

Efectividad de la mamografía como prueba de tamizaje para reducir la mortalidad por cáncer de mama: revisión sistemática

Mammogram's effectiveness as a screening test to reduce breast cancer mortality: A systematic review

Óscar A. Bonilla-Sepúlveda MD¹

Introducción: La mamografía es un examen diagnóstico ampliamente utilizado para la detección precoz del cáncer de mama en su estadio subclínico, seguro y aceptado por la mayoría de las pacientes, que permite la instauración oportuna del tratamiento médico o quirúrgico. Diferentes estudios han confirmado la efectividad para prevenir la muerte por cáncer de mama; sin embargo, la magnitud actual es menor a la previamente registrada. **Objetivo:** Describir la principal información disponible sobre la reducción de la mortalidad por cáncer de mama debida al uso de la mamografía como prueba de tamizaje. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones en inglés en las bases de datos Medline-PubMed, Cochrane y SciELO, utilizando los términos: "breast cancer screening", "mammographic screening", "assessing the impact of screening mammography", "assessment of the effectiveness of mammography screening", "effect of screening mammography on breast-cancer", "breast cancer screening update", entre otros. Se seleccionaron los artículos originales, ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis escritos en inglés, publicados entre 1986 y 2014, que aplicaron la mamografía como método de tamizaje. **Resultados:** Se seleccionaron para la redacción de este artículo 63 publicaciones que fueron trascendentes para determinar la efectividad de la mamografía de tamizaje. **Conclusiones:** La mamografía continúa siendo el pilar del tamizaje del cáncer mamario, a pesar de la amplia variación entre los estudios respecto a la reducción del riesgo de mortalidad, que va desde inexistente hasta estadísticamente significativa, y que los resultados falsos positivos y el sobrediagnóstico han limitado establecer su beneficio neto.

Palabras clave: Mamografía, cribado, detección precoz del cáncer, neoplasias de la mama.

Introduction: Mammography is a widely used diagnostic test for early detection of breast cancer in their subclinical stage. Moreover, it is safe and accepted by most patients, and allows timely establishment of medical or surgical treatment. Different studies have confirmed the effectiveness in preventing death from breast cancer; however, the current magnitude is less than the previously reported. **Objective:** To describe the main information available on reducing mortality from breast cancer due to the use of mammography as a screening test. **Material and methods:** A systematic review was conducted to search publications included in the Medline-PubMed, Cochrane and SciELO, using the terms "breast cancer screening", "mammographic screening", "assessing the impact of screening mammography", "assessment of the effectiveness of mammography screening", "effect of screening mammography on breast-cancer", "breast cancer screening update", among others. The original articles, clinical trials, reviews, systematic reviews and meta-analysis, written in English, published between 1986 and 2014, which used the screening mammography, were selected. **Results:** From systematic search, 63 publications transcendent to determine the effectiveness of screening mammography were included to the writing of this manuscript. **Conclusions:** Mammography remains the mainstay for screening of breast cancer, despite the wide variation between studies regarding risk reduction of mortality, ranging from nonexistent to statistically significant, plus the false positives and overdiagnosis that have limited establish their net profit.

¹ Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Residente de Mastología, Universidad CES. Medellín, Colombia. e-mail: oscaralejandrobbonilla@gmail.com

Key words: *Mammography, straining, early detection of cancer, breast neoplasms.*

Bonilla-Sepúlveda OA. *Efectividad de la mamografía como prueba de tamizaje para reducir la mortalidad por cáncer de mama: revisión sistemática. Medicina & Laboratorio 2014; 20: 555-574.*

Los datos más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), suministrados por el proyecto GLOBOCAN 2012, de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, del inglés *International Agency for Research on Cancer*), el cual tiene como objeto proporcionar estimaciones contemporáneas de la incidencia por mortalidad y la prevalencia de los principales tipos de cáncer para los 184 países del mundo, indican que el cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres, con una incidencia mundial de 1.671.149 y una mortalidad de 521.907 mujeres. En Colombia los datos suministrados por el Instituto Nacional de Cancerología, el registro de cáncer de Antioquia y el registro de cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga, miembros de la IARC por Sudamérica, corroboran al cáncer de mama como el más frecuente en las mujeres, con una incidencia de 8.686 y una mortalidad de 2.649 mujeres, seguido del cáncer de cérvix, el colorrectal, de estómago y de tiroides [1].

El cáncer de mama puede ser detectado tempranamente durante la fase asintomática a través de la mamografía mediante película o placa mamográfica, o por mamografía digital, con una sensibilidad del 71% al 96%, una especificidad del 94% al 97% y un riesgo de obtener un resultado falso negativo del 10%. Se considera una técnica tolerable y aceptada por la mayoría de las mujeres [2]. Según la Organización Mundial de la Salud hace más de cuatro décadas comenzaron a realizarse los primeros ensayos clínicos aleatorizados para el estudio de los beneficios del tamizaje mamográfico, en los que se encontró una reducción de la mortalidad por cáncer de mama alrededor del 25% [3]. Estos primeros estudios, realizados a partir de 1960, mostraron resultados alentadores sobre el uso de la mamografía como prueba de tamizaje en mujeres entre los 40 y 70 años [4], lo que dio lugar a que la Organización Mundial de la Salud y la mayor parte de las sociedades científicas recomendaran la implementación del tamizaje poblacional del cáncer de mama mediante mamografía.

Años más tarde, estos primeros estudios fueron ampliamente revisados y cuestionados por diversos autores en cuanto a sus características metodológicas y a la validez de sus hallazgos [4-11]. Además, la mejoría en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama debido al tratamiento adyuvante con quimioterapia moderna [12,13] ha llevado a que se cuestione la necesidad de la detección temprana mediante el tamizaje mamográfico; incluso, existen diferentes estudios observacionales en los que no se ha encontrado el beneficio de usar esta técnica para reducir la mortalidad por cáncer de mama [14-17]. En el presente artículo se pretende reportar los hallazgos de una revisión sistemática sobre la efectividad de la mamografía como prueba de tamización para la prevención de la muerte por cáncer de mama, así como los diferentes puntos de vista que han creado controversia alrededor del tema.

Materiales y métodos

Búsqueda de la información

Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible en inglés sobre la efectividad de la mamografía como prueba de tamización y la prevención de la muerte por cáncer de mama. La

búsqueda se realizó en las bases de datos Medline a través de PubMed, Cochrane y SciELO, utilizando los siguientes términos: “Breast cancer screening”, “mammographic screening”, “assessing the impact of screening mammography”, “assessment of the effectiveness of mamunography screening”, “effect of screening mammography on breast-cancer” “breast cancer screening update”, entre otros y se seleccionaron los artículos originales, ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios descriptivos, publicados entre 1986 y 2014, en los que se aplicaba la mamografía como prueba de tamizaje.

