

**ESTUDIO PILOTO PARA LA INTRODUCCION DE PROGRAMAS DE
DETECCION TEMPRANA DE CANCER DE MAMA EN COLOMBIA**

**Dr. GILBERTO E. BENITEZ ESPAÑA
Especialista en Entrenamiento
Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos
Instituto Nacional de Cancerología**

**Investigador Principal: Dr. RAUL MURILLO
Subdirección Investigación Epidemiológica**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
BOGOTA COLOMBIA**

Santafé de Bogotá, Abril 9 de 2007

- NEOPLASIAS DE LA MAMA

INFORMACION GENERAL DEL PROYECTO

Título: Estudio piloto para la introducción de programas de detección temprana de cáncer de mama en Colombia

Investigador Principal: **Dr. Raúl Murillo**

RESUMEN DEL PROYECTO

Colombia es un país latinoamericano en vía de desarrollo con una creciente mortalidad por cáncer de mama y sin programas de detección temprana ni tamización. Actualmente, la mayoría de las mujeres no tiene acceso a la mamografía ni a un examen clínico de mama (ECM) estandarizado y periódico. Los servicios de salud ofrecen mamografía en forma esporádica, sin un control de calidad y sin estrategias de seguimiento. El propósito del proyecto es enfrentar la carga de cáncer de mama entre las mujeres colombianas mejorando la detección temprana. A través del proyecto esperamos movernos de un escenario de estrategias de detección temprana limitado a un programa de detección temprana de cáncer de mama mejorado.

El Instituto Nacional de Cancerología desarrolló las recomendaciones para la detección temprana de cáncer de mama en Colombia, La guía fue elaborada con base a la revisión sistemática de la literatura sobre autoexamen, examen clínico de la mama y mamografía existente hasta octubre de 2006 incluyendo las recomendaciones de los consensos del Breast Health Global Initiative (BHGI) y tomando en cuenta la disponibilidad de recursos y la situación social y las características específicas del sistema de salud de nuestro país.

Este es un proyecto de 2 años con la introducción de tamización mamográfica de oportunidad acompañada de examen clínico de mama estandarizado anual para mujeres entre 50 y 69 años de edad. Para propósitos de comparación habrá un grupo adicional sin intervención: uno con examen clínico de mama estandarizado anual y otro sin intervención. Los grupos serán distribuidos aleatoriamente dentro de las empresas prestadoras de servicios de salud. Para el brazo de intervención (mamografía y ECM) se relizará entrenamiento para médicos generales, radiólogos y técnicos. En todos los grupos se realizará promoción de detección temprana y educación en salud en cáncer de mama. Serán incluidas 10.000 mujeres en cada brazo,

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO:

La mortalidad por cáncer de mama se ha incrementado de 7.6 por 100000 en 1985 a 10.2 por 100000 en 2002. Con un aumento del 34% en las tasas de mortalidad durante el periodo mencionado, es actualmente la tercera causa de muerte por cáncer entre mujeres Colombianas cercano al cáncer de cérvix (15 por cien mil en 2002) la cual es la causa líder tradicional de mortalidad por cáncer entre mujeres.

La creciente incidencia de cáncer de mama (30.3 por cien mil por año con 5526 casos en 2002) duplica la carga de enfermedad para nuestro país donde compartimos una alta carga de tumores malignos asociada a bajos niveles socioeconómicos tales como cáncer de cérvix y cáncer gástrico, y una alta carga de neoplasias comunes en países desarrollados como el cáncer de mama. En concordancia a los niveles de desarrollo social, las tasas de mortalidad más altas se observan alrededor de los grandes centros urbanos, pero al contrario de los países industrializados la relación mortalidad / incidencia de nuestro país es 0.41 lo que evidencia ciertamente que predominan los cánceres avanzados y es necesario fortalecer el diagnóstico temprano y el tratamiento.

No hay información sobre el estadio clínico en el momento del diagnóstico en nuestro país. Los únicos datos disponibles en la fase clínica al diagnóstico son del Instituto Nacional de Cancerología (donde los tumores avanzados corresponden al 63.6% de casos) y de un centro privado (donde los tumores avanzados corresponden al 40% de los casos).

En el año 2,000 el Ministerio de Salud lanzó una norma técnica relacionada con la detección temprana del cáncer de mama. Es una pauta muy incompleta que declara que "cada mujer con 50 años o más debería someterse a mamografía cada dos años". Colombia tiene tres regimenes de participación en el sistema de salud: el primero para empleados regulares (sin importar su nivel de ingreso), el segundo para la población de más bajos recursos y el tercero para la población sin empleo regular (sin importar su nivel de ingreso). La distribución actual de la población dentro del sistema es 40%, 20% y 40% respectivamente. Los dos primeros grupos son atendidos a través de compañías aseguradoras y su red de servicios de salud y el tercero es atendido a través de servicios de salud pública. La detección temprana de cáncer de mama debe ser realizada solo a partir de las compañías prestadoras de salud dentro del régimen para la población de empleados regulares y debido a limitaciones económicas la cobertura de la norma debe ser 20% para las mujeres en el régimen de empleados regulares (descrito anteriormente) y 0% para otros grupos de mujeres, lo que significa un bajo porcentaje de mujeres sometidas a tamización de cáncer de mama entre la población general.

Se concluye que, Colombia no cuenta con programas de detección temprana ni de tamización de cáncer de mama y las mamografías se realizan en forma irregular sin ninguna claridad sobre qué mujeres deben someterse a este procedimiento, sin el control de calidad, y sin ninguna dirección para el

diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El examen clínico de mama fue incluido en la norma técnica, pero no se realiza y no existe entrenamiento a los médicos generales ni de otras especialidades en la estandarización de la técnica.

Actualmente, la mayoría de las mujeres no tiene acceso ni a la mamografía ni examen clínico de mama estandarizado periódico. Los servicios de salud ofrecen mamografías en forma esporádica (las máquinas de mamografía son insuficientes), sin control de calidad y sin estrategias de seguimiento.

El Instituto Nacional de Cancerología ha trabajado durante dos años después del establecimiento de la norma técnica por el Ministerio de Salud para mejorar las normas para la detección temprana del cáncer de mama. Actualmente existe la conciencia gubernamental de la necesidad de revisar la norma.

Con base a la revisión de la literatura que incluía los consensos del BHGI, además de las consideraciones de nuestro sistema general de seguridad social, el Instituto Nacional de Cancerología desarrolló las guías para la detección temprana del cáncer de mama con tres grupos de trabajo: coordinación, evaluación de la evidencia, y valoración de la metodología. El proceso incluyó una reunión de acuerdo general con la participación de siete regiones y varios expertos de la arena política, sociedades científicas, servicios de salud, autoridades de salud nacionales y regionales, y ONG de mujeres.

Las recomendaciones resultantes fueron ajustadas al análisis de disponibilidad de recursos dentro del sistema y nivel promedio de los servicios de salud desarrollados en Colombia. El objetivo de la guía es mejorar la detección temprana del cáncer mama en Colombia y la principal estrategia propuesta es la detección temprana para cáncer de mama en mujeres sintomáticas independientemente de su edad, basada en la educación, la concientización sobre el cuidado de las mamas, el autoexamen y el examen clínico de la mama y la tamización de oportunidad (aleatoria no organizada), periódica, en mujeres asintomáticas mediante el examen clínico y la mamografía para mujeres entre 50 y 69 años. El ajuste de las guías a nuestras condiciones sociales específicas y al sistema de salud por consenso será finalmente ajustado al marco de los servicios de salud actuales a través del proyecto modelo propuesto.

