

É eficaz o cribado do cancro de mama?

López-Álvarez Muño, Xosé Luís; Conde Guede, Lea; Gestoso Lamazares, Tareixa

CENTRO DE SAÚDE MARIÑAMASA. OURENSE

Cad Aten Primaria
Ano 2015
Volume 21
Páx. 131 - 133

O estudo que presentamos hoxe trata sobre a incidencia e a mortalidade do cancro de mama despois do cribado con mamografía con resultados a 20 anos.

Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial.

Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. BMJ 2014;348:366

OBXECTIVO

Analizar a incidencia e a mortalidade do cancro de mama en mulleres de 40 a 59 anos de idade despois de 25 anos de seguimento, comparando aquelas ás que se lle realizou unha mamografía e unha exploración física anual, fronte ás que só se lle realizou a exploración física.

MATERIAL E MÉTODO

Realizouse un ensaio clínico aleatorio prospectivo durante cinco anos utilizando as bases de datos que xeraron 15 centros de seis provincias canadenses entre 1980 e 1985. Incluíronse no estudo 89.835 mulleres de entre 40 e 59 anos e aleatorizáronse a recibir unha mamografía (realizando dúas proxeccións radiográficas: craneocaudal e mediolateral) con exame físico anual mamario fronte a exame físico anual sen mamografía.

No screening, estudouse de maneira independente ás mulleres conforme á súa idade. De tal maneira que, as mulleres de entre 40 e 49 anos, foron aleatorizadas de maneira independente e cega para recibir mamografía ou coidados habituais; aquelas asignadas ó grupo de mamografía, foron sometidas a outras catro roldas máis de mamografía anual xunto con exame físico, mentres que as mulleres asignadas ó grupo sen mamografía recibiron atención habitual polo seu Médico de Familia. Por outra banda, as mulleres de entre 50 e 59 anos, foron tamén aleatorizadas para recibir mamografía e exame físico anual seguido de outras catro roldas máis de mamografía anual, ou somente exames físicos anuais sen mamografía, correspondendo estas últimas ó grupo denominado control.

Tralo período de ensaio clínico, que comprende os cinco primeiros anos do estudo, fíxose un seguimento que vai dos 6 ós 25 anos seguintes.

En canto ós casos de cancro de mama analizáronse de todos eles as características tumorais (tamaño, nódulos positivos ou non e se eran palpables ou non), taxas de supervivencia a 10 e 25 anos e taxas de mortalidade.

RESULTADOS

Incidencia de cancro de mama:

As 89.835 mulleres incluídas no estudo foron seguidas durante 25 anos (media: 21,9 años) a partir da data de asignación ao azar a un dos dous grupos (44.925 no grupo de mamografía e 44.910 no grupo control). Un total de 1.190 casos de cancro de mama foron diagnosticados durante os cinco anos de duración do ensaio clínico, dos que 666 pertencían ao grupo sometido a mamografía e 524 ao grupo control (Figura 1). Dos 666 cancros detectados no grupo da mamografía durante o período de selección, 484 (73%) foron detectados por cribado, 176 (27%) foron os cancros de intervalo (detectados dentro de 1 ano da última selección), e faltaban datos para 6 persoas.

Destas mulleres, 180 mulleres e 171 respectivamente morreron por carcinoma de mama tras 25 anos de seguimento. Outros 5.193 casos de cancro de mama foron detectados durante o período de seguimento (2.584 no grupo de mamografía e 2.609 no grupo control), cunha incidencia similar en ambos grupos (5,8% no grupo de mamografía fronte a un 5,9% no grupo control).

O Hazard Ratio (HR) durante o período de selección para a morte por cancro de mama asociado á mamografía foi de 1.05 (IC 95% 0,85-1,30), non existindo diferencias nos estratos de idade entre 40 e 49 anos e entre 50 e 59 anos; é por este motivo polo que no estudo se fala de ambos grupos de idade en conxunto.

Durante o período de selección, as características dos tumores no grupo de mamografía foron: tamaño medio de 1,91 cm, o 30,6% foron ganglios positivos e o 68,2% eran palpables. Mentres que no grupo control o tamaño medio foi de 2,1 cm, o 32,4% foron

ganglios positivos e todos eles eran palpables. En xeral, os cancros palpables tiñan máis probabilidade de ser ganglios positivos (34,7% v 16,5%; $p < 0,001$) e eran máis grandes ca aqueles detectados só por mamografía (2,1 cm v 1,4 cm; $p < 0,001$), de xeito que dos 666 cancros diagnosticados no período de selección dentro do grupo de mamografía, 212 deles detectáronse só pola mamografía xa que o seu tamaño era 0,7 cm máis pequeno que aqueles que eran palpables no exame físico.

