

# Ostekoa

OSASUN  
TEKNOLOGIEN  
EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS



**EUSKO JAURLARITZA**  
**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

## INFORME DE EVALUACIÓN

D-07-07

### **CÁNCERES DE INTERVALO EN EL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA**

Proyecto de Investigación Comisionada

Octubre 2007

**CÁNCERES DE INTERVALO EN EL  
PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL  
CÁNCER DE MAMA**

Proyecto de Investigación Comisionada

Octubre 2007

Michelena Echebeste, M<sup>a</sup> Jesús  
Imaña Martínez, Francisco Javier  
Izarzugaza Lizarraga, Isabel  
Pericás O'Callaghan, Isabel  
Rueda Martínez de Santos, José Ramón  
Sarriugarte Irigoyen, Garbiñe

**EUSKO JAURLARITZA**



**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2007

**Cánceres** de intervalo en el programa de detección precoz del cáncer de mama / Michelena Echebeste, M<sup>a</sup> Jesús ... [et al.]. – 1<sup>a</sup> ed. – Vitoria-Gasteiz : Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2007

p. ; cm. – (Osteba. Informe de evaluación ; D-07-07)

ISBN 978-84-457-2651-8

1. Mamas-Cáncer-Despistaje-Euskadi. I. Michelena Echebeste, M<sup>a</sup> Jesús. II. Euskadi. Departamento de Sanidad. III. Serie. 618.19-006.6-07(460.15)

**Financiación:** Beca de Investigación Comisionada 2003. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. N<sup>o</sup> expediente 2003/09

**Este documento debe ser citado como:**

Michelena MJ, Rueda JR, Sarrigure G, Imaña FJ, Pericás I, Izarzudaza I: Cánceres de intervalo en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe n<sup>o</sup> Osteba -07-07

Edición: 1.<sup>a</sup> Diciembre 2007

Tirada: 300 ejemplares

© Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco  
Departamento de Sanidad

Internet: [www.osanet.euskadi.net/osteba/es](http://www.osanet.euskadi.net/osteba/es)

Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: E.P.S., S.L. - Herminio Madinabeitia, 18 - Pab. 3 - 01006 Vitoria-Gasteiz

Impresión: Gráficas Santamaría, S.A. - Bekolarra, 4 - 01010 Vitoria-Gasteiz

ISBN: 978-84-457-2651-8

D.L.: VI-583/07

**Investigadora Principal**

**M<sup>a</sup> Jesús Michelena Echebeste.** Servicio de Oncología Médica. Registro de Cáncer. Instituto Oncológico. Donostia-San Sebastián.

**Miembros del equipo de investigación**

**Francisco Javier Imaña Martínez.** Servicio de Radiodiagnóstico. Instituto Oncológico. Donostia-San Sebastián.

**Isabel Izarzugaza Lizarraga.** Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria. Registros e Información sanitaria. Departamento de Sanidad.

**Isabel Pericás O'Callaghan.** Coordinadora de Investigación. Instituto Oncológico. Donostia-San Sebastián.

**José Ramón Rueda Martínez de Santos.** Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad del País Vasco.

**Garbiñe Sarriugarte Irigoien.** Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama. Servicios Centrales. Osakidetza-SVS.

**Revisión externa**

**Marisa Baré i Mañas.** Unitat d'Epidemiologia i Avaluació. Oficina Tècnica de Cribratge. Corporació Sanitària Parc Taulí

**Cristina Sarasqueta Eizaguirre.** Servicio de Epidemiología Clínica, Hospital Donostia.

## ÍNDICE

Resúmenes estructurados .....	9
1. Introducción .....	17
2. Objetivos .....	21
3. Metodología .....	25
4. Análisis de propuestas metodológicas para la identificación, clasificación y análisis de los cánceres de intervalo.....	29
4.1 Definición de cáncer de intervalo .....	31
4.2 Ante la sospecha clínica de cáncer de mama .....	31
4.3 Momento para iniciar el estudio de los cánceres de intervalo .....	31
4.4 Fuentes de información para la detección de los cánceres de intervalo.....	31
4.5 Criterios de inclusión .....	32
4.6 Variables a recoger .....	32
4.7 Clasificación radiológica de los cánceres de intervalo.....	33
4.7.1 Categorías de la clasificación .....	33
4.7.2 Proceso de revisión de las mamografías y de clasificación de los casos .....	35
4.7.3 Discusión sobre la metodología de revisión radiográfica de los casos de cáncer de intervalo.....	36
4.8 Clasificación de los cánceres de intervalo por tiempo desde el cribado .....	39
4.9 Clasificación del cáncer en la población diana .....	41
4.10 Estimación de la sensibilidad del programa de cribado .....	43
4.11 Cálculo de las tasas de cánceres de intervalo .....	44
5. Los cánceres de intervalo en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de la Comunidad Autónoma del País Vasco .....	47
6. Factores que pueden modificar la fiabilidad de la mamografía de cribado .....	55
6.1 Uso de compuestos hormonales estrogénicos tras la menopausia .....	57
7. Efectividad de intervenciones para minimizar los cánceres de intervalo .....	59
7.1 Lectura doble de las mamografías .....	61
7.2 Lectura mamográfica asistida por ordenador .....	63
8. Discusión .....	65
9. Conclusiones .....	69
10. Recomendaciones.....	73
Bibliografía .....	77

# RESÚMENES ESTRUCTURADOS

---

## RESUMENES ESTRUCTURADOS

<b>Título:</b>	Cánceres de Intervalo en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama
<b>Autores:</b>	Michelena MJ, Rueda JR, Sarriugarte G, Imaña J, Pericas I, Izarzugaza I.
<b>Tecnología:</b>	Mamografía de cribado
<b>Palabras clave MESH:</b>	cáncer de mama, programa de cribado, cáncer de intervalo

### INTRODUCCIÓN

Aunque los cánceres de intervalo son inevitables en un programa de cribado su número debe ser tan pequeño como sea posible. Una alta proporción de cánceres de intervalo reducirá la efectividad del cribado y la reducción potencial de la mortalidad será menor. La monitorización de los cánceres de intervalo es un componente clave para el control de calidad del programa de cribado del cáncer de mama, para evaluar el intervalo de cribado utilizado y para la evaluación de la actividad radiográfica. Asimismo, la revisión de las mamografías con diagnóstico falso negativo proporciona una oportunidad para mejorar las habilidades y competencia de los radiólogos y para aumentar la sensibilidad del programa.

### OBJETIVOS

- Analizar la metodología utilizada en programas de detección precoz del cáncer de mama para la recogida, clasificación, revisión y análisis de los cánceres de intervalo, para elaborar propuestas al respecto para el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de la Comunidad Autónoma del País Vasco (PDPCM de la CAPV).
- Analizar la frecuencia y características de los cánceres de intervalo en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de la Comunidad Autónoma del País Vasco.
- Analizar los factores que pueden modificar la fiabilidad de la mamografía de cribado y la efectividad y utilidad potencial de distintas intervenciones propuestas para la disminución de las tasas de cánceres intervalo en los Programas de Detección Precoz del Cáncer de Mama.

### MÉTODOS

- Análisis de situación de los cánceres de intervalo en la CAPV: se han localizado los cánceres de intervalo aparecidos en la CAPV en mujeres cribadas por el PDPCM y se ha realizado un análisis descriptivo de los mismos. Se han comparado las características de los cánceres de intervalo con los de los cánceres diagnosticados por el PDPCM y con los casos de cáncer detectados en el grupo de población diana en el año 1995, anterior a la implantación del programa de cribado.
- Se han estimado la sensibilidad de la prueba de cribado del PDPCM de la CAPV y las tasas de incidencia de cánceres de intervalo, utilizando la metodología propuesta por las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado mamográfico.
- Revisión bibliográfica.

Análisis económico: NO Opinión de Expertos: NO

## RESULTADOS

A la vista de los datos de la CAPV se concluye que el porcentaje de cánceres de intervalo en el PDPCM está en los niveles deseables propuestos por las Guías Europeas.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

No se considera necesario modificar la metodología vigente del PDPCM en la CAPV, ni respecto a la duración del intervalo de cribado entre dos mamografías, ni en lo referente a la introducción de la lectura doble, porque en nuestro contexto aportarían poco beneficio y supondrían un aumento de mujeres sin cáncer a las que se realizarían intervenciones innecesarias.

Se recomienda que:

- Se utilice para la clasificación radiológica de los cánceres de intervalo la propuesta por la Guía Europea, clasificación válida y que por ser usada en numerosos países europeos favorece la comparabilidad entre distintos estudios.
- Que la metodología de revisión de las mamografías de los casos de cánceres de intervalo se decida con la participación de los profesionales que hacen la lectura de las mamografías.
- Los Registros de Cáncer hospitalarios y poblacional introduzcan campos o variables para recoger si el cáncer se ha diagnosticado dentro de un programa de cribado o si es un cáncer de intervalo.
- Se informe a los profesionales sanitarios de que el uso de compuestos hormonales estrogénicos en la menopausia y postmenopausia puede ocasionar un aumento de la densidad mamaria que conlleva una disminución de la fiabilidad de la mamografía, disminuyendo su sensibilidad y especificidad; circunstancia que deberían poner también en conocimiento de las propias mujeres.



# LABURPEN EGITURATUA

<b>Izenburua:</b>	BITARTEKO-MINBIZIA, TITIETAKO MINBIZIA GOIZ DETEKTATZEKO PROGRAMAN
<b>Egileak:</b>	Michelena MJ, Rueda JR, Sarrigurete G, Imaña J, Pericas I, Izarzugaza I.
<b>Teknologia:</b>	Baheketa-mamografia
<b>MESH gako-hitzak:</b>	hitz klabeak: titietako minbizia, baheketa-programa eta bitarteko-minbizia

## SARRERA

Nahiz eta baheketa-programa baten bitarteko-minbiziak ezinbestekoak izan, kopuru hori ahalik eta txikiena izan behar da. Bitarteko-minbizi proportzio altuak gutxitu egingo du baheketaren eraginkortasuna eta hilkortasunaren murrizketa potentziala ere txikiagoa izango da. Bitarteko-minbizien monitorizazio oso garrantzi handikoa da bai titietako minbiziaren baheketa programaren kalitatea kontrolatzeko, bai erabilitako baheketa-bitartekoa ebaluatzeko eta bai jarduera erradiografikoa ebaluatzeko. Halaber, diagnostiko faltsu negatibodun mamografiaren berrikusketak aukera ematen du erradiologoaren trebetasunak eta konpetentziak hobetzeko eta programaren sentsibilitatea handitzeko.

## HELBURUAK

- Titietako minbizia goiz detektatzeko programan erabilitako metodologia aztertzea: bat, bitarteko-minbiziak biltzeko, sailkatzeko, berrikusteko eta aztertzeko; bi, gaiari buruzko proposamenak egiteko Euskal Autonomia Erkidegoko Titietako Minbizia Goiz Detektatzeko Programari dagokionez. (EAEko BMGDP).
- Bitarteko-minbizien maiztasuna eta ezaugarriak aztertzea Euskal Autonomia Erkidegoko Titietako Minbizia Goiz Detektatzeko Programakoak hain zuzen ere.
- Ondoko bi hauek alda ditzaketen faktoreak aztertzea: Baheketa-mamografiaren fidagarritasuna bate-tik, eta bestetik, Titietako Minbizia Goiz Detektatzeko Programetan bitarteko-minbizi tasak gutxitze-ko proposatu diren interbentzio desberdinetako eraginkortasuna eta erabilgarritasun potentziala.

## METODOAK

- Bitarteko-minbizien egoeraren azterketa EAEn dagokionez: EAEn bitarteko-minbiziak detektatu dira BMGDP horrek bahetutako emakumezkoetan eta minbizion azterketa deskriptiboa egin da. Bitarteko-minbizien ezaugarriak konparatu dira BMGDPk diagnostikatutako minbizien ezaugarriekin eta 1995ean diana populazio-taldean detektatutako minbizi kasuekin, baheketa-programa sartu aurretik.
- Kontuan hartu dira EAEko BMGDPren baheketa-frogaren sentsibilitatea eta bitarteko-minbizien intzidentzia-tasak. Horretarako, Baheketa Mamografikoan Erabiltzen den Kalitate Bermerako Europako Gidak proposatutako metodologia erabili da.
- Berrikusketa bibliografikoa:

Analisi ekonomikoa: EZ                      Adituen iritzia: EZ

## EMAITZAK

EAEko datuek azaltzen dutenez, BMGPDko bitarteko-minbizien portzentaia Europako Gidek proposatutako maila egokian dago.

## ONDORIOAK ETA GOMENDIOAK:

Ez da beharrezkoa EAEn BMGPDren indarrean den metodologia aldatzea, ez bi mamografiaren bitarteko-baheketaren iraupenari dagokionean, ezta irakurketa bikoitza sartzeari dagokionean ere. Izan ere, onura gutxi emango lukete gure testuinguruan eta minbizirik gabeko emakumeen kopurua handitu egingo litzateke; gainera, alferrikako interbentzioak egingo litzaieke.

Gomendioak:

- Europako Gidak proposatutakoa erabiltzea bitarteko-minbizien sailkapen erradiologikorako. Izan ere, gida hori balioduna da eta azterketa ezberdinen arteko konparaketa laguntzen du Europako hainbat herritan erabilia baita.
- Bitarteko-minbizien kasuen mamografiak berrikusteko metodologia, mamografiaren irakurketa egiten duten profesionalen partaidetzaren arabera, erabaki dadila.
- Ospitale eta populazio Minbizi-Erregistroek eremuak edo aldagaiak sartzea jakiteko ea minbizia baheketa-programaren barruan diagnostikatu den ala bitarteko-minbizia den.
- Profesional sanitarioei zera jakinaraztea menopausia eta menopausia ostean erabiltzen diren hormona konposatu estrogenikoak erabiltzeak titi dentsitatearen gehikuntza sor dezakeela. Ondorioz, mamografiaren fidagarritasuna gutxitzen da, sentsibilitatea eta espezifizitatea gutxitzen baititu; zirkunstantzia hau emakumei eurei ere jakinarazi beharko zaie.

## STRUCTURED SUMMARY

<b>Title:</b>	INTERVAL CANCERS IN THE EARLY BREAST CANCER DETECTION PROGRAMME
<b>Authors:</b>	Michelena MJ, Rueda JR, Sarrigarte G, Imaña J, Pericas I, Izarzugaza I.
<b>Technology:</b>	Mammography screening
<b>MESH keywords:</b>	breast cancer, screening programme, interval cancer

### INTRODUCTION

Although interval cancers are inevitable in a screening programme, these must be kept to a minimum. A high proportion of interval cancers will lower the effectiveness of screening and reduce the potential decrease in mortality rates. The monitoring of interval cancers is a key component for controlling the quality of the breast cancer-screening programme, in order to assess the screening interval used and to evaluate radiographic activity. Likewise, the revision of mammographies with false negative diagnostics provides an opportunity to improve the skills and expertise of radiologists and to increase the sensitivity of the programme.