OBJETIVOS

El objetivo general es evaluar la aplicabilidad de las recomendaciones de la guía de detección temprana de cáncer de mama en Colombia a través de un estudio piloto en una región del país. Mediante el proyecto esperamos movernos de un escenario de estrategias limitadas de detección temprana a un programa de detección temprana de cáncer de mama mejorado.

Las metas fundamentales son incrementar la conciencia pública sobre el cáncer de mama e introducir un modelo piloto de programa de detección temprana del cáncer de mama en una de las regiones del país con más alta incidencia como base para la posterior implementación de estrategias de detección temprana en Colombia. El programa piloto se basará en las guías y

recomendaciones desarrolladas por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC).

Los objetivos específicos del proyecto piloto son:

Implementar las guías y recomendaciones del INC dentro del escenario del sistema de salud Colombiano.

Estimar el impacto de las guías del INC para reducir el estadio del cáncer de mama en el momento del diagnóstico.

Los objetivos específicos del programa son:

Difundir la tamización mamográfica de oportunidad

Difundir el examen clínico de la mama estandarizado

Proporcionar educación a médicos generales, radiólogos, ecografistas, y técnicos.

Implementar estrategias de educación en salud relacionadas con la detección temprana del cáncer de mama.

Incrementar la conciencia pública acerca del cáncer de mama

MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

El cáncer, en general, es una condición nosológica multicausal en la que suceden alteraciones no reparadas del ADN, dando lugar a un crecimiento incontrolado de células en un órgano o tejido, con invasión local y posible extensión o diseminación a distancia.¹ Si bien se cuenta con un importante volumen de conocimiento científico relacionado con su historia natural y su curso clínico, hay todavía muchas facetas por resolver.

En términos generales, cualquiera de las células de la glándula mamaria podría dar origen a un tumor maligno. Sin embargo, los casos más frecuentes en cuanto a su origen histológico y su localización son los originados en las estructuras glandulares. Dentro de éstos, los tumores más corrientes en todas las latitudes son los de tipo ductal (responsables de alrededor de 85% de los casos)² y lobulillar. Unos y otros, por su extensión microscópica, se clasifican en *no invasivos* o *in situ* e *invasivos* o *infiltrantes*. El carcinoma lobulillar *in situ* no se considera un verdadero cáncer, pero constituye un factor de riesgo de aparición de cáncer invasor.²

Aproximadamente 66% de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo conocidos.³ No obstante se han identificado algunos, como menarquia temprana, nuliparidad o primiparidad luego de los treinta años de edad, no haber lactado, menopausia tardía, utilización de terapia de reemplazo hormonal, consumo regular de bebidas alcohólicas, obesidad en la posmenopausia, radiación ionizante sobre la pared anterior del tórax, antecedente de hiperplasia con atipias, antecedente personal de cáncer de mama, historia familiar de cáncer de mama en primer grado de consanguinidad y factores genéticos tales como la expresión de los genes BRCA1 y BRCA2.⁴

Según datos de la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, el cáncer de mama representó 22,8% de los cánceres de las mujeres en el

mundo en 2002, estimándose en más de un millón los casos nuevos por año.⁵ En Colombia, para el año 2000, el cáncer de mama ocupó el segundo lugar de incidencia (5.526 casos nuevos estimados al año) y el tercero en mortalidad después del cáncer de cuello uterino y el cáncer de estómago, con 1.542 muertes registradas, una edad media de muerte de 57 años y, a diferencia de los países desarrollados, una clara tendencia al incremento de la mortalidad en la última década.^{5,6} El riesgo de muerte por regiones muestra una concentración de la mortalidad en los grandes centros urbanos del país.⁷

Siendo el cáncer de mama un problema de magnitud en Colombia, se requiere implementar una estrategia de detección temprana que permita disminuir la mortalidad por esta enfermedad.

Se denomina *detección temprana sin tamización* a la respuesta oportuna del personal de salud a los síntomas expresados por las mujeres en el momento de consultar. Se pueden establecer programas de detección temprana sin tamización basados en la educación oportuna y apropiada de la población y de los profesionales de la salud con el fin de identificar signos y síntomas de alerta que permitan diagnosticar la enfermedad en sus primeras etapas, es decir identificar el cáncer de mama en un punto de su fase clínica sintomática en donde pueda ser intervenido con medidas o técnicas que logren entonces su máximo nivel de eficacia, efectividad y beneficios posibles en conjunción con un menor impacto físico deletéreo y una mayor eficiencia del proceso diagnóstico y terapéutico.⁸

La tamización implica el uso de ciertas técnicas entre poblaciones sin signos o síntomas de la condición de interés, de forma tal que se identifique a quienes tengan una mayor probabilidad de presentar el evento; pero, intenta capturar a los individuos en estadios muy tempranos para reducir la mortalidad. El propósito primordial de un programa de tamización es definir un subgrupo de población en el que se justifique una valoración posterior, ya que, en virtud del rendimiento operativo usual de estas técnicas, muchos de los casos seleccionados suelen ser individuos libres de la enfermedad bajo estudio (falsos positivos). Éste es el riesgo que se corre al intentar detectar lesiones más precoces que las descubiertas mediante las estrategias de *detección temprana*.⁵

Existen dos tipos de tamización: la tamización *aleatoria o de oportunidad* y la tamización *organizada*. La primera sucede fuera de un programa formal, y en ella el proveedor de salud envía una mujer sin síntomas a realizarse una prueba (p. ej., mamografía). Si se detectan anomalías, este proveedor asume la responsabilidad de completar la valoración diagnóstica. La segunda ocurre como parte de un programa masivo dirigido a una población específica e implica la obtención de recursos para realizar las pruebas de forma generalizada asegurar la valoración diagnóstica de las mujeres en caso de que se descubran anomalías y, más aún, proporcionarles el método terapéutico y de seguimiento más adecuado y pertinente.

Para resumir digamos que, ya sean de tamización o de detección temprana, ambas estrategias intentan descubrir la enfermedad en fases muy iniciales, y la

diferencia entre ellas estriba en si su hallazgo se realiza en fase asintomática o sintomática.

