complir, ni tots ni sempre, i que expliquen, amb l'ús de diferents indicadors per mesurar el fenomen,<sup>70</sup> la gran variabilitat (del 0% al

54%) de les estimacions de sobrediagnòstic dels diferents estudis.<sup>15, 68-71</sup> En la taula 3 es resumeixen aquests aspectes relacionats amb els mètodes i en la figura 1 es pot veure l'important impacte que tenen en l'estimació de la magnitud del sobrediagnòstic.

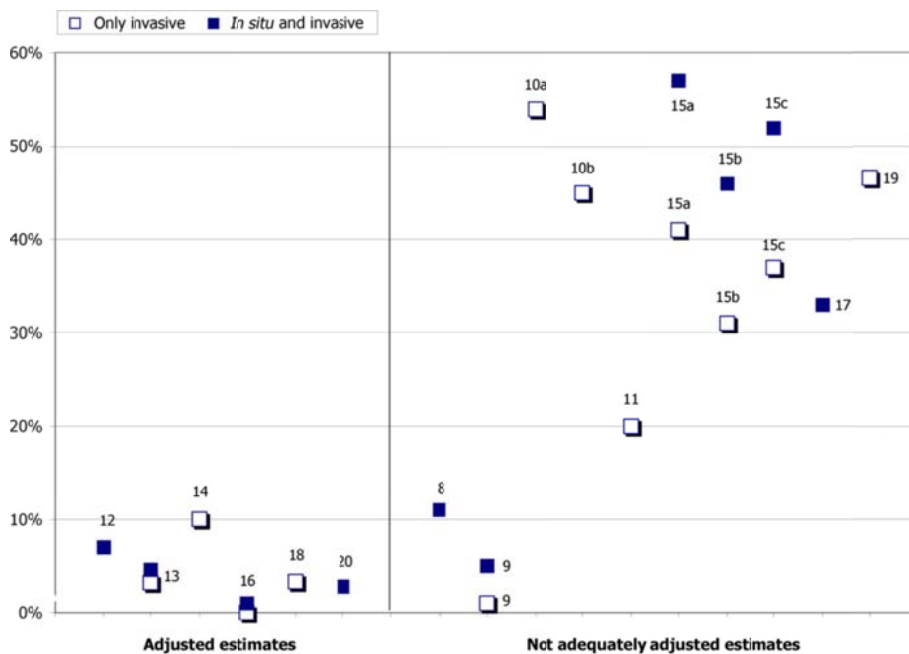
**Taula 3. Aspectes metodològics en l'avaluació del sobrediagnòstic**

|   |
|---|
| Diferent validesa dels diferents dissenys   |
| Cal corregir el biaix del temps d'avançament del diagnòstic ( <i>lead-time bias</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>- seguiment suficient després de finalitzar el cribratge (5-10 anys)</li> <li>- ajust estadístic</li> </ul>           |
| Mesures adequades: incidència acumulada   |
| Si es comparen períodes de temps diferents, cal considerar adequadament la tendència secular.   |
| Si es comparen diferents territoris, cal que el risc de càncer de mama sigui comparable.  |
| Importància de la fase d'implantació del programa: el sobrediagnòstic s'ha de mesurar en la fase d'estabilitat del programa, entre cribratge de prevalença i cribratge d'incidència. En el cribratge de prevalença, el sobrediagnòstic és més gran. |
| Existència de cribratge oportunista en les dones que se suposa que no l'han de fer (edats o territoris) o més enllà de l'edat de sortida del programa.  |
| Diferents indicadors (diferents denominadors) donen magnituds molt diferents.   |

En l'anàlisi del sobrediagnòstic, els assaigs comparatius i aleatoritzats són també el millor mètode d'avaluació, ja que es disposa de dos grups comparables per definició. El problema principal d'utilitzar aquests assaigs és que l'estimació més fiable s'obté dels estudis en els quals les dones no se sotmeten a cribratge després de finalitzar l'assaig (per compensar el biaix del temps d'avançament del diagnòstic). En principi, només hi ha tres assaigs que compleixen aquest requisit.<sup>19</sup> L'estimació de sobrediagnòstic que va fer l'IUKPBCS a partir d'aquests assaigs és de l'11%, des de la perspectiva de la població (excés de càncers en termes de proporció dels càncers diagnosticats al llarg de tot el període de seguiment de les dones invitades al cribratge), si bé reconeixen les limitacions d'aquests estudis per a aquest objectiu: un seguiment curt i pocs casos. Altres autors també han identificat aquests problemes.<sup>72, 73</sup>