### OBJECTIVES

- Analyse the methodology used in early breast cancer detection programmes for the collection, classification, revision and analysis of interval cancers, in order to draw up proposals on this subject for the Early Breast Cancer Detection Programme of the Basque Autonomous Community.
- Analyse the frequency and characteristics of interval cancers in the Early Breast Cancer Detection Programme of the Basque Autonomous Community.
- Analyse the factors that could modify the reliability of the screening mammography and the effectiveness and potential utility of the different interventions proposed in order to reduce interval cancer rates in Early Breast Cancer Detection Programmes.

### METHODS

- Analysis of the situation regarding interval cancers in the Basque Autonomous Community: interval cancers have been found in the Basque Autonomous Community among women screened by the Early Breast Cancer Detection Programme and a descriptive analysis has been made of these. The characteristics of interval cancers have been compared with cancers diagnosed by the Early Breast Cancer Detection Programme and with cases of cancer detected among the target population group in 1995, before the screening programme was instated.
- The sensitivity of the screening tests of the Early Breast Cancer Detection Programme of the Basque Autonomous Community and the incidence rates of interval cancers have been estimated using the methodology proposed in the European Quality Guarantee Guides in Mammographic Screening.
- Review of the bibliography.

Economic analysis:

NO

Expert opinion: NO

## RESULTS

In view of the data from the Basque Autonomous Community, we have concluded that the percentage of interval cancers in the Early Breast Cancer Detection Programme is within the desired levels proposed in the European Guidelines.

## CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS:

It is not considered necessary to modify the current methodology of the Early Breast Cancer Detection Programme in the Basque Autonomous Community, neither with regard to the duration of the screening interval between two mammographies, nor to the introduction of a double reading, since in our context, these will provide little benefit and would mean an increase in the number of women without cancer being subjected to unnecessary tests.

Recommendations::

- To use the classification proposed in the European Guideline for the valid classification of interval cancers. This is a valid classification in a large number of European countries as it enables comparisons to be made between different studies.
- To make decisions regarding the mammography review methodology applicable to cases of interval cancer with the participation of the professionals who read the mammographies.
- To introduce fields or variables in hospital and population Cancer Records in order to indicate whether the cancer has been diagnosed within the screening programme or whether it is an interval cancer.
- To inform health service professionals that the use of oestrogen hormonal compounds during menopause and post-menopause may cause an increase in breast density leading to a reduction in the reliability of the mammograph, reducing its sensitivity and specificity; women themselves should be informed about this circumstance.

# 1. INTRODUCCIÓN

---

En la fase de cribado la función de un Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama (PDPCM) es separar los casos con mamografía normal de aquellos en los que es muy probable que haya una lesión maligna o que requiera un seguimiento especial para posibilitar un tratamiento precoz, con el fin de mejorar la supervivencia y calidad de vida de esas mujeres. El diagnóstico definitivo no se realiza con la lectura de la mamografía, sino que en los casos de sospecha de lesión se deriva a una unidad diagnóstico-terapéutica de referencia, donde se realizan las pruebas necesarias para diagnosticar correctamente si de verdad existe o no una lesión maligna.

Al igual que casi todas las intervenciones diagnósticas el cribado no es una estrategia perfecta. En un porcentaje muy alto de casos el resultado de la lectura de la mamografía es acertado, detecta un alto porcentaje de los casos en los que hay una lesión cancerosa y clasifica correctamente también un alto porcentaje de las mujeres que no tienen una lesión cancerosa. Hay un pequeño porcentaje en el que no lo hace correctamente, bien por no detectar una lesión maligna existente en ese momento, bien por calificar como posible lesión maligna una imagen que luego no se confirma con las pruebas de diagnóstico definitivo.

Las Guías Europeas de Control de Calidad del Cribado por mamografía definen al cáncer de intervalo como aquel cáncer primario de mama que se diagnostica en una mujer que tuvo una prueba de cribado, con o sin posterior evaluación, con resultado negativo, y que se diagnostica bien antes de la siguiente invitación a la prueba de cribado o antes de un periodo de tiempo igual al intervalo de cribado en una mujer que ha llegado al límite de edad superior para el cribado.

Aunque los cánceres de intervalo son inevitables en un programa de cribado su número debe ser tan pequeño como sea posible. Una alta proporción de cánceres de intervalo reducirá la efectividad del cribado y la reducción potencial de la mortalidad será menor.

La incidencia de los cánceres de intervalo está determinada por la historia natural de la enfermedad, la frecuencia de la prueba de cribado y la sensibilidad de la prueba de cribado.

La búsqueda y análisis de los cánceres de intervalo, aunque puede resultar compleja y laboriosa, es fundamental para la evaluación de la efectividad de un programa de cribado, por lo que se deben poner en marcha los mecanismos necesarios para identificar todos los cánceres de mama que surjan en la población cribada diana.

La monitorización de los cánceres de intervalo es un componente clave para el control de calidad del programa de cribado del cáncer de mama, para evaluar el intervalo de cribado utilizado y para la evaluación de la actividad radiográfica.

Asimismo, la revisión de las mamografías con diagnóstico falso negativo proporciona una oportunidad para mejorar las habilidades y competencia de los radiólogos y para aumentar la sensibilidad del programa.

El presente estudio tiene un carácter exploratorio y pretende proporcionar a las personas relacionadas con el PDPCM de la Comunidad Autónoma del País Vasco elementos para protocolizar la recogida, clasificación y análisis de los cánceres de intervalo en ese programa. Asimismo, se plantearán criterios y reflexiones para la evaluación de la efectividad de distintas estrategias para disminuir la tasa de cánceres de intervalo y estimar su potencial impacto en nuestro medio.

## 2. OBJETIVOS

---

Los objetivos de este estudio son los siguientes:

1. Analizar la metodología utilizada en programas de detección precoz del cáncer de mama para la recogida, clasificación, revisión y análisis de los cánceres de intervalo, para elaborar propuestas al respecto para el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de la Comunidad Autónoma del País Vasco (PDPCM de la CAPV).
2. Analizar la frecuencia y características de los cánceres de intervalo en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de la Comunidad Autónoma del País Vasco.
3. Analizar los factores que pueden modificar la fiabilidad de la mamografía de cribado y la efectividad y utilidad potencial de distintas intervenciones propuestas para la disminución de las tasas de cánceres intervalo en los Programas de Detección Precoz del Cáncer de Mama.



## 3. METODOLOGÍA

---

Dado que los objetivos de este estudio son varios, para cada uno de ellos se ha desarrollado una metodología diferente, que se explica en los apartados siguientes.

### 3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed), las bases de datos de la Biblioteca Cochranne y en Trip Database, que se ha cerrado con fecha 18 de agosto de 2006, "interval breast cancers". Los términos concretos de las búsquedas y números de referencias localizadas en cada base de datos se muestran a continuación.

En Medline (PubMed): "interval breast cancer AND epidemiology": 2.544 referencias, que al restringir a "interval breast cancer AND epidemiology AND screening AND sensitivity" proporcionaba 153 referencias; "oestrogen replacement therapy OR hormonal replacement therapy AND breast cancer screening sensitivity AND interval cancer": 9 referencias; "Computer-Assisted Mammography AND interval breast cancer": 42 referencias; "Double reading AND breast cancer AND sensitivity": 41 referencias; "Double reading AND interval breast cancer": 25 referencias. En artículos considerados muy relevantes se ha utilizado también la opción "Related Articles" que proporciona artículos de similar temática.

En la Biblioteca Cochranne: "interval breast cancer": 4 documentos; "Computer-Assisted Mammography": 1 referencia. En Trip Database: "Computer-Assisted Mammography" 10 documentos.

Se han analizado los resúmenes de los documentos localizados en las búsquedas anteriores y conseguido aquellos que se consideraban relevantes para los objetivos de este estudio.

Se han consultado también varias guías sobre cribado mamográfico y se ha contactado y solicitado a las personas responsables de los distintos Programas de Detección Precoz del Cáncer de Mama del estado español los protocolos o documentos que hayan elaborado sobre este tema.

### 3.2. ANÁLISIS DE SITUACIÓN DE LOS CÁNCERES DE INTERVALO EN LA CAPV

Se han localizado los cánceres de intervalo aparecidos en la CAPV en mujeres cribadas en las dos primeras rondas de cribado del PDPCM, únicas rondas del programa que, por una parte, se han completado en toda la CAPV en el momento de realizar este estudio y que, por otra, ha pasado el tiempo mínimo de dos años necesario para que aparezcan los posibles cánceres de intervalo.

Los cánceres de intervalo han sido los identificados por el PDPCM, que utiliza sus propias bases de datos de seguimiento de la población diana del programa, que recoge y analiza todos los cánceres de mama diagnosticados por las unidades de mama de la red sanitaria pública y concertada en el País Vasco, y que completa y cruza esos datos con los facilitados por el Registro de Cáncer poblacional de la CAPV.

Por cada caso de cáncer de intervalo el PDPCM recoge una ficha de datos que incluye entre otros datos de identificación, edad, antecedentes personales y familiares, historia ginecológica y obstétrica, fechas de las mamografía de cribado y del diagnóstico, características del tumor, tamaño, afectación ganglionar, metástasis, estadio y tratamiento recibido.

Los datos relevantes para este estudio se han recogido en una base de datos, cuyo análisis ha sido realizado con el programa SPSS. Para la comparación de variables cualitativas se ha aplicado el test estadístico de la Chi-cuadrado.

Con los datos disponibles se ha realizado un análisis descriptivo de los mismos y se han comparado con los datos de cánceres diagnosticados por el PDPCM y con los casos de cáncer detectados en el grupo de

población diana en el año 1995, anterior a la implantación del programa de cribado. Estos últimos datos han sido facilitados por el Registro de Cáncer Poblacional de la CAPV.

Con los datos disponibles se ha estimado la sensibilidad de la prueba de cribado del PDPCM de la CAPV y las tasas de incidencia de cánceres de intervalo, utilizando la metodología propuesta por las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico, metodología que se explica en el capítulo siguiente.

### **3.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA FIABILIDAD DE LA MAMOGRAFÍA DE CRIBADO Y ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE LAS DISTINTAS INTERVENCIONES PARA LA DISMINUCIÓN DE LAS TASAS DE CÁNCERES INTERVALO EN LOS PDPCM**

Se presentan los datos más relevantes de los estudios localizados en la búsqueda bibliográfica descrita anteriormente que aportan información relevante acerca de los factores que pueden modificar la fiabilidad de la mamografía de cribado, así como los estudios que aportan información relevante para analizar la efectividad de distintas propuestas para disminuir la tasa de cánceres de intervalo en los PDPCM y se discuten sus implicaciones y potencial utilidad en el contexto del PDPCM del País Vasco.

4. ANÁLISIS DE  
PROPUESTAS  
METODOLÓGICAS  
PARA LA IDENTIFICACIÓN,  
CLASIFICACIÓN Y  
ANÁLISIS DE LOS  
CÁNCERES DE INTERVALO

---

En este capítulo se presentan diferentes reflexiones sobre la metodología para identificar, recoger y analizar los cánceres de intervalo en el contexto de un Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama.

La existencia de una metodología acordada internacionalmente favorecería la comparación entre diferentes programas (Yankaskas 2004, ). Lamentablemente no es así, aunque de hecho existen unas Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico (Perry 2001), que incluyen dos capítulos, denominados “Guía epidemiológica de garantía de calidad en el cribado de cáncer de mama” (Broeders 2001) y sobre “Guías radiológicas” (Roselli del Turco 2001), que abordan distintos aspectos relacionados con los cánceres de intervalo, pero que también dejan otros aspectos sin abordar o sin resolver.

Dichos capítulos de las Guías Europeas, junto a la Guía Australiana (Kavanagh 1999) y el Protocolo de los Programas de Detección Precoz del Cáncer de Mama de Cataluña (PDPCM Tarragona-Terres de l’Ebre y del IMAS (2003), que en adelante será referido como “Guía Catalana”, son la base de la mayoría de la información y propuestas que aquí se recogen.

#### **4.1. DEFINICIÓN DE CÁNCER DE INTERVALO**

Las Guías Europeas definen el cáncer de intervalo como el cáncer de mama primario diagnosticado en una mujer a la que se le ha realizado una prueba de cribado, con o sin valoración adicional, cuyo resultado de malignidad fue negativo, antes de la siguiente invitación al cribado, o bien en un plazo igual al intervalo de cribado, cuando la mujer ha alcanzado la edad máxima de cribado.

#### **4.2. ANTE LA SOSPECHA CLÍNICA DE CÁNCER DE MAMA**

Las Guías Europeas (Broeders 2001) recomiendan que se realicen mamografías, antes de la cirugía, en todos los casos con sintomatología de sospecha de cáncer de mama. De esa manera se posibilitará una clasificación más adecuada de los cánceres de intervalo, a la vez que será de utilidad para evaluar la extensión de la lesión maligna o la presencia de enfermedad contralateral.

#### **4.3. MOMENTO PARA INICIAR EL ESTUDIO DE LOS CÁNCERES DE INTERVALO**

La Guía Catalana propugna que se haga cuando ya haya finalizado completamente la siguiente vuelta a la que se esté estudiando, esto es, cuando se hayan citado a todas las mujeres para la siguiente mamografía de rutina, ya que hasta entonces hay la posibilidad de aparición de cánceres de intervalo.

En programas de cribado con intervalo de dos años entre las mamografías de cribado se necesitará por lo tanto que hayan pasado al menos dos años desde el cierre de la vuelta.

#### **4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE LOS CÁNCERES DE INTERVALO**

Como señala la Guía Catalana, la detección e identificación de los cánceres de intervalo ha de ser exhaustiva.

Son posibles fuentes de datos para la identificación de cánceres de intervalo las siguientes:

- El registro del programa de cribado.
- El registro de cáncer poblacional.
- Los registros de tumores hospitalarios.
- Las unidades de mama.
- Los certificados de defunción.

Los registros de cáncer poblacionales son claves en todo el proceso de detección de los cánceres de intervalo y deben desarrollar y garantizar mecanismos de cruce entre las distintas fuentes de información. Asimismo, los propios programas de cribado pueden jugar un papel importante porque suelen contactar directamente a las mujeres y tienen relaciones estables con las unidades de mama y de detección radiológica de su área.

#### 4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Kavanagh (1999) revisa los criterios de inclusión de distintos programas de detección precoz del cáncer de mama en marcha en distintos países del mundo y encuentra una importante variabilidad en lo referente a los criterios de inclusión de los cánceres de intervalo, circunstancia que limita las posibilidades de comparación entre distintos programas.

Por ejemplo, muchos programas, pero no todos, no incluyen en los cánceres de intervalo aquellos cánceres de intervalo sobre los que no hay confirmación histológica; hay programas que solo incluyen los cánceres de intervalo ocurridos en los primeros 12 meses tras la mamografía de cribado y en los que se incluyen hasta 25 meses; hay programas que no incluyen los cánceres *in situ* y quienes sí lo hacen.

Tampoco hay unanimidad entre los programas respecto a si deben o no incluirse entre los cánceres de intervalo los cánceres que se detectan en mujeres a las que se ha recomendado una nueva mamografía en un plazo de tiempo inferior al intervalo del programa de cribado. Algún programa incluye entre los cánceres de intervalo los cánceres que aparecen en mujeres que, pese a haber sido citadas, no han acudido para la mamografía de cribado, mientras que otros no los incluyen.