La evidencia experimental de reducción de las tasas de mortalidad por cáncer de mama en virtud de la realización sistemática de programas de tamización organizada mediante mamografía han sido calificados por algunos investigadores, que resumieron la información disponible a través de técnicas metanalíticas, de pobres e incluso de inefectivos,^{9,10} aunque otros los consideran meritorios, ya que explican, según su concepto, la reducción relativa de hasta 25% del riesgo de mortalidad de mujeres de 50 a 69 años.⁵

El diagnóstico definitivo del cáncer de mama se verifica mediante la biopsia y el estudio histopatológico de lesiones palpables o detectadas radiológicamente como sospechosas, y su posible extensión o diseminación se estima mediante estudios complementarios como radiografía de tórax, ecografía de hígado y gammagrafía ósea, entre otros.¹¹ De acuerdo con su aparente extensión clínica o patológica y con los factores pronósticos, clínicos y patológicos involucrados, el cáncer de mama se agrupa en cinco estadios (de 0 a IV), según las guías del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, teniendo en cuenta la clasificación TNM (T = tamaño de la lesión tumoral, N = número de ganglios comprometidos, M = presencia de metástasis a distancia).¹²

La complejidad de la enfermedad hace necesario que, dependiendo del estadio en que se encuentre y de las características de ésta y de la paciente, se planeen las intervenciones mediante varias herramientas terapéuticas como cirugía, radioterapia, quimioterapia, manipulación hormonal y terapia biológica con anticuerpos monoclonales.^{13,14,15,16,17,18}

Hay factores reconocidamente asociados con el pronóstico de la enfermedad, esto es elementos que determinan la supervivencia y el desenlace cuando se padece cáncer de mama. Tales factores representan aspectos relacionados con el conocimiento científico de la fisiopatología tumoral, y entre ellos están la existencia de compromiso ganglionar axilar, el tamaño tumoral, el subtipo histológico, la expresión de los receptores hormonales, la edad de la paciente, el grado histológico, la invasión linfovascular, el activador del plasminógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno, la ampliación del Her2neu, los índices de proliferación celular (como Ki67), la presencia de micrometástasis, la expresión genética de ADN por microarreglos, etc.¹⁹

Sin embargo hay otros factores, muchos de ellos de índole social, política y económica, que también afectan el pronóstico, ensombreciéndolo, como son el estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la raza negra, la aparición de la enfermedad antes de los cuarenta años de edad, la pobreza, la inaccesibilidad de los servicios de salud y la aplicación de tratamientos inadecuados a las necesidades clínicas de las pacientes.^{20, 21, 22, 23} Estos aspectos, que inciden negativamente en el pronóstico del cáncer de mama, son frecuentes en la mayoría de los países subdesarrollados, si no en todos ellos.¹

Estados Unidos tuvo en 2002 una tasa de ocurrencia estimada de 101/100.000 mientras que la de Colombia fue de 30,3/100.000⁵, inferior a las más bajas de Estados Unidos, incluso cuando se discriminan por grupo racial (hispanas: 89,8/100.000; aborígenes: 58,0/100.000).¹ Sin embargo, la tasa de ocurrencia se ha incrementado tanto en Colombia (de 33,2/100.000 entre 1972 y 1976 a 37,1/100.000 entre 1991 y 1996)²⁴ cuanto en países desarrollados como Estados Unidos, en donde se observa una ligera tendencia al aumento de casos en los últimos diez años.²⁵ Por el contrario, la tendencia de la mortalidad es diferente en los dos países, pues, mientras en Colombia la tasa se ha incrementado de 11,6/100.000 entre 1984 y 1988 a 17/100.000 entre 1999 y 2003, en la mayoría de los países desarrollados la mortalidad ha tenido una lenta pero sostenida tendencia al descenso en la última década.¹

Además, la relación entre ocurrencia y mortalidad en nuestro país muestra que *fallece una mujer por cada tres casos nuevos de la enfermedad diagnosticados*, en cifras: 30,3 o 43,3/12,5 (cálculo basado en los datos de ACS 2006, Globocan 2002, y Piñeros 2005)^{1,5,6} mientras que la razón ocurrencia/mortalidad de los países desarrollados muestra que en ellos *fallece por esta causa una mujer por cada cinco casos diagnosticados* en cifras: 101/19,5 lo que indica que las mujeres colombianas tienen un pronóstico más desfavorable que las mujeres de países desarrollados, aunque la ocurrencia de la enfermedad en estas últimas sea ciertamente tres o cuatro veces superior, y ubica la razón ocurrencia/mortalidad colombiana en un nivel similar al de la de los grupos étnicos norteamericanos con privación socioeconómica como los afroamericanos y los aborígenes americanos.¹

El estadio y la supervivencia guardan entre sí, a su vez, una relación inversamente proporcional. Según las estadísticas internacionales, la supervivencia a cinco años es de 97,5% para los estadios de afectación local, de 80,4% para los estadios con compromiso regional y de 25% para los estadios avanzados,¹ haciéndose claro que *uno de los principales factores pronósticos es la detección o no de la enfermedad en estadios incipientes (diagnóstico temprano o precoz)*, esto es en los estadios I y II de la enfermedad.

Ya que las técnicas de tamización requieren una cantidad significativa de recursos, los países que adolecen de limitaciones deberían invertirlos en estrategias generales de detección temprana, diagnóstico y tratamiento.⁹ En este mismo sentido, los costos totales de la atención inicial del cáncer de mama aumentan según el estadio en el cual se capture cada caso (cirugía, hospitalización, quimioterapia y radioterapia), disminuyen durante el seguimiento y se incrementan nuevamente al final del curso clínico, antes de la muerte.²⁶ El tratamiento del cáncer de mama en estadios tempranos es más sencillo y más económico que el de los casos avanzados.^{27, 28}

En términos generales, en los países desarrollados que muestran las supervivencias mencionadas, la frecuencia del cáncer de mama según el estadio tiene la siguiente distribución: localizado: 63,7%; regional: 27,9%; distante: 5,6%; sin estadio: 2,8%.¹

De conformidad con el más reciente reporte del registro anual de casos nuevos publicado por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, la mama fue la segunda localización más frecuente del cáncer, con una presentación distribuida así por estadios: in situ: 2,6%; I: 3,6%; IIA: 13,4%; IIB: 12,4%; IIIA: 6,6%; IIIB: 31,5%; IIIC: 3,2%; IV: 9,8%; sin datos (pacientes remitidas a otra institución): 16,8%,²⁹ lo que indica que el cáncer de mama llega a los centros especializados estatales con una distribución inversa y en estadios más tardíos que en los países desarrollados, con las respectivas implicaciones de pronóstico y económicas.

La detección temprana del cáncer de mama es y ha sido del interés estatal, y a la fecha existe una reglamentación oficial en la que se contemplan indicadores de cumplimiento y metas de cobertura en los regímenes contributivo y subsidiado del Sistema General de Seguridad Social de Colombia.³⁰ Dadas su ocurrencia creciente, su mayor presentación en estadios avanzados, su elevada mortalidad y el aumento de los costos del manejo de los casos avanzados en la mayoría de los escenarios del país, los esfuerzos de diagnosticar el cáncer de mama en estadios tempranos se justifican plenamente.

Mientras no exista una cura definitiva para el cáncer de mama, la mejor estrategia para reducir la mortalidad es la combinación de detección temprana y tratamiento adecuado. Mientras las condiciones económicas y de cubrimiento en seguridad social y salud no alcancen las metas estatales establecidas ni se implementen medidas preventivas económicamente viables y sostenibles para controlarlo, se hace necesario explorar, investigar y proponer estrategias tendientes al diagnóstico del cáncer de mama en estadios más tempranos con el objeto de reducir los costos de atención y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

El INC inicia desde 2004 el proceso de desarrollo de las guías y recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia. Para su desarrollo se crearon tres grupos. En primer lugar se formó un Comité Organizador que tuvo a su cargo la dirección del proyecto, el diseño de los procesos y los aspectos administrativos y logísticos. Se organizó luego un Comité Metodológico que asesoró y lideró la selección de los interrogantes que se plantearían en la guía y los transformó en preguntas contestables, identificó los recursos, talentos, actores y líderes regionales y nacionales, y adelantó los procesos de búsqueda de la evidencia y apreciación crítica de la literatura. En tercer lugar se creó un Comité Operativo, seleccionado en el Instituto de Cancerología con incorporación de todas las áreas disciplinarias que de un modo u otro participan en aspectos de prevención, diagnóstico temprano, atención y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Este comité abordó la revisión crítica de la literatura, la calificación de la evidencia y la identificación de los desacuerdos, resumió la información, recogió las observaciones generadas en la reunión de consenso y generó y ratificó las recomendaciones definitivas. Estas recomendaciones, en últimas, tienen como soporte la evidencia existente, la opinión de los expertos del Comité Operativo y las recomendaciones internacionales sobre programas de tamización y detección temprana, por las mediciones de la magnitud y la carga del cáncer de

mama en el país y por la aplicabilidad de esas mismas recomendaciones en vista de los escasos recursos disponibles en el actual Sistema General de Seguridad Social de Colombia.

