



Universitat de Lleida

Detecció precoç personalitzada del càncer de mama i utilitat de les eines d'ajuda a les decisions

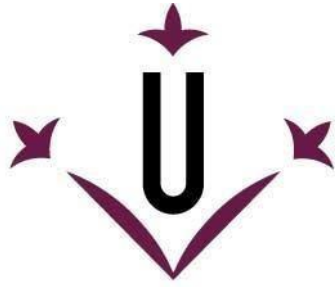
Anna Pons Rodríguez

<http://hdl.handle.net/10803/676015>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

**Detecció precoç personalitzada del càncer de mama i
utilitat de les eines d'ajuda a les decisions**

Anna Pons Rodríguez

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de Lleida
Programa de Doctorat en Salut

Directora

Montserrat Rué Monné

Tutora

Montserrat Rué Monné

2022

Índex

Declaració.....	3
Resum	5
Abstract.....	6
Resumen	7
Agraïments	8
Llista d'abreviacions	9
Capítol 1. Introducció	11
1.1. Càncer de mama al món, a Espanya i a Catalunya	11
1.2. Cribratge del càncer de mama.....	11
1.3. Eines d'ajuda a la decisió de participar o no en el cribratge del càncer de mama.....	13
1.4. Avaluació de l'efecte d'informar a les dones sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge	15
1.5. Paper del nivell educatiu en l'elecció informada de participar en el cribratge del càncer de mama	15
1.6. Avançant cap al cribratge personalitzat del càncer de mama.....	17
1.7. Paper de l'atenció primària en el cribratge del càncer de mama	19
1.8. Com hem arribat fins aquí?	20
Capítol 2. Hipòtesis i objectius	22
2.1. Hipòtesis	22
2.2. Objectius.....	23

Capítol 3. Metodologia	24
3.1 Mètodes del primer article.....	24
3.2 Mètodes del segon article	27
3.3 Mètodes del tercer article.....	30
Capítol 4. Resultats	35
4.1 Resultats de l'objectiu 1	35
4.2 Resultats de l'objectiu 2	53
4.3 Resultats de l'objectiu 3	62
4.4 Article que tracta l'objectiu 4.....	73
Capítol 5 Discussió	82
5.1 Aportacions del treball realitzat i discussió conjunta	82
5.2 Limitacions.....	88
5.3 Fortaleses	89
5.4 Futures línies de recerca.....	90
Capítol 6. Conclusions.....	92
A. Annexos: Altres articles amb resultats col·laterals.....	96
A.1 Annex 1.....	96
A.2 Annex 2.....	98
Bibliografia	100

Declaració d'autoria

Jo, Anna Pons Rodríguez, declaro que aquesta tesi, titulada «Detecció precoç personalitzada del càncer de mama i utilitat de les eines d'ajuda a les decisions», i el treball que s'hi presenta són els meus. Confirmo que:

- Aquest treball es va realitzar totalment durant la meva candidatura al títol de doctora a la Universitat de Lleida.
- Allà on he hagut de consultar treballs publicats per altres, aquests sempre estan clarament atribuïts.
- On he citat el treball dels altres, sempre se'n dona la font. Amb l'excepció d'aquestes citacions, aquesta tesi és totalment el meu propi treball.

Signat:

Data:

«El científic no és aquella persona que dóna les respostes correctes, és qui fa les preguntes correctes»

Claude Lévi-Strauss

Universitat de Lleida

Resum

Facultat de Medicina, Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques

Detecció precoç personalitzada del càncer de mama i utilitat de les eines d'ajuda a les decisions

Anna Pons Rodríguez

El càncer de mama és una de les principals causes de morbidimortalitat en el món. En la major part dels països europeus el cribratge del càncer de mama en dones de la població general es basa en l'edat, però hi ha altres factors de risc que donen lloc a una gran variabilitat en el risc del càncer de mama. Per poder oferir un cribratge personalitzat és necessari estimar el risc individual de les dones i oferir-los, en funció d'aquest, l'estratègia més adequada de cribratge segons l'evidència disponible.

Per poder realitzar un cribratge personalitzat és fonamental que les dones coneguin els riscos i beneficis del cribratge, d'aquí la importància de les eines d'ajuda a la decisió (EAD). És per aquest motiu que el primer article de la tesi és una revisió sistemàtica per avaluar l'evidència sobre l'efecte de les EAD en el cribratge del càncer de mama. Per avaluar l'efecte d'utilitzar una EAD vam dur a terme l'estudi InforMa, dissenyat pel grup de recerca al que em vaig incorporar per realitzar aquesta tesi. Aprofitant la informació recollida en aquest estudi vam elaborar el segon article de la tesi que avaluava si el nivell educatiu modifica l'efecte de l'EAD en el coneixement i en la presa de decisions sobre el cribratge. Posteriorment, vam elaborar el protocol de l'estudi DECIDO que té per objectiu avaluar la viabilitat, l'acceptabilitat i la integració en la pràctica clínica del cribratge personalitzat del càncer de mama.

L'Atenció Primària, és la porta d'entrada al Sistema Nacional de Salut. Per això, hem considerat important elaborar un article divulgatiu adreçat als professionals d'Atenció Primària, que és la quarta publicació de les que es presenten com a part d'aquesta tesi, amb l'objectiu de difondre l'estat actual de l'evidència sobre el cribratge personalitzat, així com els resultats dels estudis que hem desenvolupat.

A més d'obrir camí cap al cribratge personalitzat del càncer de mama, aquesta tesi també ha pretès fer palesa la importància que les dones siguin també responsables de les seves decisions i fomentar d'aquesta manera la presa de decisions compartides.

Universitat de Lleida

Abstract

Faculty of Medicine, Department of Basic Medical Sciences

Personalized early detection of breast cancer and utility of decision aids

Anna Pons Rodríguez

Breast cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. In most European countries, breast cancer screening in women in the general population is based on age, but there are other risk factors that lead to great variability in breast cancer risk. In order to be able to offer personalized screening, it is necessary to estimate the individual risk of breast cancer and offer, based on this, the most appropriate screening strategy according to the available evidence.

In order to perform personalized screening properly, it is essential that women know the benefits and harms of screening, hence the importance of decision aids (DA). It is for this reason that the first article of the thesis is a systematic review to evaluate the evidence on the effect of DA on breast cancer screening. To evaluate the effect of using a DA we conducted the InforMa study, designed by the research group I joined as a PhD candidate. Using the information collected in this study, we elaborated the second article of the thesis that assessed whether the level of education modifies the effect of DA on knowledge and decision-making on screening. Afterwards, we developed the DECIDO study protocol, a study that aims to assess the feasibility, acceptability, and integration into the clinical practice of personalized breast cancer screening.

Primary Care is the gateway to the National Health System. For this reason, we have considered it important to write a special article addressed to Primary Care professionals, which is the fourth publication of those presented as part of this thesis, with the aim of disseminating the current state of evidence on personalized screening, as well as the results of the studies we have performed.

While paving the way for personalized breast cancer screening, this thesis has also sought to highlight the importance of women also being responsible for their decisions and thus encouraging shared decision-making.

Universidad de Lleida

Resumen

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Médicas Básicas

Detección precoz personalizada del cáncer de mama y utilidad de las herramientas de ayuda en las decisiones

Anna Pons Rodríguez

El cáncer de mama es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. En la mayor parte de los países europeos, el cribado del cáncer de mama en mujeres de la población general se basa en la edad, pero existen otros factores de riesgo que dan lugar a una gran variabilidad en el riesgo del cáncer de mama. Para poder ofrecer un cribado personalizado es necesario estimar el riesgo individual de las mujeres y ofrecerles, en función de éste, la estrategia más adecuada de cribado según la evidencia disponible.

Para poder realizar un cribado personalizado es fundamental que las mujeres conozcan los riesgos y beneficios del cribado, de ahí la importancia de las herramientas de ayuda en la toma de decisión (HATD). Por este motivo, el primer artículo de la tesis es una revisión sistemática, para evaluar la evidencia sobre el efecto de las HATD en el cribado del cáncer de mama. Para evaluar el efecto de utilizar una HATD llevamos a cabo el estudio InforMa, diseñado por el grupo de investigación al que me incorporé para realizar esta tesis. Aprovechando la información recogida en este estudio elaboramos el segundo artículo de la tesis, que evaluaba si el nivel educativo modifica el efecto de la HATD en el conocimiento y en la toma de decisiones sobre el cribado. Posteriormente, elaboramos el protocolo del estudio DECIDO que tiene por objetivo evaluar la viabilidad, la aceptabilidad y la integración en la práctica clínica del cribado personalizado del cáncer de mama.

La Atención Primaria es la puerta de entrada al Sistema Nacional de Salud. Por eso, hemos considerado importante elaborar un artículo divulgativo dirigido a los profesionales de Atención Primaria, que es la cuarta publicación de las que se presentan como parte de esta tesis, con el objetivo de difundir el estado actual de la evidencia sobre el cribado personalizado, así como los resultados de los estudios que hemos desarrollado.

Además de abrir el camino hacia el cribado personalizado, esta tesis también ha pretendido poner de manifiesto la importancia de que las mujeres sean también responsables de sus decisiones y fomentar de este modo la toma de decisiones compartidas.

Agraïments

A les portes de dipositar la tesi em passen pel cap moltes persones que d'alguna manera o altra m'han acompanyat i ajudat durant aquests anys de dedicació.

En primer lloc, vull agrair a la meva directora i tutora de tesi, Montserrat Rué, a la que vaig conèixer sent la meva professora de bioestadística a primer de carrera de Medicina, per la seva ajuda i acompanyament durant tot el procés d'elaboració de la tesi. També agrair a tot el seu equip, que malgrat ser ella la meva tutora i directora, tots ells m'han ajudat, aconsellat i acompanyat durant aquests anys. La Montse Martínez, l'Ester Vilaprinnyó, el Carles Forné ... i tots els coautors dels articles que m'ho han posat tot més fàcil, com la Cory, la Maria José, la Carme Vidal, la Lily, la Celmy, etc. Així com una especial menció a les meves companyes de professió, la Inés Cruz, la Gisela Galindo i la Mercè Marzo.

Agraeixo als revisors la seva dedicació i recomanacions, així com a la Gemma Peralta la seva ajuda en la correcció lingüística de la tesi.

Vull donar les gràcies especialment al Toni Rodríguez, per acompanyar-me, guiar-me i aconsellar-me durant tots aquests anys, sens dubte ha estat i és un pilar molt important per a mi i espero que així sigui per sempre, vaig tenir molta sort d'elegir-lo com a tutor de residència. Gràcies també a altres companys de l'ABS Eixample, com la Caty Serna, la Meritxell Juanós, la Cristina Florensa, la Rebeca Ramírez i al residents que tutoritzo; el Miguel Puente i la Jessica Sevilla, per recolzar-me durant aquests anys i animar-me a continuar endavant.

Als meus amics i amigues que sempre han estat al meu costat, com la Maria José Estadella, la Vanessa Veis, la meva cunyada la Míriam Orobitg i la Maria Domínguez.

A la meva família, la meva mare que és la meva referent en tot, sempre m'ajuda i recolza en tot el que faig, al meu pare que sempre em dóna ànims i m'escolta i al meu germà que sempre puc comptar amb ell i m'anima a perseguir els meus somnis.

Agrair sobretot al meu marit, Marc, per ser el meu company de vida i estar sempre al meu costat, així com a les meves filles, l'Ànnia i la Gina per alegrar-me la vida dia a dia.

A tots ells gràcies per acompanyar-me en aquest camí i estar sempre al meu costat.