Resultados

La búsqueda mediante los términos seleccionados arrojó un resultado de 2.269 publicaciones en PubMed-Medline, cinco en Cochrane y 23 en SciELO. Se descartaron 2.214 publicaciones de las cuales 181 no fueron realizadas en humanos, 96 estaban en un idioma diferente al inglés, 1.595 eran diferentes a ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis, tres no fueron realizados en mujeres, 298 no contaban con el texto completo de libre acceso, 46 no incluían a las mujeres mayores de 45 años y 15 no registraban información de interés. Finalmente, se seleccionaron 63 publicaciones, 51 de ellas que fueron consideradas de trascendencia para determinar la efectividad de la mamografía como prueba de tamizaje para la reducción de la muerte por cáncer de mama y 12 que fueron utilizadas como complemento para la redacción de este manuscrito (ver figura 1 y tabla 1).

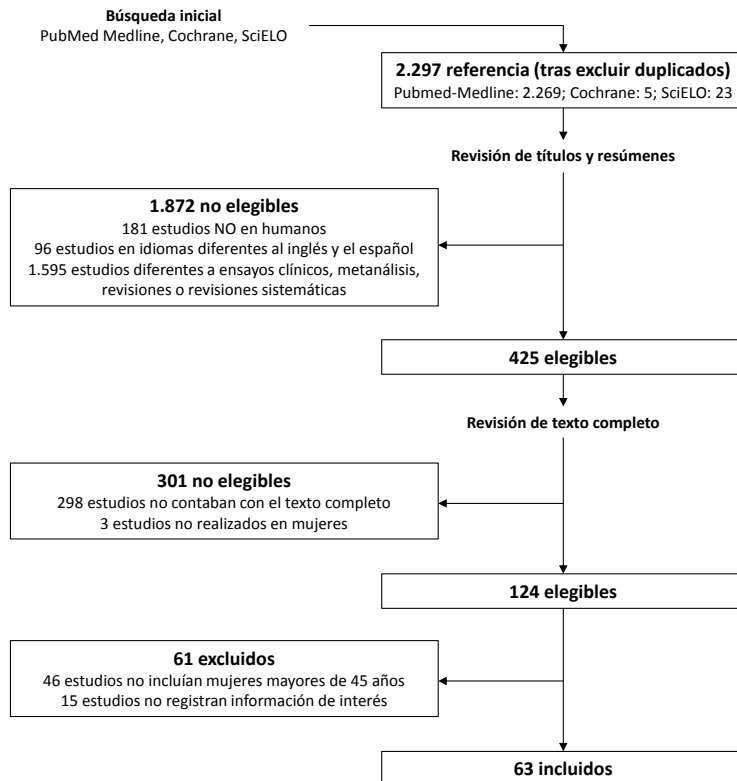


Figura 1. Esquema de la revisión sistemática de los estudios sobre la efectividad de la mamografía de tamizaje.

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión bibliográfica sistemática sobre el uso de la mamografía para la reducción de la mortalidad por cáncer de mama

Referencia	Tipo de estudio	Lugares de estudio	Período de estudio	Rango de edad mujeres (años)	Período de seguimiento (años)	Reducción de la mortalidad por cáncer de mama y otros hallazgos atribuidos al uso de la mamografía
Gotzsche y Jorgensen (2013) [12]	Metanálisis-revisión	Copenhague, Dinamarca Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977) Reino Unido (1991)	Antes de 2012	39-74	13	RR combinado = 0,81 (IC 95% = 0,74-0,87) Sobrediagnóstico-sobretretamiento: Tumorectomías y mastectomías (Canadá, Malmö, dos condados (Kopparberg) y Estocolmo): RR combinado = 1,35 (IC 95% = 1,26-1,44) Radioterapia (Malmö, dos condados (Kopparberg)): RR combinado = 1,32 (IC 95% = 1,16-1,50)
Gotzsche y Nielsen (2011) [18]	Metanálisis-revisión	Copenhague, Dinamarca Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977) Reino Unido (1991)	Antes de 2010	39-74	13	RR combinado = 0,81 (IC 95% = 0,74-0,87) Sobrediagnóstico-sobretretamiento: Tumorectomías y mastectomías: RR = 1,35 (IC 95% = 1,26-1,44) Radioterapia: RR = 1,32 (IC 95% = 1,16-1,50)
Gotzsche y Nielsen (2009) [19]	Metanálisis-revisión	Copenhague, Dinamarca Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977) Reino Unido (1991)	Antes de 2008	39-74	13	RR combinado = 0,81 (IC 95% = 0,74-0,87)

Olsen y Gotzsche (2001) [11]	Revisión	Copenhague, Dinamarca Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia(1977)	Antes de 2001	50-69	13	Estudios de buena calidad: Malmö y Canadá RR combinado = 0,97 (IC 95% = 0,82-1,14) Todos los estudios: RR combinado = 0,80 (IC 95% = 0,71-0,89)
Olsen y Gotzsche (2001) [6]	Carta de investigación	Copenhague, Dinamarca Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia(1977) Edimburgo, Escocia (1978)	Antes de 2001	50-69	12	Estudios de calidad alta: ninguno Estudios de calidad media: Malmö y Canadá RR combinado= 1,02 (IC 95% = 0,95-1,10) Estudios de poca calidad: dos condados, Estocolmo, Gotemburgo RR combinado = 1,00 (IC 95% = 0,91-1,10) Estudios defectuosos: Nueva York, Edimburgo No analizados
Gotzsche y Olsen (2000) [7]	Metanálisis	Copenhague, Dinamarca Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977) Edimburgo, Escocia (1978)	Antes de 2000	50-59	12	Estudios adecuadamente aleatorizados: Malmö y Canadá RR combinado = 1,04 (IC 95% = 0,84-1,27) Estudios aleatorizados no adecuadamente: Gotemburgo, Nueva York, Estocolmo, dos condados, Edimburgo RR combinado = 0,75 (IC 95% = 0,67-0,83)
Jorgensen, Zahl y Gotzsche (2010) [17]	Estudio comparativo multicéntrico	Copenhague, Dinamarca	1971 a 2006	55-74	10	RR = 0,99 (IC 95% = 0,96-1,01)