Los comités conformados acordaron la necesidad de generar una metodología de disseminación, implementación, seguimiento y medición del impacto de las recomendaciones.

La guía está dirigida a todos aquellos profesionales comprometidos en programas de promoción de la salud, prevención de enfermedades y atención primaria; a todos los profesionales relacionados con la salud de la mujer y demás miembros de la comunidad que se vean beneficiados; a especialistas en salud de la mujer (mastólogos, oncólogos, ginecólogos, cirujanos); a los médicos familiares, médicos ocupacionales, profesionales en formación y estudiantes de ciencias de la salud; a las instituciones prestadoras de servicios de salud y a las entidades promotoras de salud; a los alcaldes municipales y a los comités comunitarios de salud; a maestros, profesores de educación básica secundaria y universitaria, y a las mujeres usuarias.

La tamización, en especial con mamografía, se recomienda desde hace más de setenta años,³¹ existiendo evidencia de tipo experimental desde las décadas de 1960 a 1980.^{32,33,34} Se revisaron cinco metanálisis de mamografía y tres revisiones sistemáticas desarrolladas en el intento de sintetizar la información concerniente a la eficacia de la tamización a través de mamografía (con o sin examen clínico) para la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Cuatro metanálisis (IARC, Gøtzsche, Task Force, Koning, Holanda) hicieron valoración de la calidad de los estudios.

Existen ocho ensayos clínicos controlados provenientes de Suecia, Escocia, EU y Canadá) Anderson (Malmö),³⁵ Frisell (Estocolomo),³⁶ Shapiro (HIP),³⁷ Alexander (Edinburgh),³⁸ Tabar (Swedish),³⁹ Nystrom (Swedish Update),⁴⁰ Miller (Canadian 1),⁴¹ Miller (Canadian 2),⁴² y Bjurstam (Gothenberg),⁴³. Estos ensayos evaluaron la tamización con mamografía organizada, de manera exclusiva o asociada con examen clínico, comparada con examen clínico o ninguna intervención. En el metanálisis de Olsen y Gøtzsche, tan sólo dos de ellos (Miller, Anderson) fueron considerados de mediana calidad, al igual que en el metanálisis de Koning, como para ser incluidos en el resumen agregativo final. En los metanálisis de la IARC y de Humphrey (US Task Force) encontraron las mismas deficiencias pero se consideró que mediante métodos estadísticos en el análisis de datos, estas se habían logrado controlar de manera satisfactoria, con excepción del estudio de Edimburgo, el cual fue excluido de tres de los metanálisis (IARC, Task Force y Holanda). Además, el metanálisis de la IARC excluyó los estudios de Canadá y el del *Health Insurance Plan*, debido a que éstos no utilizaron la mamografía como prueba única sino que la asociaron al examen clínico de la mama. La revisión de Smith incluyó los 8 ensayos clínicos, aunque consideró que ninguno era perfecto.⁴⁴

En todas las revisiones, los beneficios reportados son inferiores en mujeres menores de 50 años, en virtud de que en ellas existe menor ocurrencia de la

enfermedad, poseen mayor densidad mamaria y los tumores son en general de muy rápido crecimiento.^{44,45}

La tamización mamográfica detecta cánceres de mama en tamaños más pequeños, así como con aspectos biológicos e histológicos más favorables, que los detectados por otros métodos fuera de la tamización (evidencia de nivel 3).^{46,47} De manera usual, las pacientes ya sea accidentalmente o durante su autoexamen, detectan lesiones tumorales mayores de 25 mm, el examen clínico lo hace en diámetros mayores a 10 mm y la mamografía lesiones de 5 a 10 mm, aspecto que da convicción de la superioridad de la mamografía sobre los demás elementos de la tamización.⁴⁸

Otras estrategias como la ductografía, la gammagrafía, y el estudio genético, biológico o bioquímico de los elementos obtenidos en el lavado o aspirado ductal se encuentra en niveles muy básicos de exploración, no como estrategias de tamización, y en su mayoría se han evaluado en poblaciones de alto riesgo, lo que supone, por el momento, un compás de espera en la obtención de resultados.

Las siguientes recomendaciones son resultantes de la evaluación crítica de la literatura previamente citada, junto con la opinión de los expertos y de los representantes de grupos sociales y de usuarios reunidos en el consenso, tomando en cuenta la existencia de recursos limitados y el marco de la normatividad vigente. ⁴⁹

Recomendación general: Se recomienda implementar en el territorio colombiano, a través de los diferentes estamentos de salud, una estrategia organizada de *detección temprana* para cáncer de mama en *mujeres sintomáticas* independientemente de su edad, basada en la *educación, la concientización sobre el cuidado de las mamas, el autoexamen y el examen clínico de la mama*. La estrategia se debe acompañar de *tamización de oportunidad* (aleatoria no organizada), periódica, en *mujeres asintomáticas mediante el examen clínico y la mamografía a partir de los 50 años*.

Esta recomendación debe estar complementada con un oportuno sistema de referencia para la confirmación diagnóstica (mamografía diagnóstica, ecografía diagnóstica y biopsias), el tratamiento adecuado de los casos y un sistema estandarizado de registro y estadificación.

Se recomienda el diseño y desarrollo de áreas demostrativas de un programa de tamización organizada en aquellas zonas geográficas con mayor carga de la enfermedad.

Educación para la alerta y la concientización sobre el cuidado de las mamas: Se deben diseñar programas educativos sobre el cáncer de mama, dirigidos a las mujeres y a aquellas personas relacionadas con la salud de la mujer como enfermeras, médicos, promotoras y trabajadoras sociales.

Los aspectos muy específicos que deben resaltarse son:

1. La información sobre los signos y síntomas usuales de presentación del cáncer de mama.
2. Aclarar que usualmente el cáncer de mama se presenta sin dolor.
3. Resaltar el hecho de que el cáncer de mama diagnosticado y tratado de manera temprana tiene un buen pronóstico.
4. Aclarar que la mayoría de las molestias de la mama, incluyendo las masas, no son cáncer.
5. Precisar que todas las lesiones de la mama se diagnostican con biopsia y no mediante mastectomía.
6. Enfatizar la necesidad de búsqueda de ayuda médica inmediata ante cualquier anomalía, problema o hecho inusual en las mamas.
7. La recomendación a las mujeres de solicitar periódicamente la realización, por parte de personal competente, de un examen físico de las mamas y, ante la disponibilidad de recursos, de una mamografía convencional.