Llista d'abreviacions

ABS	Àrees bàsiques de salut
ACS	American Cancer Society
AP	Atenció primària
BC	Breast cancer
BCSC	Breast Cancer Surveillance Consortium
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	Breast cancer gene
CISNET	The Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network
CCAA	Comunitats autònomes
CTFPH	Canadian Task Force on Preventive Health Care
DA	Decision aid
EAD	Eines d'ajuda a la decisió
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ENVISION	European collaboration on personalized early detection and prevention of breast cancer
HATD	Herramienta de ayuda en la toma de decisiones
IDESCAT	Institut d'Estadística de Catalunya
IRB	Institute for Biomedical Research
LOESS	Locally weighted smoothing
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight
MyPEBS	My personalized breast screening
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Programme
PAPPS	Programa d'activitats preventives i de promoció de la salut
PDC	Presca de decisió compartida
PGS	Proteomics and genomics service

PROCAS	Predicting risk of cancer at screening
PRS	Polygenic risk score o Índex de risc poligènic
RCT	Randomised controlled trial
SemFYC	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
SNP	Single nucleotide polymorphisms
SNS	Sistema nacional de salut
STAI	State trait anxiety inventory
USPSTF	U.S. Preventive services task force
WISDOM	Women informed to screen depending on measures of risk

Capítol 1 Introducció

1.1 El càncer de mama al món, a Espanya i a Catalunya

El càncer és una de les principals causes de morbimortalitat en el món. El càncer de mama ha superat al de pulmó com principal causa d'incidència de càncer l'any 2020, amb una estimació de 2,3 milions de nous casos, que representa l'11,7% de tots els casos de càncer (1 de cada 4 en dones) i és la cinquena causa de mortalitat per càncer en el món amb 685.000 morts (1 de cada 6 en dones) [1].

A Espanya, segons dades recollides pel Sistema Europeu d'Informació del Càncer [2], l'any 2020 es van diagnosticar un total de 34.088 nous casos de càncer de mama. La seva incidència ha experimentat un creixement continuat en els darrers anys (i previsiblement continuarà augmentant) per múltiples factors, com ara l'augment de població, la detecció precoç i l'augment de l'esperança de vida. A part d'això, també existeixen factors de risc modificables com són els estils de vida, el sedentarisme, el consum de tabac i alcohol, l'obesitat i la contaminació, entre altres [2].

Segons estimacions de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica [3], l'any 2020, els tipus de càncer responsables d'una major mortalitat en les dones van ser el colorectal (6.830; 15,1%) i el de mama (6.606; 14,6%), seguits de prop pel de pulmó (5.584; 12,3%). Andalusia, Catalunya i Madrid, són les CCAA amb més població, i les que més casos de càncer de mama detecten a l'any en xifres absolutes. Concretament a Catalunya es van diagnosticar 5.473 casos de càncer de mama l'any 2020, segons xifres de l'Observatori de l'Associació Espanyola contra el Càncer [4].

1.2 Cribratge del càncer de mama

Durant la dècada del 1990 el cribratge del càncer de mama es va estendre pels països occidentals. Diversos assaigs clínics estimaven una reducció important de la mortalitat [5,6], però l'any 2000 Gotzsche i Olsen [7] van iniciar un debat sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge (resultats falsos positius, falsos negatius i sobrediagnòstic) que encara avui està vigent.

Els falsos positius són aquells casos en els quals es recomana realitzar altres exploracions (mamografia addicional, ecografia, ressonància magnètica, punció amb agulla fina, biòpsia guiada per ecografia, biòpsia guiada per estereotàxia i biòpsia escisional o quirúrgica) per detectar la malignitat i finalment queda descartada la presència d'un càncer de mama. Aquests falsos positius generen preocupació i ansietat a les dones afectades, així com un major cost per les proves dutes a terme [8].

Els falsos negatius són tumors que no van ser detectats en exàmens anteriors a causa de la falta de sensibilitat de la prova de cribratge, és a dir la prova surt normal quan en realitat la dona té un càncer de mama. El sobrediagnòstic és la detecció d'un càncer de mama en el cribratge, histològicament confirmat, però que probablement mai s'hagués diagnosticat clínicament durant la vida de la dona. El sobretractament associat al sobrediagnòstic pot provocar estrès, ansietat i efectes adversos del tractament, així com augmentar la despesa sanitària.

A Espanya, la detecció precoç del càncer de mama està descentralitzada en les 17 CCAA, amb directrius de cribratge establertes pels governs autonòmics i coordinades per la Xarxa de Programes de Cribratge del Càncer i el Ministeri de Sanitat [9,10]. La majoria dels programes de cribratge conviden a les dones d'entre 50 i 69 anys i realitzen mamografies biennals.

Una revisió sistemàtica de l'*Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* de Marmot *et al.* [11], mostra que el cribratge redueix la mortalitat per càncer de mama al voltant del 20% (risc relatiu=0,8, interval de confiança 95% (0,73; 0,89) i s'evita 1 mort per càncer de mama de cada 235 dones cribrades durant 20 anys. No obstant això, el sobrediagnòstic pot arribar a un 19% dels casos detectats per cribratge [11]. Així mateix, 1 de cada 5 dones pot tenir un resultat fals positiu de la mamografia si participa biennalment en el cribratge entre els 50 i 70 anys [12].

En les previsions sobre com serà el model de cribratge en un futur no molt llunyà estan guanyant terreny dues idees. Per un costat, la necessitat d'informar les dones sobre els beneficis i els efectes adversos del cribratge [13], i per l'altre, la personalització del cribratge en funció del risc individual de cada dona. Estudis recents basats en models matemàtics suggereixen que el cribratge basat en el risc pot augmentar els beneficis i disminuir els efectes adversos [14,15].

1.3 Eines d'ajuda a la decisió de participar o no en el cribratge del càncer de mama

Les eines d'ajuda a la decisió (EAD) són instruments que donen informació basada en l'evidència sobre beneficis i efectes adversos de les diferents opcions sanitàries per tal d'ajudar a les persones a prendre decisions amb ple coneixement. Estan pensades per complementar, en lloc de substituir, l'assessorament d'un professional de la salut. Stacey *et al.* [16] van realitzar una revisió sistemàtica Cochrane sobre les EAD per a persones que s'enfronten a decisions de tractament o cribratge, i van concloure que en comparació a la pràctica habitual, les EAD augmenten el coneixement dels participants, ajuden al fet que els pacients tinguin més clars els seus valors, a què tinguin un paper més actiu en la presa de decisions i una percepció del risc més acurada.

En el marc del projecte de recerca InforMa liderat pel nostre grup, Toledo-Chávarri *et al.* [17] van realitzar un estudi qualitatiu amb grups de dones i professionals sanitaris per tal de dissenyar i avaluar una EAD que inclogués els beneficis i efectes adversos del cribratge del càncer de mama. Es va analitzar la percepció de les dones sobre la informació rebuda i la dels professionals sanitaris sobre la conveniència de proporcionar-la. L'EAD consistia en un fulletó informatiu (Fig.1) basat en revisions sistemàtiques [10,18], en una revisió narrativa [19] i altres materials obtinguts de programes de cribratge d'altres països. Aquest estudi va mostrar que les dones saben que el cribratge del càncer de mama redueix la mortalitat i que els preocupen qüestions com la radiació de la mamografia o els resultats falsos positius. En canvi, les dones van expressar desconèixer el sobrediagnòstic i es van sorprendre que no se les hagués informat sobre aquest tema. Els professionals sanitaris participants van considerar que a l'EAD hi faltava informació sobre alguns danys i beneficis, van proposar millorar la claredat de la informació estadística i van mostrar opinions controvertides respecte al sobrediagnòstic.

PARTICIPAR O NO PARTICIPAR EN EL CRIBATGE DEL CÀNCER DE MAMA: AQUESTA ÉS LA QÜESTIÓ

Estudis científics recents han identificat efectes adversos, abans desconeguts, de la detecció precoç de càncer de mama mitjançant mamografia. Per aquesta raó, aquest fulletó té com a objectiu informar sobre els beneficis i efectes adversos de participar en la detecció precoç de càncer de mama.

Aquest material informatiu pretén ajudar-lo a sopesar pros i contres per tal que puguis prendre una decisió personal sobre si desitges participar o no en la detecció precoç del càncer de mama, en funció dels teus valors i preferències.

QUÈ ÉS EL CÀNCER DE MAMA?

El càncer de mama es desenvolupa quan algunes cèl·lules comencen a créixer de manera descontrolada, formant un tumor. A mesura que el tumor creix les cèl·lules malignes es poden desplaçar a altres parts del cos i posar en perill la vida de la persona afectada.

A Catalunya es diagnostiquen cada any uns 4.000 casos nous de càncer de mama. Les estadístiques ens diuen que 1 de cada 9 dones patirà càncer de mama al llarg de la seva vida i que el 83% de les dones afectades sobreviurà a aquesta malaltia.

QUÈ ÉS LA DETECCIÓ PRECOÇ DEL CÀNCER DE MAMA?

La detecció precoç del càncer de mama, també anomenada *cribratge*, té per objectiu detectar un càncer de mama en una etapa molt inicial, abans que doni símptomes. En la seva etapa inicial, el càncer és més fàcil de tractar i les oportunitats de sobreviure són superiors.

El sistema sanitari públic ofereix la possibilitat de participar en la detecció precoç del càncer de mama amb l'objectiu de reduir la mortalitat causada per aquest tumor. El programa de cribratge es dirigeix a les dones entre 50 i 69 anys i consisteix a realitzar una mamografia cada dos anys.

BENEFICIS DEL CRIBATGE

El cribratge redueix el risc de morir per càncer de mama

La cribratge pot salvar la vida a algunes dones perquè es diagnostiquen i tracten abans del que s'hauria fet sense cribratge.

De cada 200 dones que es fan mamografies de cribratge cada dos anys entre els 50 i 69 anys, 1 dona se salva gràcies a la detecció precoç del tumor.

El cribratge detecta el càncer en estadis més inicials

Un càncer detectat en estadis inicials no necessita tractaments tan agressius com quan està més avançat; aquests tractaments tenen menys efectes secundaris i la probabilitat de recuperació és més alta.

EFFECTES ADVERSOS DEL CRIBATGE

Error en el diagnòstic: falsos positius i falsos negatius

Els falsos positius es produeixen quan els resultats de la mamografia fan sospitar d'un possible càncer de mama que en realitat no existeix. Això comporta exploracions addicionals que no serien necessàries.

De cada 200 dones que es fan mamografies de cribratge cada dos anys entre els 50 i 69 anys, 40 tindran un resultat fals positiu.

La situació contrària, el fals negatiu, és molt menys freqüent i es produeix quan la mamografia no mostra cap senyal de la malaltia, tot i que la dona la pateixi.

El cribratge pot detectar tumors inofensius

Alguns tipus de càncer que es detecten mitjançant la mamografia de cribratge creixen tan lentament que mai haguessin arribat a ser un problema de salut. Alguns, fins i tot, haurien desaparegut de forma espontània, sense tractament.

Actualment no es pot saber quines lesions progressarien i quines no, i per tant, s'ofereix tractament a totes les dones diagnosticades. Algunes dones podrien rebre tractaments que tenen efectes secundaris importants, sense necessitar-los. Això es coneix com a *sobrediagnòstic i sobretractament*.

De cada 200 dones que es fan mamografies de cribratge cada dos anys entre els 50 i 69 anys, 2 poden ser tractades de càncer sense necessitat.

NO OBLIDIS QUE...

La mamografia no evita que puguis tenir càncer de mama. A més, no és un mètode perfecte; alguns tumors són molt difícils de veure en una mamografia.

Pot ser que no tinguis càncer. Però si en tinguessis, el diagnòstic i tractament en un estadi inicial del tumor augmenta la probabilitat de sobreviure.

Tot i que l'hagis fet una mamografia fa poc, és important que si notes qualsevol canvi en el teu pit vagis al teu metge.

La informació presentada en aquest fulletó s'ha basat en articles científics i materials desenvolupats pel Programa de Cribratge del Càncer de Mama del National Health Service a Anglaterra, per la Col·laboració Cochrane i per programes de cribratge de Catalunya.