Weedon-Fekjaer, Romundstad y Vatten (2014) [20]	Estudio prospectivo de cohorte	Noruega	1986 a 2009	50-79	23	RR = 0,72 (IC 95% = 0,64-0,79) NNI = 368 (IC 95% = 266-508)
Olsen y cols. (2013) [14]	Estudio comparativo	Noruega	1996 a 2004	50-84	5,9	RR = 0,89 (IC 95% = 0,71-1,12)
Kalager y cols. (2010) [16]	Estudio comparativo	Noruega	1996 a 2005	50-69	9	RRR = 10% Disminución de la mortalidad atribuida al tamizaje = 2,4 muertes/100.000 personas-año
Goldman y cols. (2014) [21]	Estudio comparativo multicéntrico	Canadá	1990 a 2009	40-79	10	RME combinada = 0,60 (IC 95% = 0,52-0,67)
Miller y cols. (2002) [22]	Ensayo clínico aleatorizado	Canadá	1980 a 1985	40-49	11 a 16	RD = 1,06 (IC 95% = 0,8-1,4)
Miller y cols. (2000) [23]	Ensayo clínico aleatorizado, estudio multicéntrico	Canadá	1980 a 1985	50-59	13	RR = 1,02 (IC 95% = 0,78-1,33)
Miller y cols. (1997) [24]	Ensayo clínico aleatorizado	Canadá	1980 a 1985	40-49	10,5	RR = 1,14 (IC 95% = 0,83-1,56)
Miller y cols. (1992) [25]	Ensayo clínico aleatorizado, estudio multicéntrico	Canadá	1980 a 1985	50-59 años	8,3	RR = 0,97 (IC 95% = 0,62-1,52)
Miller y cols. (1992) [26]	Ensayo clínico aleatorizado, estudio multicéntrico	Canadá	1980 a 1985	40-49	8,5	RR = 1,36 (IC 95% = 0,84-2,21)

Warwick y cols. (2004) [27]	Ensayo clínico aleatorizado	Dos condados de Suecia	1977 a 1998	40-74	20	RRR (año 1984) = 30% Casos diagnosticados con cáncer de mama invasivo al momento del tamizaje = 1.023 / 2.229
Tabár y cols. (2011) [28]	Ensayo clínico aleatorizado	Dos condados de Suecia	1977 a 2006	40-74	29	RR = 0,69 (IC95% = 0,56-0,84) NNT = 414 (IC 95% = 286-748)
Tabár y cols. (2004) [29]	Ensayo clínico aleatorizado	Dos condados de Suecia	1977 a 1997	40-74	20	RR = 0,69 (IC 95% = 0,59-0,81) NNT = 465 (IC 95% = 324-819) NNM = 1.499 (IC 95% = 1.046-2.642)
Tabár y cols. (2000) [30]	Ensayo clínico aleatorizado	Dos condados de Suecia	1977 a 1997	40-74	20	RR = 0,68 (IC 95% = 0,59-0,80)
Tabár y cols. (1997) [31]	Ensayo clínico aleatorizado	Dos condados de Suecia	Antes de 1994	40-74	14	Edad 40-49 años: RR = 0,70 (IC 95% = 0,23-2,07) Edad 50-74 años: RR = 0,63 (IC 95% = 0,44-0,89)
Tabár y cols. (1995) [32]	Ensayo clínico aleatorizado	Dos condados de Suecia	Antes de 1992	40-74	13	RR = 0,69 (IC 95% = 0,57-0,84) Edad 40-49 años: RR = 0,87 (IC 95% = 0,54-1,41) Edad 50-74 años: RR = 0,66 (IC 95% = 0,54-0,81)
Tabár y cols. (1992) [33]	Ensayo clínico aleatorizado	Dos condados de Suecia	1977 a 1990	40-74	10,8	RR = 0,70 (IC 95% = 0,58-0,85)
Bjurstam y cols. (2003) [34]	Ensayo clínico aleatorizado	Gotemburgo, Suecia	1982 a 1996	39-59	9	RR = 0,79 (IC 95% = 0,58-1,08)

Bjurstam y cols. (1997) [35]	Ensayo clínico aleatorizado	Gotemburgo, Suecia	1982 a 1984	39-49	14	RR = 0,56 (IC 95% = 0,32-0,98)
Bjurstam y cols. (1997) [36]	Ensayo clínico aleatorizado	Gotemburgo, Suecia	1983 a 1984	39-49	7	RR = 0,55 (IC 95 = 0,31-0,96)
Andersson y Janzon (1997) [37]	Ensayo clínico aleatorizado	Malmö, Suecia	1977 a 1978 y 1978 a 1990	Menores de 50	15,5 y 10	RR = 0,64 (IC 95% = 0,45-0,89) Falsos positivos = 1.260/100.000 personas-año Sobretretamiento = 66/100.000 personas-año
Game y cols. (1997) [38]	Investigación	Malmö, Suecia	1964 a 1992	45-69	16	RR = 0,57 (IC 95% = 0,44-0,74)
Andersson y cols. (1988) [39]	Ensayo clínico aleatorizado	Malmö, Suecia	1976 a 1986	45-79	8,8	RR = 0,96 (IC 95% = 0,68-1,35)
Frisell y Lidbrink (1997) [40]	Ensayo clínico aleatorizado	Estocolmo, Suecia	1981 a 1986	40-49	11,4	RR = 1,08 (IC 95% = 0,54-2,17)
Frisell y cols. (1997) [41]	Ensayo clínico aleatorizado	Estocolmo, Suecia	1981 a 1986	40-64	11,4	RR = 0,74 (IC 95% = 0,5-1,1) Edad 40-49 años: RR = 1,08 (IC 95% = 0,54-2,17) Edad 50-64 años: RR = 0,62 (IC 95% = 0,38-1,0)
Nyström y cols. (2002) [5]	Revisión	Suecia Ensayos clínicos aleatorizados de Suecia analizados: Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977)	Antes de 1996	40-74	15,8 10	RR combinado = 0,85 (IC 95% = 0,77-0,94) Edad 40-49 años: RR combinado = 0,91 (IC 95% = 0,76-1,09) Edad 45-54 años: RR combinado = 0,93 (IC 95% = 0,78-1,11) Edad 50-59 años: RR combinado = 0,88 (IC 95% = 0,75-1,03) Edad 55-64 años: RR combinado = 0,83 (IC 95% = 0,71-0,97) Edad 60-69 años: RR combinado = 0,73 (IC 95% = 0,61-0,87) Edad 65-74 años: RR combinado = 0,78 (IC 95% = 0,62-0,99)