Autoexamen de la mama: No se recomienda el autoexamen como un método de tamización. Si este se promociona se debe hacer dentro de una estrategia de detección temprana que incluya el examen clínico y la mamografía y su promoción debe darse como un elemento de autoconocimiento de la forma normal de las mamas, de sensibilización y de concientización. La realización periódica y sistemática del autoexamen de la mama, se hace a partir de los veinte años de edad. Dadas las características del procedimiento, la gran mayoría de las lesiones detectadas suelen ser de tipo benigno y de buen pronóstico. Debido a que las lesiones muy pequeñas no suelen revelarse por esta vía, se recomienda informar a las mujeres acerca de los beneficios y limitaciones del autoexamen; específicamente, deberían ser advertidas de los falsos positivos, falsos negativos, e incurrimiento en biopsias innecesarias ya que no toda masa palpable es cáncer.

El autoexamen debe ser practicado ocho días después del primer día del ciclo menstrual y si la mujer ya no menstrúa se debe hacer en un día fijo de cada mes.

Examen clínico de la mama: Se recomienda la realización del examen clínico de la mama como parte del examen clínico general de la mujer, por lo menos una vez al año con un método estandarizado y por parte de médicos debidamente entrenados, asegurando la referencia inmediata y oportuna a un sistema de diagnóstico adecuado, en el evento de haber detectado lesiones sospechosas.

Se recomienda la implementación de escenarios para la enseñanza del examen clínico de la mama, con el fin de generalizar y estandarizar la técnica.

El examen clínico debe estar disponible en los niveles básicos de atención en salud.

La introducción de cualquier programa con examen clínico en una región, debe contar con sistemas de información del estadio de la enfermedad y mortalidad por cáncer de mama, para poder realizar evaluaciones del impacto de las intervenciones de detección.

Mamografía: En este momento, no se recomienda la implementación de un programa de tamización organizado con mamografía a nivel nacional; sin embargo, organizaciones o entes territoriales que dispongan de los recursos y la infraestructura requerida podrían implementarlo, siempre y cuando se incluya dentro de un programa de detección, diagnóstico y tratamiento oportunos de cáncer de mama.

Se recomienda realizar tamización aleatoria de oportunidad (no organizada) mediante mamografía de dos proyecciones, cada dos años, en mujeres asintomáticas, de 50 a 69 años de edad, siempre incluida dentro de un programa de detección, diagnóstico y tratamiento oportunos de cáncer de mama.

Esta recomendación no aplica para mujeres sintomáticas, en quienes, independiente de la edad, se deben utilizar estrategias diagnósticas adecuadas, las cuales podrían incluir una mamografía.

Las mujeres tamizadas deberán tener el consentimiento informado que supone conocer los beneficios y los riesgos, en que se incurre con la mamografía.

Las mujeres deberán conocer que, independiente del resultado, éste no es un examen adecuado para la confirmación ni para descartar de manera definitiva la enfermedad, pero es el mejor método disponible y accesible en la actualidad para la detección temprana del cáncer de mama.

La tamización mamográfica aleatoria, junto con el examen clínico, el autoexamen y la concientización del cuidado mamario, constituyen el programa de tamización aleatoria que debería intentar, en el territorio colombiano, incrementar la detección y el diagnóstico del cáncer de mama en estadios tempranos.

Si se implementa una estrategia de tamización organizada o aleatoria, se recomienda adoptar mecanismos que aseguren la calidad de los métodos diagnósticos y el cumplimiento de estándares para su control (en infraestructura y entrenamiento humano) para todos los centros que realicen examen clínico de la mama y mamografía (de tamización y diagnóstica), dentro del marco legal vigente.

Recomendaciones sobre investigación y registro: En virtud de la ausencia de evidencia local, se recomienda realizar los esfuerzos necesarios para recopilar información esencial sobre el comportamiento de la enfermedad en el país en los siguientes aspectos: ocurrencia, mortalidad, factores de riesgo,

estadio clínico en el momento del diagnóstico, supervivencia, oportunidad diagnóstica y oportunidad terapéutica.

Se debe fortalecer el sistema de registro, notificación y consolidación de la información, sobre morbilidad, mortalidad, utilización de estudios radiológicos y aspectos económicos de la atención a pacientes con cáncer de mama.

La ausencia del conocimiento de los indicadores basales, impiden estimar el impacto de recomendaciones e intervenciones dirigidas a modificar la carga de la enfermedad.

El acoplamiento de estas guías a nuestras condiciones sociales específicas y al sistema de salud será finalmente ajustado al marco de los servicios de salud actuales a través de la puesta en marcha de un estudio piloto que permita evaluar el impacto de la aplicación de las mismas en un grupo poblacional e identificando posibles barreras para su implementación.

METODOLOGIA

Este es un proyecto piloto con dos grupos aleatorizados de mujeres de Bogotá. Un grupo será sometido a tamización de cáncer de mama de oportunidad con mamografía más exámen clínico de mama, el segundo grupo no tendrá intervención diferente de la educación en salud en cáncer de mama.

Todas las Empresas Promotoras de Salud (EPS) con una red de servicios en Bogotá fueron invitadas a participar. Hasta el momento, 10 EPS aceptaron la invitación. Los criterios para su inclusión en el proyecto son la desición voluntaria para ser involucradas en el estudio piloto, garantizar estabilidad laboral al menos del 70% de los médicos generales que participarán en el proyecto, tener sistemas de información, tener unidades de diagnóstico mamográfico, permitir y promover un sistema de control de calidad en mamografía, asegurar el diagnóstico oportuno (ecografía, biopsias, etc.) para mujeres con tamización positiva y asegurar el tratamiento oportuno para las mujeres con diagnóstico de cáncer (cada EPS participante debe contar con un equipo multidisciplinario especializado en el manejo del cáncer de mama).

Para propósitos de aleatorización, cada EPS debe suministrar una lista con los centros principales de cuidado de la salud de su red la cual participará en el proyecto. Se realizara inclusión aleatoria de los centros de atención en cada brazo. Un brazo introducirá tamización de oportunidad con mamografía más exámen clínico en forma regular como fue recomendado en las guías del INC, y el segundo brazo realizará detección temprana de acuerdo a la situación actual. El estudio será realizado en Bogotá, necesita aprobación previa por el comité de Etica del Instituto Nacional de Cancerología el cual es un equipo independiente y cada mujer participante deberá firmar un consentimiento informado.

Para la estimación del tamaño de muestra hemos definido la disminución del estadio al momento del diagnóstico como el principal resultado esperado. La

medición del estadio al momento del diagnóstico se realizará de acuerdo con la nomenclatura TNM. Las recomendaciones del INC definen detección temprana como el diagnóstico de cáncer de mama en estadios I y II.

Cada grupo será considerado como una cohorte con una incidencia basal de cáncer de mama en estadios I y II. En el grupo sin intervención la incidencia basal de cáncer de mama en estadio temprano es un evento conocido. Buscamos un número de mujeres para estimar una mayor tasa de incidencia con la tamización (grupo de intervención). De acuerdo con Globocan 2002 (IARC), la incidencia de cáncer de mama en la población objetivo (mujeres entre 50 y 69 años) en Colombia es de 100 por 100000 habitantes. Tomando en cuenta el desenlace esperado (reducción del estadio), la incidencia basal fue estimada para estadios tempranos fue estimada en diferentes escenarios dentro de un intervalo de 30 a 60 por 100.000, y una incidencia post intervención propuesta en un rango entre 40 y 80 por 100000. El error para comparación entre grupos se ajustó con un valor alfa 0.05 y beta 0.2. Usamos un algoritmo comparando diferentes tasas antes y después de la intervención (módulo PASS en el paquete NCCS®).