Estudi F11400113 Participación de las mujeres en las decisiones y estrategias de detección precoz del cáncer de mama. Colaborat pel Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER) de la UE. Participa: Institut de Recerca Biomèdica de Lleida-Universitat de Lleida, Universitat Rovira i Virgili, Institut Català d'Oncologia, Hospital del Mar i Servei Català de Salut.

BENEFICIS I EFFECTES ADVERSOS A LLARG TERMINI DE LA DETECCIÓ PRECOÇ DEL CÀNCER DE MAMA

Si un grup de 200 dones entre 50 i 69 anys es fan mamografies de cribratge cada 2 anys, quan tinguin 80 anys...

BENEFICIS DEL CRIBATGE

- 1 sobreviurà al càncer de mama. Sense el cribratge hauria mort. Els tractaments d'algunes dones poden ser menys agressius.

AMB O SENSE CRIBATGE

- 4 hauran mort de càncer de mama tot i haver participat en el cribratge i haver-se tractat.
- 6 hauran estat diagnosticades i sobreviuran. Haurien sobreviscut sense el cribratge.

EFFECTES ADVERSOS DEL CRIBATGE

- 2 seran diagnosticades i tractades d'un càncer de mama. Aquest càncer mai hauria estat una amenaça per a la seva vida.
- 40 hauran necessitat proves addicionals. Posteriorment es descartarà que tinguessin càncer de mama (falsos positius).

Per cada mort evitada pel programa de cribratge, 2 dones poden ser diagnosticades i tractades d'un càncer que mai haguera posat en risc la seva vida.

LA DETECCIÓ PRECOÇ DEL CÀNCER DE MAMA

AJUDANT-TE A DECIDIR

Figura 1. Fulletó informatiu dels beneficis i efectes adversos de la detecció precoç del càncer de mama. Font: Grup InforMa.

1.4 Avaluació de l'efecte d'informar a les dones sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge

Dues revisions sistemàtiques de Hoffmann i del Mar [20,21] van mostrar que tant les dones com els professionals sanitaris, sobreestimen els beneficis del cribratge i en subestimen els efectes adversos. A més, les dones sobreestimen el risc de patir càncer de mama i la majoria d'elles no han estat informades dels efectes adversos del cribratge. Aquests resultats mostren la importància d'utilitzar EAD per tal d'informar a les dones sobre els efectes del cribratge i facilitar que puguin decidir si participar-hi o no amb suficient coneixement.

En el marc del projecte InforMa, vam realitzar el primer assaig clínic aleatoritzat i multicèntric a Espanya sobre l'efecte de proporcionar informació sobre beneficis i efectes adversos del cribratge de càncer de mama [22,23]. L'estudi va incloure 400 dones en edat de ser convidades, per primera vegada, a participar en quatre programes de cribratge, tres a Catalunya i un a Canàries. Inicialment, es van seleccionar 40 Àrees Bàsiques de Salut (ABS) i es van assignar aleatòriament a grup intervenció o control, i posteriorment es van seleccionar aleatòriament les dones dins de cada ABS. Les dones del grup intervenció rebien un fulletó amb informació més detallada sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge. Els resultats van mostrar que el coneixement i l'elecció informada augmentaven notablement quan les dones rebien una EAD que contenia informació sobre els beneficis i els efectes adversos del cribratge.

Els resultats van mostrar una acceptació elevada de l'EAD per part de les dones, una actitud positiva envers el cribratge, intencions de participar-hi similars en els dos grups d'estudi i un menor conflicte decisiu en les dones que van rebre l'EAD.

1.5 Paper del nivell educatiu en l'elecció informada de participar en el cribratge del càncer de mama

Les dones convidades a participar en el cribratge haurien de rebre informació efectiva sobre els avantatges i inconvenients que comporta.

La PDC s'ha proposat en els darrers anys com un model d'atenció sanitària d'interès per la implicació de pacients en les decisions del seu tractament, especialment en aquelles situacions en les quals existeix incertesa i l'evidència científica informa d'un balanç entre beneficis i riscos que resulta similar per a dues o més opcions terapèutiques [24].

La presa de decisions compartides (PDC) implica un procés de comunicació i negociació en el qual el professional sanitari aporta coneixement tècnic sobre el problema de salut i sobre els avantatges i els inconvenients de les intervencions diagnòstiques i terapèutiques disponibles, mentre que el pacient aporta els seus valors, preferències i preocupacions sobre les opcions mostrades [25]. Mitjançant la incorporació de les EAD, els professionals poden involucrar de forma efectiva als pacients en les seves decisions relacionades amb la salut, i a la vegada, optimitzar el temps limitat disponible durant les visites clíniques [26]. Per avançar en la implementació de la PDC calen recursos per a la creació de materials per als professionals, utilització de les EAD, formació dels professionals en competències comunicatives i incorporació dels valors del pacient com una nova variable en la qualitat assistencial [26].

És important avaluar si les EAD són adequades en el context que es volen aplicar, ja que diversos factors com ara l'origen de la dona, l'idioma que parla, el nivell socioeconòmic o el nivell educatiu poden influir en la comprensió de la informació proporcionada. Hi ha estudis que demostren la importància d'adaptar la informació que es dona en funció del nivell d'estudis i el nivell socioeconòmic dels participants. La revisió sistemàtica de McCaffery *et al.* [27] va indicar que els grups amb menor alfabetització en salut tenen nivells més baixos de coneixement i participació sanitària i també indicadors de salut més desfavorables. Per tant, el fet d'adaptar els recursos educatius al nivell d'alfabetització i les habilitats numèriques pot beneficiar a les dones convidades al cribratge, especialment a les de menor nivell socioeconòmic. Dreier *et al.* [28], van estudiar quina informació sobre la colonoscòpia de cribratge consideraven important per a la PDC, en població no exposada al cribratge prèviament. La majoria de participants van considerar molt important la informació sobre els riscos, aquells amb menor nivell educatiu van considerar que la majoria dels ítems analitzats eren rellevants amb més freqüència que els de nivell educatiu més elevat, però les persones amb un nivell educatiu baix que viuen soles es van identificar com el grup amb menys interès per la informació sobre riscos.

A Catalunya, l'any 2014 es va publicar una guia d'alfabetització per a la salut que conté estàndards i recomanacions per als professionals de la salut [29]. Aquesta guia destaca la importància de l'alfabetització en salut, tant en l'àmbit individual, per poder buscar i avaluar la informació necessària per comprendre i dur a terme les instruccions d'autocura, planificar i aconseguir canvis d'estil de vida i prendre decisions informades, com en l'àmbit col·lectiu, com a actiu important per millorar la salut de la comunitat.

1.6 Avançant cap al cribratge personalitzat del càncer de mama

Actualment, a la major part de països europeus, el cribratge del càncer de mama es basa en l'edat de les dones, que acostuma a ser entre els 45 i 74 anys, amb algunes variacions entre països. També a la majoria de països, a les dones de la població diana se'ls recomana mamografies biennals [30]. Donat que, a part de l'edat, hi ha altres factors associats al risc de desenvolupar càncer de mama, i això comporta variabilitat en aquest risc, diversos consorcis internacionals coordinats per la Col·laboració Europea per la Detecció Precoç i Personalitzada del Càncer de Mama (ENVISION) [31] estan realitzant aportacions rellevants per a la implantació del cribratge personalitzat.

El cribratge personalitzat es basa a oferir diferents periodicitats (cribratge anual, biennal i triennal), diferents intervals d'edat d'inici i de final dels exàmens de cribratge i diferent prova diagnòstica (mamografia, tomosíntesi, ecografia, ressonància magnètica) en funció del risc individual de la dona [32]. El cribratge personalitzat pretén: a) reduir els efectes adversos; b) Augmentar l'eficiència del cribratge en els subgrups de risc més elevat; c) Ampliar el període de cribratge i la freqüència de les proves a les dones amb risc elevat; d) introduir proves addicionals o alternatives (ecografia, tomosíntesi, ressonància magnètica) a les dones amb risc elevat de resultats falsos negatius o positius (per exemple les dones amb mames denses); i e) reduir la freqüència de cribratge en dones amb risc baix de càncer de mama.

Alguns estudis basats en models probabilístics [33,34], suggereixen que el cribratge personalitzat podria augmentar el nombre de vides salvades en dones d'alt risc i al mateix temps disminuir les intervencions innecessàries en dones de baix risc. Vilaprinýó *et al.* [14] en un estudi de cost-efectivitat i dany-benefici, amb models probabilístics que van analitzar 2624 estratègies de cribratge, van demostrar que les estratègies basades en el risc resulten en major benefici que les que només es basen en l'edat. Amb estratègies basades en el risc es van obtenir reduccions properes al 10% en els costos i superiors al 20% en els efectes adversos (falsos positius i sobrediagnòstic). Román *et al.* [15] van realitzar la primera revisió sistemàtica d'estudis que avaluaven el cribratge personalitzat del càncer de mama. En tots els estudis inclosos les estratègies de cribratge personalitzat es van mostrar eficaces i eficients. No obstant això, els autors assenyalaven la necessitat de fer recerca en viabilitat, acceptabilitat i aspectes ètics i legals del cribratge personalitzat.

El consorci ENVISION [31] destaca els següents factors com facilitadors de la personalització del cribratge del càncer de mama:

1. L'evidència disponible sobre la magnitud dels efectes adversos, sobretot el sobrediagnòstic.
2. La disseminació de la medicina personalitzada.
3. El paradigma de la PDC metge-pacient.
4. El desenvolupament de models de mesura del risc de càncer de mama més precisos.
5. La possibilitat de realitzar intervencions preventives a dones amb risc elevat de càncer de mama.

Per poder oferir un cribratge personalitzat és necessari estimar el risc individual de les dones i oferir-los, en funció del risc, l'estratègia més adequada de cribratge segons l'evidència disponible. El Breast Cancer Screening Consortium (BCSC) del National Cancer Institute d'EUA ha desenvolupat models de risc individualitzat força acurats, que inclouen l'edat, els antecedents familiars, la densitat mamària, la presència i tipus de lesions benignes i l'origen o ètnia com factors de risc [35,36]. El model BCSC s'està utilitzant en els dos assajos clínics més importants WISDOM [37] i MyPEBS [38] que actualment estan avaluant l'eficàcia del cribratge personalitzat.

La identificació de polimorfismes a partir d'anàlisis de SNP (Single Nucleotide Polymorphisms), en dones participants en el cribratge, es contempla com una alternativa per millorar la predicció del risc individual i millorar la personalització del cribratge en funció dels factors del risc de la dona [39-41]. Els SNP són variants que afecten un sol nucleòtid dins de la seqüència d'ADN d'una persona. Aquestes variants s'han de donar almenys en un 1% de la població per ser considerades SNP. Hi ha hagut més de 100 estudis d'associació entre variants genòmiques i càncer de mama, que han identificat més de 180 SNP [42]. S'estima que els SNP explicarien entre el 15% i 20% de la variabilitat en el risc de càncer de mama familiar.

El projecte ProShare , liderat per investigadores de la Universitat Rovira i Virgili que han fet camí amb el grup al que m'he incorporat per realitzar aquesta tesi, té per finalitat incorporar la PDC al cribratge del càncer de mama. Inicialment, van realitzar una revisió sistemàtica per conèixer quines són les barreres i facilitadors per implementar la PDC en els diferents cribratges, des de la perspectiva dels professionals de la salut [26].

Per tal d'incrementar el coneixement dels professionals sobre com tractar el balanç beneficis- efectes adversos i sobre el procés de PDC, es va realitzar un estudi Delphi amb experts i especialistes de la PDC i es va dissenyar un manual i una guia de suport als professionals per a la PDC en el cribratge del càncer de mama [43,material suplementari 2]. Entre les barreres destaquen la falta de coneixement dels professionals sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge i el temps limitat de les visites i entre els facilitadors l'interès de les dones i l'actitud proactiva en la cura de la seva salut.