Ante semejante diversidad, las comparaciones entre tasas de cánceres de intervalo de distintos programas deben ser realizadas con cautela.

Faux (1997) demostró cómo el uso de distintas definiciones de cáncer de intervalo y el cambio de los criterios de inclusión y exclusión conllevaba cambios en las tasas calculadas de cánceres de intervalo de programas británicos, con variaciones hasta de un 30%.

*Respecto a los tipos histológicos* a incluir, la Guía Europea recomienda registrar los cánceres de intervalo invasivos y también los *in situ* (CDIS).

#### 4.6. VARIABLES A RECOGER

La Guía Catalana propone que para cada caso de cáncer de intervalo, además de los datos de identificación de la mujer, se recojan los siguientes datos:

- Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa).
- Fecha de la última mamografía de cribado (dd/mm/aaaa).
- Resultado de la mamografía de cribado.
- Exploraciones complementarias efectuadas en el cribado anterior.
- Fecha de la mamografía (o en su defecto la fecha de diagnóstico del cáncer) (dd/mm/aaaa).
- Vía de la detección: 1. detección precoz (fuera del programa); 2. hallazgo incidental en vida; 3. presentación clínica con síntomas; 4. hallazgo incidental en autopsia; 5. otras; 6. desconocido.
- Método de diagnóstico más fiable: 1. solamente clínico; 2. investigación clínica (radiológica o imagen); 3. cirugía exploratoria; 4. citología; 5. histología de las metástasis; 6. histología del tumor primario; 7. autopsia con histología concurrente o previa; 8. desconocido.

- Características del tumor.
- Tipo histológico (según clasificación ICD-O-3ª ed.).
- Comportamiento tumoral (in situ o invasivo) (según clasificación ICD-O-3ª ed.).
- Grado de diferenciación.
- Tamaño (en milímetros).
- Afectación ganglionar (Sí / No).
- Estadaje (TNM / pTNM) (TNM – 6ª ed.).

## 4.7. CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE LOS CÁNCERES DE INTERVALO

### 4.7.1. Categorías de la clasificación

El capítulo “Guía radiológica” de la Guía Europea (Roselli del Turco 2001), propone que tras la revisión de las mamografías de cribado y las mamografías realizadas en el diagnóstico del cáncer, los cánceres de intervalo sean clasificados en una de las siguientes cinco categorías: intervalo verdadero, signos mínimos, falso negativo, inclasificable y oculto.

En la tabla 1 se muestra las características de los resultados de la lectura de las mamografías de cribado y del momento del diagnóstico clínico a tener en cuenta para la clasificación del cáncer de intervalo.

Tabla 1. Clasificación de los cánceres de intervalo de la Guía Europea\*

Categorías	Subtipos	Mamografía de cribado	Mamografía de diagnóstico
Intervalo verdadero		Negativo	Positivo
Signos mínimos		Signos mínimos	Signos mínimos o positivos
Falso negativo	Error interpretación Error técnico	Positivo Negativo (por motivos técnicos)	Positivo Positivo
Inclasificable		Cualquiera	No disponible
Oculto		Negativo	Negativo

\* Basado en las Guía de Garantía de la Calidad de Radiólogos del Reino Unido (UK Quality Assurance Guidelines for Radiologists), NHSBSP mayo de 1997, página 50.

La Guía Europea considera que el grupo de cánceres de intervalo con signos mínimos presentes es muy importante y sugieren que es posible dividir este grupo en signos significativos y no específicos.

La Guía Catalana propone una clasificación muy similar a la Guía Europea, clasificación que se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de los cánceres de intervalo según la Guía Catalana

Categoría	Mamografía de cribado	Mamografía al diagnóstico
Oculto	-	-
Verdadero de intervalo	-	-
Signos mínimos	+/-	+
Falso negativo - Mamografía (-) - Mamografía (+) y exploraciones adicionales (-)	+	+
No evaluable	*	*

\* al menos una de las mamografías no está disponible.

La Guía Catalana define esas categorías de la siguiente manera:

- Cáncer oculto*: es aquél cáncer invisible a la mamografía, tanto en la mamografía de cribado como en la del momento del diagnóstico.
- Cáncer de intervalo verdadero*: es aquél que siendo visible en la mamografía en momento de diagnóstico no lo era en la mamografía de cribado.
- Cáncer con mamografía con signos mínimos*: es aquél que, siendo visible en la mamografía en momento del diagnóstico, solamente presentaba signos mínimos en la mamografía de cribado. Esos signos mínimos se pueden subdividir en signos específicos e inespecíficos en función de la imagen de la mamografía de cribado. Definen como *específicos* los signos morfológicos que corresponden a una anomalía real pero insuficiente para ser diagnosticada como cáncer (por ejemplo, un nódulo de medida inferior a 8 mm con ambos bordes levemente espiculados o lobulados) y como signos mínimos *inespecíficos* los que no presentan ninguna característica sospechosa de malignidad (por ejemplo, un nódulo de medida inferior a 8 mm con ambos bordes bien delimitados).
- Cáncer falso negativo* (error de cribado): es aquél que ya era visible en el momento de la mamografía de cribado. Se pueden presentar dos situaciones: el resultado de la mamografía puede ser negativo o positivo, pero el de las exploraciones adicionales es negativo.
- No evaluable*: es aquél en el que no se dispone de la mamografía de cribado o de la de diagnóstico y, por lo tanto, no se puede clasificar en ninguna de las categorías anteriores.

Según la Guía Europea los casos falsos negativos no deben exceder el 20% del número total de cánceres de intervalo. La revisión radiológica de los falsos negativos y los signos mínimos repercute directamente en el rendimiento y puede dar lugar a unos resultados de cribado mejores. Asimismo considera que es importante revisar los cánceres que aparecen en participantes que no han vuelto, aunque no se clasifican como cánceres de intervalo. Los cánceres avanzados y con ganglios positivos detectados mediante cribado en exploraciones subsiguientes se deben revisar de manera similar con fines formativos.



#### 4.7.2. Proceso de revisión de las mamografías y de clasificación de los casos

El capítulo "Guía radiológica" de la Guía Europea (Roselli del Turco 2001) señala que los radiólogos deben garantizar que exista un mecanismo adecuado para la revisión y auditoría de todos los cánceres de intervalo. Esta revisión debe ser un componente fundamental de la auditoría radiológica rutinaria y juega un papel importante en la formación médica permanente de los radiólogos participantes en el programa.

La propuesta de la mencionada Guía Europea es que los radiólogos de cribado pertenecientes a una región creen un panel de revisión compuesto por un mínimo de tres radiólogos de cribado, incluyendo un radiólogo de la unidad que será sometido a revisión y otro externo. El panel de revisión tendría la responsabilidad de subclasificar los cánceres de intervalo, ya que no forma parte de la información enviada sistemáticamente para la evaluación de cribado.

La Guía Europea propone asimismo una metodología del proceso de revisión de las mamografías, que se concretaría en las dos etapas que se detallan a continuación:

1. Las películas de cribado se deben revisar antes de ver las mamografías de presentación obtenidas en el momento del diagnóstico (revisión ciega). Esto sirve para clasificarlas provisionalmente bajo una de las siguientes categorías:
  - *Intervalo verdadero*: la mamografía de cribado es normal, no hay motivo para una valoración.
  - *Signos mínimos*: existe una posible anomalía leve en la película de cribado. Esto no se debe considerar como una obligatoriedad de realizar una valoración. Se debe ofrecer una descripción breve de la lesión y su posición.
  - *Falso negativo*: una anomalía claramente visible que exige una valoración. Se debe ofrecer una descripción y la posición.
2. Tras la clasificación preliminar, la mamografía de cribado se revisa nuevamente junto con la mamografía de diagnóstico. Ahora se debe realizar otra clasificación nueva y definitiva, que puede diferir de la clasificación preliminar. Por ejemplo, quizá sea posible identificar retroactivamente *signos mínimos* no identificados en la revisión ciega. También es importante confirmar que los signos mínimos identificados en la revisión ciega guarden una correlación exacta con el lugar del cáncer de intervalo o, de lo contrario, el caso, en lugar de signos mínimos, se convierte en intervalo verdadero. Si hubiera desacuerdo en la clasificación por parte del panel de revisión, la opinión de la mayoría será la que decida.

Si la mamografía no se practicó en el momento del diagnóstico, resulta imposible clasificar el cáncer de intervalo correctamente y el caso se incluye en la categoría de "inclasificable".

Continúa la Guía Europea afirmando que en los cánceres de intervalo verdaderos es importante comprobar la técnica de posición y la calidad técnica de la mamografía de cribado original, con el fin de identificar si unas imágenes deficientes podrían haber contribuido a la no identificación del cáncer.

Por su parte la Guía Catalana propone que los casos de cánceres de intervalo sean estudiados por uno o dos radiólogos, preferentemente externos al programa o de una unidad diferente y que sean de reconocida experiencia. Recomienda que se espere a tener todas las mamografías correspondientes a los casos de una vuelta completa en cada una de las unidades radiológicas, para poder hacer la revisión en bloque y asegurar una uniformidad de criterios de lectura radiológica.

Plantea la Guía Catalana que para la revisión se utilicen las mamografías originales, no copias, tanto para las mamografías de cribado como para las del momento del diagnóstico.

Recomiendan que la revisión se haga a ciegas, sin que los radiólogos sepan si las mamografías corresponden a casos de cáncer o no. Para ello se usarán también mamografías sin caso de cáncer para enmascarar los positivos. La proporción será de dos mamografías de cribado de casos sin cáncer de intervalo por una mamografía correspondiente a un caso de cáncer de intervalo. Así pues, de cada tres mamografías una correspondería a un caso de cáncer de intervalo.

La Guía Catalana recomienda que en primer lugar se lean todas las mamografías de cribado y que los revisores las clasifiquen en una de las siguientes categorías:

- *Negativas*: mamografías con resultado de normalidad o imagen claramente benigna, que lleva directamente a recomendar la siguiente mamografía de cribado a los dos años (categorías BI-RADS 1 y 2).
- *No concluyentes*: incluye las mamografías con valoración incompleta por causa de una imagen que necesita ser evaluada mediante exploraciones adicionales (BI-RADS 0) y las mamografías con imagen probablemente benigna que obliga a hacer control adelantado a los 6-12 meses y/o exploraciones adicionales (BI-RADS 3).
- *Positivos*: mamografías que el protocolo clasifica como probablemente malignas y que obligan a realizar exploraciones adicionales para poder llegar a un diagnóstico definitivo de la imagen anormal (BI-RADS 4 y 5).

La Guía Catalana propone que tras esa primera lectura, se analicen las mamografías del diagnóstico de cáncer junto con las del cribado, para asegurar que la alteración correspondiente al tumor detectado en la mamografía del diagnóstico es la que se observa en la de cribado, si es el caso.

Finalmente, según la Guía Catalana, cada cáncer de intervalo se deberá clasificar según los resultados obtenidos, siguiendo las combinaciones de la tabla 2. En los casos en los que no se disponga de la mamografía de cribado o de la mamografía de diagnóstico se han de clasificar como “no evaluable”.

#### 4.7.3. Discusión sobre la metodología de revisión radiográfica de los casos de cáncer de intervalo

De entrada debemos señalar que existe una cierta indefinición o confusión en la literatura científica sobre este tema a la hora de aclarar cuáles son los objetivos de la revisión de las mamografías de cribado.

Existe también una falta de definición a la hora de establecer cuál es la prueba de referencia frente a la que contrastar la evaluación de la mamografía de cribado. La propuesta de la Guía Europea es que el panel de radiólogos revisores, de al menos tres miembros, sea el que decida por unanimidad, o en su caso de no ser así por mayoría entre ellos, la clasificación de los cánceres de intervalo. Es ampliamente conocido que existe variabilidad inter-observadores, e incluso intra-observador, a la hora de valorar las pruebas de diagnóstico por imagen, por lo que en rigor es difícil asegurar que las clasificaciones resultantes de distintos equipos revisores sean totalmente comparables.

Los objetivos de la revisión de las mamografías de cribado pueden ser dobles, por una parte, para la evaluación del rendimiento del programa de cribado y, por otra parte, tener un objetivo educativo y de formación del personal, de los radiólogos del programa. La metodología de la revisión no tiene por qué ser igual para ambos objetivos.

Para evaluar el PDPCM como conjunto, nuestro objetivo es saber con el mayor grado de fiabilidad posible en qué categoría de las cinco señaladas anteriormente se encuentra cada caso de cáncer de intervalo identificado. Esa información es clave para poder determinar cuál es la potencial ganancia que se puede lograr si se consiguiera mejorar la detección precoz de esos cánceres de mama, que no se han

diagnosticado en el cribado pese a ser posible su diagnóstico. Este es el caso de los cánceres de intervalo “falsos negativos”, donde la lesión estaba visible en la mamografía de cribado.

Es importante también saber qué porcentaje de los cánceres de intervalo eran “verdaderos cánceres de intervalo” y cuáles son los denominados “ocultos”, situaciones ambas donde no había en la mamografía de cribado ninguna imagen catalogable como de sospecha de cáncer. En esos casos, posibles intervenciones como la revisión de placas negativas por otro profesional o por sistemas de diagnóstico asistido por ordenador no aportarían ningún beneficio y conllevarían efectos negativos debidos a las pruebas extras que se ocasionarían y aumentarían las molestias y angustias en mujeres sin cáncer.

Por otra parte, es importante saber el porcentaje de casos “no evaluables” o “inclasificables”, ya que si fuera alto conllevaría una importante pérdida de información y disminuiría la fiabilidad general de la evaluación.

A nuestro entender el objetivo fundamental de la clasificación radiográfica debe ser conseguir detectar con la mayor precisión posible los cánceres de intervalo de la categoría “falsos negativos”, esto es, los cánceres que no fueron detectados en el proceso de cribado, pero que eran detectables en las radiografías de cribado y, que de haber sido detectados correctamente, hubieran conllevado una detección y un tratamiento precoces.

### ***La evaluación ciega***

Si nuestro objetivo fuera la formación y la mejora continuada de los radiólogos implicados en los PDPCM, de entrada nos parecen sensatas e incluso complementarias tanto la estrategia de revisión ciega como la revisión no ciega de los casos de cáncer de intervalo.

Pero de cara al objetivo de evaluar el rendimiento global del programa de cribado, y para maximizar la detección correcta de los falsos negativos, la evaluación ciega no ofrece ventajas sustanciales y sí plantea inconvenientes y mayor uso de recursos, aspectos que analizamos a continuación.

La realización de una primera evaluación ciega, con la inclusión por ejemplo de dos mamografías de mujeres sin cáncer por cada una con cáncer de intervalo, de entrada triplica la carga de trabajo de los revisores, frente a la opción de revisión no ciega, esto es, de que sepan desde el principio que están ante casos de cánceres de intervalo.