L'estimació a partir dels estudis observacionals està subjecta, com ja s'ha comentat anteriorment, a possibles biaixos i limitacions, tot i que hi ha aspectes metodològics que els poden reduir o minimitzar. Una revisió recent dels estudis observacionals europeus [74] troba que les estimacions varien entre el 0% i el 54%, però que els estudis que millor ajusten el temps d'avançament del diagnòstic i altres aspectes metodològics obtenen una estimació entre l'1% i el 10% (figura 1).<sup>74</sup> Aquesta estimació no està allunyada de la que l'IUKPBCS considera que és la millor estimació del sobrediagnòstic (11%) des d'una perspectiva poblacional.<sup>19</sup>

**Figura 1. Estimació del sobrediagnòstic segons si s'ha ajustat adequadament la diferència de risc i el temps d'avançament del diagnòstic**



Font: Puliti et al.<sup>74</sup>

En resum, el cribratge de càncer de mama amb mamografia s'associa a un cert grau de sobrediagnòstic, probablement inevitable. La magnitud d'aquest efecte advers és difícil d'estimar amb certesa, però les estimacions més plausibles el situen en el 10% o menys.

## 7. Estimació dels resultats del cribratge

En la taula 4 es presenten els resultats del cribratge segons la revisió de l'EUROSCREEN per a una dona mitjana europea i també segons l'Independent UK Panel on Breast Cancer Screening.

**Taula 4. Resultats comparatius de la revisió de l'Independent UK Panel on Breast Cancer Screening<sup>[19]</sup> i de l'EUROSCREEN<sup>[75]</sup>**

Con formato: Superíndice

Con formato: Fuente: Negrita

Con formato: Superíndice

| Resultat                                     | EUROSCREEN   |   | Independent UK Panel  |  |
|--|--|---|---|--|
|  | <i>Per cada 1.000 dones de 50-69 anys cribrades sotmeses a cribratge durant 20 anys i seguides fins als 79 anys:</i>                               | <i>Nombre de dones que s'han de cribrar per:</i>  | <i>Per cada 1.000 dones de 50-69 anys cribrades durant 20 anys i seguides fins als 79 anys:</i> | <i>Nombre de dones que s'han de cribrar per:</i>               |
| Càncers de mama diagnosticats                | <b>71 casos de càncer de mama</b>  | <b>14 dones per diagnosticar 1 càncer</b>   | <b>68 casos de càncer de mama</b>   |  |
| Reducció de la mortalitat per càncer de mama | <b>7-9 morts evitades</b> (de 30 morts esperades)  | <b>111-143 dones per evitar 1 mort</b>  | <b>4 morts evitades</b>   | <b>180 dones per evitar 1 mort (235 evitades)</b>              |
| Sobrediagnòstic*                             | <b>4 casos sobrediagnòstics</b> (s'han d'afegir als 67 casos esperats)   | Per cada <b>250 dones</b> , se <b>sobrediagnosticarà 1 dona</b>   | <b>13 casos sobrediagnòstics</b>  | per cada <b>77 dones</b> , se <b>sobrediagnosticarà 1 dona</b> |
| Falsos positius                              | <b>200 dones amb fals positiu:</b><br><br>- <b>170 dones amb només procediments no invasius</b><br><br>- <b>30 dones amb procediments invasius</b> | Per cada:<br><br>- <b>6 dones, 1 dona</b> tindrà un fals positiu amb <b>procediment no invasiu</b><br><br>- <b>33 dones, 1 dona</b> tindrà un fals positiu amb <b>procediment invasiu</b> |   |  |

Les dades d'aquesta revisió que es basen en les dades de l'EUROSCREEN indiquen que per cada 1.000 dones de 50-69 anys, cribrades cada 2 anys durant 20 anys i seguides fins als 79 anys, s'evitarien 7-9 morts per càncer de mama, 200 dones tindrien un fals positiu (30 amb un procediment diagnòstic invasiu) i se sobrediagnosticarien 4 càncers de mama. Si es consideren els resultats del IUKPBCS, menys favorables al cribratge, per cada 1.000 dones de 50-69 anys, cribrades cada 2 anys sotmeses a cribratge cada 2 anys durant 20 anys, s'evitarien 4 morts per càncer de mama i se sobrediagnosticarien 13 càncers de mama.