El mejor escenario planteado de acuerdo a la situación actual es iniciar de una incidencia basal de 0.0004 (en las instituciones públicas), y tratar de alcanzar una incidencia esperada de 0.0006 con la tamización de oportunidad (mamografía asociada con examen clínico de mama en instituciones privadas). Necesitamos 9.838 mujeres en cada grupo para la diferencia más pequeña (0.0004 a 0.0006), en consecuencia, serán involucradas 10.000 mujeres en cada brazo para un total de 20.000 mujeres dentro del proyecto. El tener un grupo control nos permitirá determinar si las recomendaciones del INC inducirán una mejoría en la detección temprana del cáncer de mama en nuestro país.

Todos los centros asignados aleatoriamente al grupo de la intervención recibirán entrenamiento para la implementación de tamización de oportunidad. El entrenamiento incluye técnicos en radiología, radiólogos, y médicos generales. El EPS proporcionará todo el personal para la tamización, diagnóstico y tratamiento y es el perteneciente al personal regular en su red de Seguridad Social. Los médicos generales serán de los centros médicos primarios y los radiólogos y técnicos de centros de radiología indicados por cada EPS participante. Para el piloto, la lectura de las mamografías será centralizada tanto como sea posible, manteniendo las estructuras regulares de la EPS.

Aparentemente, habría una experiencia básica en lectura de mamografías entre los radiólogos seleccionados por la EPS. Sin embargo, para objetivos de estandarización se desarrollará para el proyecto piloto un entrenamiento básico y rápido. El contenido teórico incluirá los principios físicos de mamografía, control de calidad y garantía de calidad, radiología de la mama normal y las variantes de la normalidad, lesiones benignas con particular referencia a aquellas que simulan malignidad, radiología y patología de la enfermedad maligna de la mama, diagnóstico diferencial de masas, microcalcificaciones, distorsión del parénquima y densidad asimétrica, la importancia de correlación radiológica patológica en casos donde hay componente de enfermedad

intraductal extensa (implicaciones para enfoque y tratamiento), el uso del ultrasonido en el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias, aspectos epidemiológicos de la tamización de la mama y métodos para pruebas diagnósticas, y el reporte estandarizado de imágenes mamarias y sistemas de datos basados en la terminología BIRADS.

Si es necesario (según la evaluación previa a la implementación del estudio), la estandarización incluirá un componente práctico mínimo que comprende las proyecciones estándar y adicionales, magnificación, proyecciones de cono, radiografía del espécimen, la participación en la lectura diaria de mamografías de tamización y diagnósticas, localización y técnicas de biopsia para lesiones no palpables, aspiración con aguja fina, citología y biopsia trucut.

Un entrenamiento estándar en diagnóstico de cáncer de mama está dirigido a los técnicos en radiología. El contenido teórico abarca anatomía y fisiología normal de la mama, radiología y patología de lesiones benignas y malignas, control de calidad técnico, aspectos técnicos del equipo de rayos X. Si fuera necesario (según la evaluación), se desarrollará un componente práctico y el contenido podría enfatizar sobre las técnicas de proyecciones estándar y adicionales, indicaciones para usar proyecciones adicionales, como lograr el nivel correcto de compresión, evaluación de las imágenes realizadas para el posicionamiento tanto como desde el punto de vista técnico, procedimientos técnicos de control de calidad diario y semanal.

Los médicos generales serán entrenados en ECM e interpretación de reportes de mamografías. El entrenamiento tendrá tres fases. El componente teórico incluye anatomía y fisiología de la mama, aspectos epidemiológicos de la tamización mamaria y métodos para evaluación de pruebas diagnósticas, epidemiología del cáncer de mama y factores de riesgo, el método propuesto por Barton para el examen clínico de la mama, y el sistema BIRADS. Se utilizarán fantasmas de silicona como práctica inicial para ECM, y se realizarán 3 sesiones en una clínica de mama para examinar a mujeres con y sin enfermedad mamaria 15, 30, y 45 días después de la práctica con fantasmas de silicona.

Se realizará una visita coordinada a cada centro de radiología participante previa al reclutamiento de pacientes. La visita está dirigida a la verificación de normas de calidad para equipos de mamografía. Esto hace parte del programa de control de calidad coordinado por el servicio de física médica en el INC. El programa cubrirá exigencias básicas como características y calibración de la máquina, informe estándar sobre la calidad de imagen en cada reporte mamográfico, y una segunda lectura por un radiólogo experto de una proporción (20 %) del número total de mamografías. Todas las preguntas que surjan en la visita inicial deberán ser resueltas antes de comenzar el trabajo de campo.

La guía del INC define tamización de oportunidad como la tamización realizada por fuera de un programa regular en el cual un proveedor de salud envía a una mujer que asiste a una institución de salud por una razón diferente a síntomas mamarios a realizarse una determinada prueba. Si se detecta alguna

anormalidad, este proveedor asume la responsabilidad de completar la evaluación diagnóstica y el tratamiento correspondiente. La recomendación para tamización de oportunidad en Colombia comprende mamografía de tamización de dos proyecciones (craneocaudal y oblicua mediolateral) cada dos años y un examen clínico de mama estandarizado (según el método propuesto por Barton y colaboradores) anual para mujeres entre 50 y 69 años de edad.

Para tener un patrón de oro uniforme, los protocolos para diagnóstico basado en ECM y hallazgos mamográficos serán estandarizados en todos los centros participantes. El diagnóstico de cáncer de mama incluirá mamografía, ecografía, biopsia trucut, toma de muestras quiadas por imagen, localización preoperatoria, y citopatología (no in situ pero reportando RE y RP). Las pruebas complementarias para el diagnóstico serán la radiografía de torax, ecografía hepática, gammagrafía ósea, y química sanguínea. Las biopsias serán leídas inicialmente en los laboratorios regulares usados por la EPS, pero todo diagnóstico de cáncer, los casos sin correlación entre el diagnóstico radiológico y patológico, y el 10 % de biopsias negativas serán leídos en el INC

Se recomendarán a las guías del NCCN para el tratamiento según la etapa al diagnóstico y adecuado a la disponibilidad de recursos en nuestro país. Las opciones de tratamiento son quimioterapia (CMF, AC, taxanos), terapia hormonal adyuvante y terapia hormonal para cáncer metastásico (tamoxifen, inhibidores de aromatasa, acetato de megestrol, ooforectomía), radioterapia adyuvante (post mastectomía, post conservadora), cirugía (conservadora, mastectomía), y cirugía reconstructiva. Todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos están actualmente disponibles en el sistema de salud colombiano y proporcionarlos es un deber para las empresas promotoras de salud.

