



Efecto del cribado mamográfico a partir de los 40 años sobre la mortalidad por cáncer de mama (ensayo UK Age): resultados finales de un ensayo controlado y aleatorizado

Stephen W Duffy*, Daniel Vulkan*, Howard Cuckle, Dharmishta Parmar, Shama Sheikh, Robert A Smith, Andrew Evans, Oleg Blyuss, Louise Johns, Ian O Ellis, Jonathan Myles, Peter D Sasieni*, Sue M Moss*

Resumen

Antecedentes

El rango de edad apropiado para la detección del cáncer de mama sigue siendo un tema de debate. Nuestro objetivo fue estimar el efecto del cribado mamográfico a las edades de 40 a 48 años sobre la mortalidad por cáncer de mama.

Métodos

Hicimos un ensayo controlado y aleatorizado en el que participaron 23 unidades de cribado mamario en Gran Bretaña. Asignamos al azar a mujeres de 39 a 41 años, mediante la asignación al azar individual, estratificada por la práctica general, en una proporción de 1: 2, al cribado mamográfico anual desde el año de inclusión en el ensayo hasta el año calendario en que cumplieron los 48 años inclusive (grupo de intervención), o a la atención estándar de ningún examen hasta la invitación a su primer examen del Programa de detección de mama del Servicio Nacional de Salud (NHSBSP) aproximadamente a los 50 años (grupo de control). Las mujeres del grupo de intervención fueron reclutadas mediante invitación postal. Las mujeres del grupo de control desconocían el estudio. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cáncer de mama (con el cáncer de mama codificado como la causa subyacente de muerte) diagnosticado durante el período de intervención, antes de la primera detección del NHSBSP de la participante. Para estudiar el momento del efecto de la mortalidad, analizamos los resultados en diferentes períodos de seguimiento. Las mujeres se incluyeron en la comparación primaria independientemente del cumplimiento del estado de asignación al azar (análisis por intención de tratar). Este artículo informa sobre el análisis de seguimiento a largo plazo. El ensayo está registrado en el registro ISRCTN, ISRCTN24647151.

Recomendaciones

Se reclutaron 160 921 mujeres entre el 14 de octubre de 1990 y el 24 de septiembre de 1997. 53 883 mujeres (33,5%) fueron asignadas al azar al grupo de intervención y 106 953 (66,5%) al grupo de control. Entre la asignación al azar y el 28 de febrero de 2017, las mujeres fueron seguidas durante una mediana de 22,8 años (IQR 21,8-24,0). Observamos una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama a los 10 años de seguimiento, con 83 muertes por cáncer de mama en el grupo de intervención versus 219 en el grupo de control (tasa relativa [RR] 0 · 75 [IC 95% 0 · 58-0 · 97]; p = 0 · 029). No se observó una reducción significativa a partir de entonces, con 126 muertes versus 255 muertes ocurridas después de más de 10 años de seguimiento (RR 0 · 98 [0 · 79–1 · 22]; p = 0 · 86).

Interpretación

La mamografía anual antes de los 50 años, a partir de los 40 o 41 años, se asoció con una reducción relativa de la mortalidad por cáncer de mama, que se atenuó a los 10 años, aunque la reducción absoluta se mantuvo constante. Reducir el límite inferior de edad para la detección de 50 a 40 años podría reducir potencialmente la mortalidad por cáncer de mama.

Fondos

Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Nacional de Investigación en Salud.

- [Ver contenido relacionado para este artículo](#)

Introducción

El Reino Unido, junto con muchos otros países, tiene un programa de detección del cáncer de mama que ofrece mamografías a mujeres de 50 a 70 años cada 3 años.¹

Sigue habiendo incertidumbre en cuanto a la edad apropiada a la que comenzar el cribado, específicamente sobre si se debe realizar el cribado en mujeres menores de 50 años.²

Las recomendaciones de organismos oficiales y benéficos varían.^{3, 4, 5}

El cribado mamográfico en este grupo de edad presenta un desafío mayor que en edades más avanzadas, tanto en términos radiológicos como de salud pública. En primer lugar, la composición típica de la mama es radiológicamente más densa en mujeres más jóvenes, lo que reduce la sensibilidad de la mamografía.⁶

En segundo lugar, la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama son más bajas en mujeres menores de 50 años que en mujeres de 50 años o más, por lo que la ganancia absoluta potencial del cribado es menor.²

En tercer lugar, existe evidencia de que los tumores en mujeres más jóvenes progresan más rápidamente, tienen más probabilidades de ser receptores de estrógeno negativos y tienen un grado histológico desfavorable.^{5, 7}

Por lo tanto, sigue habiendo interés en los efectos, tanto favorables como desfavorables, del cribado mamográfico en mujeres de 40 a 49 años.

Dos estudios importantes del Reino Unido sobre detección mamográfica antes de los 50 años son el ensayo AgeX⁸ que extiende el rango de edad de detección a los 47-73 años, y el ensayo UK Age⁹ de cribado anual a partir de los 40 años. No se espera que el ensayo AgeX informe resultados hasta 2026. El ensayo Age del Reino Unido informó resultados de seguimiento de 17 años en 2015, que muestran una reducción en la mortalidad por cáncer de mama con exámenes de detección anuales a partir de los 40 años, que fue significativa en los primeros diez años después de la asignación al azar y posteriormente se atenuó.⁹

En este artículo, informamos sobre la incidencia y los resultados de mortalidad por cáncer de mama en el ensayo Age del Reino Unido después de 23 años de seguimiento.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed sin restricciones de fecha o idioma con los términos de búsqueda "mama", "detección", "mamografía", "edad" y "ensayo". Esta búsqueda produjo ocho ensayos. Los resultados de todos los ensayos (excepto el ensayo UK Age) incluyeron el efecto del cribado después de que los participantes menores de 50 años en el momento de la asignación al azar alcanzaran los 50 años. En los metanálisis de estos ensayos, las revisiones del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Cochrane y de los EE. UU. encontraron reducciones del 13 al 16% en la mortalidad por cáncer de mama con la invitación a la detección antes de los 50 años. Existe una considerable incertidumbre sobre el sobrediagnóstico de cáncer de mama en este grupo de edad, ya que las estimaciones anteriores varían ampliamente.