## 8. Recomanacions d'altres països i organitzacions

Més enllà de les múltiples publicacions de revisió, més o menys sistemàtiques, dels beneficis i efectes adversos del cribratge de càncer de mama (com la Revisió Cochrane o la del grup EUROSCREEN, ja esmentades entre les més recents) s'han publicat diversos documents, sovint per encàrrec de les autoritats sanitàries, amb l'objectiu específic d'informar la política sanitària de diversos països. Entre els últims publicats hi destaquen:

- Als Estats Units, la US Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>76</sup> troba que hi ha evidència convincent que el cribratge amb mamografia redueix la mortalitat per càncer de mama, amb una reducció absoluta més gran en les dones de 50-74 anys que en les de 40-49 anys. L'evidència més vàlida suggereix que els efectes adversos associats al cribratge tenen una magnitud moderada en cada grup d'edat considerat. Sobre aquesta base, recomana el cribratge mamogràfic biennal de les dones de 50-74 anys.
- Al Canadà, la Canadian Task Force on Preventive Health Care<sup>34</sup> recomana el cribratge periòdic de càncer de mama de les dones de 50-69 anys, amb mamografia cada 2 o 3 anys.
- Al Regne Unit, l'Independent UK Panel,<sup>19</sup> després de revisar sistemàticament l'evidència publicada i considerar les dades del Regne Unit, conclou que el Programa de cribratge de càncer de mama del Regne Unit produeix un benefici significatiu i que ha de continuar.
- El Gezondheidsraad (el Consell Sanitari dels Països Baixos)<sup>77</sup> afirma que l'eficàcia del programa de cribratge als Països Baixos continua responnent a les expectatives inicials, encara que les circumstàncies hagin canviat de manera important al llarg dels anys. Conclou que sí que hi ha sobrediagnòstic, però no amb la magnitud que de vegades se suggereix, i que l'afirmació que el cribratge genera més sobrediagnòstic que beneficis en salut no es pot aplicar al programa holandès. L'informe conclou que, des del punt de vista científic, no hi ha raons per suspendre el programa de cribratge ni per modificar l'edat d'inclusió ni l'interval o el mètode de cribratge.
- A Suïssa, l'informe del Swiss Medical Board<sup>78,79</sup> desaconsella la introducció de nous programes sistemàtics de cribratge amb mamografia i l'establiment d'un límit temporal dels programes existents. A més, recomana un examen mèdic minuciós i una informació comprensible dels efectes beneficiosos i adversos en totes les formes de cribratge mamogràfic.
- Durant la fase final de revisió d'aquest document, l'OMS ha publicat un informe sobre el cribratge mamogràfic en el qual, a partir de la revisió de la literatura mèdica, recomana

programes organitzats poblacionals de cribratge de càncer de mama amb mamografia per a les dones de 50 a 69 anys, si es compleixen les condicions especificades per posar en marxa un programa organitzat i si es fa en el marc d'estratègies de decisions compartides de manera que la decisió de la dona sigui consistent amb els seus valors i preferències.<sup>80</sup>

## 9. Conclusions i recomanacions

Malgrat que alguns estudis i anàlisis han qüestionat la utilitat del cribratge, sigui pels seus beneficis marginals o per la magnitud dels seus efectes adversos, la majoria de revisions dels assaigs aleatoritzats i els estudis observacionals que avaluen la pràctica més recent amb un disseny més vàlid donen suport al benefici del cribratge de càncer de mama amb mamografia en la reducció de la mortalitat per aquest tumor. Aquest benefici és substancial i s'estima en un 20% de reducció de la mortalitat, o superior a escala poblacional i fins i tot més important des del punt de vista de la dona que hi participa.

Tanmateix, el cribratge té efectes adversos. En la pràctica europea, el risc acumulat de patir un fals positiu és d'aproximadament el 20% per a una dona de 50-69 anys que es cribra cada 2 anys al llarg de 20 anys. Si compten només els casos en els que es duu a terme un procediment invasiu, el risc acumulat és del 3%.