Se diseñarán estrategias de comunicación sobre detección temprana del cáncer de mama para la población objetivo en toda EPS participante. Los programas educativos sobre el cáncer de mama deben ser diseñados en coordinación con las EPS participantes, y serán enfocados a mujeres e individuos relacionados con el cuidado de la salud de la mujer como enfermeras, médicos, y trabajadoras sociales. Estas estrategias de comunicación deberían evitar que los individuos objetivo sean forzados u oblligados a participar en el proceso educativo. Los aspectos que deben ser destacados son la información sobre signos y síntomas de cáncer de mama; la presentación usual de la enfermedad (sin dolor); el hecho que el diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno de cáncer de mama determinan un mejor pronóstico; el hecho que la mayor parte de condiciones de la mama no son cáncer; el hecho que todas las lesiones de la mama son diagnosticadas mediante biopsia y no por mastectomía; la necesidad de buscar ayuda médica al encontrar cualquier anormalidad, preocupación o hallazgos inusuales relacionados con la mama; y la recomendación para todas las mujeres para solicitar examen clínico periódico de la mama y, cuando esté disponible, una mamografía convencional realizada por personal experto. Se Proporcionará material educativo por canales regulares en cada EPS.

Las mediciones para el análisis comprenderán las características generales de la población de estudio (como base para comparaciones de grupos), la etapa clínica al diagnóstico, incidencia de cáncer de mama, base para el diagnóstico de cáncer de mama. La recolección de datos será realizada por médicos generales, radiólogos, y asistentes de investigación. Se proporcionarán cuestionarios estándar y codificados para ser llenados en cada visita clínico. Además los asistentes de la investigación recogerán información de seguimiento y supervivencia. Se obtendrá una historia médica regular de cada mujer (dos grupos) con énfasis en la recolección de factores de riesgo de cáncer de mama (historia familiar de cáncer de mama, biopsias anteriores, historia ginecológica, terapia de reemplazo hormonal, índice de masa corporal, e historia de tamización de cáncer de mama).

El análisis de datos será realizado en el INC. La comparabilidad de los grupos será establecida previa al análisis. Se realizará valoración de riesgos relativos e intervalos de confianza según protocolo y según intención de tratar. La estratificación de datos así como los ajustes necesarios pueden ser considerados de acuerdo a los hallazgos preliminares.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio incluye tecnología disponible para detección temprana de cáncer de mama. Los peligros y riesgos en el estudio no difieren de los ya conocidos con el uso de la mamografía y el examen clínico de mama. El protocolo no descalifica las estrategias tradicionales de tamizaje debido a que éstas no se han podido desarrollar por falta de un programa adecuado de tamizaje y el difícil acceso a las técnicas de detección temprana. De hecho se espera que el grupo de tamizaje de oportunidad mejore el diagnóstico temprano, el grupo con examen clínico de mama estandarizado tendrá una alternativa adicional con respecto a la población de la EPS en la que se ubique y el grupo sin intervención no sufrirá ninguna modificación con respecto a la conducta que tradicionalmente maneja el sistema.

Cada mujer deberá firmar un consentimiento informado para ingresar en el estudio, éste da cuenta del estudio, su diseño y objetivos, exámenes a realizar y sus posibles efectos adversos, beneficios de participar en el estudio, el carácter voluntario de la participación y la confidencialidad. Las participantes no recibirán pago alguno. No se manejarán datos individualizados en el momento del análisis o del reporte del estudio. El nombre y la información personal se mantendrán ocultos a través de un sistema de códigos.

La información recolectada acerca del tratamiento en la rama del estudio sin intervención puede generar hallazgos como retraso del tratamiento del cáncer, en dicho caso se reportará a la EPS encargada para lograr corregir la conducta.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Overview: Breast Cancer. Internet, junio 2006. Disponible en <www.cancer.org>.
2. Tabassoli FA. Pathology of the breast. 2nd Ed. Amsterdam: Elsevier; 1999.
3. Harris JR, Lippman ME, Venonesi U, Willett W. Breast Cancer (1). N Engl J Med 1992;327(5):319-28.
4. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001;2:133-140.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D.M. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002. IARC. Cancer Data Base No 5, version 2.0.
6. Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rate of common malignancies in Colombia: an emerging problem. Cancer 2004;101:2285-92.
7. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología-Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2004.
8. Anderson BO, Braun S, Lim S et al. Early Detection of Breast Cancer in Countries with Limited resources. Breast J 2003;9(Suppl2):S51-59.
9. Olsen O, Gotzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
10. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mamography justifiable?. Lancet 2000;355:129-34.
11. Shyyan R, Masood S, Badwe RA, Errico KM, Liberman L, Ozmen V et al. Breast cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. Breast J 2006;12(suppl 1):S27-37.
12. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM. AJCC cancer staging handbook. 6 ed. Chicago: Springer;2002:p.257-81.
13. Wood WC, Muss HB, Solin LJ and Olopade OI. Malignant tumors of the breast. En: DeVita VT, Hellman S and Rolsenberg ST. Cancer principles & practice of oncology [CD-ROM] 7 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams.
14. Smith I, Chua S. Medical treatment of early breast cancer I: adjuvant treatment. BMJ 2006;332:34-7.
15. Smith I, Chua S. Medical treatment of early breast cancer II: endocrine therapy. BMJ 2006;332:101-3.
16. Smith I, Chua S. Medical treatment of early breast cancer III: chemotherapy. BMJ 2006;332:161-2.
17. Smith I, Chua S. Medical treatment of early breast cancer IV: neoadjuvant treatment. BMJ 2006;332:223-4.
18. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast Cancer. Lancet 2005;365(9472):1727-41.
19. Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. Current Treat Options Oncol 2005;2:147-59.
20. Muss HB. Factors used to select adjuvant therapy of breast cancer in the United States: an overview of age, race and socioeconomic status. Monogr Natl Cancer Inst 2001;30:52-5.

21. Hershman D, McBride R, Jacobson JS, Lamerato L, Roberts K, Grann VR, et al. Racial disparities in treatment and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6639-46.
22. Newman L. Breast Cancer in African-American Women. *Oncologist* 2005;10:1-14.
23. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):705-12.
24. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J, editores. Cancer incidence in five continents, Vol I-VIII. Lyon: IARC Scientific publications.
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun M. *Ca Cancer J Clin. Cancer Statistics* 2006;56(2):106-130.
26. Radice D, Redaelli A. Breast cancer management. Quality- of-life and cost considerations. *Pharmaeconomics* 2003;21(6):383-96.
27. Carlson RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Love RR. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Brest J* 2003;9(suppl 2):S67-S74.
28. Groot MT, Baltussen R, Uyl-de Grott A, Anderson BO, Hortobagyi G. Costs and Health Effects of Breast Cancer Interventions in Epidemiologically Different Regions of Africa, North America, and Asia. *Brest J* 2006;S81-S90.
29. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2004. Bogotá: INC; 2005.
30. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 3384 de 2000, por la cual se modifica parcialmente la Resolución 412 y 1745 de 2000.
31. Tabar L, Gad A. Screening for breast cancer: the Swedish trial. *Radiology* 1981;138: 219-22.
32. Anderson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297(6654):943-8. (Malmö 1976).
33. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosemberg R, Rutter C, et al. Individual and combined effect of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern med* 2003;138:168-75.
34. Gilligand FD, Joste N, Stauber PM, Hunt WC, Rossenberg R, Redlich G, et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:743-49.
35. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;(22):63-7.
36. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L. Follow after 11 years update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45 (3):263-70.
37. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: The HIP randomized controlled trial. Health insurance plan. *J Natl Cancer Ins Monogr* 1997; 22:27-30.
38. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years follow up from the Edinburgh randomized trial of breast cancer screening. *Lancet* 1999; 353(9168):1903-8
39. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish two/county trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long/term followup. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4): 625-651.