Además, no queda claro el interés o el sentido de que el radiólogo revise primero las mamografías de cribado y clasifique los cánceres de intervalo sin conocer los datos de la mamografía de diagnóstico, para que luego, sí conociendo esos y otros datos clínicos, haga la clasificación definitiva.

Hay varios estudios publicados que analizan la evaluación ciega y no ciega para la clasificación radiológica de los cánceres de intervalo.

Duncan (1995) comparaba los resultados de utilizar tres métodos de clasificación radiológica de los cánceres de intervalo en un ejercicio simulado de revisión, con seis radiólogos, que revisaron 50 mamografías de tres maneras: lectura independiente de los cánceres de intervalo mezclados con otras mamografías de cribado (ratio 1:3); lectura independiente no ciega de las mamografías de cánceres de cribado; y lectura conjunta y clasificación por consenso, de las mamografías de cribado usando las mamografías de diagnóstico. Los casos clasificados como falsos negativos aumentaban un 10% en la opción dos de lectura a sabiendas comparando con la lectura entre mamografías normales. En la lectura del grupo el porcentaje variaba entre un 4% y un 56%, dependiendo si se clasificaba ya que uno o varios de los radiólogos coincidían en el diagnóstico. Recomiendan la revisión ciega, intercalando mamografías normales, por consenso, en un grupo de al menos tres radiólogos.

Moberg (1999) analiza dos métodos de revisión radiológica de los cánceres de intervalo, en ninguno de los cuales se facilitaba a los radiólogos revisores las mamografías de diagnóstico. Una opción consistía

en presentar solo mamografías de cribado de cánceres de intervalo y así decírselo a los investigadores, mientras que la otra consistía en introducir un caso de cáncer de intervalo asignado aleatoriamente entre una mayoría de mamografías normales y algunas con enfermedad benigna, con un ratio de un caso de cáncer de intervalo por ocho no. Esta última es una opción que simula una situación más parecida a la clínica normal, aunque debe tenerse en cuenta que los revisores sabían que estaban participando en un estudio, que los ratios se alejan de la clínica normal y que no incluyeron cánceres correctamente diagnosticados en el cribado. El estudio no intentaba clasificar radiológicamente los cánceres de intervalos en las cinco categorías recomendadas por la Guía Europea, sino detectar los falsos negativos. Si el revisor señalaba que una mamografía correspondía a un caso de cáncer de intervalo y si la localización de la lesión era idéntica a la de la lesión diagnosticada como cáncer de intervalo, entonces el caso era clasificado como *correctamente seleccionado* y si nó (localización errónea o mama contralateral) se clasificaba como *incorrectamente seleccionado*.

Moberg (1999) encuentra que la proporción de casos clasificados como “perdidos”, que corresponderían a los falsos negativos, variaba entre el 34 y el 7 %, dependiendo de si se consideraba necesario solo que un radiólogo de los tres lo catalogara o que lo fueran los tres a la vez, y de si el método de revisión usado fuera ciego o no. Al hacer evaluación no ciega encontraban un 88% de cánceres más que los detectados en la evaluación ciega.

Amos (2000) realizó un estudio comparando revisión ciega y no ciega, donde los radiólogos sabían que participaban en un ejercicio de evaluación de cánceres de intervalo. En la evaluación ciega, donde participaron cinco radiólogos, mezclaban aleatoriamente 129 casos de cánceres de intervalo, 99 casos de cáncer detectados en el cribado y 99 casos sin cáncer. La prueba de referencia, para evaluar la revisión ciega, era la revisión por tres radiólogos, distintos de los anteriores, que revisaban las mamografías de diagnóstico de cada caso de cáncer de intervalo señalado por al menos un radiólogo como falso negativo. La evaluación no ciega la realizaron los mismos cinco radiólogos que participaron en la revisión ciega, con información de la mamografía de diagnóstico y clínica sobre el tumor. En su estudio encuentran que la evaluación ciega detectaba el 97% de los falsos negativos detectados en la evaluación no ciega.

Amos (2000) mantiene que es importante mantener la metodología por etapas, ciega primero y después no ciega, y considera que el resultado de la evaluación ciega indicaría el potencial porcentaje de cánceres de intervalo que podrían ser detectados en el cribado y que la evaluación no ciega sería válida para la clasificación de los cánceres de intervalo.

Britton (2000) considera que es deseable tener en cuenta la aceptabilidad por parte de los radiólogos del método de revisión de los cánceres de intervalo y analiza tres métodos diferentes. En ese estudio la lectura era no ciega. Para casos leídos por cinco radiólogos, si para clasificar como falso negativo fuera necesario el consenso de tres de ellos, clasificaron como falsos negativos un 14 % de los casos. Si el criterio usado fuera que era suficiente que un solo radiólogo lo clasificara como falso negativo, el porcentaje de falsos negativos subía al 38%. Si solo se aceptaran como falsos negativos aquellos casos en los que coincidían los cinco radiólogos, el porcentaje sería del 6%.

Morrone (2000) compara clasificación ciega por radiólogos externos al programa de cribado, que realizaban, siguiendo las recomendaciones de las guías británicas, lectura “ciega” y luego informada, y encuentra que la revisión informada conllevaba un mayor porcentaje de casos clasificados como “signos mínimos”, por lo que considera que o no debe usarse o que los “signos mínimos” se debieran considerar como negativos. La sensibilidad para detectar casos perdidos en el cribado, falsos negativos, variaba mucho entre los dos revisores, 7,3 y 14,6% respectivamente.

Rijke (2000) comparaba la evaluación ciega por dos unidades, con mamografías de cánceres de intervalo intercaladas en la práctica clínica normal, con la lectura no ciega por un radiólogo de cada unidad

que evaluó la mamografía de cribado, a sabiendas de localización y varias características clínicas del tumor, pero sin saber el resultado de la evaluación ciega. En la evaluación ciega, el 15% de los cánceres de intervalo fueron detectados por los dos radiólogos y 21% por uno solo. En la lectura no ciega, el 25 % fueron clasificados como error de cribado y el 24% como “signos mínimos”.

Rijke (2000) evaluó también los cambios de las tasas de rellamada y de falsos positivos, comparando entre antes y después del estudio, y encontró que habían aumentado significativamente, mientras que las tasas de verdaderos positivos permanecieron estables. Los autores señalan que algún otro factor, como que en la época del estudio los centros recibieron visitas de personal de un programa centralizado de control de calidad del cribado, podía haber afectado esa evaluación.

Gower-Thomas (2002) comparaba la revisión ciega e individual por ocho radiólogos, con un ratio de cuatro mamografías de mujeres sin cáncer por una con cáncer, en mamografías a las que quitaban datos que pudieran facilitar la identificación de la persona, radiólogo o centro que las realizó, por radiólogos que usaban la clasificación británica, que es la que recoge la Guía Europea, y comparaba su resultado, si indicaba o no una lesión anormal susceptible de ser un carcinoma y localización geográfica de la lesión, frente a la clasificación de un radiólogo, que actuaba como prueba de referencia o *gold standard*, y que analizaba la mamografía de diagnóstico del cáncer de intervalo. Encuentran importantes diferencias de clasificación según el número de radiólogos que se exigiera para considerar como válida la clasificación de un cáncer de intervalo en cada categoría radiológica. Consideran además que la revisión de los cánceres de intervalo no puede replicar la situación clínica normal y que los radiólogos revisores saben que hay un ratio de cánceres reales y tienden a clasificar una mayor proporción de mamografías como falsos negativos. En estas circunstancias no les parece que sean comparables programas que hayan sido evaluadas por ese tipo de métodos. Concluyen que la revisión por medio de paneles como el analizado no es ni efectiva ni eficiente ni para fines educativos ni de clasificación de los cánceres de intervalo.

#### ***¿Revisores externos o los mismos profesionales?***

En las guías Europeas y Catalana se recomienda que el panel de revisores sea externo o con participación minoritaria de algún profesional de la unidad donde se realizó la mamografía de cribado. Parece que detrás de esa propuesta está la hipótesis de que los profesionales que leyeron la última mamografía de cribado pudieran estar sesgados a la hora de clasificar radiológicamente el cáncer de intervalo.

Parece claro que la existencia de un equipo especial que evalúe las mamografías de todos los cánceres consigue una mayor uniformidad de criterios, pero no está claro que preferentemente hayan de ser externos al programa o la unidad donde ha aparecido un caso de cáncer de intervalo.

Moberg (1999), en el estudio comentado anteriormente, no encontraba diferencias de resultados al comparar revisores internos y externos a la hora de detectar casos perdidos falsos negativos.

#### **4.8. CLASIFICACIÓN DE LOS CÁNCERES DE INTERVALO POR TIEMPO DESDE EL CRIBADO**

En un programa de cribado con un intervalo de cribado de 24 meses, lo habitual es agrupar a los cánceres de intervalo producidos en los primeros 12 meses de intervalo posteriores a una exploración de cribado negativa, aquellos producidos en los segundos 12 meses y los producidos después de 24 meses.

La Guía Europea sugiere el modelo de la tabla 3 para clasificar los cánceres de intervalo combinando las variables de tipo de cáncer de intervalo, diferenciados según la revisión radiológica, y por el tiempo transcurrido desde la exploración de cribado, separándolos según exploraciones iniciales y subsiguientes. Si es preciso, esa tabla puede duplicarse para analizar los cánceres de intervalo por tipo en periodos de tiempo definidos a continuación de la primera y segunda ronda.

Tabla 3. Clasificación de los cánceres de intervalo por tipo en períodos de tiempo definidos a continuación de las exploraciones de cribado inicial y subsiguientes

Tipo de cáncer de intervalo	Meses transcurridos desde exploración de cribado		
	0-11	12-23	24+
<b>Cribado inicial</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervalo verdadero</li> <li>• Radiológicamente oculto</li> <li>• Signos mínimos</li> <li>• Falso negativo</li> <li>• Inclasificable</li> </ul>			
TOTAL (n)			
Tipo de cáncer de intervalo	Meses transcurridos desde exploración de cribado		
	0-11	12-23	24+
<b>Cribado subsiguiente</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervalo verdadero</li> <li>• Radiológicamente oculto</li> <li>• Signos mínimos</li> <li>• Falso negativo</li> <li>• Inclasificable</li> </ul>			
TOTAL (n)			

La Guía Europea plantea que el tipo de cáncer de intervalo puede estar también relacionado con la edad, por lo que plantea una tabla específica, el modelo de la tabla 4, diferenciando cuatro grupos de edad de las mujeres. Dicha tabla puede duplicarse para exploraciones de cribado iniciales y subsiguientes, o para la primera y segunda ronda de cribado.

Tabla 4. Cánceres de intervalo por grupos de edad y clasificados en períodos de tiempo definidos después del cribado

Tipo de cáncer de intervalo	Edad en el momento del diagnóstico (años)			
	50-54	55-59	60-64	65+
<b>0-11 meses</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervalo verdadero</li> <li>• Radiológicamente oculto</li> <li>• Signos mínimos</li> <li>• Falso negativo</li> <li>• Inclasificable</li> </ul>				
TOTAL (n)				
<b>12-23 meses</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervalo verdadero</li> <li>• Radiológicamente oculto</li> <li>• Signos mínimos</li> <li>• Falso negativo</li> <li>• Inclasificable</li> </ul>				
TOTAL (n)				

.../...

Tipo de cáncer de intervalo	Edad en el momento del diagnóstico (años)			
	50-54	55-59	60-64	65+
<b>24+ meses</b>				
• Intervalo verdadero				
• Radiológicamente oculto				
• Signos mínimos				
• Falso negativo				
• Inclasificable				
TOTAL (n)				
TOTAL (n)				

#### 4.9. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN DIANA

La comparación de las características de los distintos tipos de cánceres (de intervalo, detectados por el cribado y diagnosticados fuera del programa de cribado) es de gran utilidad.

La Guía Europea señala que la combinación de datos sobre incidencia del cáncer, cualquiera que sea su fuente, con información particular de cada historial de cribado, incluyendo fecha de invitación, respuesta a la invitación, participación en el cribado y resultados del mismo con o sin valoración adicional, permite clasificar los cánceres que se producen en la población diana en las siguientes categorías:

- Cáncer detectado mediante cribado.
- Cáncer de intervalo.
- Cáncer en una mujer invitada al cribado pero no participante.
- Cáncer en mujer no invitada al programa.

Esta última categoría se refiere a mujeres que pese a ser del grupo de edad diana del programa, por la razón que fuese no han sido localizadas (no constan en los censos, por errores administrativos, etc.), y por ello, no han sido invitadas a participar en el programa.

La Guía Europea propone documentar el número de cánceres de mama en la población correspondiente a la primera y segunda ronda de cribado, y a las exploraciones de cribado subsiguientes, con tablas como la siguiente. Recomienda también recoger datos de las rondas de cribado adicionales y subsiguientes, de la misma forma que para la segunda ronda.

Tabla 5. Cánceres de mama en la población diana por ronda de cribado y por cribado inicial y subsiguiente

	Primera ronda	Ronda(s) subsiguiente(s)	Segunda (s)
Periodo de cribado (fechas) (mes/año-mes/año)			
Periodo de seguimiento (fechas) (mes/año-mes/año)			
	Inicial (n)	Inicial (n)	Subsiguiente (n)
Cáncer detectado por cribado			
Cáncer de intervalo			
Cáncer no participantes			
Cáncer no invitadas			

Según la Guía Europea para realizar esa clasificación de los cánceres en la población diana es muy importante la fecha de diagnóstico, pues la categoría en la que se clasifique puede depender de qué fecha de diagnóstico se utilice.

Recomiendan que se registre la “fecha utilizada”, para garantizar la calidad en la identificación y clasificación de los cánceres.

Desarrollan una estructura de recogida de datos de la fecha de diagnóstico, que recogemos en la tabla 6.

Tabla 6. Fecha de diagnóstico de los cánceres de mama en la población diana

Fuente de la fecha de diagnóstico	Cáncer detectado en cribado	Cáncer de intervalo	Cáncer en no participante	Cáncer en no invitada
Fecha de la exploración clínica				
Fecha del cribado				
Fecha de la mamografía de diagnóstico				
Fecha de la citología				
Fecha de la intervención quirúrgica				
Fecha de la patología				
Fecha de defunción				
Otras, especificar				

La tabla 7 recoge la propuesta de la Guía Europea de presentación cruzada de datos de tamaño y estadio del tumor y de la categoría según donde se haya detectado el cáncer.

Tabla 7. Relación entre los cánceres de mama en la población diana y el tamaño y el estadio del tumor en el momento de diagnóstico

Tamaño del tumor primario	Cáncer detectado en cribado	Cáncer de intervalo	Cáncer en no participante	Cáncer en no invitada
pTis				
pT1a				
pT1b				
pT1c				
pT2				
pT3				
pT4				
pTx				
Total				

Estadio en el momento del diagnóstico	Cáncer detectado en cribado	Cáncer de intervalo	Cáncer en no participante	Cáncer en no invitada
0				
I				
II				
III				
IV				
Desconocido				
TOTAL				



#### 4.10. ESTIMACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DEL PROGRAMA DE CRIBADO

La Guía Europea define la sensibilidad de la prueba de cribado como la capacidad de identificar un caso durante su fase detectable. Dado que el impacto del cribado no sólo depende de la sensibilidad de la prueba de cribado, sino también de la duración del intervalo de cribado, aconseja calcular una expresión más general, como la que figura a continuación:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{casos detectados mediante cribado}}{\text{casos detectados mediante cribado} + \text{todos los casos de cáncer de intervalo}}$$

Esta proporción incluye casos de cáncer de intervalo cuya fase detectable preclínica no comenzó en el momento de la prueba de cribado y, por lo tanto, refleja la sensibilidad de la prueba de cribado, el ciclo completo del cribado y la duración del intervalo de cribado.