Publicaciones anteriores del ensayo UK Age indicaron una reducción relativa temprana de la mortalidad por cáncer de mama con la intervención del cribado a partir de los 40 o 41 años, y esta reducción se atenuó después de 10 años. Los resultados sobre la incidencia de cáncer de mama indicaron poco o ningún sobrediagnóstico además del que ocurriría con la detección de personas de 50 años o más.

Valor agregado de este estudio

Los resultados aquí, con 6 años adicionales de seguimiento desde la última publicación, confirman la reducción temprana de la mortalidad por cáncer de mama asociada con el cribado mamográfico anual que comienza a los 40 o 41 años. La tasa relativa de mortalidad por cáncer de mama no fue significativamente diferente después de 10 años, pero la reducción absoluta permanece aproximadamente constante. Nuestros resultados confirman el hallazgo de un sobrediagnóstico mínimo más allá de lo que ocurriría cuando se realiza el cribado en personas de 50 años o más.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

El cribado mamográfico entre las edades de 40 y 49 años reduce la mortalidad por cáncer de mama y añade poco a la carga del sobrediagnóstico. Es necesario realizar investigaciones para aclarar si un progreso sustancial tanto en la tecnología de detección temprana como en el tratamiento del cáncer de mama podría modificar la reducción de la mortalidad por cáncer de mama observada en los ensayos controlados aleatorios de detección en el grupo de edad de 40 a 49 años.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

El diseño del ensayo UK Age se ha descrito en otro lugar.¹⁰ En resumen, las mujeres de 39 a 41 años fueron asignadas aleatoriamente a exámenes de detección anuales hasta el año calendario en el que cumplieron los 48 años (grupo de intervención), o a la atención habitual, que no consistió en exámenes de detección hasta el primer examen de mama del

Servicio Nacional de Salud Pantalla del programa (NHSBSP) aproximadamente a los 50 años de edad (grupo de control). El ensayo se realizó en 23 unidades de cribado mamario en Inglaterra, Gales y Escocia. Las mujeres fueron identificadas a partir de listas de médicos generales (GP), que luego fueron retenidas por las Autoridades de Servicios de Salud de la Familia. No hubo exclusiones formales por motivos de comorbilidades. Sin embargo, los médicos de cabecera fueron informados de cuáles de sus pacientes estaban en las listas de asignación al azar y podían retirar a las mujeres que consideraban no aptas para la invitación. El reclutamiento por centro se muestra en el [apéndice \(p 1\)](#).

Las mujeres del grupo de intervención fueron invitadas a participar por correo. Recibieron un folleto de información de prueba con su carta de invitación. La aceptación de la invitación para asistir al cribado se consideró consentimiento informado para participar en el ensayo. Las mujeres del grupo de control no invitado no estaban al tanto de su inclusión en el ensayo, que se consideró aceptable porque era análogo a una población geográficamente distinta a la que se realiza un seguimiento para controlar el cáncer y la mortalidad y no se desvía de la atención habitual.⁹ La aprobación ética se obtuvo del Comité de Ética de Investigación Central de Londres.

Aleatorización y enmascaramiento

Las mujeres fueron asignadas al azar (1: 2) al grupo de intervención o al grupo de control. Desde el 1 de abril de 1992 en adelante, la asignación al azar y la asignación al grupo de ensayo se llevaron a cabo en el sistema informático de las Autoridades de Salud utilizando software ad hoc. La asignación al azar utilizó la generación de números aleatorios computarizados y fue realizada por el personal de la Autoridad Sanitaria independientemente de los centros de detección y sin que los servicios de detección hubieran visto previamente el estado de la asignación al azar. Antes de esto, en tres centros que comenzaron el ensayo temprano, cuando la asignación al azar en el sistema aún no estaba disponible para el ensayo, los coordinadores del ensayo generaron listas de números aleatorios, también a partir de un generador de números aleatorios computarizado, y las aplicaron a las listas de práctica de médicos de cabecera. Esta asignación al azar también se realizó independientemente de los servicios de cribado, sin su conocimiento del estado de la asignación al azar. A partir de entonces, no fue posible cegar los servicios de detección porque tenían que entregar la detección al grupo de intervención. Se realizó una asignación al azar individual, estratificada según la práctica del médico de cabecera, de modo que un tercio de las mujeres en cualquier práctica se asignaron al grupo de intervención, pero por lo demás, la asignación al azar no tuvo restricciones y no se bloqueó. Para cada práctica general, toda la asignación al azar se realizó en una sola ejecución.

Procedimientos

El cribado en el ensayo se realizó mediante una mamografía de película de dos vistas (analógica) en la primera pantalla, con una sola vista a partir de entonces, a menos que se indicara lo contrario. Las mamografías se leyeron dos veces (ambas lecturas se realizaron localmente). Todas las mujeres del grupo de intervención se volvieron a invitar a la detección anualmente a menos que solicitaran lo contrario. Las mujeres que se trasladaron a áreas no cubiertas por el ensayo no fueron invitadas nuevamente para el cribado como parte del ensayo, pero pudieron autorreferirse a su centro de cribado participante anterior o más cercano. El cribado en tres centros cesó prematuramente (después de cuatro, cinco y seis rondas de cribado) debido a la incapacidad de los centros para gestionar la carga de trabajo adicional.