Nyström y cols. (1993) [10]	Revisión	Suecia Ensayos clínicos aleatorizados de Suecia analizados: Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977)	1958 a 1989	40-74	5 a 13	RR combinado = 0,77 (IC 95% = 0,67-0,88) Edad 40-49 años: RR combinado = 0,90 (IC 95% = 0,65-1,24) Edad 50-59 años: RR combinado = 0,72 (IC 95% = 0,58-0,90) Edad 60-69 años: RR combinado = 0,69 (IC 95% = 0,54-0,88) Edad 70-74 años: RR combinado = 0,98 (IC 95% = 0,63-1,53)
Moss y cols. (2006) [42]	Ensayo clínico aleatorizado, estudio multicéntrico Metanálisis	Inglaterra y Gales; Reino Unido, Escocia Ensayos clínicos aleatorizados de Suecia analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977) Edimburgo, Escocia (1978)	1991 a 1997	39-41	10,7	RR = 0,83 (IC 95% = 0,66-1,04) Menores de 50 años: RR combinado = 0,84 (IC 95% = 0,74-0,95)
Alexander y cols. (1999) [43]	Ensayo clínico aleatorizado, estudio multicéntrico	Edimburgo, Escocia	1978 a 1981	45-64	14	RR = 0,87 (IC 95% = 0,70-1,06)
Alexander F.E. (1997) [44]	Ensayo clínico aleatorizado	Edimburgo, Escocia	1978 a 1985	45-49	14	RR = 0,88 (IC 95% = 0,55-1,41)
Alexander y cols. (1994) [45]	Ensayo clínico aleatorizado, estudio multicéntrico	Edimburgo, Escocia	1978 a 1981	45-64	10	RR = 0,82 (IC 95% = 0,61-1,11)
Roberts y cols. (1990) [46]	Ensayo clínico aleatorizado	Edimburgo, Escocia	1979 a 1981	45-64	7	RR = 0,83 (IC 95% = 0,58-1,18)

Welch H.G.(2010) [15]	Editorial	Estados Unidos	**	50	10	RRR = 10% NNI = 2.500 Falsos positivos > 1.000 Sobrediagnóstico = 5-10
Nelson y cols. (2009) [47]	Metanálisis-revisión	Estados Unidos. Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia(1977) Reino Unido (1991)	2001 a 2008	39-74	11 a 20	Edad 39-49 años: RR combinado = 0,85 (IC 95% = 0,75-0,96) NNI = 1.904 (IC 95% = 929-6.378) Falsos positivos = 97,8 / 1000 tamizajes Edad 50-59 años: RR combinado = 0,86 (IC 95% = 0,75-0,99) NNI = 1.339 (322-7.455) Falsos positivos = 86,6 / 1000 tamizajes Edad 60-69 años: RR = 0,68 (IC 95% = 0,54-0,87) NNI = 377 (230-1.050) Falsos positivos = 79,0 / 1000 tamizajes Edad 70-74 años: RR = 1,12 (0,73-1,72) NNI = No disponible Falsos positivos = 68,8 / 1000 tamizajes
Keen y Keen (2009) [48]	Ensayo clínico aleatorizado	Estados Unidos	1978 a 2002 a 2004	40-65	15	Edad 40 años: NNM = 11.050, para un RRR del 10% NNM = 3.680, para un RRR del 30% Edad 50 años: NNM = 5.950, para un RRR del 10% NNM = 1.980, para un RRR del 30% Edad 65 años: NNM = 4.120, para un RRR del 10% NNM = 1.370, para un RRR del 30%
Berry y cols. (2005) [49]	Investigación	Estados Unidos	1975 a 2000	40-79	**	RRR (año 2000)= 46% (rango 28% a 65%)

Humphrey y cols. (2002) [2,50]	Metanálisis-revisión sistemática	Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo, Suecia (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977)	1996 a 2002	40-74	10,5 a 20	RR combinado = 0,84 (IC 95% = 0,77-0,91) Edad 40-49 años: RR combinado = 0,85 (IC 95% = 0,73-0,99) Edad mayores de 50 años: RR combinado = 0,78 (IC 95% = 0,70-0,87)
Demissie, Mills y Rhoads (1998) [8]	Estudio comparativo	Estudios clínicos aleatorizados analizados: Canadá (1980) Gotemburgo (1982) Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo (1981) Dos condados de Suecia (1977) Edimburgo, Escocia (1978)	1966-1996	40-74	7 a 9	RR combinado = 0,76 (IC 95% = 0,69-0,83) RD combinado = 0,44 (IC 95% = 0,38-0,50)
Kerlikowske y cols. (1995) [9]	Metanálisis	Estudios de casos y controles analizados: Utrecht, Holanda (Proyecto DOM, 1974) Nimega, Holanda (1975) Reino Unido (1979) Malmö (1976)	1966 a 1993	50-74	7 a 12	RR combinado = 0,74 (IC 95% = 0,66-0,83)

Shapiro y cols. (1988) [51]	Ensayo clínico aleatorizado	Nueva York, Estados Unidos	1963 a 1966	40-64	10 18	RRR = 28,6%-29,3% RRR = 22,7%-23,7%
Chu, Smart y Tarone (1988) [52]	Ensayo clínico aleatorizado	Nueva York, Estados Unidos	1963 a 1966	40-64	18	Edad 40-49 años: RR = 0,76 (IC 95% = 0,59-0,97) Edad 50-64 años: RR = 0,79 (IC 95% = 0,65-0,97)
Habbema y cols. (1986) [53]	Ensayo clínico aleatorizado	Nueva York, Estados Unidos	1963 a 1966	40-64	18	RR = 0,78 (IC 95% = 0,63-0,96)
Glasziou P.P. (1992) [4]	Metanálisis	Australia Ensayos clínicos aleatorizados analizados: Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977) Edimburgo, Escocia (1978)	Antes de 1992	40-74	7-9	RR combinado = 0,63 (IC 95% = 0,51-0,79)
Paesmans y cols. (2010) [54]	Revisión	Bélgica Ensayos clínicos aleatorizados analizados: Malmö, Suecia (1976) Nueva York, Estados Unidos (1963) Estocolmo, Suecia (1981) Dos condados de Suecia (1977)	1963-1991	Mayores de 60 años	15	Malmö: Edad mayores de 55 años: RR = 0,79 (IC 95% = 0,51 a 1,24) Edad menores de 55 años: RR = 1,29 (IC 95% = 0,74-2,25) Nueva York: Edad 50-64 años: RR = 0,79 (IC 95% = 0,65-0,97) Menores de 50 años: RR = 0,76 (IC 95% = 0,59-0,97) Dos condados (Östergötland) Edad 65-74 años: RR = 0,84 (IC 95% = 0,60-1,18) Edad 60-69 años: RR = 0,72 (IC 95% = 0,52-1,00) Estocolmo: Edad 55-64 años: RR = 0,75 (IC 95% = 0,46-1,21)