El cribratge també va associat a un cert grau de sobrediagnòstic la magnitud del qual és difícil d'estimar amb certesa amb les dades disponibles actualment. Les estimacions més plausibles se situen, però, lluny dels valors extrems d'alguns treballs (0%-50%), i podrien situar-se al voltant del 10%.

En termes d'impacte absolut, per cada 1000 dones de 50-69 anys, cribrades cada 2 anys durant 20 anys i seguides fins als 79 anys, s'evitarien 7-9 morts per càncer de mama, 200 dones tindrien un fals positiu (30 amb un procediment diagnòstic invasiu) i se sobrediagnosticarien 4 càncers de mama. Si es consideren els resultats de l'IUKPBCS, menys favorables al cribratge, per cada 1.000 dones de 50-69 anys, cribrades cada 2 anys durant 20 anys, s'evitarien 4 morts per càncer de mama i se sobrediagnosticarien 13 càncers de mama.

Davant aquesta situació, la CAC recomana:

- Que continuï el Programa de detecció precoç de càncer de mama de Catalunya. Els beneficis del cribratge i el balanç favorable entre beneficis i efectes adversos justifica que es continuï oferint el programa de detecció precoç a la població. La suspensió del Programa actualment establert s'hauria de considerar en cas que hi hagués proves sòlides de la seva ineficàcia o del seu impacte global negatiu; i aquest no és el cas, actualment. Caldrà revisar aquesta recomanació en funció de la nova evidència que es vagi generant sobre els beneficis i efectes adversos d'aquest cribratge.
- Que es millori la informació que reben els professionals sanitaris i les dones sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge. El Programa ha d'oferir a les dones informació sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge, de manera entenedora, amb diferents graus de profunditat i tan personalitzada com sigui possible, de manera que els permeti prendre una decisió informada sobre la seva participació. Cal reconèixer la complexitat de la presa de decisions, en la qual no solament estan implicats els aspectes quantitius relatius als beneficis i efectes adversos que es tracten en aquest document.<sup>81</sup>
- Que s'ofereixi un Programa de detecció precoç que garanteixi la qualitat i que s'avalui periòdicament. El Programa ha de garantir un nivell mínim de qualitat suficient, amb l'assoliment dels estàndards establerts pel Programa a tot el territori i per totes les unitats. L'avaluació periòdica permet mesurar el grau d'assoliment dels estàndards i identificar àrees de millora. La publicació dels resultats del Programa és un deure quant a la rendició de comptes i de transparència d'aquest programa públic.

## 10. Referències bibliogràfiques

- [1] Maleficiencia en los programas de prevención / Maleficence in prevention programmes. Barcelona: Fundació Víctor Grífols i Lucas; 2010.
- [2] WHO. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. -2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2002.
- [3] Segura-Benedicto A. Inducción sanitaria de los cribados: impacto y consecuencias. Aspectos éticos. Gac Sanit 2006;20:88–95.
- [4] The Danish Council of Ethics. Screening - a report. Copenhagen: The Danish Council of Ethics; 2001.
- [5] Institut National du Cancer. Éthique et dépistage organisé du cancer du sein en France - Rapport du Groupe de réflexion sur l'éthique du dépistage (GRED). Boulogne-Billancourt: INCa; 2012.
- [6] Segura A. Aspectos éticos sobre el límite de edad de los cribados de cáncer. FMC - Form Medica Contin En Aten Primaria 2011;18:125–30.
- [7] Dowling EC, Klabunde C, Patnick J, Ballard-Barbash R, for the International Cancer SN. Breast and cervical cancer screening programme implementation in 16 countries. J Med Screen 2010;17:139–46.
- [8] Ballard-Barbash R, Klabunde C, Paci E, Broeders M, Coleman EA, Fracheboud J, et al. Breast cancer screening in 21 countries: delivery of services, notification of results and outcome ascertainment. Eur J Cancer Prev 1999;8:417–26.
- [9] Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening - First Report. Luxembourg: European Commission; 2008.
- [10] Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet 2000;355:129–34.
- [11] Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: Trend analysis of WHO mortality database. BMJ 2011;343:d4411.
- [12] Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami H-O. Effect of Screening Mammography on Breast-Cancer Mortality in Norway. N Engl J Med 2010;363:1203–10.
- [13] Kalager M, Adami H-O, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of Invasive Breast Cancer Due to Mammography Screening: Results From the Norwegian Screening Program. Ann Intern Med 2012;156:491–9.
- [14] Bleyer A, Welch HG. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. N Engl J Med 2012;367:1998–2005. doi:10.1056/NEJMoa1206809.