Las mujeres fueron señaladas en el Registro Central del Servicio Nacional de Salud (NHS) y los investigadores han sido notificados de todos los cánceres de mama, muertes por cáncer de mama y muertes por todas las demás causas, hasta el 28 de febrero de 2017. Desde 2015, las notificaciones

fueron suministradas por NHS Digital. A la edad de 50 años, ambos grupos pasaron a ser elegibles para ser invitados a la detección cada 3 años como parte del NHSBSP, y recibieron su primera invitación entre los 50 y 52 años. La fase de intervención del ensayo cesó para cada participante cuando fueron invitados a su primera pantalla de NHSBSP. El cese en todos los centros siguió este protocolo, excepto en tres centros que tuvieron que interrumpir el cribado antes de tiempo debido a problemas logísticos y de capacidad.

Resultados

El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cánceres de mama diagnosticados en el período de intervención del ensayo. Esto se definió como muertes por todos los cánceres de mama diagnosticados después de la asignación al azar, pero antes de la primera invitación del NHSBSP, en ambos grupos. Se consideró una muerte por cáncer de mama si se indicaba como la causa subyacente de la muerte en el certificado de defunción. Los criterios de valoración secundarios fueron la mortalidad por todos los cánceres de mama diagnosticados después de la aleatorización hasta la fecha de corte de los datos, la mortalidad por todas las causas (en toda la población del ensayo y en el subgrupo de mujeres con cáncer de mama), la mortalidad por causas distintas del cáncer de mama (en todo el ensayo población y en el subgrupo de mujeres con cáncer de mama) e incidencia de cáncer de mama.

Análisis estadístico

Originalmente, se había planeado que el ensayo incluyera 195 000 participantes, planificando un análisis a los 10 años; sin embargo, este número se revisó en vista de un reclutamiento más lento y una estimación modificada de la tasa probable de mortalidad por cáncer de mama del grupo de control. En consecuencia, el ensayo fue diseñado para tener un poder estadístico del 90% para detectar una reducción del 20% en la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de intervención a los 14 años de seguimiento, asumiendo un 30% de incumplimiento, una tasa de mortalidad del grupo de control de 0 · 317 por 1000 años-persona de seguimiento y pruebas unilaterales. Este diseño de ensayo habría requerido 65 000 mujeres en el grupo de intervención y 130 000 en el grupo de control.

Debido a problemas de capacidad en las unidades de selección, los comités de seguimiento de datos y dirección del ensayo decidieron que la contratación debería cesar a los 160 000 participantes, lo que daría un poder del 80% para detectar una reducción del 24% en la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de intervención a los 10 años de seguimiento. El Grupo de Gestión del Ensayo decidió que se deberían utilizar pruebas de dos caras para reducir el riesgo de un resultado falso positivo del ensayo. Con 160 000 participantes (53 000 en el grupo de intervención y 107 000 en el grupo de control) y pruebas de dos caras, hubo un poder estadístico del 88% para detectar una reducción del 26% a los 14 años de seguimiento con las pruebas de dos caras. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05. Con 160 000 participantes (53 000 en el grupo de intervención y 107 000 en el grupo de control) y pruebas de dos caras, hubo un poder estadístico del 88% para detectar una reducción del 26% a los 14 años de seguimiento con las pruebas de dos caras. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05. Con 160 000 participantes (53 000 en el grupo de intervención y 107 000 en el grupo de control) y pruebas de dos caras, hubo un poder estadístico del 88% para detectar una reducción del 26% a los 14 años de seguimiento con las pruebas de dos caras. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05.

Los datos de mortalidad, por cáncer de mama, otras causas y todas las causas, se analizaron mediante regresión de Poisson, con el fin de realizar pruebas de significación entre el grupo de

intervención y el grupo de control, y estimar las tasas relativas (RR) del grupo de intervención en comparación con el grupo de control e IC del 95% para estas tasas.¹¹

También se calcularon las estimaciones de Nelson-Aalen de peligro acumulativo.¹²

Los datos de incidencia se analizaron con los mismos métodos que para los datos de mortalidad. El análisis primario comparó el resultado de mortalidad entre todo el grupo de intervención y el grupo de control según el principio de intención de tratar. También estimamos el efecto por protocolo de ser examinado, ajustado por sesgo de autoselección por el método de Cuzick y colegas.¹³

Al estimar el efecto sobre la mortalidad por cánceres diagnosticados en el período de intervención del ensayo, existe un sesgo potencial en contra de la intervención. Este sesgo surge porque el grupo de intervención incluirá la mortalidad por cánceres diagnosticados en el cribado que de otro modo se habrían diagnosticado en el primer cribado del NHSBSP o después, y para los que, por lo tanto, las muertes equivalentes no se incluirían en el grupo de control. Este sesgo se puede minimizar al incluir cánceres diagnosticados en una pantalla contemporánea al final del período de intervención en ambos grupos.¹⁴

Por lo tanto, hicimos un análisis post-hoc secundario que redefinió los cánceres del período de intervención como aquellos diagnosticados hasta el primer cribado NHSBSP inclusive en ambos grupos. Por lo tanto, este criterio de valoración fue la mortalidad de todos los cánceres de mama diagnosticados después de la aleatorización y antes o en el primer cribado del NHSBSP en ambos grupos. También analizamos la mortalidad por todas las causas, por causas distintas al cáncer de mama, por todos los cánceres (incluido el cáncer de mama) y por cardiopatía isquémica. Esto incluyó análisis de muertes por todas las causas, y por todas las causas excepto el cáncer de mama, dentro de las mujeres con cáncer de mama, para determinar si había sesgo en la determinación de la causa de muerte.

Realizamos un análisis post-hoc adicional, estimando los años de vida salvados por cáncer de mama en el grupo de intervención, calculando los años perdidos por cáncer de mama hasta la fecha de seguimiento final del 28 de febrero de 2017. Luego restamos la vida promedio -años perdidos en el grupo de intervención del promedio de años de vida perdidos en el grupo de control. La significancia de la diferencia entre los grupos se calculó mediante métodos bootstrap.