RD: razón de disparidad

RMD: razón de mortalidad estandarizada

RR: riesgo relativo

RRR: reducción relativa del riesgo

NNI: número necesario de mujeres a invitar al tamizaje para evitar una muerte

NNM: número necesario de mamografías a realizar para evitar una muerte

NNT: número necesario de mujeres a tamizar para evitar una muerte

Discusión

La utilidad del cribado sistemático mediante mamografía se basa en la evidencia obtenida a partir de ocho ensayos aleatorizados, realizados desde 1960 [51]. El primero de ellos fue el de Nueva York, Estados Unidos (1963), denominado *Health Insurance Plan* (HIP, por sus siglas en inglés) [51-53], seguido de los estudios en Suecia conocidos como el ensayo de Malmö (1976) [37-39], “dos condados” (del inglés *Two-County trial*), correspondiente a las regiones de Östergötland y Kopparberg (1977) [27-33], de Estocolmo (1981) [40,41], y de Gotemburgo (1982) [34-36], en Edimburgo, Escocia (1978) [43-46] y los dos estudios de Canadá, el CNBCSS-1 y el CNBCSS-2 (del inglés *Canadian National Breast Cancer Screening Study-1 y -2*) (1980) [22-26]; los cuales, a excepción de los estudios canadienses y el de Malmö, concluyeron que la mortalidad por cáncer de mama se reduce cuando el tamizaje mediante mamografía se ofrece regularmente a las mujeres, principalmente mayores de 50 años.

Algunas revisiones y metanálisis posteriores han validado los hallazgos de los primeros estudios [4,5,8,9]. Glasziou P.P. (1992) [4], en su metanálisis de los primeros cinco ensayos controlados aleatorizados (Malmö, Nueva York, Estocolmo, dos condados y Edimburgo), realizados entre 1963 y 1982, encontró una reducción de la mortalidad por cáncer de mama a los nueve años de seguimiento del 37% (riesgo relativo combinado = 0,63; intervalo de confianza del 95% = 0,51-0,79). Por su parte, Kerlikowske y colaboradores (1995) [9] encontraron como resultado del metanálisis de 10 estudios, incluyendo los cinco ensayos clínicos aleatorizados evaluados por Glasziou P.P (1992), el estudio en Gotemburgo, los estudios de Canadá y dos estudios de casos y controles (proyecto DOM de Utrecht y el proyecto de Nimega, Holanda), que la mamografía reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 26% de las mujeres entre los 50 y los 74 años (riesgo relativo = 0,74; intervalo de confianza del 95% = 0,66-0,83), independiente del intervalo del cribado o del número de mamografías por pantalla realizadas. Demissie y colaboradores (1998) [8] describieron que tanto los primeros estudios clínicos aleatorizados (Canadá, Gotemburgo, Malmö, Nueva York, Estocolmo, dos condados y Edimburgo) como algunos de tipo casos y controles (proyecto DOM de Utrecht y de Nimega en Holanda, de Florencia en Italia, del Reino Unido y de Malmö), realizados entre 1966 y 1996, proyectaban que las mujeres tamizadas presentan un menor riesgo de muerte por cáncer de mama respecto a las no tamizadas (riesgo relativo combinado = 0,76; intervalo de confianza del 95% = 0,69-0,83 para los ensayos clínicos aleatorizados, y razón de disparidad = 0,44; intervalo de confianza del 95% = 0,38-0,50 para los estudios de casos y controles).

A pesar de estos alentadores hallazgos algunos autores consideraron que los primeros estudios tuvieron una inadecuada asignación al azar (aleatorización) en el análisis de intención por tratar [6,7,11,50] y que, por lo tanto, sobreestimaron los beneficios del tamizaje mamográfico en la prevención de la mortalidad por cáncer de mama. En una revisión de la Colaboración

Cochrane, realizada por Olsen y Gøtzsche (2000-2001) [6,7,11], en la que se reevaluaron los hallazgos previos, se confirmó que los primeros estudios que contaban con cierta calidad metodológica (Malmö y Canadá) no mostraban el beneficio del tamizaje poblacional para el cáncer de mama (riesgo relativo combinado = 0,97; intervalo de confianza del 95% = 0,82-1,14) y que la evidencia de la reducción de la mortalidad por esta causa encontrada al incluir los demás estudios (riesgo relativo combinado = 0,80; intervalo de confianza del 95% = 0,71-0,89) no era confiable. Ese mismo año los mismos autores excluyeron del análisis los estudios categorizados como defectuosos (Nueva York y Edimburgo) y demostraron que no se encontraba beneficio del uso de la mamografía de tamizaje para reducir la mortalidad por cáncer de mama [6], reafirmando así su posición sobre el sesgo de los resultados de los primeros estudios.

En contraposición Nyström y colaboradores (2002) [5] reanalizaron los estudios de Suecia (Gotemburgo, Malmö, Estocolmo y dos condados), encontrando un riesgo relativo combinado de 0,85 (IC 95% = 0,77-0,94), equivalente a una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 15%; además, afirmaron que la crítica en contra de los ensayos clínicos aleatorizados previamente realizados era engañosa y científicamente infundada. Por su parte, Humphrey y colaboradores (2002) [50], en un metanálisis de los estudios de Canadá, Gotemburgo, Malmö, Nueva York, Estocolmo y dos condados, a pesar de encontrar una reducción en la mortalidad por cáncer de mama del 15% en las mujeres entre los 40 y 49 años (riesgo relativo combinado = 0,85; intervalo de confianza del 95% = 0,73-0,99) y del 22% en las mujeres entre los 50 y 74 años (riesgo relativo combinado = 0,78; intervalo de confianza del 95% = 0,70-0,87), reportaron que estos estudios presentaban limitaciones metodológicas y una calidad regular según los criterios del Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF, del inglés *U.S. Preventive Services Task Force*).