1.7 Paper de l'atenció primària en el cribratge del càncer de mama

L'atenció primària és el primer punt de contacte sanitari i els professionals que hi treballen tenen un paper fonamental en la prevenció i promoció de la salut. L'any 1998 la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) va crear el programa PAPPS (programa d'activitats preventives i de promoció de la salut) on s'inclouen també els diferents programes de cribratge d'Espanya. Les recomanacions més recents d'aquest programa, l'any 2020, posen èmfasi en el fet que el metge de família ha de proporcionar informació objectiva i contrastada del cribratge del càncer de mama motivant a les dones a prendre una decisió informada sobre la seva participació en el cribratge [44]. També assenyalen la importància de la identificació de les dones amb risc elevat (antecedents personals i/o familiars de càncer hereditari associat a mutacions en el gen BRCA) i la seva derivació a les Unitats de Consell Genètic.

Informar sobre el risc individual i les estratègies proposades requereix la formació dels professionals. La PDC sembla tenir un paper fonamental, i és necessari consensuar recomanacions per abordar el canvi cap a un cribratge personalitzat [32]. Recentment, Bellhouse *et al.* [45] han publicat una revisió sistemàtica que suggereix que l'educació i formació dels professionals d'Atenció Primària serà necessària però no suficient per facilitar la seva participació en l'avaluació del risc de càncer de mama i la prevenció primària. Segons els autors, és més probable que els professionals acceptin més protagonisme en l'avaluació del risc de càncer de mama que en aconsellar tractaments que redueixen el risc. I, per facilitar-ho, a més de la formació dels professionals, proposen que s'adaptin les infraestructures, com ara els sistemes d'informació integrats.

1.8 Com hem arribat fins aquí?

Als EUA, l'any 2000, el National Cancer Institute, dins del programa The Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET), va seleccionar set grups d'experts per modelitzar la mortalitat per càncer de mama als EUA entre els anys 1975 i 2000. Aquests grups van desenvolupar models que partien de les mateixes fonts d'informació, però utilitzaven mètodes diferents per analitzar la contribució del cribratge i dels tractaments adjuvants al descens en la mortalitat per càncer de mama. Un treball sobre els resultats d'aquests grups publicat l'any 2005 [46] va mostrar que la reducció en la taxa de mortalitat per càncer de mama atribuïble al cribratge estimada pels 7 grups era en mediana del 46%, essent la proporció restant atribuïble als tractaments.

A Catalunya, l'any 2005 el Pla Director d'Oncologia dirigit pel Dr. Roger Pla es va plantejar avaluar el Programa de Detecció Precoç de Càncer de Mama. Les investigadores Montserrat Rué a la Universitat de Lleida i Misericòrdia Carles a la Universitat Rovira i Virgili van iniciar i liderar una línia de treball que tenia per objectiu aportar evidència sobre l'efectivitat i l'eficiència del cribratge del càncer de mama a Catalunya. La recerca inicial es va basar en la metodologia que havien desenvolupat Marvin Zelen i Sandra Lee als EUA, els models probabilístics d'avaluació d'intervencions sanitàries en malalties cròniques [47,48]. Lee i Zelen eren investigadors d'un dels 7 grups del projecte CISNET. Els models de Lee i Zelen necessitaven diversos inputs, que es van elaborar amb dades de Catalunya, entre ells:

- Disseminació de la mamografia de cribratge per edat i cohort de naixement [49].
- Mortalitat per càncer de mama i per les altres causes de mort que actuen com a riscos competitiu, per edat i cohort de naixement [50].
- Supervivència de les dones diagnosticades de càncer de mama per edat, cohort de naixement i estadi de la malaltia [51].
- Incidència de càncer de mama per edat i cohort de naixement i estimació del sobrediagnòstic associat al cribratge del càncer de mama [52].

L'aplicació dels models probabilístics de Lee i Zelen a Catalunya va permetre avaluar les relacions cost-efectivitat i dany-benefici del cribratge de càncer de mama a Catalunya. L'any 2014 es va publicar el treball de Vilapinyó *et al.* que analitzava 2624 estratègies de cribratge, unes només lligades a l'edat i les altres variables segons el risc de càncer de mama [14]. El cribratge òptim es va caracteritzar per periodicitats quinquennals o triennals per als grups de risc baix o moderat i periodicitat anual per al grup d'alt risc.

La continuació natural de la recerca del grup va ser el projecte InforMa que va incloure la revisió sistemàtica sobre les EAD per al cribratge del càncer de mama presentada en el primer article d'aquesta tesi [53], l'elaboració d'una EAD sobre participar o no en la detecció precoç del càncer de mama [17], l'avaluació d'aquesta EAD en un estudi aleatoritzat i controlat [22,23] i el paper del nivell educatiu en l'efecte de l'EAD presentat en el segon article de la tesi [54]. Més recentment, el projecte DECIDO ha avaluat la viabilitat i acceptabilitat del cribratge personalitzat del càncer de mama en l'estudi de prova de concepte presentat en el tercer article d'aquesta tesi [55] i les barreres i facilitadors de la implementació del cribratge personalitzat del càncer de mama en el Sistema Nacional de Salut [56,57]. Per tancar el treball vam considerar important fer arribar als professionals d'Atenció Primària del nostre entorn l'estat de l'art del cribratge personalitzat del càncer de mama i la recerca del nostre grup [58]. El quart article de la tesi respon a aquest objectiu.

Capítol 2 Hipòtesis i Objectius

2.1 HIPÒTESIS

D'acord amb el que anteriorment hem exposat a la introducció d'aquesta memòria, les hipòtesis de treball d'aquesta Tesi Doctoral són:

H1. La integració de la millor evidència disponible sobre l'efecte d'informar dels beneficis i efectes adversos del cribratge del càncer de mama, mostrarà l'eficàcia de les EAD.

H2. Una EAD sobre el cribratge del càncer de mama pot tenir un impacte diferent en les dones, segons el nivell educatiu.

H3. El desenvolupament d'una prova de concepte permetrà dur a terme l'avaluació de la viabilitat i acceptabilitat del cribratge personalitzat del càncer de mama i de la possibilitat de la seva integració a la pràctica clínica habitual.

H4. La divulgació als professionals d'Atenció Primària de l'estat d'investigació actual sobre el cribratge personalitzat del càncer de mama serà d'utilitat per al Sistema Nacional de Salut.

2.2 OBJECTIUS

L'objectiu general és aportar coneixement a la investigació del cribratge del càncer de mama, amb la finalitat de millorar els resultats en salut d'aquesta intervenció i promoure la participació de les dones en la presa de decisions sobre la seva salut.

Els objectius específics són:

O1. Avaluar l'efecte de les EAD, en dones que s'enfronten a la decisió de participar en el cribratge del càncer de mama.

O2. Avaluar l'impacte de proporcionar informació sobre els beneficis i els efectes adversos del cribratge de càncer de mama en la presa de decisions, en funció del nivell educatiu.

O3. Dissenyar un estudi per avaluar l'acceptabilitat i viabilitat d'oferir un cribratge personalitzat del càncer de mama i la seva integració en la pràctica clínica habitual, en el marc del Sistema Nacional de Salut.

O4. Difondre l'estat de la investigació actual sobre el cribratge personalitzat del càncer de mama i les aportacions del nostre grup d'investigació, entre els professionals d'Atenció Primària.

Capítol 3 Metodologia

A continuació es presenten els mètodes utilitzats en cadascun dels articles per donar resposta als objectius plantejats en aquesta tesi.

3.1. Mètodes del primer article

3.1.1. Criteris d'elegibilitat

Estudis

Es van incloure tots els estudis publicats en qualsevol idioma fins al desembre de 2016, amb disseny d'assaig aleatoritzat i controlat (ECA per les seves sigles en castellà) o disseny abans-després, que comparaven una EAD amb cap intervenció, o bé amb la pràctica habitual o intervencions alternatives.

Participants

Les participants eren dones que s'enfrontaven a decisions sobre el cribratge en un programa de cribratge poblacional o en el marc de cribratge oportunista. Es van excloure els estudis adreçats només a dones grans i els estudis en els quals es demanava a les participants que prenguessin decisions hipotètiques.

Tipus d'intervencions

Les EAD es van definir com a intervencions destinades a ajudar les dones a prendre una decisió sobre la participació en el cribratge amb mamografia, proporcionant informació sobre les opcions i els resultats. Es van excloure els estudis orientats a augmentar la participació o promoure l'adhesió.

Mesures de resultat

Les mesures de resultat principals van ser: l'elecció informada, el conflicte en la decisió i el coneixement dels beneficis i efectes adversos del cribratge. Les mesures de resultat secundàries van incloure: valors i/o actituds envers el cribratge, proporció de dones indecises i proporció de dones que tenien intenció de participar en el cribratge.

3.1.2. Fonts d'informació

Mètodes de cerca per a la identificació d'estudis

L'estratègia de cerca es va dur a terme a les bases de dades bibliogràfiques MEDLINE i SCOPUS i es va adaptar i replicar a EMBASE, CINAHL, PsycInfo i Cochrane Library Plus. La cerca va incloure les paraules clau "breast cancer" i "decision" (o "choice") i "aid" (o "informed") i "mammography" (o "mammogram"), en el títol del treball o en el resum. Es va excloure la paraula clau "protocol" del títol dels articles i es van incloure sinònims, sufixos i prefixos. Els articles de revisió identificats en la cerca, així com les referències que incloïen, es van utilitzar per refinar l'estratègia de cerca i per assegurar que s'identificaven totes les referències rellevants.

3.1.3. Selecció d'estudis i síntesi dels resultats

Es van incloure tots els estudis que complien els criteris d'inclusió. La selecció i l'avaluació del risc de biaix es van realitzar per les quatre revisores de manera independent per parells. En cas de desacord, els estudis van ser discutits per tot l'equip fins a arribar a un acord.

Extracció de dades

L'extracció de dades dels estudis seleccionats es va dur a terme de manera independent per dos revisors i es va obtenir una versió de consens. En el cas que els articles no aportessin totes les dades necessàries, es va contactar amb els autors corresponents.

Risc de biaix dels estudis individuals

Per avaluar el risc de biaix es van utilitzar les eines *Cochrane risk of bias tool* per als ECA i *National Institutes of Health quality assessment tool* per als no ECA [59]. El biaix de mostreig es va avaluar en tots els estudis inclosos. El risc de biaix es va avaluar tenint en compte el disseny i la qualitat metodològica dels estudis. La coherència de les dades es va categoritzar en *no inconsistència*, *presència d'inconsistència* o *no aplicable* si només hi havia un estudi disponible. Es va tenir en compte la direcció, la magnitud i la significació estadística de cada resultat sobre el conjunt d'estudis inclosos.

Els mètodes d'avaluació van seguir la guia *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews* de l'AHRQ (www.effectivehealthcare.ahrq.gov/) i la llista de verificació de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)* [60].

3.1.4. Anàlisi dels resultats

Per a cada variable de resultat, la decisió de combinar els resultats dels estudis seleccionats en una metanàlisi es va basar en el grau d'heterogeneïtat dels pacients i de les intervencions, així com en el grau d'heterogeneïtat metodològica dels dissenys dels estudis i de les variables de resultat publicades. La consistència i l'heterogeneïtat dels resultats dels estudis es van avaluar amb l'índex I^2 i la prova Q , respectivament.

Quan es van obtenir mesures comparables, es van agrupar les dades. Per facilitar l'agregació de dades, es van estandarditzar puntuacions amb diferents rangs (valors mínims i/o màxims) i es van assolir valors entre 0 i 100. Es va estimar l'efecte ponderat d'una intervenció d'efecte (amb un interval de confiança del 95%) com a diferència entre els grups d'intervenció i control en dissenys experimentals, i com a canvi després de la intervenció respecte als valors basals en els estudis abans-després. Les diferències mitjanes o els riscos relatius agregats es van estimar per a variables de resultat contínues o dicotòmiques, respectivament. Els efectes agregats de la intervenció es van aconseguir mitjançant metanàlisi d'efectes aleatoris. A més, es va realitzar una metanàlisi addicional dels ECA. Es va utilitzar la llibreria metafor del programa estadístic R [61].