¹⁵ Luego, calculamos un IC del 95% basado en la prueba sobre el total de años de vida salvados por cáncer de mama en el grupo de intervención, sobre la base de la prueba de significación bootstrap. Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata (versión 15.1). El protocolo del ensayo se proporciona en el [apéndice \(págs. 2-6\)](#). Este ensayo está registrado en el registro ISRCTN, ISRCTN24647151.

Papel de la fuente de financiación

Los patrocinadores del ensayo no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe. SMM, DV, DP y SWD tenían acceso a datos sin procesar. El autor correspondiente tenía pleno acceso a todos los datos del estudio y tenía la responsabilidad final de la decisión de enviarlo para su publicación.

Resultados

El reclutamiento tuvo lugar entre el 14 de octubre de 1990 y el 24 de septiembre de 1997. Se asignaron al azar 160 921 mujeres al grupo de intervención (n = 53 914) o al grupo de control (n = 107 007; [figura 1](#)). Después de las exclusiones y pérdidas de rastreo, hubo 53 883 mujeres (99,9% de las asignadas al azar) en el grupo de intervención y 106 953 (99,9%) en el grupo de control incluidas en el análisis. Según lo informado por Johns y colegas,¹⁶ en la primera invitación, la participación en la selección fue de 36 622 pantallas (68 · 1%) después de 53 801 invitaciones en el grupo de intervención y posteriormente fue de 176 746 (69 · 1%) después de 255 618 invitaciones. Hubieron 2134 (4,9%) resultados falsos positivos de 43 709 en la primera evaluación de la intervención (no necesariamente la primera invitación) y 7041 (3,2%) de 216 930 en las pantallas de intervención posteriores. De los que asistieron a la detección durante el período de intervención, 7893 (18,1%) de 43 709 mujeres tuvieron al menos un resultado falso positivo.¹⁷

En términos de deserción debido a mortalidad por todas las causas, emigración u otras pérdidas durante el seguimiento, 150 909 (93 · 8%) de 160 836 mujeres completaron el seguimiento de 20 años, 38 988 (24 · 2%) completaron 24 años de seguimiento y 9605 (5,9%) completaron un seguimiento de 25 años (con proporciones relativas iguales en el grupo de intervención y el grupo de control; datos no mostrados). Los participantes fueron seguidos durante una mediana de 22 · 8 años (IQR 21 · 8-24 · 0) hasta la fecha de corte final de los datos del 28 de febrero de 2017.

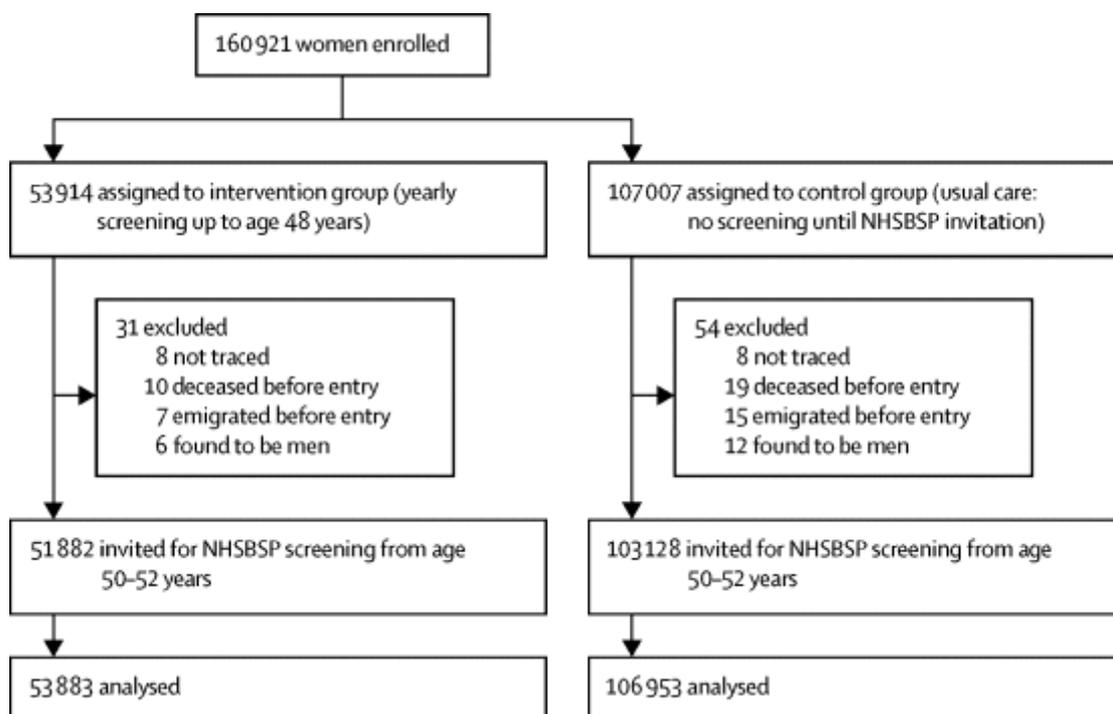


Figura 1 Perfil de prueba

En el período total de seguimiento, hubo 10 439 muertes, 683 (7%) de las cuales fueron muertes por cáncer de mama por cánceres de mama diagnosticados durante el período de intervención. La mortalidad por cáncer de mama, al 28 de febrero de 2017, por cánceres de mama diagnosticados durante el período de intervención se muestra en la [tabla 1](#). Los gráficos de mortalidad acumulada se muestran en la [figura 2A](#). La mortalidad por grado de cáncer se muestra en el [apéndice \(p. 7\)](#). A

los 10 años de seguimiento, la mortalidad por cáncer de mama fue significativamente menor en el grupo de intervención que en el grupo de control, con 83 muertes en el grupo de intervención versus 219 muertes en el grupo de control (RR 0·75 [IC 95% 0·58–0·97]; p = 0·029). Después de más de 10 años de seguimiento, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control, con 126 muertes versus 255 muertes ocurridas en este período (0·98 [0·79–1·22]; p = 0,86). En general, no hubo una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control, con 209 muertes en el grupo de intervención versus 474 muertes en el grupo de control al final del seguimiento (0·88 [0·74–1·03]; p = 0·13).