En los últimos años más estudios, metanálisis y revisiones se han realizado para estimar el impacto actual de la mamografía de tamizaje en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama [21,42,47,54]. Moss y colaboradores (2006), en un ensayo clínico aleatorizado del Reino Unido denominado "estudio de edad" (del inglés *Age trial*), realizado en Inglaterra, Gales y Escocia, entre 1991 y 1997, encontraron una reducción de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 50 años del 17% (riesgo relativo = 0,83; intervalo de confianza del 95% = 0,66-1,04). De igual manera, al incluir estos hallazgos en un metanálisis con los estudios de Canadá, Gotemburgo, Malmö, Nueva York, Estocolmo, dos condados y Edimburgo, se encontró una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 16% (riesgo relativo combinado = 0,84; intervalo de confianza del 95% = 0,74-0,95) [42].

Nelson y colaboradores (2009) [47], en la actualización de la evidencia obtenida por el Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los Estados Unidos en 2002, como resultado de un metanálisis que incluía los estudios de Canadá, Malmö, Nueva York, Estocolmo, dos condados, la actualización del estudio de Gotemburgo, y el de Reino Unido, encontraron que el impacto de la detección mamográfica en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres menores de 50 años es del 15% (riesgo relativo = 0,85; intervalo de confianza del 95% = 0,75-0,96), de forma similar a lo reportado en la versión anterior por Humphrey y colaboradores (2002) [2]. En las mujeres entre 50 y 59 años los estudios de Canadá, Estocolmo, Malmö, dos condados y Gotemburgo mostraron una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 14% (riesgo relativo = 0,86; intervalo de confianza del 95% = 0,75-0,99) y en las

mujeres de 60-69 años los de Malmö y dos condados (Östergötland) una reducción del 32% (riesgo relativo = 0,68; intervalo de confianza del 95% = 0,54-0,87); entretanto, para las mujeres de más de 70 años el estudio de dos condados (Östergötland) no encontró un impacto significativo (riesgo relativo = 1,12; intervalo de confianza del 95% = 0,73-1,72). Estos hallazgos en las mujeres mayores de 50 años difieren un poco respecto a los del metanálisis de 2002 [2]; sin embargo, confirman que el beneficio del uso de la mamografía de tamizaje es diferente según el grupo de edad, tal como lo habían reportado Nyström y colaboradores (2002) [5] y (1993) [10], al encontrar reducciones en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres entre 40 y 49 años del 9% y 10%, entre 50 y 59 años del 12% y 28%, y entre 60 y 69 años del 27% y 31%, respectivamente.

Los estudios para determinar el beneficio del tamizaje mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama también han basado su análisis en la determinación del número necesario a tratar (NNT, del inglés *number needed to treat*), correspondiente a una medida de eficacia estadística que determina el número de individuos que deben ser tratados para evitar una muerte. Para esto, se aleatorizan dos grupos de individuos, uno al que se le ofrece el tratamiento (grupo de estudio) y otro al que no se le ofrece (grupo control); se realiza seguimiento durante un tiempo determinado y se calcula el recíproco de la reducción del riesgo absoluto (ARR, del inglés *absolute risk reduction*), el cual equivale a la diferencia en la tasa de mortalidad entre ambos grupos de estudio [55]. En la discusión del tamizaje mamográfico esta medida se ha abordado de dos formas diferentes, una a través de la determinación del número necesario de mujeres a invitar al tamizaje mamográfico y otra del número necesario de mujeres a tamizar.

Tabár y colaboradores (2004) [29] indicaron que el número necesario de mujeres a invitar al tamizaje presenta variaciones considerables entre los distintos estudios previamente realizados, como es la tasa de asistencia de los invitados (50% al 90%) y el tiempo de seguimiento (5, 7, 10, 14 ó 20 años), por lo que consideran que esta medida es únicamente de ayuda para la decisión en políticas públicas de financiar o no un programa de tamizaje, y describen que el uso del número necesario de mujeres a tamizar es más generalizable y conveniente, debido a que incluye una cantidad menor de mujeres. De esta manera, utilizando los datos del estudio de dos condados, estos autores determinan que se requieren tamizar durante siete años a 465 mujeres entre los 40 y 74 años a para salvar una vida en los próximos 20 años, cada una con más de tres rondas de tamizaje, equivalentes a un número necesario de mamografías a realizar para evitar una muerte de 1.499. En 2011, Tabár y colaboradores [28], con base en los datos del estudio de dos condados, indicaron que para salvar una vida después de 29 años de seguimiento se requiere tamizar a 414 mujeres en un período de siete años.

Los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos han reportado que las tasas de mortalidad por cáncer de mama han disminuido notablemente durante las dos últimas décadas (21,3% en 2012 frente a 31,6% en 1992 y 31,4% en 1975, en los Estados Unidos) [56], lo cual se ha atribuido principalmente a la introducción del tamizaje mamográfico y el tratamiento adyuvante en las mujeres. Berry y colaboradores (2005) [49], para demostrar esta relación, seleccionaron un grupo de investigadores para que aplicaran siete modelos estadísticos diferentes en el cálculo de la mortalidad por cáncer de mama en el período de 1975 a 2000 en los Estados Unidos, utilizando la misma fuente de datos. Este análisis demostró que para el

2000 el estimado de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama fue del 30%, siendo el tratamiento adyuvante atribuible en el 35% al 72% de los casos, y el tamizaje mamográfico en el 28% y el 65% de ellos. Con base en estos resultados, y en algunos metanálisis del tamizaje mamario previamente realizados y según la probabilidad acumulada de muertes por cáncer de mama, Keen y Keen (2009) [48] estimaron que el beneficio del tamizaje en las mujeres a la edad de 40 años, asumiendo una reducción del riesgo relativo del 10%, requiere de 11.050 mamografías para evitar una muerte en los próximos 15 años y, para una reducción del riesgo relativo del 30% de 3.680 mujeres. Por su parte, a la edad de 65 años el número necesario de mamografías es menor, con valores de 4.120 y 1.370, considerando una reducción del riesgo relativo de 10% y 30%, respectivamente.