Esta medición, fácil de calcular, resulta útil a la hora de valorar el impacto global de un programa de cribado destinado a detectar cánceres en la población cribada y no exige una clasificación radiológica de los cánceres de intervalo.

Si nos atenemos a la definición que dan de cánceres de intervalo, se incluirían en el numerador los cánceres de intervalo detectados en los veinticuatro meses tras el cribado.

Habría que decidir si incluir también los producidos con posterioridad a ese plazo.

Una opción es presentar los cálculos para las distintas hipótesis; una incluyendo solo los detectados hasta los 24 meses y otra incluyendo todos. También se podría presentar un cálculo separado también incluyendo solo los detectados en los primeros 12 meses.

Podría también plantearse no solo la estimación de una cifra concreta sino además del intervalo de confianza.

La Guía Europea recomienda tener en cuenta las categorías de tamaño o estadio, pues las ventajas del programa de cribado disminuyen si los cánceres de intervalo tienden a ser avanzados. La supervivencia de carcinoma ductal *in situ* y de los cánceres invasivos de hasta 10 mm de tamaño ha demostrado ser muy buena, con independencia del grado y (en los cánceres invasivos) del estado de los ganglios. Por consiguiente, es probable que los cánceres de intervalo diagnosticados en estos estadios, a diferencia de los detectados en el cribado, tengan sólo una ligera repercusión en la mortalidad por cáncer de mama. La proporción de casos con tamaño patológico desconocido (pTx) también debe tenerse en cuenta. Aunque no se incluyan estos casos en los cálculos específicos de cada estadio, es obvio que los resultados pierden validez si los casos con pTx son numerosos.

El cálculo de la sensibilidad del programa de cribado, como se define más arriba, excluye los casos potencialmente detectables diagnosticados después del intervalo de cribado o en la exploración de cribado subsiguiente. Puesto que la probabilidad de diagnosticar un caso durante el intervalo de cribado varía según el retraso del diagnóstico local y de la ocurrencia de cribado espontáneo, la Guía Europea recomienda tener cuidado a la hora de establecer comparaciones entre programas. Sin embargo, es menos probable que estos factores afecten a la proporción calculada sólo para los "casos avanzados" (pT2 o superior).

La Guía Europea considera importante calcular la sensibilidad del programa de cribado por separado para las exploraciones de cribado inicial y subsiguientes, pues la tasa y distribución por estadios de los cánceres detectados mediante cribado son bastante diferentes. Si las cifras lo permiten, la tabla también debe calcularse para las categorías de grupos de edad de cinco en cinco años.

En la tabla 8, basada en una propuesta de la Guía Europea, se plantea un modelo de presentación de datos del número de cánceres según hayan sido o no detectados en el cribado y del porcentaje que suponen cada categoría de ellos frente a la suma de ambos<sup>1</sup>. Es una variante de la tabla 5, diferenciando los datos de la ronda inicial y las subsiguientes.

Tabla 8. Proporción del número de cánceres de intervalo/número total de cánceres detectados en mujeres cribadas

Tamaño en diagnóstico	Cribado inicial			Cribado subsiguiente		
	Cánceres detectados mediante cribado	Cánceres de intervalo	Total	Cánceres detectados mediante cribado	Cánceres de intervalo	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
PTis						
PT1ab						
PT1c						
PT2+						
PTx						
TOTAL						

La Guía Europea recomienda diferenciar entre los cánceres diagnosticados en una primera ronda de cribado y los que aparecen en las rondas de cribado subsiguientes, dado que en la primera ronda se incluyen solo mujeres cribadas por primera vez, mientras que en las subsiguientes se componen de mujeres cribadas por primera vez y una mayoría que ya ha participado en cribados anteriores.

#### 4.11. CÁLCULO DE LAS TASAS DE CÁNCERES DE INTERVALO

El glosario de las Guías europeas define la *tasa de cánceres de intervalo* como el :

“número de cánceres de intervalo diagnosticados en un periodo de tiempo definido desde la última exploración de cribado negativa por cada 10.000 mujeres cribadas negativas. La tasa de cánceres de intervalo también se puede expresar como un porcentaje de la tasa de incidencia basal (prevista) de cáncer de mama en el grupo cribado”.

Ese último indicador se denomina *incidencia proporcional* y es la proporción de cánceres de intervalo comparada frente a la incidencia esperada según la incidencia previa base (Fracheboud 1999; Kavanagh 1999; Taylor 2002).

La Guía Europea señala que los valores aceptables de la incidencia proporcional de cánceres de intervalo serían del 30% y del 50% para los cánceres de intervalo aparecidos en el primer y segundo años respectivamente. Los valores deseables serían de <30% para el primer año y de <50% para el segundo.

La incidencia de los cánceres de intervalo también está relacionada con la incidencia basal de cáncer de la población en ausencia de cribado. En este sentido, la Guía Europea señala varias limitaciones:

<sup>1</sup> En la propuesta original se titulaba “ratio”, pareciéndonos más correcto denominarla proporción, por ser el término más adecuado, ya que los porcentajes son proporciones donde el numerador está contenido en el denominador y en los ratios el numerador no está contenido en el denominador.

- a) La incidencia de cáncer de mama en la población se ve alterada por el cribado. Si bien la incidencia de cáncer de mama en la población en ausencia de cribado se puede utilizar en las primeras fases de un programa de cribado, cuanto más dure el programa, más difícil resultará determinar cuál sería dicha incidencia.
- b) Hasta ahora, este apartado se ha centrado principalmente en el “intervalo individual”, es decir, el intervalo entre la fecha del cribado mamográfico y el desarrollo del cáncer de intervalo. En la evolución de un programa de cribado, los intervalos individuales comienzan y terminan en momentos diferentes. Por consiguiente, es importante seleccionar el valor adecuado de la tasa de incidencia basal adecuada y de la tasa de detección correspondiente a un período de tiempo dado que se pueda comparar correctamente con el período de tiempo cubierto por los datos individuales combinados de una ronda de cribado o de un período de interés concretos.

Lógicamente, si la incidencia basal no incluyera los cánceres *in situ*, éstos se deberían excluir de los cánceres de intervalo para el cálculo de esta medición de los resultados.

Al calcular las tasas observadas de cánceres de intervalo, el denominador debe ser el número de pruebas de cribado “negativas” (con o sin valoración adicional). La Guía Europea recomienda que si es posible, en su lugar se utilice la cifra “años-mujer de seguimiento” después de una prueba negativa, teniendo en cuenta las mujeres “perdidas para el seguimiento”.

La guía australiana (Kavanagh 1999) recomienda no incluir en el denominador las mujeres a las que se haya recomendado cribados anuales después de un cribado negativo, por considerar que no están a riesgo de desarrollar un cáncer de intervalo en el segundo año después del cribado. Según ellos la inclusión de esas mujeres en la “población de riesgo” en el segundo año sesgaría la tasa de cánceres de intervalo y la sensibilidad del programa.

Ese problema tendrá mayor o menor importancia según el porcentaje que representen las mujeres a las que se recomiende revisiones anuales.

Para ilustrar el sesgo que se introduciría al incluir esas mujeres plantean el ejemplo de una cohorte hipotética de 50.000 mujeres cribadas en las que hubiera 25 cánceres de intervalo el primer año y 50 en el segundo, y en las que a un 15% de las mujeres se recomendara una revisión anual. En la tabla 9 se presentan las tasas de cánceres de intervalo para el segundo año según el denominador fuera ajustado o no excluyendo las mujeres revisadas anualmente.

Tabla 9. **Cánceres de intervalo en una cohorte hipotética**  
(por 100.000 años-mujer)

	Tasa de cánceres de intervalo 1º año	Tasa de cánceres de intervalo 2º año	Tasa conjunta 1º y 2º años
Sin ajustar por revisiones anuales	5,0	10,0	7,5
Ajustado por revisiones anuales	5,0	11,8	8,1

Asimismo, tasas altas de revisiones anuales sesgarían también la sensibilidad del programa. Kavanagh (1999) sugiere que se calculen la sensibilidad por separado para cada año después del cribado y para los dos conjuntamente, aunque considera que la cifra calculada para los dos años juntos, como puede verse con los datos del ejemplo anterior. Supongamos que hubiera 250 cánceres de intervalo, pero que el 15% de las mujeres no estuvieran a riesgo de un cáncer de intervalo en el segundo año, por estar siendo revisadas anualmente. Asumamos que si esas mujeres hubieran estado en revisión bienal en

lugar de revisión anual hubieran tenido una tasa de cánceres de intervalo igual al del resto de mujeres cribadas, de 11,8 por 10.000 años-mujer. Incluso es posible que la tasa hubiera sido mayor ya que las mujeres a las que se recomienda revisión anual es más probable que sean mujeres de mayor riesgo. Se producirían 13 casos más en el segundo año. La tabla 10 muestra la sensibilidad ajustada y no ajustada por esa circunstancia.

Tabla 10. **Sensibilidad del programa de cribado en una cohorte hipotética (por 100.000 años-mujer)**

	Sensibilidad del programa 1º Año	Sensibilidad del programa conjunta 1º y 2º años
Sin ajustar por revisiones anuales	90,9 %	76,9
Ajustado por revisiones anuales	90,9 %	74,0

Kavanagh (1999) considera que no se puede ajustar de manera rutinaria la sensibilidad del programa para evitar ese sesgo, por lo que considera importante calcular y presentar tanto la sensibilidad del programa como la tasa de cánceres de intervalo y saber que la sensibilidad del programa resultará sobreestimada en programas en los que haya una alta proporción de mujeres en controles anuales.

Teóricamente, debieran ser también excluidas del denominador las mujeres en las que se haya detectado un cáncer en el cribado. No obstante, esas mujeres suponen una pequeña proporción del total de mujeres por lo que es muy poco probable que afecte de manera relevante la tasa de cánceres de intervalo.

La Guía Europea sugiere el modelo recogido en la tabla 11 para la presentación de datos de incidencia observada y esperada. Recomiendan también, que si se dispone de la información, se presenten tablas para las categorías de cinco en cinco años de edad.

Tabla 11. **Relación entre la tasa de incidencia basal y la tasa de cánceres de intervalo observada por tiempo transcurrido desde la última exploración de cribado negativa**

Tiempo transcurrido desde la última exploración de cribado negativa	Exploraciones de cribado iniciales			Exploraciones de cribado subsiguientes		
	Incidencia basal/ 10.000 (E) Año	Cánceres de intervalo/ 10.000 (O) Año	O/E	Incidencia basal/ 10.000 (E) Año	Cánceres de intervalo/ 10.000 (O) Año	O/E
0-11 meses						
12-23 meses						
24+ meses						
TOTAL						

## 5. LOS CÁNCERES DE INTERVALO EN EL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA DE LA CAPV

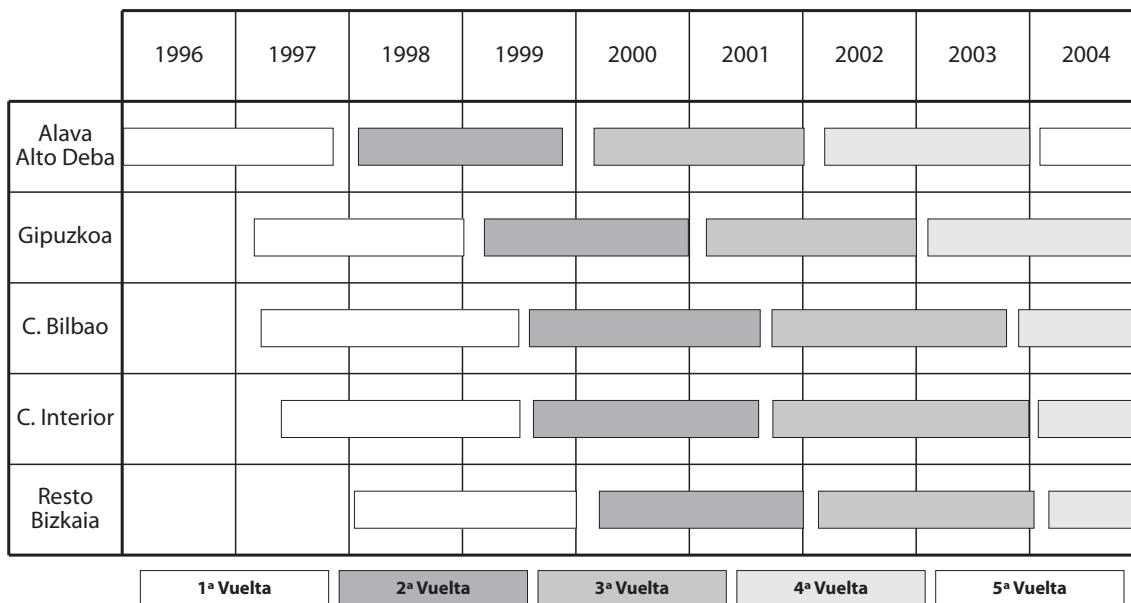
---

El PDPCM de la CAPV es un programa que se ha ido desarrollando de manera escalonada en distintas áreas del País Vasco.

En la figura 1 se muestra la evolución cronológica de las distintas vueltas en las diferentes áreas geográficas y en ella puede verse como se han completado hasta el momento tres vueltas completas en toda la CAPV.

Dado que para analizar los cánceres de intervalo deben esperarse al menos dos años desde la terminación de una vuelta, en este apartado se analizan los cánceres de intervalo aparecidos en mujeres participantes en la primera y segunda vueltas.

Figura 1. Cronología de la implantación del PDPCM y de las distintas vueltas



En la CAPV han aparecido 163 casos en mujeres cribadas en la primera vuelta del PDPCM y 139 en mujeres cribadas en la segunda vuelta.

De los 139 cánceres de intervalo diagnosticados en mujeres cribadas en la segunda vuelta, el 69,1%, esto es 96, eran mujeres a las que se había cribado por segunda vez (94 sucesivas regulares y 2 irregulares) y el 30,9 %, 43 mujeres, eran cribadas por primera vez (32 iniciales de 1ª cita y 11 de 2ª cita).

En la tabla 12 se muestran los datos de los cánceres detectados por el PDPCM y de los cánceres de intervalo en mujeres participantes en las dos primeras vueltas del programa de cribado.

Se observa en esa tabla que el PDPCM ha diagnosticado el 83,3% de los casos de cáncer de mama aparecidos en las mujeres participantes en el cribado.