- [15] Jorgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587.
- [16] Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, Borrás JM, Moreno V, Viladiu P, et al. Screening for breast cancer in Catalonia. Which policy is to be preferred? *Eur J Public Health* 1998;8:241–6.
- [17] Espinas JA, Aliste L, Fernandez E, Argimon JM, Tresserras R, Borrás JM. Narrowing the equity gap: the impact of organized versus opportunistic cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen* 2011;18:87–90.
- [18] Vilaprinyo E, Forné C, Carles M, Sala M, Pla R, Castells X, et al. Cost-Effectiveness and Harm-Benefit Analyses of Risk-Based Screening Strategies for Breast Cancer. *PLoS One* 2014;9:e86858. doi:10.1371/journal.pone.0086858.
- [19] The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778–86. doi:10.1016/S0140-6736(12)61611-0.
- [20] Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909–19.
- [21] Tabar L, Vitak B, Chen TH-H, Yen AM-F, Cohen A, Tot T, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 2011;260:658–63.
- [22] Baum M. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:751; author reply 752. doi:10.1016/S0140-6736(05)72159-0.
- [23] Duffy SW, Tabar L. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:747–8; author reply 752. doi:10.1016/S0140-6736(05)72152-8.
- [24] Hayes C, Fitzpatrick P, Daly L, Buttimer J. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:749; author reply 752. doi:10.1016/S0140-6736(05)72155-3.
- [25] Law M, Hackshaw A, Wald N. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:749–50; author reply 752. doi:10.1016/S0140-6736(05)72156-5.
- [26] Leung GM, Lam TH, Hedley AJ. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:750–1; author reply 752. doi:10.1016/S0140-6736(05)72158-9.
- [27] Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:747; author reply 752. doi:10.1016/S0140-6736(00)00031-3.
- [28] Moss S, Blanks R, Quinn MJ. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:748; author reply 752.
- [29] Nyström L. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:748–9; author reply 752. doi:10.1016/S0140-6736(05)72154-1.

- [30] De Koning HJ. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet* 2000;355:80. doi:10.1016/S0140-6736(99)00419-5.
- [31] Cates C, Senn S. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:750; author reply 752. doi:10.1016/S0140-6736(05)72157-7.
- [32] Vainio H, Bianchini F, editors. Breast cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, volume 7. Lyon: IARC Press; 2002.
- [33] Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347–60.
- [34] The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *Can Med Assoc J* 2011;183:1991–2001.
- [35] Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. [Miscellaneous Article]. *Ann Intern Med* 2009;151:727–37.
- [36] Götzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:Art. No.: CD001877.
- [37] Richards M. An independent review is under way. *BMJ* 2011;343:d6843. doi:10.1136/bmj.d6843.
- [38] Hanley JA, Liu Z, McGregor M. The benefits and harms of breast cancer screening. *Lancet* 2013;381:800. doi:10.1016/S0140-6736(13)60621-2.
- [39] Mühlhauser I, Independent U K Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening - Authors' reply. *Lancet* 2013;381:803–4. doi:10.1016/S0140-6736(13)60628-5.
- [40] Glasziou PP. Meta-analysis adjusting for compliance: The example of screening for breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1251–6.
- [41] Cuzick J, Edwards R, Segnan N. Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med* 1997;16:1017–29.
- [42] Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053–60.
- [43] Glasziou P, Housami N. The evidence base for breast cancer screening. *Prev Med (Baltim)* 2011;53:100–2.
- [44] Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force. A review of the process. *Am J Prev* 2001;20:21–35.
- [45] Rothman KJ. *Epidemiologia moderna*. Madrid: Diaz de Santos, S.A; 1987.