3.1.5. Contribució de la doctoranda

En el primer article de la tesi la doctoranda es va introduir en el món de la recerca i va aprendre a realitzar una revisió sistemàtica. Va consultar els manuals de la col·laboració Cochrane i va participar en l'elaboració del protocol de la revisió. La doctoranda va col·laborar en l'elaboració dels criteris de cerca bibliogràfica així com en l'extracció de la informació dels estudis identificats, duent a terme taules resum dels articles inclosos. Posteriorment va col·laborar en l'avaluació del compliment dels criteris d'inclusió, en la interpretació dels resultats i les conclusions de l'estudi, en la gestió de les referències bibliogràfiques i en la redacció de l'article (vegeu material suplementari del primer article).

3.2. Mètodes del segon article

Aquest treball és un estudi secundari de l'estudi InforMa, el qual va tenir com a objectiu avaluar l'efecte de rebre informació sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge del càncer de mama en dones que s'apropen a l'edat d'inici del cribratge poblacional. La variable principal de l'estudi InforMa era l'elecció informada. També es van analitzar diverses variables relacionades amb el coneixement, els valors i la presa de decisions.

3.2.1. Disseny de l'estudi

Experimental, aleatoritzat en dues etapes i controlat. Hi van participar els quatre programes de cribratge poblacional següents: Parc de Salut Mar (Barcelona), ICO-Hospitalet (l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), Regió Sanitària Lleida i Servei Canari de la Salut.

3.2.2. Població a estudi

Dones de 49-50 anys que havien de ser convidades a participar en el programa de cribratge de càncer de mama en els dos mesos següents al primer contacte, entre juny de 2016 i setembre de 2017. Els criteris d'exclusió van ser: tenir antecedents de càncer de mama o mastectomia bilateral, dificultat de comprensió de l'idioma o problemes cognitius per completar o entendre els materials.

3.2.3. Etapes de l'estudi

L'estudi va constar de dues etapes. En la primera etapa es van seleccionar 40 àrees bàsiques de salut (ABS) dels programes de cribratge mitjançant un mostreig estratificat per nivell socioeconòmic, i se'n van assignar a intervenció o control mitjançant blocs de mida 2. En la segona etapa es van obtenir mostres aleatòries de 30-50 dones dins de cada ABS, amb l'objectiu que unes 10 dones de cada ABS completessin l'estudi, amb un total de 400 dones (200 en el grup intervenció i 200 en el grup control).

Treball de camp

Va consistir a obtenir dos qüestionaris autoadministrats (abans i després de la intervenció). Les respostes es van recollir per telèfon o a través d'una aplicació web.

Intervenció

El qüestionari basal va incloure dades sociodemogràfiques, experiència prèvia amb el cribratge, factors de risc de càncer de mama i coneixements, actituds i intencions generals sobre la detecció precoç. Un cop completat, les dones del grup control van rebre un fulletó estàndard que recomanava participar en el cribratge, mentre que les dones del grup intervenció van rebre una EAD que consistia en un fulletó informatiu que quantificava els beneficis i efectes adversos del cribratge, incloent-hi els conceptes de falsos positius i sobrediagnòstic. Aquesta eina es va dissenyar mitjançant un estudi qualitatiu amb grups focals de dones i professionals sanitaris [17]. El qüestionari postintervenció, va incloure informació sobre coneixements, actituds, conflicte decisiu i intenció de participar en el cribratge, i va ser completat per les dones a les 2-4 setmanes de la intervenció.

3.2.4. Variables

El nivell educatiu de les dones participants es va agrupar en dues categories: baix (educació primària i secundària obligatòria o equivalent) i alt (batxillerat, formació professional de grau mitjà o superior, i universitat). Les variables de resultat van ser definides segons el protocol d'Hersch *et al* [62]. La variable principal va ser l'elecció informada, variable dicotòmica obtinguda combinant coneixement, actituds i intencions. Es va considerar elecció informada un coneixement adequat dels beneficis i dels efectes adversos del cribratge, i concordança entre actituds i intencions (actitud positiva cap al cribratge i intenció de participar-hi o actitud negativa i intenció de no participar-hi). Les variables secundàries van ser els components de l'elecció informada (coneixements, actituds i intenció), conflicte decisiu, confiança en la decisió, estat emocional, preocupació pel càncer de mama, perspectiva temporal, percepció dels beneficis i dels efectes adversos del cribratge, i percepció del risc de patir càncer de mama. El coneixement conceptual i numèric es va avaluar seguint l'estudi d'Hersch *et al* [13]. Per fer una elecció informada, les dones havien d'obtenir almenys un 50% de respostes correctes en el qüestionari de coneixement en les tres subescales avaluades, incloent-hi almenys 1 punt en el coneixement numèric. L'actitud enfront del cribratge es va mesurar utilitzant 5 ítems adaptats de Dormandy *et al* [63]. i la intenció de participar en el cribratge es va obtenir mitjançant una pregunta amb cinc respostes. Es van considerar com intenció de participar les respostes *segur que sí* i *probablement sí*.

3.2.5. Anàlisi estadística

Es van comparar les característiques de les dones participants i les variables de resultat principal i secundàries mitjançant la prova khi-quadrat per a les variables categòriques i la prova t de Student per a les quantitatives.

Ambdues proves es van ajustar per la correlació intra-ABS mitjançant la correcció de Rao-Scott [64]. La significació estadística i els intervals de confiança es van aconseguir fent ús de les funcions *svytable* y *svyttest* de la llibreria *survey*, en el programa estadístic R [61].

3.2.6. Contribució de la doctoranda

En l'estudi InforMa (annex 1) la doctoranda va participar intensament en el treball de camp. Va participar en la selecció de la mostra, en convidar a les dones a participar en l'estudi i en l'obtenció del qüestionari postintervenció. També va col·laborar en la redacció del manuscrit del protocol de l'estudi InforMa. La doctoranda va seguir de prop l'elaboració dels programes d'anàlisi de dades de l'estudi InforMA i va participar en l'elaboració de les taules i en la redacció del manuscrit [23] (annex 2).

L'experiència obtinguda en el treball de camp de l'estudi InforMa va portar al fet que la doctoranda es plantegés avaluar el paper del nivell educatiu en l'efecte de proporcionar informació sobre beneficis i efectes adversos del cribratge en l'elecció informada. I, en aquest segon article de la tesi la doctoranda va participar activament en el disseny, l'anàlisi de dades, la interpretació dels resultats i l'elaboració del manuscrit.

3.3. Mètodes del tercer article

3.3.1. Disseny

Estudi de prova de concepte amb un sol braç. Es va realitzar un estudi pilot amb 20 dones per comprovar la idoneïtat dels processos de reclutament i recollida de dades i la coordinació dels professionals sanitaris implicats.

3.3.2. Participants

A partir del gener de 2019 es van incloure 387 dones d'edat entre 40 i 50 anys. Segons el sistema d'informació d'Atenció Primària de la Regió Sanitària Lleida, el 31 de desembre de 2018 hi havia 2038 participants potencials a l'Àrea Bàsica de Salut "Primer de Maig" de Lleida, que complien entre 40 i 50 anys durant l'any i mig següent. D'aquestes, es van convidar a participar en l'estudi totes les que complien els cinquanta anys durant el període d'estudi. En cas de declinar la invitació a participar, se les va convidar a participar en el Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama poblacional, tal com estableix el protocol de cribratge poblacional.

Entre les dones que complien entre 40 i 49 anys durant el període d'estudi, cada mes se seleccionava una mostra aleatòria de 20 a 50 dones, que es convidaven a participar en l'estudi, fins a arribar a 385 dones, la mida mostral estimada. Es van excloure les dones amb un diagnòstic previ de càncer de mama i les que complien els criteris clínics per a assessorament genètic. També es van excloure les dones que no entenien ni parlaven català o castellà, o aquelles que tenien una discapacitat física o cognitiva que impedia el cribratge de mama o la valoració de les variables de resultat.

A les dones seleccionades se'ls va enviar una carta d'invitació amb un breu resum dels objectius de l'estudi. Després d'1-2 setmanes, una metgessa d'Atenció Primària de l'equip investigador les va trucar per telèfon per proporcionar una breu informació sobre l'estudi, determinar l'elegibilitat i preguntar si estaven interessades a participar. En cas afirmatiu es va programar una visita al centre d'Atenció Primària.

3.3.3. Intervenció

Va consistir en una visita inicial, l'estimació del risc de càncer de mama, una visita per a la comunicació del risc i recomanacions de cribratge i l'administració d'un qüestionari de seguiment. La Figura 1 de l'article mostra la cronologia de la intervenció.

3.3.4. Primera visita al centre d'Atenció Primària

La primera visita va consistir en: 1) proporcionar informació detallada sobre els objectius de l'estudi per part d'un membre de l'equip de recerca; 2) proporcionar un fulletó informatiu sobre els beneficis i els efectes adversos del cribratge del càncer de mama; 3) obtenir informació sobre variables sociodemogràfiques, factors de risc de càncer de mama, experiència prèvia de cribratge, risc personal percebut de càncer de mama i coneixements, actituds i intencions generals de cribratge; 4) obtenció d'una mostra de saliva per determinar el perfil genòmic; i 5) programar una mamografia de cribratge amb mesura de la densitat mamària. Per a les dones que es van fer una mamografia durant l'any anterior a la primera visita, a partir d'aquesta mamografia i de l'informe del radiòleg es va obtenir la densitat mamària i la presència/absència de lesions benignes.

3.3.5. Mesura de la densitat mamària i troballes mamàries

Un radiòleg expert en cribratge va avaluar les mamografies de totes les dones participants. La densitat mamària es va classificar segons el sistema BI-RADS [65]: gairebé totalment grassa (A), densitat fibroglandular dispersa (B), heterogèniament densa (C) o extremadament densa (D). Les troballes mamogràfiques es van codificar de 0 (incomplet - cal una imatge addicional) a 6 (biòpsia coneguda - malignitat provada). En cas de resultats anormals es van demanar proves addicionals en coordinació amb la Unitat de Mama de l'hospital.

3.3.6. Determinació de polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP) i estimació de l'índex de risc poligènic (PRS)

La recollida, conservació i lliurament de mostres de saliva es va fer seguint el protocol de recollida de saliva del Servei de Genòmica i Proteòmica de la Universitat de Lleida. L'anàlisi genòmica es va fer a partir d'ADN genòmic (gDNA) extret mitjançant un kit comercial. Si el gADN obtingut no complia els requisits de qualitat i quantitat necessaris per al genotipat, es demanava una altra mostra de saliva.

El genotipat dels 83 SNP es va realitzar mitjançant la tècnica d'espectrometria de masses MALDI-TOF [66]. El PRS es va obtenir mitjançant els 83 SNP associats al càncer de mama que van enumerar els estudis de Shieh *et al.* [40] o Mavaddat *et al.* [39]. Tots dos estudis van utilitzar dades del Breast Cancer Association Consortium.

3.3.7. Estimació del risc de càncer de mama

Primer, es va emprar el model de risc del Breast Cancer Surveillance Consortium v2.0 (BCSC v2.0) [36] i la incidència i mortalitat per càncer de mama de les dones catalanes per estimar el risc absolut de càncer de mama a cinc anys pre-PRS. Es va obtenir la mitjana de les taxes d'incidència de càncer de mama dels registres de càncer de Girona i Tarragona i es va utilitzar la regressió *loess* per suavitzar-les per grups d'edat.