En el estudio recientemente publicado en la *British Medical Journal* (BMJ), realizado en Noruega por Weedon-Fekjær y colaboradores (2014) [20], entre 1986 y 2009, con un adecuado diseño metodológico, aplicando la mamografía de tamizaje bienal a mujeres entre los 50 y 79 años, y tras la observación de 15.193.034 personas/año, reportaron 1.175 muertes por cáncer de mama en las mujeres diagnosticadas después de ser invitadas a la mamografía de tamizaje y 8.996 en las mujeres a las que no se les ofreció el tamizaje antes del diagnóstico. Después de ajustar por edad, lugar de residencia y las tendencias nacionales de las muertes por cáncer de mama, la tasa de mortalidad asociada con ser invitada a realizarse la mamografía de tamizaje fue de 0,72 (intervalo de confianza del 95% = 0,64-0,79%), lo que indica una reducción del riesgo de mortalidad por cáncer de mama del 28% en las mujeres que fueron invitadas en comparación con las que no lo fueron. Además, encontraron que se requiere invitar al tamizaje mamográfico bienal a 368 mujeres entre los 50 y 69 años de edad para evitar una muerte por cáncer de mama durante su vida.

En 2003, la Sociedad Americana contra el Cáncer recomendó la detección temprana del cáncer de mama mediante mamografía de tamizaje en las mujeres hasta los 74 años de edad, debido a la falta de datos en las mujeres mayores [57]. Con base en los resultados del metanálisis realizado por Nelson y colaboradores (2009) [47] y el balance entre los beneficios y daños potenciales del uso de la mamografía de tamizaje, en 2009 el Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los Estados Unidos modificó sus recomendaciones de 2002 sobre la edad de inicio de la prueba desde los 40 años [58] para su realización a partir de los 50 años hasta los 74 años, de forma bienal [59]. Esto, debido a que en las mujeres entre 40 y 49 años la tasa de resultados falsos positivos por 1.000 mujeres tamizadas y el número necesario de mujeres a invitar al tamizaje para prevenir una muerte por cáncer de mama demostraron ser mucho mayores que en las mujeres entre 50 y 59 años (97,8 falsos positivos y 1.904 mujeres a invitar al tamizaje frente a 86,6 falsos positivos y 1.339 mujeres a invitar al tamizaje, respectivamente) [47].

Es importante resaltar que el beneficio del uso de la mamografía de tamizaje se ha calculado con base en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama y no de la mortalidad general. Es por esto que algunos autores han considerado que este criterio de valoración en sí mismo puede sesgar las estimaciones a favor del tamizaje, debido, por ejemplo, a la dificultad de determinar la causa de la muerte en las mujeres y al efecto real sobre la mortalidad general [6,11]. Así, considerando que la mortalidad por cáncer de mama representa entre el 3% y el 13% de la mortalidad general [9] y que la reducción en la mortalidad por cáncer de mama debido al uso de la mamografía de tamizaje es del 30% [4,9], la reducción implícita de la mortalidad

general sería sólo del 4,1%. Por otra parte, se han descrito algunos perjuicios como resultado de la detección e intervención temprana del cáncer de mama, entre los que se encuentra el impacto psicológico, la realización de pruebas imaginológicas y de biopsias innecesarias en mujeres sin cáncer y las molestias debido a los resultados falsos positivos. Además, se han descrito desventajas asociadas al sobrediagnóstico, entendido como el diagnóstico de cáncer de mama invasivo o no invasivo en mujeres que presentan lesiones anormales que son poco probables que lleguen a ser clínicamente evidentes durante su vida, y al sobretratamiento, correspondiente al tratamiento temprano e innecesario de casos de cáncer de mama que son clínicamente aparentes, pero que no habrían acortado la vida de una mujer si no se hubieran detectado [59].

Welch y colaboradores (2010) [15], tomando la reducción en la mortalidad por cáncer de mama del 10% atribuida al uso de la mamografía de tamizaje encontrada por Kalager y colaboradores (2010) [16], estimaron que 2.500 mujeres deben ser tamizadas en un período de 10 años para salvar una vida, de las cuales hasta 1.000 tendrán por lo menos un resultado falso positivo y la mitad de ellas serán sometidas a biopsias, y entre cinco y 10 tendrán un sobrediagnóstico, recibiendo innecesariamente tratamiento con cirugía, radiación o quimioterapia. Así mismo, Gøtzsche y Nielsen (2009) [19] indicaron que, asumiendo que la mamografía de tamizaje reduce la mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente el 15% y produce alrededor del 30% de sobrediagnóstico y sobretratamiento, por cada 2.000 mujeres invitadas al tamizaje durante 10 años en una se prolongará su vida y 10 mujeres sanas, que no habrían sido diagnosticadas con cáncer de mama si no se hubiera realizado el tamizaje, serán tratadas innecesariamente; además, más de 200 mujeres experimentarán trastornos psicológicos durante varios meses debido a los resultados falsos positivos. Estas consideraciones fueron reafirmadas en las actualizaciones de la Colaboración Cochrane realizadas por Gøtzsche y Nielsen (2011) [18] y Gøtzsche y Jorgensen (2013) [12].

En las últimas tres versiones del metanálisis de la Colaboración Cochrane sobre el beneficio de la mamografía de tamizaje (2009 [19], 2011 [18] y 2013 [12]), utilizando la información obtenida en los estudios de Canadá, Gotemburgo, Malmö, Nueva York, Estocolmo, dos condados y Reino Unido, se estableció que la reducción de la mortalidad por cáncer de mama debido al tamizaje es del 19% en mujeres entre los 39 y 74 años, después de 13 años de seguimiento (riesgo relativo combinado = 0,81; intervalo de confianza del 95% = 0,74-0,87). Además, se presentaron las causas asociadas al sobrediagnóstico, entre las cuales se incluyen el diagnóstico de cambios celulares benignos o de tumores de crecimiento lento como el carcinoma ductal *in situ* que no se convierte en invasor, y las relacionadas con el sobretratamiento, como el mayor número de tumorectomías y mastectomías en el grupo tamizado respecto al no tamizado (riesgo relativo combinado = 1,35; intervalo de confianza del 95% = 1,26), y el mayor número de intervenciones radioterapéuticas (riesgo relativo = 1,32; intervalo de confianza del 95% = 1,16-1,50).

Los datos presentados en esta revisión han dado lugar a cierta controversia entre los diferentes profesionales, sociedades y organizaciones del área, en los Estados Unidos; no obstante, el apoyo al tamizaje sistemático por mamografía en mujeres mayores de 40 años se ha mantenido firme por parte de diferentes instituciones reconocidas internacionalmente como la Red Nacional Comprensiva del Cáncer (del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) (2014) [60], el Colegio Americano de Radiología (del inglés *American College of Radiology*) (2014) [61],

el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (del inglés *American College of Obstetricians-Gynecologists*) (2011) [62] y la Sociedad Americana contra el Cáncer (2009) [63]. Por su parte, el Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los Estados Unidos (2009) [59] recomienda iniciar el tamizaje mamográfico en mujeres mayores de 50 años y tomar la decisión de tamizar las mujeres menores de 50 años de forma individual y según el contexto de la paciente, principalmente en aquellas en las que el beneficio estimado demuestre ser mayor que los riesgos potenciales.