Tabla 12. Mujeres participantes en las dos primeras vueltas del PDPCM y cánceres aparecidos

	Número de mujeres	Cánceres detectados por PDPCM	Cánceres de intervalo	% Cánceres detectados por PDPCM	% Cánceres de intervalo
1ª vuelta PDPCM	149.530	856 (153 in situ, 702 invasivos, 1 desconocido)	163	84,0 %	16,0 %
2ª vuelta PDPCM	147.789	659 (127 in situ, 530 invasivos, 2 desconocidos)	139	82,58 %	17,42 %
Ambas vueltas juntas	297.319	1515 (280 in situ, 1232 invasivos, 3 desconocidos) 18,48 % in situ	302 (5,3% in situ)	83,28 %	16,62 %

La *tasa de cánceres de intervalo*, número de cánceres de intervalo diagnosticados en un periodo de tiempo definido, en este caso dos años, desde la última exploración de cribado negativa por cada 10.000 mujeres cribadas negativas, sería:

$$302 / 29,5804 = 10,2 \text{ casos de cáncer de intervalo por } 10.000 \text{ mujeres cribadas negativas.}$$

La tasa de cánceres de intervalo también se puede expresar como un porcentaje de la tasa de incidencia basal (prevista) de cáncer de mama en el grupo cribado. Este último indicador se denomina *incidencia proporcional* y es la proporción de cánceres de intervalo comparada frente a la incidencia esperada según la incidencia previa base.

Si la incidencia previa considerada fuera la del período 1993-95, la inmediatamente anterior al comienzo del PDPCM en la CAPV, donde la tasa estandarizada a la población europea fue de 18,79 casos de cáncer de mama por cada 10.000 mujeres de 50 a 64 años, en las 297.319 mujeres cribadas se esperarían 558,66 casos (18,79 x 29,7319) por cada año.

Dado que el seguimiento para los cánceres de intervalo es de dos años, se esperarían entonces 1.117,3 casos y la incidencia proporcional de los cánceres de intervalo sería del 27 % [(302 / 1.117,3) x 100].

La Guía Europea plantea entre los indicadores de evaluación del impacto de un programa de cribado de cáncer de mama, uno relacionado con los cánceres de intervalo. Establece que el ratio entre la tasa de cánceres de intervalo y la tasa de incidencia previa al cribado, expresado en porcentaje, sería de un nivel aceptable para cánceres de intervalo en el primer año tras la mamografía de cribado si fuera del 30% y que el nivel deseable es que fuera menor de ese 30%. Para cánceres de intervalo en el segundo año tras la mamografía de cribado los niveles aceptable y deseable serían del 50% y de menos del 50%, respectivamente. Como puede verse en la tabla 14, de los cánceres de intervalo se diagnosticaron 102 en el primer año después de la mamografía de cribado y 166 en el segundo año. Si calculamos las tasas de esos cánceres de intervalo sobre 295.804 mujeres con mamografía considerada negativa en el cribado, serían de 3,45 y 5,61/10.000 para cánceres de intervalo de primer y segundo año respectivamente. La tasa de incidencia previa al inicio del programa era de 18,79/10.000, por lo que los ratio entre ambas tasas serían del 18,36% y del 29,86% respectivamente, cifras dentro de las deseables según la Guía Europea.

## CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA DE INTERVALO

La *edad media en el momento del diagnóstico* de esos cánceres de intervalo fue de 57,5 años (desviación estándar 4,4).

Entre las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama de intervalo el 19% tenían *antecedentes familiares* de algún tipo y un 25% algún *antecedente personal*, siendo los más frecuentes la enfermedad fibroquística, los nódulos, los fibroadenomas y los quistes sebáceos.

Un 78 % de las mujeres habían tenido la *menarquia* entre los 11 y los 14 años, un 18% con más de 14 años y el restante 4% con menos de 11 años.

El 16% de las mujeres no había tenido la *menopausia* en el momento del diagnóstico. Entre las que sí la habían tenido el 79 % en edades entre 45 y 54 años, el 16 % antes de los 45 años y el 5% después de los 55 años.

El 82% de las mujeres con cáncer de intervalo no habían utilizado *anticonceptivos hormonales* y el 18% sí.

Respecto al uso de compuestos hormonales conocidos como grupo con el término "*terapia hormonal sustitutiva*", el 70 % de ellas no los había consumido nunca, el 23% estaban tomándolos en el momento del diagnóstico del cáncer y el 7% los había utilizado antes.

Si quitáramos del total el 16% de mujeres que no habían tenido la menopausia, nos encontraríamos que el porcentaje de mujeres postmenopáusicas que estaban tomando esos productos en el momento del diagnóstico sería del 27% y que otro 8% de ellas habrían tomado esos productos anteriormente.

El 15% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de intervalo no habían tenido hijos, el 49% había tenido uno ó dos y el 35% más de dos. La edad de la maternidad entre quienes habían tenido hijos era del 85% entre los 20 y los 29 años, el 11% con más de 29 años y el 4% con menos de 20 años. El 84% de quienes tuvieron hijos habían realizado lactancia materna.

Tabla 13. Historia personal y familiar

	Cánceres de intervalo	Cáncer PDPCM
Uso de Terapia Hormonal Sustitutiva	30%	19,3%
Antecedentes familiares de cáncer de mama	19%	11,7%

En la tabla 13 se observa que el porcentaje de mujeres que habían usado terapias hormonales era muy superior entre las mujeres en las que se había diagnosticado un cáncer de intervalo que entre las mujeres en las que se había diagnosticado el cáncer por el programa de cribado. Asimismo, entre las mujeres con cáncer de intervalo era superior el porcentaje de las mismas con antecedentes familiares de cáncer de mama. Las diferencias observadas en ambos casos son estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) en el test de la chi-cuadrado.

## DESCRIPCIÓN DE DISTINTAS VARIABLES DE LOS CÁNCERES DE INTERVALO

En 297 casos se dispone del dato del tiempo pasado entre la mamografía de cribado y el momento del diagnóstico del cáncer de mama.

Como puede verse en la tabla 14, un tercio de los cánceres se diagnostica en el primer año tras la mamografía de cribado y el resto después.



Tabla 14. Tiempo entre mamografía de cribado y diagnóstico del cáncer de intervalo

	0 a 11 meses	12 a 23 meses	24 ó más meses	Total
Número de cánceres	102	166	29	297
% sobre total	34,44 %	55,89 %	9,96 %	100 %

En la tabla 15 se puede ver como entre las mujeres en las que luego apareció un cáncer de intervalo es muy bajo el porcentaje de ellas a las que se les había recomendado una revisión previa antes de la normal de cribado a los dos años.

Tabla 15. Revisión anticipada recomendada en el cribado

	1ª vuelta *		2ª vuelta	
	Número	%	Número	%
Ninguna	148	92,5	125	89,9
A los 6 meses	3	1,9	1	0,7
A los 12 meses	9	5,6	13	9,4
TOTAL	160	100	139	100

\* 3 casos de la primera vuelta sin dato.

Respecto a la clasificación radiológica de los casos de cáncer de cribado, únicamente disponemos del dato de la revisión de las mamografías de cribado en 21 casos, datos que a nivel ilustrativo se muestran en la tabla 16, aunque que desconocemos si son o no representativos del total de cánceres de intervalo.

Tabla 16. Clasificación radiológica de los cánceres de intervalo

	Nº	%
Verdadero	8	38,10
Falso negativo	5	23,81
Signos mínimos	4	19,05
Inclasificable	3	14,29
Radio oculto	1	4,76
TOTAL	21	100,0

## CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER

Los datos que se abordan en este apartado se han calculado con la información disponible, que no es tan completa como la recogida en los puntos anteriores, que abordaban aspectos que se recogen para todas las mujeres del PDPCM y está disponible en el 99% de los casos.

En cambio, respecto a los cánceres de intervalo la información es menos completa. El PDPCM puede detectar que se ha producido un cáncer de intervalo, pero esas mujeres, en muchos casos, han sido tratadas en centros privados o fuera de la CAPV y no se dispone de información detallada de los mismos, situación que viene a ser el caso en torno al 30% de los cánceres de intervalo.

Desconocemos si ese 30% de casos tienen características similares a aquellos en los que sí disponemos de datos.

En la tabla 17 se muestran los porcentajes de cánceres en cada estadio, tanto para los cánceres de intervalo y cánceres diagnosticados por el PDPCM, como los de un estudio del Registro de Cáncer poblacional sobre cánceres diagnosticados en la CAPV en el año 1995 fuera del PDPCM y que sirven como referencia para comparación.

En la tabla se observa cómo los cánceres de intervalo suelen detectarse en estadios más avanzados que los cánceres detectados por el programa de cribado, siendo su estadio más cercano al de los diagnosticados fuera del PDPCM, aunque debe tenerse en cuenta que son datos orientativos de los que es difícil extraer ninguna conclusión, dado que además en el 28% de los cánceres de intervalo desconocemos su estadio en el momento del diagnóstico.

Tabla 17. Indicadores de estadio en casos diagnosticados en la CAPV en PDPCM, cánceres de intervalo, y cánceres diagnosticados fuera del PDPCM (%)

	Cánceres de intervalo	PDPCM	Fuera PDPCM
% cáncer en estadio 0, <i>in situ</i>	3,23	18,4	11,1
% cáncer en estadio I	29,96	50,1	30,2
% cáncer en estadio II A	31,80	18,1	21,1
% cáncer en estadio II B	12,44	7,5	17,2
% cáncer en estadio III A	7,37	1,8	2,9
% cáncer en estadio III B	8,29	1,4	3,4
% cáncer en estadio III C	4,15	0,1	0,0
% cáncer en estadio IV	2,76	0,7	4,2
% mujeres con cáncer en estadio desconocido	28	1,9	9,9
% de cánceres invasivos detectados que son nodo negativos	No disponible	72,7	58,9

Si comparamos el estadiaje de los cánceres de intervalo con el de los detectados por el PDPCM, las diferencias observadas son estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) en el test de la Chi-cuadrado. Esas diferencias en el estadio, más avanzado en los cánceres de intervalo, unidas a una posible mayor agresividad histológica es probablemente la explicación de unos tratamientos más agresivos en los casos de cánceres de intervalo, como se puede observar en la tabla 18.

Tabla 18. Indicadores de tratamiento en casos diagnosticados en la CAPV en PDPCM, cánceres de intervalo, y cánceres diagnosticados fuera del PDPCM (%)

	PDPCM 1ª y 2ª vueltas	Cánceres de intervalo	Fuera PDPCM
Tratamiento quirúrgico conservador	76,4	64,81	43,5
Linfadenectomía	72,3	95,52	93,6

Un 12% de las mujeres en las que se había diagnosticado un cáncer de mama de intervalo habían fallecido para el momento de terminación de este estudio. Entre las fallecidas, la *supervivencia* mediana era de 25 meses, con una media de 27 meses y desviación estándar de 15,5.

6. FACTORES  
QUE PUEDEN  
MODIFICAR LA  
FIABILIDAD DE LA  
MAMOGRAFÍA  
DE CRIBADO

---

Distintos investigadores han analizado el posible impacto de distintas circunstancias en la fiabilidad de la mamografía, centrándose principalmente en las situaciones que conllevan un aumento de la densidad radiográfica de la mama.

Un reciente estudio de cohorte, el "Million Women Study" (Banks 2004), que analiza el impacto de distintas variables en la fiabilidad de la mamografía de cribado en el Reino Unido, concluía que la eficiencia y posiblemente la efectividad del cribado mamográfico es menor en usuarias de THS, en mujeres con cirugía previa en la mama y en mujeres delgadas.

Por otra parte, no encontraban que varíen ni la sensibilidad ni la especificidad en relación a otras variables tales como la edad, la historia familiar de cáncer de mama, el uso anterior de contraceptivos orales, haber sido sometida a ligadura de trompas, diferentes niveles de actividad física o el consumo de tabaco o de alcohol.

Abordamos con más detalle en el apartado siguiente el tema del uso de compuestos hormonales femeninos, la denominada terapia hormonal sustitutiva, dado que otras variables que pueden incidir negativamente en la fiabilidad de la lectura mamográfica, como la cirugía previa en la mama, no pueden modificarse.

### 6.1. USO DE COMPUESTOS HORMONALES ESTROGÉNICOS TRAS LA MENOPAUSIA

En los programas de cribado de edades superiores a los 50 años, las mujeres están en la edad en torno la cual se produce la menopausia en las mujeres de nuestro medio o ya la han pasado.

La importante difusión del uso de productos hormonales estrogénicos, solos o combinados con progestágenos, conocidos con el término "terapia hormonal sustitutiva" (THS), es un posible factor de modificación tanto del riesgo de padecer un cáncer de mama como de la fiabilidad de la mamografía de cribado en mujeres tratadas con esos productos.

### La terapia hormonal tras la menopausia y la densidad mamaria

Diferentes estudios confirman que el uso de esos productos conlleva un aumento de densidad mamaria, circunstancia que ocasionaría una mayor dificultad de interpretación de las mamografías y una disminución de la sensibilidad y especificidad de la mamografía de cribado.

El aumento de la densidad mamaria en usuarias de hormonas femeninas ha sido confirmado por distintos ensayos clínicos aleatorizados (Greendale 1999; Freedman 2001; Colacurci 2001; Georgiev 2002; Lundstrom 2002; Jackson 2003; Greendale 2003; Chlebowski 2003; McTiernan 2004; Valdivia 2004; Ursin 2004; Conner 2004).

Por otra parte, varios ensayos clínicos aleatorizados no encuentran aumento significativo de densidad mamaria en consumidoras de isoflavonas de soja (Atkinson 2003, 2004; Maskarinec 2004), raloxifeno (Freedman 2001; Colacurci 2001; Jackson 2003; Christondoulakos 2003) tamoxifeno (Cuzick 2004) o tibolona (Lundstrom 2002; Christondoulakos 2003; Valdivia 2004).

### Uso de productos hormonales tras la menopausia y la fiabilidad de la mamografía de cribado

Litherland (1999), que analiza datos de cribado de Escocia, comparando usuarias de esos productos frente a no usuarias. Consideran usuaria a aquella mujer que dice que lo está utilizando en el momento en que va a hacerse la mamografía de cribado y limitan el análisis estadístico a las mujeres entre 50 y 64 años en el momento del cribado. Tras ajustar por edad, clase social y año del cribado el riesgo relativo de tener un cáncer de intervalo en una mujer usuaria de THS, comparada con una no usuaria, es 1,79 ( $p <= 0,002$ ). Además, en el grupo de mayor riesgo de cáncer de intervalo, las mujeres más jóvenes usuarias de THS, ese riesgo era cerca del triple del grupo de menos riesgo, las mujeres de más edad que no tomaban THS.