A continuació, es va calcular el risc de referència ajustant les taxes d'incidència de càncer de mama suavitzades pel risc atribuïble poblacional, per a cada subgrup de factors de risc. Es va estimar la distribució específica per edat d'antecedents familiars, biòpsia de mama i densitat mamària, necessària per a aquests càlculs, mitjançant dades de 687.010 mamografies del BCSC, tal com descriuen Gail *et al.* [67]. La combinació dels *hazard ratios* dels factors de risc va proporcionar el risc absolut a 5 anys de càncer de mama pre-PRS.

Finalment, per obtenir el risc absolut a cinc anys post-PRS, es va utilitzar la metodologia de Shieh *et al.* [40] que té en compte les freqüències d'al·lels i les probabilitats de les poblacions caucàsiques. El PRS es va construir com un quocient de versemblança que incorpora els efectes individuals de cada SNP. S'assumeix que tots els SNP s'hereten de manera independent i que no hi ha interaccions entre ells. Un cop obtingut el PRS, es va utilitzar un enfocament bayesià per actualitzar el risc a cinc anys pre-PRS i obtenir el risc post-PRS.

3.3.8. Comunicació de riscos i recomanacions de detecció

En un termini d'1-2 mesos després de la primera visita i un cop obtingut el risc de càncer de mama, es va programar una segona visita per a la comunicació del risc i recomanacions de cribratge. A les dones se'ls va lliurar un informe que incloïa la informació dels antecedents familiars, lesions benignes, densitat mamària, PRS i dos pictogrames amb el risc absolut de càncer de mama a cinc anys, un amb el seu risc i l'altre amb el risc d'una dona de la mateixa edat de la població general.

Les recomanacions de cribratge es presenten a la Taula 1 de l'article. Les dones amb qualsevol troballa anòmla o sospitosa en la mamografia o amb un risc molt alt de càncer de mama després de la valoració del PRS es van derivar a la Unitat de Mama de l'hospital Universitari Arnau de Vilanova.

3.3.9. Qüestionari de resultats en el seguiment

Al final de la visita de comunicació de riscos es va lliurar un qüestionari de seguiment a les dones. Aquest qüestionari contenia les variables de resultat principals i secundàries de l'estudi. Se'ls va demanar que l'omplissin a casa i que el tornessin en un termini de 2 a 4 setmanes.

3.3.10. Càlcul de la mida mostral

La mida mostral es va estimar considerant que els resultats principals es poden expressar com a proporcions que faciliten la interpretació com a resultats positius o neutres-negatius. Per tal d'assegurar que l'estimació de l'interval de confiança del 95% d'una proporció es trobava dins del 5% de la proporció real, es necessitava una mostra de mida 385.

3.3.11. Variables de resultat

Les variables de resultat principals són l'actitud envers, la intenció de participar en i la satisfacció amb el cribratge personalitzat per part de les dones participants. Es detallen a continuació. Les variables secundàries es troben especificades a l'article.

Actitud envers el cribratge personalitzat del càncer de mama

Es va mesurar amb una escala amb tres ítems adaptats d'Hersch *et al.* [13]. Cada ítem varia entre 1 i 5, amb una puntuació total entre 3 i 15. Un dels ítems demana l'opinió sobre la variació de la freqüència dels exàmens de cribratge en funció del risc de càncer de mama. Els altres dos ítems pregunten si els participants estarien satisfetes de ser convidades amb més o menys freqüència en cas que tinguessin un risc més gran o més petit de càncer de mama que la mitjana de les dones. Les puntuacions més altes indiquen actituds més positives. Una "actitud positiva" es defineix com una puntuació total ≥ 12 .

Intenció de participar en el cribratge personalitzat del càncer de mama

Es va mesurar amb una escala de Likert de 5 punts que mesurava des de la intenció de participar-hi (1) fins a la intenció de no participar-hi (5), adaptada d'Hersch *et al.* [13]. La variable es va dicotomitjar en intenció (segura o probable) de participar en el cribratge o de no participar-hi.

Satisfacció amb el cribratge personalitzat

Es va mesurar en una escala de Likert de 5 punts, des de gens satisfeta (1) fins a molt satisfeta (5) [68]. Aquesta variable es va mesurar al cap d'un any de la inclusió a l'estudi.

3.3.12. Anàlisi estadística

Les variables de resultat principals i secundàries es descriuran amb mitjanes i desviacions estàndard o medianes i quartils. Per a les variables d'escala, es presentaran ítems individuals, subescales i puntuacions globals. Les proporcions de respostes positives, com ara l'actitud positiva o el coneixement adequat, s'obtidran tal com s'indica a les definicions.

Els intervals de confiança del 95% de les proporcions s'obtidran mitjançant la distribució binomial exacta. Per a les mitjanes, els intervals de confiança del 95% s'aconseguiran assumint que la distribució de les mitjanes mostral segueix la distribució de t de Student amb $n-1$ graus de llibertat.

Per analitzar les dades s'utilitzarà el programa estadístic R [61] en l'entorn RStudio [69].

3.3.13. Contribució de la doctoranda

Aquest article va servir a la doctoranda per conèixer de primera mà la realització d'un protocol, en el qual va participar tant en el disseny com en l'execució de l'estudi.

Capítol 4 Resultats

Els resultats obtinguts que donen resposta als objectius de la tesi es presenten en les seccions següents.

4.1 Resultats de l'objectiu 1

A continuació es presenten els resultats obtinguts per donar resposta al primer objectiu plantejat en aquesta tesi. Tots els resultats estan inclosos en el manuscrit original Martínez-Alonso *et al.* [53], la informació del qual es troba detallada a continuació, juntament amb el resum traduït al català.

Títol: Assessment of the effects of decision aids about breast cancer screening: a systematic review and meta-analysis.

Autors: Martínez-Alonso M, Carles-Lavila M, Pérez-Lacasta M, Pons-Rodríguez A, Garcia M, Rué M.

Revista: BMJ Open. 2017; 7:e016894

Factor d'impacte de l'any de la publicació: 2,413

DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016894

Resum:

L'objectiu d'aquesta revisió sistemàtica i metanàlisi d'assajos aleatoritzats i controlats i estudis observacionals és avaluar l'efecte de les EAD en dones de cinquanta anys o menys que s'enfronten a la decisió de sotmetre's a un cribratge de càncer de mama. Les EAD en la detecció precoç tenen com a objectiu ajudar a les dones a prendre una decisió deliberada sobre la participació en el cribratge, proporcionant informació sobre les opcions i els resultats. Es van incloure estudis originals publicats, no pilots, que avaluen l'efecte de les EAD en el cribratge del càncer de mama. Es van excloure els estudis que van avaluar només la intenció de participar-hi o participació real. El risc de biaix dels estudis es va avaluar amb l'eina de la Col·laboració Cochrane per als assajos clínics i amb l'eina d'avaluació de qualitat dels Instituts Nacionals de la Salut dels EUA per als estudis observacionals.

Les mesures de resultat principals van ser l'elecció informada, el conflicte decisiu, la confiança en la decisió i el coneixement. Les mesures de resultat secundàries van ser valors, actituds, incertesa i intenció de participar en el cribratge.

Es van identificar un total de 607 estudis, però només tres assajos aleatoritzats i controlats i un estudi abans-després van ser inclosos en la revisió. L'ús de les EAD va augmentar la proporció de dones que van prendre una decisió informada en un 14%, amb interval de confiança (IC) del 95% (2%, 27%) i la proporció de dones amb coneixements adequats en un 12%, IC del 95% (7%, 16%). Es va observar heterogeneïtat entre els estudis pel que fa a la confiança en la decisió. La metanàlisi dels assajos aleatoritzats va mostrar una disminució estadísticament significativa de la confiança en la decisió i de la intenció de participar en el cribratge.

Les EAD per al cribratge de càncer de mama milloren el coneixement i promouen la decisió informada; no obstant això, es van trobar resultats divergents sobre conflicte decisiu i confiança en la decisió. Considerant que se'n va cap a un model que promou l'elecció informada en comptes de maximitzar la participació, cal fer més recerca per a millorar les EAD.

BMJ Open Assessment of the effects of decision aids about breast cancer screening: a systematic review and meta-analysis

Montserrat Martínez-Alonso,^{1,2} Misericòrdia Carles-Lavila,^{2,3,4} Maria José Pérez-Lacasta,^{2,3} Anna Pons-Rodríguez,⁵ Montse Garcia,⁶ Montserrat Rué,^{1,2,3,7} on behalf of the InforMa Group

To cite: Martínez-Alonso M, Carles-Lavila M, Pérez-Lacasta MJ, *et al.* Assessment of the effects of decision aids about breast cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016894. doi:10.1136/bmjopen-2017-016894

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014238>).

Received 17 March 2017

Revised 27 July 2017

Accepted 27 July 2017



CrossMark

¹Department of Basic Medical Sciences, University of Lleida-IRBLLLEIDA, Lleida, Spain

²Research Group on Economic Evaluation and Health (GRAES), Reus, Spain

³Department of Economics, University Rovira i Virgili, Reus, Spain

⁴Research Centre on Industrial and Public Economics (CREIP), Reus, Spain

⁵Lleida Biomedical Research Institute (IRBLLLEIDA), Lleida, Spain

⁶Cancer Prevention and Control Program, Catalan Institute of Oncology-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

⁷Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Madrid, Spain

Correspondence to

Professor Montserrat Rué; montse.rue@cmb.udl.cat

ABSTRACT

Objective The aim of this systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs) and observational studies is to assess the effect of decision aids (DAs) in women aged 50 and below facing the decision to be screened for breast cancer.

Setting Screening for breast cancer.

Intervention DAs aimed to help women make a deliberative choice regarding participation in mammography screening by providing information on the options and outcomes.

Eligible studies We included published original, non-pilot, studies that assess the effect of DAs for breast cancer screening. We excluded the studies that evaluated only participation intention or actual uptake. The studies' risk of bias was assessed with the Cochrane Collaboration's tool for RCTs and the National Institutes of Health Quality Assessment Tool for non-RCTs.

Primary and secondary outcomes The main outcome measures were informed choice, decisional conflict and/or confidence, and knowledge. Secondary outcomes were values, attitudes, uncertainty and intention to be screened.

Results A total of 607 studies were identified, but only 3 RCTs and 1 before-after study were selected. The use of DAs increased the proportion of women making an informed decision by 14%, 95% CI (2% to 27%) and the proportion of women with adequate knowledge by 12%, 95% CI (7% to 16%). We observed heterogeneity among the studies in confidence in the decision. The meta-analysis of the RCTs showed a significant decrease in confidence in the decision and in intention to be screened.

Conclusions Tools to aid decision making in screening for breast cancer improve knowledge and promote informed decision; however, we found divergent results on decisional conflict and confidence in the decision. Under the current paradigm change, which favours informed choice rather than maximising uptake, more research is necessary for the improvement of DAs.