Conclusiones

La mamografía continúa siendo el pilar de la tamización del cáncer mamario. A pesar de la controversia que existe sobre el efecto en la reducción del riesgo de la mortalidad por cáncer de mama debido al uso de la mamografía, se ha demostrado un beneficio diferencial en los diversos grupos de edad con su uso. No obstante, los perjuicios asociados a los resultados falsos positivos y al tratamiento innecesario (sobretamizaje) han limitado la determinación del beneficio neto de la mamografía de tamizaje.

Bibliografía

1. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al.** Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Organización Mundial de la Salud, International Agency for Research on Cancer. 2012. Disponible: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Consultado: septiembre 2014.
2. **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: 347-360.
3. **Organización Mundial de la Salud, International Agency for Research on Cancer.** IARC Handbook of Cancer Prevention: Breast Cancer Screening. Vol. 7. Lyon, Francia: IARC Press; 2002.
4. **Glasziou PP.** Meta-analysis adjusting for compliance: the example of screening for breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1251-1256.
5. **Nyström 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: 909-919.
6. **Olsen O, Gotzsche PC.** Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 1340-1342.
7. **Gotzsche PC, Olsen O.** Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-134.
8. **Demissie K, Mills OF, Rhoads GG.** Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 81-91.
9. **Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL.** Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-154.
10. **Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al.** Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-978.
11. **Olsen O, Gotzsche PC.** Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001877.
12. **Gotzsche PC, Jorgensen KJ.** Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001877.
13. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med* 1988; 319: 1681-1692.
14. **Olsen AH, Lyng E, Njor SH, Kumle M, Waaseth M, Braaten T, et al.** Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *Int J Cancer* 2013; 132: 208-214.
15. **Welch HG.** Screening mammography--a long run for a short slide? *N Engl J Med* 2010; 363: 1276-1278.
16. **Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO.** Effect

- of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010; 363: 1203-1210.
17. **Jorgensen KJ, Zahl PH, Gotzsche PC.** Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 2010; 340: c1241.
 18. **Gøtzsche PC, Nielsen M.** Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD001877.
 19. **Gøtzsche PC, Nielsen M.** Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001877.
 20. **Weedon-Fekjaer H, Romundstad PR, Vatten LJ.** Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ* 2014; 348: g3701.
 21. **Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, et al.** Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
 22. **Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C.** 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* 2002; 137: 305-312.
 23. **Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C.** Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1490-1499.
 24. **Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C.** The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997: 37-41.
 25. **Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C.** Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 1992; 147: 1477-1488.
 26. **Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C.** Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992; 147: 1459-1476.
 27. **Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW.** Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100: 1331-1336.
 28. **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: 658-663.
 29. **Tabár L, Vitak B, Yen MF, Chen HH, Smith RA, Duffy SW.** Number needed to screen: lives saved over 20 years of follow-up in mammographic screening. *J Med Screen* 2004; 11: 126-129.
 30. **Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al.** The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 625-651.
 31. **Tabár L, Chen HH, Fagerberg G, Duffy SW, Smith TC.** Recent results from the Swedish Two-County Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997: 43-47.
 32. **Tabár 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: 2507-2517.
 33. **Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grontoft O.** Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 187-210.
 34. **Bjurstam N, Bjørnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nystrom L, et al.** The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003; 97: 2387-2396.
 35. **Bjurstam N, Bjørnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Erikson O, et al.** The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997: 53-55.
 36. **Bjurstam N, Bjørnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al.** The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80: 2091-2099.
 37. **Andersson I, Janzon L.** Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997: 63-67.
 38. **Garne JP, Aspegren K, Balldin G, Ranstam J.** Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma. Trends in Malmö, Sweden, 1961-1992. *Cancer* 1997; 79: 69-74.
 39. **Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al.** Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297: 943-948.
 40. **Frisell J, Lidbrink E.** The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and benefits in age group 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997: 49-51.
 41. **Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE.** Followup after 11 years—update of mortality results in

- the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45: 263-270.
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: 2053-2060.
 43. **Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al.** 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353: 1903-1908.
 44. **Alexander FE.** The Edinburgh Randomized Trial of Breast Cancer Screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997: 31-35.
 45. **Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al.** The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 1994; 70: 542-548.
 46. **Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, et al.** Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990; 335: 241-246.
 47. **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. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151: 727-737.
 48. **Keen JD, Keen JE.** What is the point: will screening mammography save my life? *BMC Med Inform Decis Mak* 2009; 9: 18.
 49. **Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al.** Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784-1792.
 50. **Humphrey L, Chan BKS, Detlefsen S, Helfand M.** Screening for Breast Cancer. Systematic Evidence Reviews, No. 15. In: U.S. Preventive Services Task Force, ed. *US Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews*. Maryland, Estados Unidos: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002.
 51. **Shapiro S, Venet W, Strax P, L. V.** Periodic screening for breast cancer: the Health Insurance Plan Project and its sequelae, 1963-1986. Maryland, Estados Unidos: Johns Hopkins University Press; 1988.
 52. **Chu KC, Smart CR, Tarone RE.** Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1125-1132.
 53. **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: 317-320.
 54. **Paesmans M, Aমেy L, Moreau M, Rozenberg S.** Breast cancer screening in the older woman: an effective way to reduce mortality? *Maturitas* 2010; 66: 263-267.
 55. **Marubini E, Valsecchi MG.** *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*. Chichester, Inglaterra: Wiley-Interscience; 1995.
 56. **Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos, Instituto Nacional del Cáncer, Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER).** SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer. Bethesda, Estados Unidos. 2014. Disponible: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Consultado: septiembre 2014.
 57. **Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP, 3rd, et al.** American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 141-169.
 58. **U.S. Preventive Services Task Force.** Screening for breast cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 344-346.
 59. **U.S. Preventive Services Task Force.** Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 716-726, W-236.
 60. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines for detection, prevention, & risk reduction: Breast Cancer Screening and Diagnosis. 2014. Disponible: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf [registration required] Consultado: septiembre 2014.
 61. **American College of Radiology.** ACR Practice Parameter for the Performance of Screening and Diagnostic Mammography (Resolution 39). 2014. Disponible: http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening_Mammography.pdf. Consultado: septiembre 2014.
 62. **American College of Obstetricians-Gynecologists.** Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 372-382.
 63. **Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW.** Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 27-41.