Banks (2001) revisó siete estudios publicados que habían analizado el impacto del uso de THS en la sensibilidad y especificidad de los programas de cribado, que se recogen en las tablas de evidencia del anexo I, y realizaba un metaanálisis de los mismos. Todos los estudios menos uno encontraban un aumento significativo del riesgo de cánceres de intervalo en usuarias actuales de terapia hormonal tras la menopausia, frente a no usuarias. Encontraba una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios ( $p < 0,05$ ). Concluía que los estudios publicados encontraban un aumento en el riesgo de cánceres de intervalo (riesgo proporcional=2,6; IC 95%: 1,5 a 5) y de la tasa de rellamada por falsos positivos en las usuarias de esos productos frente a quienes no los utilizaban (riesgo proporcional= 1,2; IC 95%: 1,1 a 1,3). No obstante, señalaba que sólo un estudio había hecho el análisis teniendo en cuenta factores potenciales de confusión como la edad y la menopausia.

Resumimos aquí los resultados de los principales estudios posteriores a la fecha de esa revisión, que sí han tenido en cuenta en el análisis otros posibles factores de confusión.

Carney (2003) encontraba una sensibilidad ajustada por edad y densidad mamaria del 76% (IC 95%: 73,6 a 78,3) en no usuarias de terapia hormonal y del 73,3% (IC 95%: 70,3 a 76,1) en usuarias actuales.

El estudio "Million Women" (Banks 2004), encontraba una disminución tanto de la sensibilidad como de la especificidad de la mamografía de cribado en usuarias de terapias hormonales. La sensibilidad global para todas las mujeres era del 86,6% y la especificidad del 96,8%. La sensibilidad de la mamografía de cribado era de 92,1% (IC 95%: 87,6-95,0) en mujeres nunca usuarias de esos productos, por 83,0% (77,4-87,6) en usuarias actuales y 84,7% (73,9-91,6) en usuarias anteriores de esos productos. La especificidad de la mamografía de cribado era del 98,1% (IC 95%: 98,0-98,2) en mujeres nunca usuarias de esos productos, por 96,8% (96,6-97,0) en usuarias actuales y 97,8% (97,5-98,0) en usuarias anteriores de esos productos.

Banks (2006) encuentra que el riesgo relativo de llamadas para estudio por falsos positivos frente a no usuarias de THS era de 1,62 (IC 95%: 1,43 a 1,83) en usuarias actuales de productos solo con estrógeno y 1,80 (IC 95%: 1,62 a 2,01) en usuarias de productos combinados de estrógenos con progestágenos.

A la vista de los estudios publicados se puede concluir que el uso de compuestos hormonales femeninos tras la menopausia aumenta el riesgo de que no se detecte el cáncer de mama en un programa de cribado y un aumento de falsos positivos.

## 7. EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES PARA MINIMIZAR LOS CÁNCERES DE INTERVALO

---

Es deseable el desarrollo y evaluación de estrategias formativas o intervenciones de revisión radiográfica para que en el momento del cribado se disminuyan las tasas de cánceres de intervalo, en especial de los que se clasifican como “falsos negativos”. Esta es sin lugar a dudas una de las áreas de mejora potencial en los programas de cribado.

Para ello es fundamental desarrollar mecanismos que mejoren la identificación de cánceres entre los “falsos negativos” ocurridos en el proceso de cribado y conseguir así aumentar la sensibilidad del cribado. Pero el reto es hacerlo sin que disminuya de manera relevante la especificidad del cribado, esto es, sin que aumente el porcentaje de mujeres sanas derivadas a investigación, pues supondría un aumento de angustia y molestias innecesarias para esas mujeres sin cáncer (Amos 2000).

Ya hemos visto anteriormente que entre los cánceres de intervalo solo una pequeña proporción, que se sitúa en torno al 20% en distintos estudios, son los falsos negativos, esto es aquellos casos en los que la lesión era diagnosticable en la mamografía de cribado.

Para aumentar la sensibilidad del cribado y disminuir el porcentaje de cánceres de intervalo, se han propuesto diversas intervenciones. Unas tienen que ver con aspectos de *aprendizaje y formación continuada de los profesionales*. La revisión de las mamografías de los cánceres de intervalo está entre ellas y ha sido tratada en un capítulo anterior. Otra opción es la *realización de la mamografía de dos proyecciones*, que es la práctica habitual en los programas de cribado de nuestro entorno, tanto el de la CAPV como el resto de los del estado español. Algunos programas de cribado como los británicos comenzaron realizando una sola proyección a cada mujer, habiendo pasado recientemente a la realización de dos.

En los PDPCM españoles el *intervalo entre las mamografías* de cribado es de dos años, en concordancia con las recomendaciones internacionales al respecto (IARC 2002). Un intervalo superior aumentaría la incidencia de cánceres

de intervalo y uno inferior no parece justificado en mujeres sin factores específicos de riesgo, porque se detectarían pocos casos más y aumentaría mucho el porcentaje de falsos negativos. Hay otros países como el Reino Unido o Finlandia, en los que el intervalo de cribado es de tres años.

Pasamos ahora a analizar más al detalle las estrategias de lectura doble de las mamografías y la lectura asistida por ordenador.

### 7.1. LECTURA DOBLE DE LAS MAMOGRAFÍAS

En la mayoría de los programas de cribado la evaluación de las mamografías es realizada por un solo profesional. Por ello se ha propuesto que las mamografías “negativas” o las que planteen dudas sean revisadas de nuevo, bien por otro profesional, bien por medio de sistemas de lectura automatizada por ordenador.

La Guía Europea de Calidad en el Cribado Mamográfico (Roselli del Turco 2001) plantea que la doble lectura aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad de la exploración de cribado, según la metodología utilizada y la experiencia del radiólogo a cargo de la interpretación.

La Guía Europea plantea que en los programas centralizados con radiólogos adecuadamente formados y con plena dedicación al cribado y diagnóstico de cáncer de mama, la doble interpretación no es obligatoria sino que está supeitada a cuestiones de rentabilidad. Si se adopta la doble interpretación, recomiendan que sea independiente, es decir, se recita a la mujer si la prueba ha sido positiva para cualquiera de los dos lectores a fin de conseguir la máxima sensibilidad posible, siempre y cuando la disminución de especificidad no sea demasiado elevada. El arbitraje a cargo de un tercer radiólogo de cribado ha dado excelentes resultados en casos en los que la doble interpretación ha ofrecido diferencias. La doble interpretación se recomienda en programas centralizados para la pri-

mera ronda de cribado y hasta que el rendimiento de los radiólogos pueda ser totalmente valorado.

Según la Guía Europea, en los programas descentralizados o en programas cuyos radiólogos aún no hayan adquirido la experiencia suficiente en cribado y diagnóstico de cáncer de mama, la doble interpretación es obligatoria y se debe realizar a un nivel centralizado. La segunda interpretación debiera estar a cargo de radiólogos que interpreten un mínimo de 5.000 mamografías por año. Para evitar una disminución excesiva de la especificidad, los casos recitados por uno o ambos radiólogos deben ser revisados por un radiólogo experto que actúe como mediador.

### La evidencia disponible

No hemos encontrado ningún estudio aleatorizado que analice en condiciones de práctica clínica normal los resultados de doble lectura frente a lectura única.

Los estudios disponibles son estudios de evaluación de precisión diagnóstica, sin aleatorizar, en los que en casi todos ellos los profesionales sabían que estaban formando parte de un estudio de evaluación de fiabilidad de la lectura de la mamografía de cribado (Ciatto 1995; Warren 1995; Brown 1996; Blanks 1998; Williams 1998; Leivo 1999; Brancato 2000; Dinnes 2001; Kwek 2003; Liston 2003; Molins 2004).

Estos estudios encuentran importantes variaciones en la precisión diagnóstica, dependiendo en parte los resultados de distintas variables, por lo que es difícil predecir el resultado de la doble mamografía en programas diferentes.

Cairns (1998) realizó un estudio de coste efectividad sobre la doble lectura, basándose en datos escoceses y estimaban un aumento de la tasa de detección de cáncer del 14% y un coste incremental por caso detectado por doble lectura, comparada con lectura única, en un rango entre 1.859 y 3.554 dólares dependiendo de distintas asunciones sobre la efectividad y costes.

### Escenarios de mejora con doble lectura en la CAPV

Podemos analizar varios escenarios posibles aplicando diversas hipótesis de ganancia en la detección de cánceres a los datos de nuestro PDPCM.

En el caso del PDPCM del País Vasco en las dos primeras vueltas se cribaron 297.319 mujeres, se diagnosticaron 1.515 cánceres y se produjeron 302 cánceres de intervalo. La sensibilidad del cribado es del 83%, con un 17% de cánceres de intervalo.

Podemos asumir, como primer escenario, que de ese 17% una quinta parte serían "falsos negativos" y que es el máximo de cánceres que podrían ser detectados directamente de las mamografías "negativas" para un solo lector, suponiendo que la segunda lectura subiera la sensibilidad del cribado en esos casos hasta el 100%.

Así, si el 20% de los cánceres de intervalo, esto es 60 casos, fueran "falsos negativos" y la segunda lectura detectara el 100% de esos casos "falsos negativos", habría que revisar con segunda lectura las mamografías de 294.346 mujeres, todas las cribadas menos un 1%, que son aquellas mujeres que se derivan al hospital de referencia.

Esto es, habría que revisar las mamografías de 4.906 mujeres para detectar un caso más; mientras que en el grupo general de cribado se detecta un caso por cada 196 mujeres cribadas con la lectura simple por un solo profesional. Incluso en la hipótesis de que la doble lectura detectara todos los casos de cánceres de intervalo habría que revisar las mamografías de 975 mujeres. Se sabe que una parte de los cánceres de intervalo son de algunos de los tipos denominados "oculto" o "verdadero", en los que no hay en las mamografías de cribado ningún signo que lleve a la sospecha de cáncer, y pueden ser en torno al 40%.

No debe olvidarse además que la doble lectura suele acompañarse con una disminución de la especificidad que conlleva que más mujeres



sanas serán derivadas a exploraciones complementarias. Ello supone mayor preocupación y sufrimiento en esas mujeres, así como además un aumento en la carga de trabajo de los profesionales de las unidades de mama.

Así pues, la lectura doble parece proporcionar un beneficio pequeño en programas con lectura única pero con una sensibilidad alta, siendo quizás una opción a plantearse en programas de cribado con sensibilidad baja.

En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que la decisión de realizar una segunda lectura, bien por otro profesional, bien por un sistema de lectura asistida por ordenador, debe ser comparada también con otras posibles opciones en un programa de cribado.

Si el objetivo es la detección precoz de cánceres de mama, el beneficio de la doble lectura en el grupo de mujeres de cribado debiera compararse cuando menos frente a la opción de ampliar el grupo de edad a cribar (por ejemplo, ampliar hasta los 69 años) u otras alternativas, como la de dedicar recursos a conseguir una mayor cobertura en los grupos diana del programa.

## 7.2. LECTURA MAMOGRÁFICA ASISTIDA POR ORDENADOR

Se están desarrollando sistemas de lectura asistida por ordenador que sirven para ayudar al

radiólogo en la interpretación de las mamografías y que señalan posibles áreas de lesión cancerosa. Pueden considerarse como una “segunda opinión” que el radiólogo contrasta para decidir con esa información y su propio juicio clínico para realizar el diagnóstico final.

Esos sistemas, que están en continuo desarrollo, están optimizados para detectar tumores con signos típicos de las neoplasias, espículas y calcificaciones.

Varios estudios han analizado la posible utilidad de esos sistemas para ayudar al diagnóstico de los cánceres de intervalo. Ninguno era un estudio aleatorizado. Varios de ellos no encuentran mejora significativa en la sensibilidad de la lectura mamográfica (Thurfjell 1998; Gur 2004; Alberdi 2004; Taylor 2004,2005) mientras que otros sí (Warren 2000; Moberg 2001; Freer 2001; Hatanaka 2002; Ciatto 2003; Brem 2003; Karssemeijer 2003; Destounis 2004; Khoo 2005; Birdwell 2006).

Una reciente revisión (Blue Cross 2006) busca estudios publicados que analicen la efectividad de la mamografía digital asistida por ordenador, y no encuentra ningún estudio de calidad y menciona que en la actualidad se están reclutando en Taiwán 3.000 personas para evaluar esa tecnología.

Así pues no hay aún evidencia suficiente para justificar el uso de esas técnicas en el cribado poblacional.

## 8. DISCUSIÓN

---

## POSIBLES PROPUESTAS PARA LA CAPV

A la hora de decidir qué metodología de clasificación radiológica es la más adecuada creemos que se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- los profesionales deben participar en el proceso de decisión,
- deben separarse los objetivos de formación continuada de los profesionales de los de evaluación del programa,
- sería deseable que la metodología sea consensuada al menos con otros programas del estado español y si fuera posible con otros programas europeos,
- se deben tener en cuenta los recursos necesarios y costes de cada opción.

De entrada queremos señalar que en cualquier caso nos parece deseable y razonable que cada radiólogo sea informado de los casos de cánceres de intervalo aparecidos en mujeres cuya mamografía de cribado hubiera sido evaluada por ese profesional. De esa manera tendrá la oportunidad de analizar el caso y revisar personalmente las mamografías de cribado y de diagnóstico. Se favorecerá así el proceso de autoevaluación y formación continuada.

Junto a ello, a efectos de formación, consideramos que es válida la estrategia escalonada que empezará por una primera etapa de revisión "ciega" de combinaciones de mamografías de cribado que recojan las distintas tipologías posibles, entre ellas, lógicamente incluyendo los distintos tipos de cánceres de intervalo, completada por una etapa de revisión con la mamografía diagnóstica y los datos clínicos de que se disponga.

De cara a la evaluación necesaria para el Programa de Cribado, hay varias opciones.

Dado el volumen de programas de cribado como el de la CAPV en los que se detecta una media de 70-80 casos de cánceres de intervalo al año, la opción de revisión, sea conjunta de todos los casos o separada según vayan apareciendo, y no ciega, por parte de un radiólogo o más de uno (un comité de calidad o con el nombre que sea, quizás tres con decisión por con-

senso o mayoría de dos profesionales), es una opción viable y sencilla desde el punto de vista organizativo. Habría que aclarar si se debieran analizar los cánceres de intervalo de cada año del calendario o hacerlo por vueltas del programa de cribado.

Otra opción a valorar es que sean los mismos radiólogos de la unidad que revisaron las mamografías de cribado quienes revisaran de manera rutinaria, según vayan detectándose los casos de cáncer de intervalo, de manera no ciega, esto es sabiendo que están revisando un caso de cáncer de intervalo, esas mamografías y las del momento de diagnóstico y realizaran la clasificación de los cánceres de intervalo. Esa opción es muy sencilla desde el punto de vista organizativo y probablemente interesante para los propios profesionales. Presenta algún problema respecto a la comparabilidad entre lecturas entre distintas unidades o profesionales, por la posible existencia de criterios diferentes.

Para la comparabilidad con otros programas de cribado del estado español, una opción a valorar, y a proponer a los distintos programas, es que un panel estatal revisara un número o un porcentaje de las mamografías de distintos programas, sin saber de qué centro o autonomía proceden. Sus resultados podrían compararse con los de las evaluaciones "internas" de los programas, realizándose análisis de concordancia entre ambos.

Sea cual sea la estrategia de revisión que se decida, se debería desarrollar un protocolo escrito, elaborar las fichas de recogida de datos y preparar la base de datos para facilitar el posterior análisis de los resultados. Esa tarea podría ser realizada por un panel o comité específico en el que participen tanto radiólogos de las unidades de detección como responsables del PDPCM.