INTRODUCTION

In Western countries, screening for breast cancer (BC) spread during the 1990s. There was a general consensus on the benefits of screening since several clinical trials in the USA and Northern Europe estimated a

Strengths and limitations of this study

- This is the first systematic review focused in the impact of decision aids (DA) about breast cancer screening on informed choice, decisional conflict, knowledge, values, attitudes and intention to be screened.
- The review focused on studies that assess DAs designed to inform and help women to decide, not on those aimed at encouraging participation and adherence.
- A limitation of the review is the reduced number of studies included, which can be explained by the recent development of DAs for breast cancer screening.
- There was variability in the type and amount of information included in the DAs and also in the information given to the control group; this variability may explain part of the significant heterogeneity in all the outcomes evaluated.
- The DAs were designed in Australia, the USA and Germany, and women included had higher education levels than women in the general population, limiting the generalisability of the results.

statistically significant and clinically relevant reduction in mortality from BC.¹ But in the year 2000 the systematic review from Gotzsche and Olsen started a hot debate, still alive, on the relevance and magnitude of benefits and harms of BC screening.²

More than two decades after the introduction of BC mass screening, the evidence on the harm-benefit balance remains inconclusive. On the one hand, advances in adjuvant treatments, a multidisciplinary approach for BC treatment and earlier identification of symptoms by women have diminished the impact of screening on BC mortality reduction.³⁻⁵ On the other hand, the evidence on adverse effects of screening, characterised by a high consensus on the risk of false-positive results and lack of agreement on the size of overdiagnosis and overtreatment,

shows that the potential harms of screening are not insignificant.⁶⁻⁸

The current prevailing paradigm, which encourages participation, is changing. Two proposals are gaining strength. First, the need to inform women of potential benefits and harms of screening. Some propose not devoting more energy to increasing participation, but dedicating it to informing women to help them make the best decision based on their preferences and values.⁹⁻¹² Second, customising the screening strategies to individual risk. Some recent studies¹³⁻¹⁵ based on mathematical models suggest that risk-based screening may increase benefits and reduce harms. The literature shows that both proposals are gaining strength.^{16 17}

Decision aids (DAs) are instruments that communicate evidence-based information on the benefits and harms of different healthcare options to help people make informed choices. The Stacey *et al* work,¹⁸ a recently updated Cochrane systematic review on DAs for people facing treatment or screening decisions, included 105 published randomised controlled trials (RCTs) of DAs, 26 of which dealt with cancer screening (13 prostate, 10 colon, 2 breast and 1 cervix) and 4 on BC genetic testing. The authors concluded that, compared with usual care, DAs increase participants' knowledge, objectively measured. In addition, people exposed to DAs feel more knowledgeable, better informed and clearer about their values, and they probably have a more active role in decision making and more accurate risk perceptions. In addition, Stacey *et al*¹⁸ think that more research is needed on their effects on adherence to the chosen option, cost-effectiveness and use with lower literacy populations.

Information on cancer screening is often biased, incomplete and persuasive.¹⁹ Some leaflets mention the possibility of harms, however they do not quantify them. In Europe, some organisations are providing information on benefits and harms of BC screening, in particular, estimates of mortality reduction, and the frequency of false-positive results of mammography and invasive tests (eg, Cochrane Collaboration, UK NHS Breast Screening Programme; German Institute for Quality and Efficiency in Health Care; Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer and Agència de Salut Pública de Barcelona, in Catalonia (Spain)). Information on overdiagnosis appears in some of the information materials. Two recent studies^{11 20} have compared the impact of adding information on overdiagnosis to support informed choice on BC screening. In preparation for a RCT on the effect of a DA in mass screening in two regions of Spain, we aimed to identify and summarise all the studies reporting the description and assessment of a DA when applied to women aged 50 and below facing the decision to be screened with mammography in a population-based screening or opportunistic case-finding framework. We expected to find that DAs improve knowledge of options, benefits and harms; create accurate perceptions of benefits and harms; reduce decisional conflict; and enhance informed choice.

METHODS

Eligibility criteria

Types of studies

We included all the published studies with RCT or before-after designs that compared a DA to no intervention, usual care or alternative interventions. The search date upper limit was 31 December 2016. Pilot studies were excluded.

Types of participants

Participants were women facing decisions about screening in a population-based screening or opportunistic case-finding framework within the age interval of recommended mammography screening. We excluded studies aimed at elderly women only, and studies where participants were asked to make hypothetical choices.

Types of interventions

DAs were defined as interventions aimed to help women make a deliberative choice regarding participation in mammography screening, by providing information on the options and outcomes. We excluded studies aimed at increasing participation or promoting adherence, and studies not carried out in the context of women facing a real decision.

Types of outcome measures

The primary outcomes were: informed choice based on values, decisional conflict and/or confidence, and knowledge. The secondary outcomes included: values and/or attitudes towards screening, proportion remaining undecided and proportion reporting intention to be screened.

Language

We included articles reported in any language.

Information sources

Search methods for identification of studies

The search strategy was performed in MEDLINE and SCOPUS and adapted and replicated in EMBASE, CINAHL, PsycINFO and the Cochrane Library Plus. The search included the keywords 'breast cancer' and 'decision' (or 'choice') and 'aid' (or 'informed') and 'mammography' (or 'mammogram'), within the paper title or the abstract. It excluded the keyword 'protocol' from the paper titles and allowed synonyms and free suffixes and prefixes. The reviews identified by this search, as well as the references that they included, were exhaustively used to refine the search strategy to ensure that all the possible relevant references for our review were identified (see online supplementary appendix 1).

Study selection and synthesis of results

All the studies satisfying the inclusion criteria regarding design, participants and interventions were included in this review. Selection and the assessment of risk of bias was independently conducted in pairs by four reviewers (MCL, MJPL, MMA and MR). In the case of disagreement, studies were discussed by the whole team of reviewers until an agreement was reached.

Data extraction

The data extraction for the selected studies was independently conducted by two reviewers (MMA and MR) and a consensus version was obtained. In the case that the necessary data were not provided in the articles, the corresponding authors were contacted.

Risk of bias of individual studies

For the risk of bias assessment, we used the *Cochrane risk of bias tool* for RCTs and the *National Institutes of Health quality assessment tool* for non-RCTs.²¹ In case of non-RCTs, the selection, allocation and blinding assessments were not applicable. Sampling bias (a problem for external validity) was assessed in all the included studies.

The risk of bias (*low, unclear or high*) was assessed considering the study design and the methodological quality of the studies. Data consistency was rated as *no inconsistency, inconsistency present or not applicable* if there was only one study available, considering each outcome's direction, magnitude and statistical significance over the set of included studies. The assessment methods followed the AHRQ 'Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews' (www.effectivehealthcare.ahrq.gov/) and were in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) checklist.²²

Analysis of results

For each endpoint of interest, the decision to combine the results of the selected studies in a meta-analysis was based on the heterogeneity of patient populations and interventions, as well as on the methodological heterogeneity of study designs and reported outcomes. Consistency and heterogeneity of the studies' results were assessed with the I^2 index and the Q test, respectively.

If comparable measures were obtained, we pooled the data for the outcomes. To facilitate the data pooling, scores with different ranges (minimum and/or maximum values) were standardised to range from 0 to 100 points. We estimated a weighted effect intervention (with 95% CI) as the difference between the intervention and control groups in experimental designs, and as changes from baseline assessed in outcome measures postintervention in before-after studies. Mean differences or pooled relative risks were estimated for continuous or dichotomous outcomes, respectively. The summary effects of the intervention were obtained using random effects meta-analysis. An additional meta-analysis of the RCTs was performed. We used the library metafor of the R package.²³

RESULTS

Study selection

In total, we identified 607 unique citations from the electronic database searches. Of these, only 14 were selected for evaluation of the inclusion and exclusion criteria. [Figure 1](#) presents the flow chart of the study selection process. Ten studies were excluded after full text assessment (see table A2.1 in online supplementary appendix 2

for details). Finally, three randomised controlled studies (Mathieu *et al.*,²⁴ Gummersbach *et al.*²⁰ and Hersch *et al.*¹¹) and one before-after study (Eden *et al.*²⁵) were selected. These four studies involved a total of 1650 participants from four countries (two from Australia, one each from Germany and the USA).

Study characteristics

[Table 1](#) presents the studies' characteristics. Gummersbach and Hersch compared two DAs with information about the benefits and harms of mammography screening, providing the intervention group with more complete information. Whereas Gummersbach added more critical information on the harms of screening mammography in the intervention group, the DA in Hersch only differed in providing thorough information of over-detection or not. In contrast, Mathieu compared a DA with receiving no information, and Eden assessed changes after providing a DA. It is important to notice that whereas Hersch and Gummersbach targeted women who were approaching 50 and deciding whether to screen as per their national programme, Mathieu included younger women considering whether to start screening in their 40s, before the recommended age of 50 in Australia. Participants' characteristics are shown in [table 2](#). Means of age were located in the 40–50 years interval. There are differences between studies in the prevalence of previous mammograms and in education level.

Risk of bias in the included studies

The evaluation of the risk of bias for the RCTs included the assessment of bias in selection, performance, detection, attrition, reporting, sampling or any other source of bias. Details on the authors' judgement and rationale for risk of bias can be found in tables A2.2–A2.5 (online supplementary appendix 2). The majority of assessed criteria were judged as low risk. Hersch *et al.*¹¹ was the only study free of a high risk of bias in all the domains assessed. Gummersbach *et al.*²⁰ was rated as having a high risk of attrition bias due to a high level of non-response. Mathieu *et al.*²⁴ was rated as having an unclear risk of allocation concealment and also of selective reporting. Eden *et al.*²⁵ included a small sample of women with greater than a high school education, in a single rural geographical area. Therefore, the sample representativeness was limited.

Main outcomes

[Tables 3 and 4](#) present the risk differences for the dichotomous outcomes and the mean differences for the continuous outcomes, respectively. [Figures 2 and 3](#) show the results of the meta-analyses for the dichotomous and continuous outcomes, respectively. The results of the meta-analysis performed exclusively on the RCTs are presented in table A3.1, online supplementary appendix 3.

Informed choice

The DAs increased the proportion of women making an informed decision, 58.0% vs 36.5% according to Mathieu

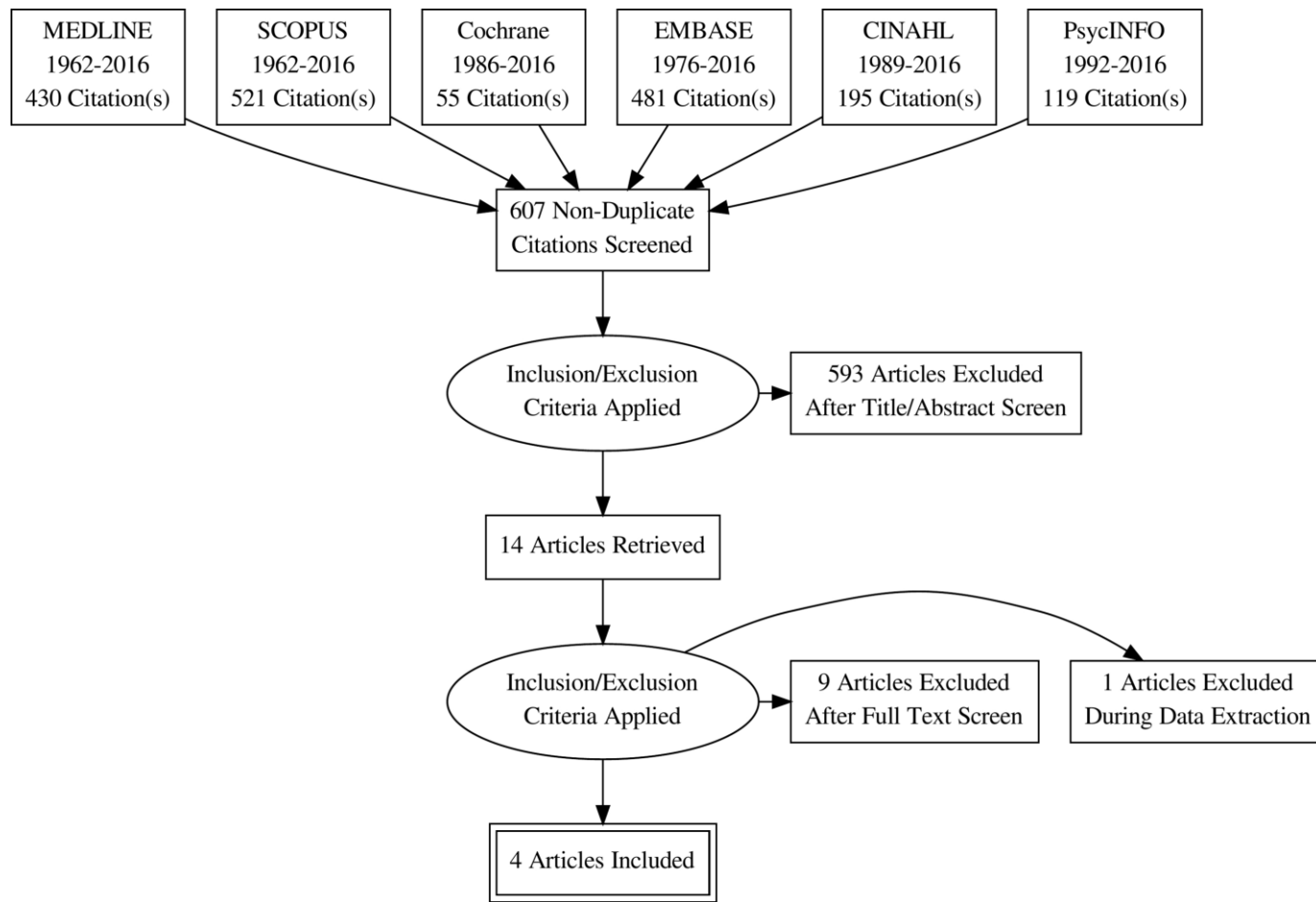


Figure 1 Study flow diagram.