Supervivencia do cancro de mama:

A supervivencia a 25 anos foi dun 70,6% para as mulleres con cancro de mama detectados no grupo de mamografía e dun 62,8% para as mulleres con cancros diagnosticados no grupo control cun HR: 0,79 (IC 95%: 0,64-0,97). Ademais, a supervivencia a 25 anos naquelas mulleres con cancros non palpables e de menor tamaño, foi significativamente maior ca aquelas con cancros palpables ou de tamaño maior a 2 cm.

Mortalidade do cancro de mama:

Durante todo o período de seguimento estudado, diagnosticáronse 3.250 mulleres con carcinoma de mama no grupo de mamografía e 3.133 no grupo control (Figura 1). A mortalidade acumulada aos 25 anos por tódalas causas de morte foi similar nos dous grupos do estudo.

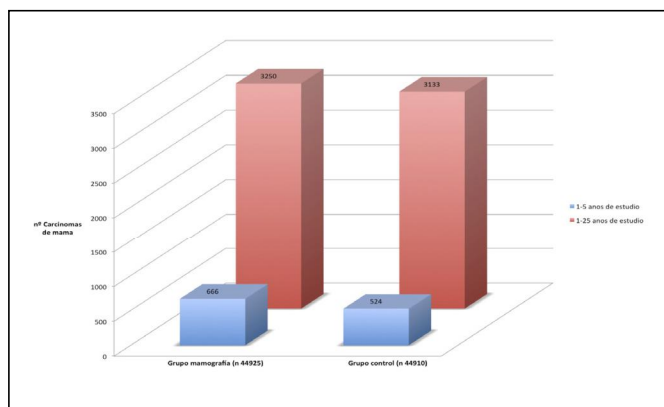


FIGURA 1

Do total de mulleres diagnosticadas de cancro de mama, faleceron 1.005 mulleres (1,1% da poboación total), 500 pertencentes ao grupo de mamografía e 505 do grupo control, das que 351 (29%) correspondían as 1.190 mulleres que foran diagnosticados durante o período de selección.

Isto significa que a mortalidade acumulada por cancro de mama foi similar en ambos grupos cun HR: 0,99 (IC 95%: 0,88-1,12).

Sobrediagnóstico:

Destaca que durante o período de cribado houbo un exceso de carcinomas de mama de 142 (666 vs 524) no grupo de mamografía

fronte ao grupo control, o que se traduce nun exceso de 106 cancros (22% de diferenza) (106/484) tras 15 anos de seguimento, e que foron atribuídos ao sobrediagnóstico. É dicir, habería un sobrediagnóstico de carcinoma invasivo de mama por cada 424 mulleres sometidas a unha mamografía de cribado.

Comentario: Os ensaios clínicos levados a cabo en Canadá foron dous: o NBSS-1 (1) e o NBSS-2 (2). Estes ensaios clínicos non demostraron o beneficio de realizar o cribado con mamografías. O que nesta publicación se estuda é o seguimento a 25 anos dos pacientes que participaron nos ensaios.

A revisión que Gøtzsche (3) fixo para a Cochrane considerou que a asignación nestes dous estudos foi adecuada e considerounos polo tanto de alta calidade.

Mentres durou o ensaio clínico diagnosticáronse de cancro de mama 666 mulleres no grupo de cribado fronte a 524 no grupo control, mentres que durante o seguimento, é dicir, tras o período de cribado, a incidencia foi a mesma.

Nas mulleres que durante os cinco anos que durou o ensaio clínico padeceron cancro de mama, non había diferenzas na mortalidade nin durante o período do ensaio (5 anos), nin ós 25 anos que durou o seguimento e en ningún dos dous grupos de idade: 40-49 e 50-59 anos. A pesar de que os cancros diagnosticados no grupo de mamografía eran de menor tamaño que no grupo control e que tamén era menor o número das pacientes que se diagnosticaban con ganglios positivos, a supervivencia destas ós 25 anos era maior, pero sen diferenzas na mortalidade, o que se pode interpretar porque había un sesgo na anticipación do diagnóstico, é dicir, era unicamente debido a un diagnóstico máis temperán e non a unha menor mortalidade. Ademais unha porcentaxe do 32% dos cancros só se diagnosticaron por mamografía, porque non eran palpables.