Respecto a la clasificación para catalogar radiológicamente los cánceres de intervalo, parece que la opción más sensata es la de utilizar la clasificación recogida en la Guía Europea, dado que es la aceptada de manera generalizada en distintos países europeos y es la utilizada por todos los programas españoles.

## 9. CONCLUSIONES

---

A la vista de los datos de la CAPV se concluye que el porcentaje de cánceres de intervalo en el PDPCM está en los niveles deseables propuestos por las Guías Europeas.

Por ello, no se considera necesario tomar ninguna medida excepcional de modificación de la metodología del PDPCM en la CAPV, ni respecto a la duración del intervalo de cribado entre dos mamografías, ni en lo referente a la introducción de la lectura doble, porque en nuestro contexto aportarían poco beneficio y supondrían un aumento de mujeres sin cáncer a las que se realizarían intervenciones innecesarias.

## 10. RECOMENDACIONES

---

- Se utilice para la clasificación radiológica de los cánceres de intervalo la propuesta por la Guía Europea, por ser una clasificación válida y que, por ser usada de manera generalizada en distintos países europeos, favorece la comparabilidad entre distintos estudios.
- Que la misma metodología de revisión de las mamografías de los casos de cánceres de intervalo se decida con la participación de los profesionales que hacen la lectura de las mamografías. No obstante, los autores de este estudio consideramos que la revisión y clasificación de los casos de cánceres de intervalo por los propios radiólogos que han evaluado las mamografías previas es una opción apropiada, porque posibilita que los propios profesionales analicen los casos, siendo útil para su formación continuada, y porque es sencilla y económica desde el punto de vista organizativo.
- Que los Registros de Cáncer hospitalarios y poblacional introduzcan campos o variables para recoger si el cáncer se ha diagnosticado dentro de un programa de cribado o si es un cáncer de intervalo.
- Que el PDPCM modifique su programa informático de explotación de datos de manera que permita el seguimiento y análisis rutinario de los cánceres de intervalo.
- Que se informe a los profesionales sanitarios de que el uso de compuestos hormonales estrogénicos en la menopausia y postmenopausia puede ocasionar un aumento de la densidad mamaria que conlleva una disminución de la fiabilidad de la mamografía, disminuyendo su sensibilidad y especificidad, circunstancia que deberían poner en conocimiento de las propias mujeres.

## BIBLIOGRAFÍA

---



- Alberdi E, Povykalo A, Strigini L, Ayton P. Effects of incorrect computer-aided detection (CAD) output on human decision-making in mammography. *Acad Radiol.* 2004;11(8):909-18.
- Amos AF, Kavanagh AM, Cawson J. Radiological review of interval cancers in an Australian mammographic screening programme. Radiology Quality Assurance Group of BreastScreen Victoria. *J Med Screen.* 2000;7(4):184-9.
- Banks E. Hormone replacement therapy and the sensitivity and specificity of breast cancer screening: a review. *J Med Screen.* 2001;8(1):29-34.
- Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, Hilton E, Bailey S, Barrett N, Briers P, English R, Jackson A, Kutt E, Lavelle J, Rockall L, Wallis MG, Wilson M, Patnick J. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2004 Aug 28;329(7464):477.
- Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, Hilton E, Bailey S, Barrett N, Briers P, English R, Jackson A, Kutt E, Lavelle J, Rockall L, Wallis MG, Wilson M, Patnick J. Impact of use of hormone replacement therapy on false positive recall in the NHS breast screening programme: results from the Million Women Study. *BMJ.* 2004 May 9;328(7451):1291-2.
- Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, Hilton E, Bailey S, Barrett N, Briers P, English R, Jackson A, Kutt E, Lavelle J, Rockall L, Wallis MG, Wilson M, Patnick J. Hormone replacement therapy and false positive recall in the Million Women Study: patterns of use, hormonal constituents and consistency of effect. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1): R8.
- Birdwell RL, Bandodkar P, Ikeda DM. Computer-aided detection with screening mammography in a university hospital setting. *Radiology.* 2005 Aug;236(2):451-7.
- Blue Cross and Blue Shield Association Medical Advisory Panel. Computer-aided detection (CAD) in mammography. Chicago, IL, USA: Blue Cross and Blue Shield Association, Technology Evaluation Center, (TEC Assessment Program; 17(17)), 2002: 34.
- Blue Cross Blue Shield Association. Computer-aided detection with full-field digital mammography. Chicago IL: Blue Cross Blue Shield Association (BCBS), 2006:18.
- Brekelmans CT, Peeters PH, Deurenberg JJ, Collette HJ. Survival in interval breast cancer in the DOM screening programme. *Eur J Cancer.* 1995;31A(11):1830-5.
- Brem RF, Baum J, Lechner M, Kaplan S, Souders S, Naul LG, Hoffmeister J. Improvement in sensitivity of screening mammography with computer-aided detection: a multiinstitutional trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(3):687-93.
- Britton PD, McCann J, O'Driscoll D, Hunnam G, Warren RM. Interval cancer peer review in East Anglia: implications for monitoring doctors as well as the NHS breast screening programme. *Clin Radiol.* 2001 Jan;56(1):44-9.
- Broeders M, Codd M, Nyström L, Ascunce N, Riza E. Guía epidemiológica de garantía de calidad en el cribado de cáncer de mama. En Perry 2001.
- Cairns J, van der Pol M. Cost-effectiveness of non-consensus double reading. *Breast,* 1998; 7(5):243-246.
- Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Burke P, Visioli C, Paci E, Zappa M. Comparison of standard and double reading and computer-aided detection (CAD) of interval cancers at prior negative screening mammograms: blind review. *Br J Cancer.* 2003 Nov 3;89(9):1645-9.
- Ciatto S, Ambrogetti D, Bonardi R, Brancato B, Catarzi S, Risso G, Rosselli Del Turco M. Comparison of two commercial systems for computer-assisted detection (CAD) as an aid to interpreting screening mammograms. *Radiol Med (Torino).* 2004 May-Jun;107(5-6):480-8.
- Collins S, Woodman CB, Threlfall A, Prior P. Survival rates from interval cancer in NHS breast screening programme. *BMJ.* 1998; 14;316(7134):832-3.
- Destounis SV, DiNitto P, Logan-Young W, Bonaccio E, Zuley ML, Willison KM. Can computer-

aided detection with double reading of screening mammograms help decrease the false-negative rate? Initial experience. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):578-84.

Duncan AA, Wallis MG. Classifying interval cancers. *Clin Radiol* 1995; 50(11):774-7.

Faux AM, Richardson DC, Lawrence GM, Wheaton ME, Wallis MG. Interval breast cancers in the NHS Breast Screening Programme: does the current definition exclude too many? *J Med Screen*. 1997;4(3):169-73.

Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PM, Boer R, Verbeek AL, Hendriks JH, van Ineveld BM, Broeders MJ, de Bruyn AE, van der Maas PJ. Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme. *Br J Cancer*. 1999;81(5): 912-7.

Freer TW, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology*. 2001 Sep;220(3):781-6.

Frisell J, Eklund G, Hellström L, Somell A. Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat*. 1987; 9:219-225.

Ganry OF, Peng J, Raverdy NL, Dubreuil AR. Interval cancers in a French breast cancer-screening programme (Somme Department). *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10:269-274.

Gower-Thomas K, Fielder HM, Branston L, Greening S, Beer H, Rogers C. Reviewing interval cancers: time well spent? *Clin Radiol*. 2002; 57(5):384-8.

Gur D, Sumkin JH, Rockette HE, Ganott M, Hakim C, Hardesty L, Poller WR, Shah R, Wallace L. Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer-aided detection system. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 4;96(3):185-90.

Hatanaka Y, Matsubara T, Hara T, Shinohara N, Fukuoka D, Fujita H, Endo T. A comparison between physicians' interpretation and a CAD system's cancer detection by using a mammo-

gram database in a physicians' self-learning course. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2002 Mar;58(3):375-82.

Helvie MA, Hadjiiski L, Makariou E, Chan HP, Petrick N, Sahiner B, Lo SC, Freedman M, Adler D, Bailey J, Blane C, Hoff D, Hunt K, Joynt L, Klein K, Paramagul C, Patterson SK, Roubidoux MA. Sensitivity of noncommercial computer-aided detection system for mammographic breast cancer detection: pilot clinical trial. *Radiology*. 2004;231(1):208-14.

Hofvind S, Moller B, Thoresen S, Ursin G. Use of hormone therapy and risk of breast cancer detected at screening and between mammographic screens. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3112-7.

Hofvind S, Skaane P, Vitak B, Wang H, Thoresen S, Eriksen L, Bjorndal H, Braaten A, Bjurstam N. Influence of review design on percentages of missed interval breast cancers: retrospective study of interval cancers in a population-based screening program. *Radiology*. 2005 Nov; 237(2):437-43.

Internacional Agency for Research on Cancer. Effectiveness of screening. Capítulo 5: Breast Cancer Screening. IARC Press, 2002.

Institute for Clinical Systems Improvement. Computer aided detection of breast cancer. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2004:18.

Kallergi M. Computer-aided detection, in its present form, is not an effective aid for screening mammography. Against the proposition. *Med Phys*. 2006 Apr;33(4):812-4.

Kavanagh AM, Cawson J, Byrnes GB, Giles GG, Marr G, Tong B, Gertig DM, Hopper JL. Hormone replacement therapy, percent mammographic density, and sensitivity of mammography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May;14(5): 1060-4.

Kavanagh AM, Amos AF, Marr GM. The ascertainment and reporting of interval cancers within the BreastScreen Australia Program. 1999. NHMRC National Breast Cancer Centre.

En:[http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/ICP\\_reportinginternalcancers.pdf](http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/ICP_reportinginternalcancers.pdf) Acceso 13/1/2005.

Karssemeijer N, Otten JD, Verbeek AL, Groenewoud JH, de Koning HJ, Hendriks JH, Holland R. Computer-aided detection versus independent double reading of masses on mammograms. *Radiology*. 2003;227(1):192-200.

Khoo LA, Taylor P, Given-Wilson RM. Computer-aided detection in the United Kingdom National Breast Screening Programme: prospective study. *Radiology*. 2005 Nov; 237(2):444-9.

Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 1996 May 15;88(10):643-9.

Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol*. 1999;54(5):285-8.

McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, Wang CY, Brunner RL, Johnson KC, Manson JE, Lewis CE, Kotchen JM, Hulka BS; Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 21;97(18):1366-76.

Moberg K, Grundstrom H, Tornberg S, Lundquist H, Svane G, Havervall L, Muren C. Two models for radiological reviewing of interval cancers. *J Med Screen*. 1999;6(1):35-9.

Moberg K, Grundstrom H, Lundquist H, Svane G, Havervall E, Muren C. Radiological review of incidence breast cancers. *J Med Screen*. 2000; 7(4):177-83.

Moberg K, Bjurstam N, Wilczek B, Rostgard L, Egge E, Muren C. Computed assisted detection of interval breast cancers. *Eur J Radiol*. 2001 Aug;39(2):104-10.

Molins E, Ferrer F, Castells X, Maristany T, Macia F, Riu M. Variabilitat i precisió en la interpretació

de la mamografia de cribatge (Estudi VILMA). *Revista del Programa de Prevenció Càncer de Mama*. Maig 2004. IMAS. Barcelona.

Morrone D, Giorgi D, Ciatto S, Ceresatto E, Catarzi S, Roselli Del Turco R. [Radiologic analysis of interval cancers in the screening program called Florence Woman Project] *Radiol Med (Torino)*. 2000 Nov;100(5):321-5.

Nishikawa RM. Computer-aided detection, in its present form, is not an effective aid for screening mammography. For the proposition. *Med Phys*. 2006 Apr;33(4):811-2.

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S (Editors). *Guías Europeas Garantía de calidad en cribado*. 2001. Tercera edición. Acceso 13/1/2005 en: [www.programascancerdemama.org](http://www.programascancerdemama.org)

Programa de detecció precoç del càncer de mama Tarragona-Terres de l'Ebre i del l'MAS de Barcelona. Protocol per a l'avaluació dels càncers d'interval dels programes de detecció precoç del càncer de mama. Novembre de 2003.

Rijke de JM, Schouten LJ, Schreutelkamp JL, Jochem I, Verbeek AL. A blind review and an informed review of interval breast cancer cases in the Limburg screening programme, the Netherlands. *J Med Screen*. 2000;7(1):19-23.

Roselli del Turco M, Hendriks J, Perry N. Radiological guidelines. En: Perry 2001.

Rickard MT, Taylor RJ, Fazli MA, El Hassan N. Interval breast cancers in an Australian mammographic screening program. *MJA* 1998; 169: 184-187.

Saarenmaa I, Salminen T, Geiger U, Holli K, Isola J, Karkkainen A, Pakkanen J, Piironen A, Salo A, Hakama M. The visibility of cancer on earlier mammograms in a population-based screening programme. *Eur J Cancer*. 1999 Jul;35(7): 1118-22.

Schroën A, Wobbes T, Van der Sluis RF. Interval carcinomas of the breast: a group with intermediate outcome. *J Surg Oncol*. 1996; 63:141-144.

Tabar L, Fagerberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammogra-

phic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987; 55: 547-551.

Taylor R, Supramaniam R, Rickard M, Estoesta J, Moreira C. Interval breast cancers in New South Wales, Australia, and comparisons with trials and other mammographic screening programmes. *J Med Screen*. 2002;9(1):20-5.

Taylor R, Page A, Bampton D, Estoesta J, Rickard M. Age-specific interval breast cancers in New South Wales and meta-analysis of studies of women aged 40-49 years. *J Med Screen*. 2004;11(4):199-206

Taylor PM, Champness J, Given-Wilson RM, Potts HW, Johnston K. An evaluation of the impact of computer-based prompts on screen readers' interpretation of mammograms. *Br J Radiol*. 2004 Jan;77(913):21-7.

Taylor P, Champness J, Given-Wilson R, Johnston K, Potts H. Impact of computer-aided detection prompts on the sensitivity and specificity of screening mammography. *Health Technol Assess*. 2005 Feb;9(6):1-70.

Thurfjell E, Thurfjell MG, Egge E, Bjurstam N. Sensitivity and specificity of computer-assisted breast cancer detection in mammography screening. *Acta Radiol*. 1998 Jul;39(4):384-8.

Vettorazzi M, Stocco C, Chirico A, Recanatini S, Saccon S, Mariotto R, Cinquetti S, Moretto T, Sartori P, Stomeo A, Ciatto S. Quality control of mammography screening in the Veneto Region. Evaluation of four programs at a local health unit level—analysis of the frequency and diagnostic pattern of interval cancers. *Tumori*. 2006 Jan-Feb;92(1):1-5.

Warren Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, Sickles EA, Tabar L, Vyborny CJ, Castellino RA. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology*. 2000;215(2):554-62.

Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Renner G, Wang H, Fracheboud J, Pou G, Bulliard JL; International Breast Cancer Screening Network. International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen*. 2004;11(4):187-93.