Tabla 1

Mortalidad por cáncer de mama por período de diagnóstico de cáncer y período de seguimiento <https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl1&pii=S1470-2045%2820%2930398-3>

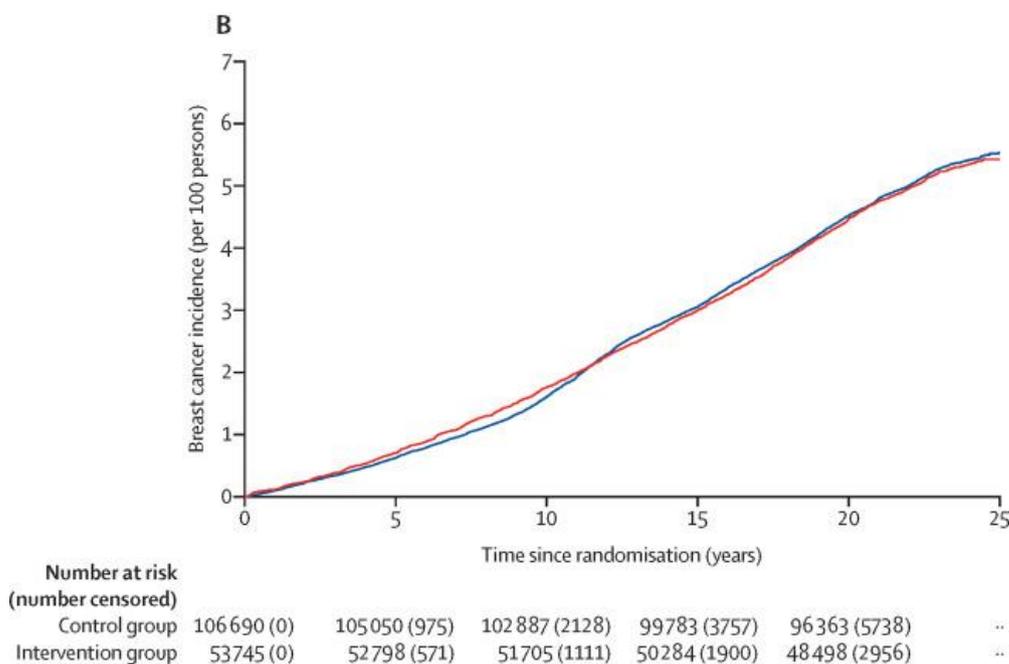
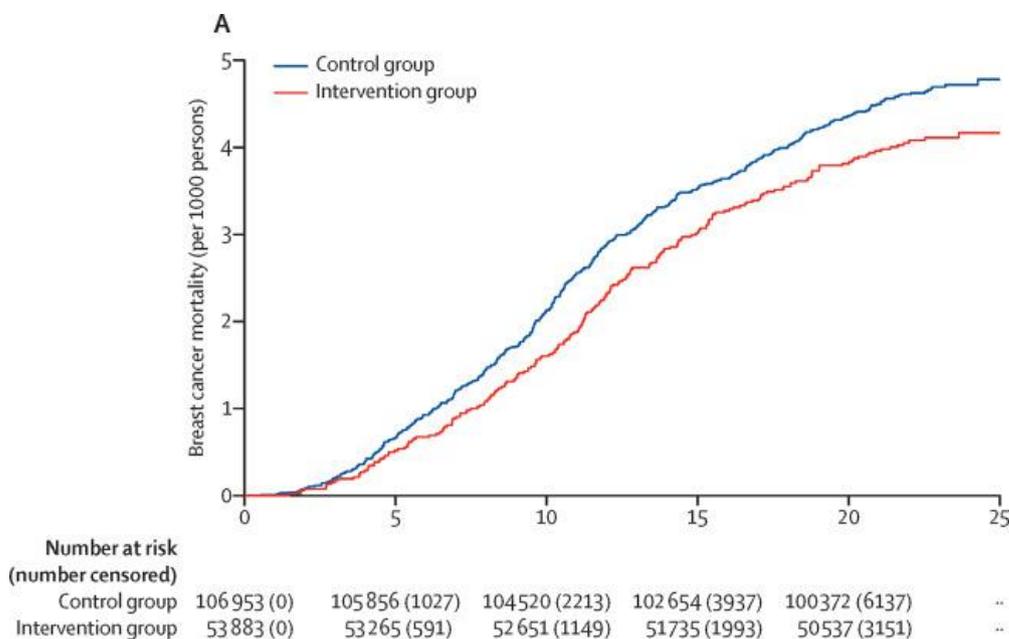


Figura 2 Mortalidad e incidencia del cáncer de mama

El efecto por protocolo de ser cribado en el período de intervención, ajustado por sesgo de selección, fue una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control a los 10 años después de la asignación al azar (RR 0,66 [IC 95% 0 · 46-0 · 95]; $p = 0 · 025$), ninguna reducción significativa después de más de 10 años de seguimiento (0 · 98 [0 · 75-1 · 27]; $p = 0 · 89$), y no reducción significativa general (0 · 84 [0 · 68-1 · 04]; $p = 0 · 11$).

La Tabla 1 también muestra la mortalidad por cáncer de mama para el análisis post-hoc secundario de los cánceres diagnosticados hasta el primer cribado NHSBSP inclusive en ambos grupos. Diez años después de la asignación al azar, los resultados fueron similares al análisis primario; hubo una reducción significativa en la mortalidad en el grupo de intervención, con 83 muertes en el grupo de intervención versus 219 muertes en el grupo de control (RR 0 · 75 [IC 95% 0 · 58-0 · 97]; $p = 0 · 029$).