- [46] Ursin G. Mammographic screening debate on study design: a need to move the field forward. *BMC Med* 2012;10:164.
- [47] Autier P, Boniol M. Breast cancer screening: evidence of benefit depends on the method used. *BMC Med* 2012;10:163. doi:10.1186/1741-7015-10-163; 10.1186/1741-7015-10-163.
- [48] Puliti D, Zappa M. Breast cancer screening: are we seeing the benefit? *BMC Med* 2012;10:106.
- [49] Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Conell-Price J, O'Brien S, Walter LC. 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;346:e8441. doi:10.1136/bmj.e8441.
- [50] Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009;45:1916–23.
- [51] Jorgensen KJ, Zahl PH, Gotzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 2010;340:c1241.
- [52] Paap E, Verbeek ALM, Puliti D, Paci E, Broeders MJM. Breast cancer screening case-control study design: impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol* 2011;22:863–9.
- [53] Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic Screening and Breast Cancer Mortality: A Case-Control Study and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1479–88.
- [54] Moss SM, Nyström L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen* 2012;19:26–32.
- [55] Njor S, Nystrom L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 2012;19:33–41.
- [56] Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012;19:14–25.
- [57] Van Schoor G, Moss SM, Otten JDM, Donders R, Paap E, Den Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer* 2011;104:910–4.
- [58] Jorgensen KJ. Flawed methods explain the effect of mammography screening in Nijmegen. *Br J Cancer* 2011;105:592–3.
- [59] Verbeek ALM, Broeders MJM, van Schoor G, Moss SM, Otten JDM, Donders R, et al. Reply: Flawed methods explain the effect of mammography screening in Nijmegen. *Br J Cancer* 2011;105:594–5.
- [60] Morrison AS. Screening in chronic diseases. New York: Oxford University Press; 1985.

- [61] Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic Review: The Long-Term Effects of False-Positive Mammograms. *Ann Intern Med* 2007;146:502–10.
- [62] Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes. *Psychooncology* 2010;19:1026–34. doi:10.1002/pon.1676.
- [63] Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess (Rockv)* 2013;17:1–170. doi:10.3310/hta17130; 10.3310/hta17130.
- [64] Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012;19:57–66.
- [65] Salas D, Ibáñez J, Román R, Cuevas D, Sala M, Ascunce N, et al. Effect of start age of breast cancer screening mammography on the risk of false-positive results. *Prev Med (Baltim)* 2011;53:76–81.
- [66] Sala M, Comas M, Macia F, Martinez J, Casamitjana M, Castells X. Implementation of digital mammography in a population-based breast cancer screening program: effect of screening round on recall rate and cancer detection. *Radiology* 2009;252:31–9.
- [67] Sala M, Salas D, Belvis F, Sanchez M, Ferrer J, Ibanez J, et al. Reduction in false-positive results after introduction of digital mammography: analysis from four population-based breast cancer screening programs in Spain. *Radiology* 2011;258:388–95.
- [68] Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007;8:1129–38.
- [69] Puliti D, Paci E. The other side of technology: risk of overdiagnosis of breast cancer with mammography screening. *Futur Oncol* 2009;5:481–91.
- [70] De Gelder R, Heijnsdijk EAM, van Ravesteijn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting Overdiagnosis Estimates in Population-based Mammography Screening. *Epidemiol Rev* 2011;33:111–21.
- [71] Martinez-Alonso M, Vilapriño E, Marcos-Gragera R, Rue M. Breast cancer incidence and overdiagnosis in Catalonia (Spain). *Breast Cancer Res* 2010;12:R58.
- [72] Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005;7:230–4.
- [73] Paci E, Broeders M, Hofvind S, Duffy SW. The benefits and harms of breast cancer screening. *Lancet* 2013;381:800–1. doi:10.1016/S0140-6736(13)60622-4.
- [74] Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012;19:42–56.



- [75] Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012;19:5–13.
- [76] Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716–26. doi:10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00008.
- [77] Health Council of the Netherlands. Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2014.
- [78] Organe scientifique Swiss Medical Board. Dépistage systématique par mammographie. Zollikon: Organe scientifique Swiss Medical Board; 2013.
- [79] Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med* 2014;10.1056/NEJMp1401875. doi:10.1056/NEJMp1401875.
- [80] WHO. WHO position paper on mammography screening. Switzerland: Geneva: WHO; 2014.
- [81] Giordano L, Cogo C, Patnick J, Paci E. Communicating the balance sheet in breast cancer screening. *J Med Screen* 2012;19:67–71.