40. Nystrom L, Anderson I, Bjurstm N, et al. Long-term effects of mammography screening: update overview of the Swedish randomised trial. *Lancet* 2002;359: 909-19.
41. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian Breast Screening Study-1: Breast Cancer mortality after 11 to 16 years of follow up: a randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002; 137: 305-15.
42. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian Breast Screening Study-2: 13-Year Results of a Randomized Trial in Women Aged 50-59 Years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (18): 1490-9.
43. Bjurstm N, Bjorneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nystrom L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97(10):2387-96.
44. Elmore JG, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293(10): 1245-56.
45. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L; Turpeenniemi- Hujanen T, Kataja V, et al. Risk for distance recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA* 2004;92:1064-73.
46. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Manikhas AG, Migmanova NS, Seleznyov NK, Popova RT, et al. Role of breast self-examination in early detection of breast cancer: Russia/WHO prospective randomized trial in St. Petersburg. *Cancer Strategy* 1999; 1:145-51.
47. Feig SA. Advers effects of screening mammography. *Radiol Clin N Am* 2004; 42: 807-19.
48. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-Year Risk Of False Positive Screening Mammograms And Clinical Breast Examinations. *N Engl J Med* 1998; 338:1089-96.
49. Instituto Nacional de Cancerología, Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia. Bogotá: INC, 2006.

2.10 Timetable: Click on boxes to mark them

	April	May	June	July	August	September	October	November	December	January	February	March	April	May	June	July	August	September	October	November	December	January	February	March
Project Steps	2007									2008												2009		
PROJECT BEGINS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EPS involvement in planning activities	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Research team selection and hiring	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Research team training	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Training of EPS staff for screening	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Training of EPS staff for diagnosis and treatment	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Women enrollment - Informed consent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medical history	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Screening	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnosis and treatment follow-up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Data analysis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reports	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

3. BUDGET AND PERSONNEL

3.1 Key Personnel involved and their duties/responsibilities

#	Name (first and last)	Title and Institute/ Organization	Role on Project	% effort on Project	Salary (\$US)
Salaried personnel					
1		Health professional	Research assistant	100%	\$800.00
2		Health professional	Research assistant	100%	\$800.00
3					
4					
5					
6					

Personnel with salary provided by institution or organization

1	Raul Murillo	MPH/INC	Principal investigator	40%	[Hatched Area]
2	Ricardo Sanchez	MSc/INC	Data analysis	20%	
3	Sandra Diaz	Mammologist	Co-investigator. training and quality control	30%	
4	Cesar Poveda	Radiologist	Co-investigator. training and quality control	30%	
5	Edgar Salguero	Epidemiologist	Project coordinator	100%	
6	Consuelo Rubio	Secretary	Secretary		

3.2 Budget for entire proposed project period

Budget Categories	First Year (\$US)	Second Year (\$US)
Personnel (from 3.1)	\$12,800.00	\$11,200.00
Equipment	\$2,300.00	

Supplies	\$8,817.00	\$1,741.00
Travel		
Other		
TOTALS	\$23,917.00	\$12,941.00

3.3 Budget Justification: 250 words maximum

The budget includes the necessary funding for the project understanding the limit of US 25,000 of the application. The necessities were established according to the sample size and minimal standards of quality control for the pilot. Costs of salaries provided by the INC are not included nor the costs of interventions funded by the EPS (CBE, mammograms, diagnostic procedures, treatment, etc.).

We estimate 80 general physicians recruiting 3 patients weekly in each branch (160 total). Given the fact we have only one intervention arm, we would train 80 general practitioners. With a rate of 480 patients weekly we will spend 11 months for recruitment.

Costs regarding training of research personnel and the staff for screening and diagnosis in the EPS will be covered by the INC through its regular staff (described above) and through its regular educational resources.

Equipment includes phantoms for CBE training and one computer.

Supplies comprise Clinical Report Formats, office supplies and photocopies, urban transportation for research assistants.

Research assistants will be in charge of follow up surveys for women and other field activities for the project.

3. 4 Additional outside funding (if applicable): 250 words maximum

The Instituto Nacional de Cancerologia will fund about US 12,000. In addition, the General Director and the research team consider necessary to have at least a second round of screening with mammography; for that reason the research protocol will be submitted to governmental authorities to find additional funding to extend the protocol for one more year. This would be totally independent of the current proposal and it would be possible if additional funding is obtained. This time is not including in the time table and the budget. Institutional commitment with optimal conditions for pilot evaluation as mentioned in the monitoring and evaluation component could be an asset for our application.

4. INSTITUTIONAL AND NATIONAL ETHICAL CLEARANCE AND APPROVAL Pg 1 of 2 (Required for all proposal involving human subjects or use of animals)		
4.1 Federal Wide Assurance (FWA)		
4.1.1. Will Project Involve Human Subjects?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
4.1.2. Will Project Involve Laboratory Animals?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
If both 4.1.1 and 4.1.2 are "no", then proceed directly to section 4.2.		
4.1.3. Is there an Institutional Review Board (IRB) at your institution/organization?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
4.1.4. If 4.1.3 is "yes", can your institutional IRB provide ethical clearance for this project?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p><i>If 4.1.3 and 4.1.4 are both "yes", then you need to provide the following with this application:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRB name and address: ▪ FWA assurance code: ▪ FWA assurance expiration date ▪ Copy of institutional ethical clearance document 		
If both 4.1.3 and 4.1.4 are "yes" and the referenced documentation is attached to this application, then proceed directly to section 4.2.		
4.1.5. Is there a national ethical review body in your country?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
4.1.6. If 4.1.5 is "yes", can the national ethical review body provide ethical clearance for this project?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
<p><i>If 4.1.5 and 4.1.6 are both "yes", then you need to provide the following with this application:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ national ethical review body name and address: ▪ FWA assurance code: ▪ FWA assurance expiration date ▪ Copy of national ethical review body clearance document 		
If both 4.1.5 and 4.1.6 are both "yes" and the referenced documentation is attached to this application, then proceed directly to section 4.2.		
<p><i>If this project involves animals and/or human subjects, and you are unable to provide ethical clearance documentation either from you're your institutional IRB or a national review body in your country, then you will need to apply for IRB approval through the Fred Hutchinson Cancer Research Center.</i></p>		
4.1.7. Do you agree to comply with all procedures required to obtain IRB approval through the Fred Hutchinson Cancer Research Center?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

<p>4. INSTITUTIONAL AND NATIONAL ETHICAL CLEARANCE AND APPROVAL Pg 2 of 2 (Required for all proposal involving human subjects or use of animals)</p>		
<p>4.2 National Government Approval</p>		
<p>4.2.1. Is National Government approval required for this project?</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/></p>	<p>No <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>If 4.2.1 is "yes", then you need to provide the following with this application:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Name of government agency issuing approval ▪ Address of government agency issuing approval ▪ Copy of documentation providing National Government approval 		
<p>4.3 Education in the protection of human research participants</p>		
<p>4.3.1. Did all individuals identified as Key Personnel in section 3.1 had undergone training on the protection of human research participants ?</p>	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>No <input type="checkbox"/></p>

Instituto Nacional de Cancerología



INC002784