Después de más de 10 años de seguimiento, no se observó una reducción significativa, con 133 muertes frente a 279 muertes (0 · 95 [0 · 77-1 · 17]; $p = 0 · 63$). En general, no hubo diferencias significativas, con 216 muertes versus 498 muertes (0 · 86 [0 · 73-1 · 01]; $p = 0 · 068$).

La diferencia absoluta en la mortalidad por cáncer de mama fue -0 · 6 muertes por 1000 mujeres invitadas a la detección (IC del 95%: -1 · 3 a 0 · 1). Esto corresponde a 1667 mujeres que necesitan ser invitadas y, dada la tasa de participación promedio del 69%, 1150 necesitan ser examinadas en el grupo de edad de 40 a 49 años para prevenir una muerte por cáncer de mama, o un poco menos de una muerte por cáncer de mama prevenida por cada 1000 proyectado. Este hallazgo fue relativamente estable a lo largo del tiempo, como puede verse por la distancia aproximadamente constante entre las dos curvas de mortalidad en la [figura 2A](#). En un análisis post-hoc, hubo 8442 · 5 (IC del 95%: 7766 · 2-9118 · 7) años de vida perdidos por cáncer de mama en el grupo de control, 78 · 9 años por cada mil mujeres y 3632 · 4 (95 % IC 3201 · 1-4063 · 6) años de vida perdidos por cáncer de mama en el grupo de intervención, 67 · 4 años por cada mil mujeres. Así, hubo 11 · 5 (IC 95% 1 · 0-22 · 0) años ahorrados por cada mil mujeres invitadas ($p = 0 · 031$), o 620 años de vida salvados en total.

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre los dos grupos al final del seguimiento, con 3507 muertes en el grupo de intervención versus 6932 muertes en el grupo de control (RR 1 · 01 [IC 95% 0 · 96-1 · 05]; $p = 0 · 66$).

La mortalidad por causas distintas del cáncer de mama tampoco fue diferente entre los dos grupos, con 3169 muertes frente a 6189 muertes (1 · 02 [0 · 97-1 · 07]; $p = 0 · 43$). También analizamos las muertes por todos los cánceres (incluido el cáncer de mama) y por cardiopatía isquémica. No hubo diferencias significativas entre los grupos en las muertes por todos los cánceres, con 1770 muertes versus 3564 muertes (0 · 99 [0 · 93-1 · 05]; $p = 0 · 74$), o en las muertes por cardiopatía isquémica, con 230 muertes versus 444 muertes (1 · 03 [0 · 87-1 · 20]; $p = 0 · 72$).

También investigamos las muertes por todas las causas, excepto el cáncer de mama, en las mujeres con cáncer de mama, para determinar si el tratamiento de los cánceres tenía un efecto diferencial sobre la mortalidad entre el grupo de intervención y el grupo de control. Hubo una reducción significativa en la muerte por cualquier causa en mujeres con cáncer de mama en el grupo de intervención, con 418 muertes en el grupo de intervención versus 928 muertes en el grupo de control (RR 0,87 [IC 95% 0,77-0,98]; $p = 0 · 024$), y ninguna reducción significativa en las muertes por todas las causas excepto el cáncer de mama en el grupo de intervención, con 93 muertes versus 208 muertes (0 · 86 [95% CI 0 · 67-1 · 11]; $p = 0 · 24$).

La incidencia acumulada de cáncer de mama por grupo de ensayo se muestra en la [figura 2B](#), y la incidencia de cáncer de mama por grupo de ensayo y por período de seguimiento se muestra en

la [tabla 2](#). Para los cánceres totales, hasta justo antes del primer cribado del NHSBSP, había 953 cánceres de mama en el grupo de intervención versus 1731 cánceres de mama en el grupo de control (RR 1.09 [IC 95% 1.00–1.19]; $p = 0.047$).

Hasta el primer cribado del NHSBSP inclusive, hubo 1125 cánceres frente a 2247 cánceres (0.99 [0.93–1.07]; $p = 0.79$). Al final del seguimiento, hubo 2617 cánceres versus 5260 cánceres (0.99 [0.94–1.04]; $p = 0.70$). Por lo tanto, no hubo diferencia en la incidencia total de cáncer de mama entre el grupo de intervención y el grupo de control, incluso después de que comenzó el cribado del NHSBSP. Los resultados no muestran diferencias significativas entre los grupos con respecto a la incidencia de cánceres invasivos. Se informaron más cánceres in situ en el grupo de intervención durante el período de intervención que en el grupo de control, ([tabla 2](#)).

Tabla 2 Incidencia acumulada de cáncer de mama por grupo de ensayo, tipo de cáncer y período de seguimiento

<https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl2&pii=S1470-2045%2820%2930398-3>

El período de intervención se definió como el período desde la asignación al azar hasta inmediatamente antes del primer cribado NHSBSP. Los RR y los IC del 95% corresponden a la incidencia de cáncer de mama en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control. RR = tasa relativa. NHSBSP = Programa de detección de mamas del Servicio Nacional de Salud.

Discusión

Los resultados del ensayo UK Age a los 23 años de seguimiento confirman en su mayoría los informados después de 17 años de seguimiento.⁹

Hubo una reducción sustancial y significativa en la mortalidad por cáncer de mama, del orden del 25%, asociada con la invitación a la mamografía anual entre los 40 y 49 años en los primeros 10 años. Este efecto se atenuó a partir de entonces, con poco o ningún efecto de la intervención sobre las muertes por cáncer de mama que se produjeron diez años o más después de la asignación al azar. Sin embargo, el beneficio absoluto se mantuvo aproximadamente constante hasta el final del seguimiento, con aproximadamente una muerte prevenida por cada 1000 mujeres examinadas.