O cribado do cancro de mama, como se demostra neste estudo, non está exento de efectos secundarios, xa que hai un sobrediagnóstico de cancro dun 22% de diferenza ós 15 anos en favor do grupo en que se realizou mamografía. Este sobrediagnóstico é presumiblemente debido a cancros histolóxicos que nunca se tivesen manifestado clínicamente e significa que 1 de cada 424 mulleres diagnosticadas por mamografía no cribado recibiron un tratamento innecesario para o cancro de mama que inclúe cirurxía, radioterapia e quimioterapia.

Existen diferenzas importantes cando se compara este estudo cos estudos suecos dos dous condados (4-6) e coa súa extensión a 29 anos (7). A extensión a 29 anos do estudo sueco tivo como resultado unha diminución da mortalidade do 31% no grupo de mamografía. Pero no estudo sueco a aleatorización fíxose por agrupación xeográfica, con estratificación conforme á residencia (urbana ou rural), o que puido comprometer a comparabilidade dos grupos intervención e control. Ademais, no estudo sueco só o 68% dos cancros no grupo de cribado

foron detectados mediante este, en comparación co 74% no estudo canadense, e os tumores diagnosticados eran de menor tamaño (de media 2,8 cm menores (8)). O tamaño medio dos tumores no grupo control do estudo canadense foron relativamente pequenos (2,1 cm), o 66% eran ganglios negativos, e a diferenza na mortalidade asociada con tumores de menos de 2 cm en comparación cos tumores máis grandes é substancial. Por outra banda, como xa se comentou anteriormente, o estudo canadense foi un ensaio no que, a diferenza doutros estudos sobre cancro de mama, se aplicou quimioterapia e radioterapia adxuvante ás pacientes con ganglios positivos, cousa que non se fixo no estudo sueco dos dous condados (9).

Este ensaio ten unha enorme importancia para valorar a eficacia do cribado do cancro de mama, xa que ten un grupo específico entre 40-49 anos de idade. Como xa se salientou, nestes ensaios empregouse hormonoterapia e quimioterapia adxuvantes tralo tratamento cirúrxico do cancro de mama en mulleres con enfermidade con ganglios axilares positivos porque, a diferenza doutros ensaios, esta xa estaba dispoñible e, polo tanto confire unha especial importancia na valoración da eficacia do diagnóstico precoz e do tratamento igualmente precoz.

Sen ningunha dúbida este estudo cuestiona os cribados poboacionais con mamografía. Isto xa fora revisado con anterioridade por outros autores (10) que afirmaban que non estaba claro se os resultados dos ensaios controlados aleatorios coidadosamente deseñados se replican no ámbito da comunidade. Tamén Gøtzsche³ na súa revisión expresou a súa preocupación de que os resultados de mortalidade por cancro de mama nos ensaios que non fixeron avaliación cega da causa da morte puido producir resultados sesgados en favor de cribado.

Os resultados deste estudo poden parecer sorprendentes, pero xa no ano 1995 un autor cuestionaba o valor da mamografía como proba de cribado, afirmando que resultaba sorprendente a sobreesimplificación que do diagnóstico precoz do cancro de mama se facía, cando sempre houbera dúbidas sobre a efectividade do cribado con mamografía (11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller AB, To T, Baines CJ, et al.: The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 137 (5 Part 1): 305-12, 2002.
2. Miller AB, Baines CJ, To T, et al.: Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 147 (10): 1477-88, 1992.
3. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD001877
4. Tabár L, Fagerberg G, Gad A, et al.: Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1 (8433): 829-32, 1985.
5. Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, et al.: Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 30 (1): 187-210, 1992.
6. Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, et al.: The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 43 (2): 107-14, 1989.
7. Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, 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.
8. Narod SA. On being the right size: a reappraisal of mammography trials in Canada and Sweden. *Lancet* 1997;349:1846.
9. Tabár L, Chen H-H T, Duffy SW, Kruesmo UB. Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening. *Jpn J Clin Oncol* 1999;2129:608-16.
10. Autier P, Koechlin A, Smans M, et al. Mammography screening and breast cancer mortality in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1080.
11. Wright CJ, Mueller CB. Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet*. 1995;346:29-32.