Con los resultados de 17 años, especulamos que la ausencia de un efecto después de 10 años se debió a un efecto menor de la intervención sobre la mortalidad por tumores de grado 3, por lo que algunas muertes por cáncer de mama se pospusieron en lugar de prevenir. Los resultados actualizados aquí no confirman esta teoría del aplazamiento, dado que la reducción absoluta de la mortalidad por cáncer de mama se mantuvo aproximadamente constante a largo plazo. Sin embargo, los datos actualizados son consistentes con la intervención que tiene un efecto menor sobre la mortalidad por cánceres de grado 3. Hubo una reducción sustancial de la mortalidad en el grupo de intervención por cánceres de mama de grado 1 y 2, pero no hubo diferencia en la mortalidad por cánceres de mama de grado 3. De manera similar, la supervivencia con cánceres de mama de grado 1 y 2 en el grupo de intervención fue mayor que la de los cánceres correspondientes en el grupo de control.¹⁸

Cabe señalar que en el juicio sueco de dos condados,¹⁹ en mujeres de 40 a 74 años (el 73% de las cuales tenían 50 años o más), la mayor parte de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama se produjo en cánceres de grado 3. Sin embargo, también encontraron un efecto reducido sobre los cánceres de grado 3 en el grupo de edad de 40 a 49 años.⁷

El efecto temprano significativo sobre la mortalidad por cáncer de mama, que pierde importancia con el seguimiento a largo plazo, refleja el hecho de que las muertes evitadas por la intervención se

produjeron en los primeros 10 años después de la asignación al azar. Sin embargo, no hubo muertes compensatorias adicionales por cáncer de mama después de 10 años de seguimiento, por lo que el beneficio absoluto de la intervención sigue siendo el mismo a largo plazo. Este hallazgo no tiene precedentes en la detección del cáncer. El ensayo de detección nacional del pulmón²⁰ en los EE. UU. encontró que el número absoluto de muertes por cáncer de pulmón prevenidas por el cribado por TC de dosis baja se mantuvo aproximadamente constante de 6 a 13 años de seguimiento, mientras que la reducción relativa en la mortalidad por cáncer de pulmón se atenuó del 20% a los 6 años a 14% a los 13 años.

En general, nuestros resultados son consistentes con un metanálisis de los ensayos aleatorios de mamografía.²¹

Sin embargo, nuestro ensayo reclutó específicamente a mujeres de 39 a 41 años, por lo que todo el cribado del ensayo se llevaría a cabo antes de los 50 años. Los otros ensayos no tenían esta característica de diseño.

No hubo indicios de un efecto de la intervención sobre las muertes por causas distintas del cáncer de mama, y ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas. Lo último es de esperar, ya que el efecto sobre la mortalidad por todas las causas está impulsado de manera abrumadora por causas de muerte sobre las que la intervención no tiene ningún efecto.²²

En este ensayo, las muertes por cáncer de mama por cánceres diagnosticados en la fase de intervención comprendieron solo 683 (7%) de las 10 439 muertes. También es de interés que no hubo evidencia de un aumento en las muertes por causas distintas al cáncer de mama en las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el grupo de intervención. Se ha sugerido que la reducción observada en la mortalidad por cáncer de mama en este ensayo y otros ensayos de detección podría deberse a una clasificación errónea de la causa de muerte o al no contar las muertes por otras causas en mujeres con cáncer de mama como un efecto indirecto de la detección (como como muertes por enfermedades cardíacas como resultado del mayor uso de radioterapia).²³ La ausencia de un aumento en el riesgo de muerte por otras causas en mujeres con cáncer de mama en el grupo de intervención en este estudio sugiere que esta preocupación es injustificada.

Los resultados con respecto a la incidencia de cáncer de mama sugieren, en el peor de los casos, un sobrediagnóstico modesto en este grupo de edad, y que cualquier cáncer sobrediagnosticado se diagnosticaría de otro modo en el cribado del NHSBSP a partir de los 50 años. Por lo tanto, la detección en el grupo de edad de 40 a 49 años no parece sumarse a los casos sobrediagnosticados a partir de la detección a los 50 años o más. Es posible que haya habido algún sobrediagnóstico en el grupo de intervención y durante el período de intervención, que se equilibró cuando el grupo de control recibió el cribado en el NHSBSP. Sin embargo, no podemos observar o estimar directamente el sobrediagnóstico en un ensayo en el que el grupo de control también recibe cribado, aunque más tarde, que el grupo de intervención.

Existen varias limitaciones para este estudio, algunas relacionadas con el período de la intervención. El cribado en el período de intervención tuvo lugar a lo largo de la década de 1990 y principios de 2000, durante el cual se produjeron cambios considerables en el diagnóstico, el cribado y la terapia. El método de cribado fue el cribado con película y principalmente la mamografía de vista única. La tasa promedio de no participación fue del 31% y tres centros tuvieron que dejar de hacer exámenes de detección temprano debido a problemas de capacidad.

9 16

Estos factores sugieren que el beneficio de mortalidad observado en el ensayo es conservador. Por un lado, dado que las terapias han cambiado sustancialmente en las últimas décadas, podría haber menos margen para la detección para reducir la mortalidad en nuestra era actual. Por otro lado, los resultados recientes sugieren que incluso con terapias sistémicas adyuvantes eficaces, todavía existe una ventaja de supervivencia sustancial a partir del diagnóstico y el tratamiento en una etapa temprana.^{24, 25}

Nuestros resultados sugieren una reducción en la mortalidad por cáncer de mama con mamografía anual en mujeres de 40 a 49 años dentro de los primeros 10 años de seguimiento, y ningún sobrediagnóstico además del que surge del cribado a la edad de 50 años o más. Se justifica una mayor evaluación del cribado en mujeres menores de 50 años, con protocolos modernos de cribado y tratamiento.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Colaboradores

SMM y HC desarrollaron el protocolo para el ensayo. HC presidió el grupo de gestión del ensayo durante la realización del ensayo. AE fue responsable de la revisión radiológica. La IOE fue responsable de la revisión patológica. DV fue responsable de los análisis de datos primarios. SWD, SS, OB, LJ y JM contribuyeron al análisis estadístico. DP y LJ fueron responsables de la informática del estudio. RAS y PDS contribuyeron con la supervisión del análisis estadístico y la interpretación de los resultados. SWD produjo el primer borrador del manuscrito. Todos los autores participaron en la interpretación de los resultados y han visto y aprobado la versión final del manuscrito.

Declaración de intereses

SWD informa subvenciones del Instituto Nacional de Investigación en Salud, además de la de este ensayo. PDS informa subvenciones del Instituto Nacional de Investigación en Salud, durante la realización del estudio; y honorarios personales de GRAIL, fuera del trabajo presentado. SMM informa subvenciones del Instituto Nacional para la Evaluación de Tecnologías de Investigación en Salud, la Sociedad Estadounidense del Cáncer, la Investigación del Cáncer del Reino Unido, el Departamento de Salud, el Consejo de Investigación Médica y el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. Durante la realización del estudio. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia.

Compartir datos

Los datos de los participantes individuales se mantienen bajo un acuerdo de intercambio de datos con NHS Digital, y cualquier solicitud de datos de participantes individuales se enviará a NHS Digital. Todos los demás datos pueden compartirse sujetos a la política de intercambio de datos de nuestro instituto, disponible en: <https://www.qmul.ac.uk/wolfson/about-us/centres/ccp/data-sharing>. Las solicitudes deben hacerse al autor correspondiente (SWD).

Expresiones de gratitud

El ensayo fue financiado por el programa de Evaluación de Tecnología de la Salud del Instituto Nacional de Investigación en Salud y fondos adicionales de la Sociedad Americana del Cáncer. La subvención que expiró antes de 2012 se recibió del Consejo de Investigación Médica, Cancer Research UK, el Departamento de Salud y Atención Social y el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. Agradecemos a Chris Wale y Raissa Frank por la gestión de datos. Agradecemos a los miembros anteriores del grupo de gestión del ensayo, incluidos Lynda Bobrow, Elisabeth Kutt y Carol Record. Agradecemos a los equipos multidisciplinares de los centros de ensayo participantes por la recopilación de la información administrativa y clínica necesaria para este ensayo. SWD, DP, DV y OB contribuyeron a este trabajo como parte del programa de la Unidad de Investigación de Políticas en Concienciación, Detección y Diagnóstico Temprano del Cáncer, financiado por el Programa de Investigación de Políticas de Investigación del Instituto Nacional de Salud (números de subvención 106/0001 y PR-PRU-1217-2601). Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente las del Instituto Nacional de Investigación en Salud o el Departamento de Salud y Atención Social.

Referencias

1. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW. European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; **23**: 1159–63.

2. 2 IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Breast cancer screening. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016.
3. 3 Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015; **314**: 1599–614.
4. 4 Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016; **164**: 279–96.
5. 5 Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, et al. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med* 2020; **172**: 46–56.
6. 6 Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol* 2012; **198**: W292–95.
7. 7 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; **1997**: 43–47.
8. 8 Moser K, Sellars S, Wheaton M, et al. Extending the age range for breast screening in England: pilot study to assess the feasibility and acceptability of randomization. *J Med Screen* 2011; **18**: 96–102.
9. 9 Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 1123–32.
10. 10 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.
11. 11 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* 1987; **82**: 1–406.
12. 12 Aalen O. Nonparametric inference for a family of counting processes. *Ann Stat* 1978; **6**: 701–26.
13. 13 Cuzick J, Edwards R, Segnan N. Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med* 1997; **16**: 1017–29.
14. 14 Duffy SW, Smith RA. A note on the design of cancer screening trials. *J Med Screen* 2015; **22**: 65–68.
15. 15 Efron B, Tibshirani RJ. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals, and other measures of statistical accuracy. *Stat Sci* 1986; **1**: 54–75.
16. 16 Johns LE, Moss SM, Bobrow L, et al. Randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ('Age' trial): patterns of screening attendance. *J Med Screen* 2010; **17**: 37–43.
17. 17 Johns LE, Moss SM. False-positive results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ("Age" trial). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; **19**: 2758–64.
18. 18 Duffy S, Vulkan D, Cuckle H, et al. Long-term follow up of a trial of annual mammographic screening from age 40. *Health Technol Assess* (in press).
19. 19 Tabar L, Chen TH, Yen AM, et al. Effect of mammography screening on mortality by histological grade. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; **27**: 154–57.

20. 20 National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening trial. *J Thorac Oncol* 2019; **14**: 1732–42.
21. 21 Bastardis-Zakas K, Iatrakis G, Navrozoglou I, et al. Maximizing the benefits of screening mammography for women 40–49 years old. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; **37**: 278–82.
22. 22 Sasieni PD, Wald NJ. Should a reduction in all-cause mortality be the goal when assessing preventive medical therapies? *Circulation* 2017; **135**: 1985–87.
23. 23 Gøtzsche PC. The debate on breast cancer screening with mammography is important. *J Am Coll Radiol* 2004; **1**: 8–14.
24. 24 Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. *BMJ* 2015; **351**: h4901.
25. 25 Tabár L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer* 2019; **125**: 515–23.

Información del artículo

Historial de publicaciones

Publicado: 12 de agosto de 2020

Identificación

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30398-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30398-3)

Material complementario [https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S1470-2045\(20\)30398-3/attachment/78b7104d-3a69-4063-9858-bdf6b0c6889a/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S1470-2045(20)30398-3/attachment/78b7104d-3a69-4063-9858-bdf6b0c6889a/mmc1.pdf)

-2Dzn1PSHL8xy0EKrNbO318a_DLUT-vvBTc_ArU6wdyXDYAFL0

Fuente:

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30398-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30398-3/fulltext)

[https://www.thelancet.com/article/S1470-2045\(20\)30398-3/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1470-2045(20)30398-3/fulltext)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520>