($p < 0.001$) and 24.2% vs 15.4% according to Hersch ($p = 0.002$). The meta-analysis estimation of risk difference was 14%, 95% CI (2% to 27%) (table 3 and figure 2).

Decisional conflict and/or decisional confidence

Eden observed a significant postintervention decrease in decisional conflict and a significant increase in decisional confidence (table 4, figure 3). In contrast, Hersch noted no significant effect of the intervention on decisional conflict and a significant decrease in decisional confidence, observed also by Gummertsbach. These contradictory results introduced high heterogeneity that increased the uncertainty about the overall impact of a DA on decisional conflict and/or confidence (figure 3). The meta-analysis of the RCTs showed a significant decrease in the confidence scale (table A3.1, online supplementary appendix 3).

Knowledge

The use of a DA increased knowledge according to all studies, although the positive difference was not statistically significant in the Gummertsbach study (tables 3 and 4). The overall results provided by the meta-analyses were statistically significant, either in the proportion of women with adequate knowledge, with a significant increase of 12%, 95% CI (7% to 16%), or in the mean score, with a

difference of 0.70 out of 10 points, 95% CI (0.27 to 1.13) (figures 2 and 3).

Secondary outcomes

The high heterogeneity of the results did not make it possible to reach conclusions about significant postintervention changes or differences in secondary outcomes, such as positive attitudes and values towards screening, decisions about screening and intention to be screened (table 3, figure 2). The results of the meta-analysis performed exclusively on the RCTs are presented in table A3.2, online supplementary appendix 3.

Positive attitudes/values towards screening

Mathieu did not show any significant difference in attitudes, but Hersch obtained a significantly lower frequency of women with positive attitudes towards screening among women receiving the DA with overdiagnosis information.

Undecided about BC screening

Mathieu reported a significant decrease in the frequency of women undecided about BC screening after the DA administration. In contrast, Hersch obtained a significant increase for the intervention group, with the DA including thorough overdiagnosis information.

Table 1 Description of the studies' characteristics

Study	Design	Age group	Exclusion criteria	Decision aid (DA)
Mathieu <i>et al</i> ²⁴	Randomised controlled study, pragmatic*	38-45	Personal history of breast cancer (BC)	Web-based DA, information on possible screening outcomes and worksheet to help weigh up and clarify preferences. Intervention group: immediate access; control group: delayed access after completing the outcome measures.
Eden <i>et al</i> ²⁵	Before-after study, clinical	40-49	Personal history of BC, prior breast biopsy, high risk of BC†, previous mammography within 1 year, non-English speaking	Web-based DA in three rural clinical settings, including BC information and questions for risk and self-preferences assessment.
Gummersbach <i>et al</i> ²⁰	Randomised controlled study, primary care based	48-49	None	Mailed leaflet, more informative (especially on overdiagnosis) for the intervention group. The leaflet was not created in accordance with published criteria for evidence-based patient information, but it contained much more information relevant to decision making than the leaflet of the control group.
Hersch <i>et al</i> ¹¹	Randomised controlled study, community based	48-50	Personal or strong family history of BC, BC risk higher than average, mammography in the past 2 years, non-English speaking	Mailed DA, outcomes assessed by phone interview. Evidence-based explanatory and quantitative information on overdiagnosis, BC mortality reduction, and false positives for the intervention group versus information on BC mortality reduction and false positives for the control group.

*The trial was advertised on the media. Women had free access to the site for eligibility assessment.

†Breast cancer risk based on the B-RST (Breast Cancer Genetics Referral Screening Tool).

Intention to be screened

Hersch noted a statistically significant decrease in the intention to be screened and Gummersbach a nearly significant decrease. The meta-analysis of the RCTs showed a significant decrease in the intention to be screened, 7%, 95% CI (2% to 15%) (table A3.2, online supplementary appendix 3). The lower proportions intending to screen in the Mathieu study with respect to the other studies (table 3) can be attributed to the fact that women were younger than 50, the recommended age for starting screening in Australia.

DISCUSSION

Summary of main results

This systematic review includes three RCTs and one before-after study assessing DAs given to women facing the decision to be screened with mammography. There was variability in the type and amount of information included in the DAs, and also in the information given to the control group. This variability may explain, in part, the significant heterogeneity in all the outcomes evaluated. Despite this heterogeneity, the meta-analysis revealed that DAs produce a statistically significant

Table 2 Description of studies' participants

Study	Group	Participants	Age mean (SD)	Previous mammography	University degree
Mathieu <i>et al</i> ²⁴	Intervention	172	41.9 (2.0)*	53 (30.8%)	76 (44.2%)†
	Control	212	41.8 (2.2)*	52 (24.5%)	126 (59.4%)†
Eden <i>et al</i> ²⁵	Before-after	75	45.0 (2.5)	51 (68.0%)	34 (45.3%)
Gummersbach <i>et al</i> ²⁰	Intervention	178	48.67 (0.79)	‡	33 (18.5%)
	Control	175	48.76 (0.80)	‡	23 (13.2%)
Hersch <i>et al</i> ¹¹	Intervention	419	49.67 (0.44)	§	119 (28.4%)
	Control	419	49.70 (0.44)	§	123 (29.4%)

*Out of the assessed participants, 116 and 198 in intervention and control groups, respectively.

†Out of the assessed participants, 114 and 199 in intervention and control groups, respectively.

‡Three and four women with breast cancer in intervention and control groups, respectively. Participants were not asked about mammographic exams in the past.

§No women with previous mammogram in the previous 2 years but it is not stated how many women had mammograms more than 2 years before being included in the study.

Table 3 Risk differences for the dichotomous outcomes: informed choice, knowledge, positive attitudes/values towards screening, undecided and intention to be screened

Outcome	Study	Group	Assessed	n (%)	Difference, p value*
Informed choice†	Mathieu <i>et al</i> ²⁴ ‡	Intervention	112	65 (58.0%)	21.5%, p<0.001
		Control	192	70 (36.5%)	
	Hersch <i>et al</i> ¹¹ §	Intervention	409	99 (24.2%)	8.8%, p=0.0017
		Control	408	63 (15.4%)	
Knowledge	Mathieu <i>et al</i> ²⁴ ¶	Intervention	113	106 (93.8%)	10.7%, p=0.01
		Control	189	157 (83.1%)	
	Hersch <i>et al</i> ¹¹ **	Intervention	419	122 (29.1%)	13.0%, p<0.001
		Control	419	71 (16.9%)	
Positive attitudes††	Mathieu <i>et al</i> ²⁴	Intervention	111	88 (79.3%)	0.2%, p=0.89
		Control	182	144 (79.1%)	
	Hersch <i>et al</i> ¹¹	Intervention	409	282 (68.9%)	-14.4%, p<0.001
		Control	408	340 (83.3%)	
Undecided	Mathieu <i>et al</i> ²⁴	Intervention	117	21 (17.9%)	-21.3%, p<0.001
		Control	209	82 (39.2%)	
	Hersch <i>et al</i> ¹¹	Intervention	419	69 (16.5%)	9.3%, p<0.001
		Control	419	30 (7.2%)	
Intention to be screened	Mathieu <i>et al</i> ²⁴	Intervention	117	50 (42.7%)	3.0%, p=0.64
		Control	209	83 (39.7%)	
	Eden <i>et al</i> ²⁵	Before	75	54 (72.0%)	6.7%‡‡, p=0.123
		After	75	59 (78.7%)‡‡	
	Gummersbach <i>et al</i> ²⁰	Intervention	178	145 (81.5%)	-7.1%, p=0.06
		Control	175	155 (88.6%)	
Hersch <i>et al</i> ¹¹	Intervention	419	308 (73.5%)	-13.1%, p<0.001	
	Control	419	363 (86.6%)		

*Fisher's exact test.

†Eden provided only a postintervention mean of the preparation for decision-making scale of 73.2 (18.1).

‡Out of the women assessed, including undecided women in the denominator.

§Informed choice defined as adequate knowledge and intentions consistent with attitudes.

¶Knowledge (according to Mathieu): score higher than 5 out of 10.

**Knowledge (according to Hersch): adequate knowledge when scoring at least 50% of the total available marks, including at least one numerical mark, on all three screening outcome subscales (breast cancer mortality benefit, false-positive screening result and overdiagnosis).

††Positive attitudes/values >50 out of 100 according to Mathieu and ≥24 out of 30 according to Hersch.

‡‡Difference as postintervention minus preintervention values.

improvement in knowledge of screening outcomes as well as a significant increase in the frequency of women making an informed choice. However, no significant effects were observed for decision conflict, decision confidence and positive attitudes towards screening. Therefore, the overall conclusion from our review is that DAs significantly increase women's knowledge and therefore the proportion of women making an informed choice, but do not significantly modify attitudes or intentions towards screening. It is important to mention that when the meta-analysis was performed on the RCT subgroup, we found a significant decrease in confidence in the decision and intention to be screened. This decrease in screening intention is consistent with the findings of Ivlev *et al*²⁶ in a recently published systematic review of the effect of DAs on women's intentions to

undergo screening mammography in age groups where shared decision making is recommended.

Similarly, no significant effects were observed for the secondary outcomes that measured the frequency of participants remaining undecided or choosing to be screened. More specifically, Eden detected a significant decrease in intraindividual postintervention decision conflict, which was not observed by Hersch, when comparing women receiving a DA with overdiagnosis information versus those without it. Indeed, Eden also obtained a significant improvement in intraindividual postintervention decision confidence, while Gummersbach and Hersch obtained a significant decrease in decision confidence when comparing women receiving a DA with exhaustive information on screening adverse effects versus those without it. This result can be explained

Table 4 Mean differences for the continuous outcomes: knowledge, decisional conflict and decisional confidence

Outcome	Study	Group	N	Mean (SD)	Difference, p value	
Knowledge	Mathieu <i>et al</i> ^{24*}	Intervention	113	7.35 (1.84)	1.1, p<0.001	
		Control	189	6.27 (1.85)		
	Gummersbach <i>et al</i> ^{20*}	Intervention	161	5.49 (1.99)	0.26, p=0.26	
		Control	168	5.23 (2.06)		
	Hersch <i>et al</i> ^{11†}	Intervention	419	13.49 (4.36)	1.65, p<0.001	
		Control	419	11.84 (3.74)		
Decisional conflict	Eden <i>et al</i> ^{25‡}	Before	75	46.33 (27.04)	-38.0, p<0.001	
		After	75	8.33 (15.58)		
	Hersch <i>et al</i> ¹¹	Intervention	419	12.55 (17.60)	0.35, p=0.78	
		Control	419	12.20 (18.90)		
Decisional confidence	Eden <i>et al</i> ^{25§}	Before	75	79.67 (18.62)	16.16, p<0.001	
		After	75	95.73 (6.86)		
	Gummersbach <i>et al</i> ^{20¶}	Intervention	178	5.15 (1.36)	-0.37, p=0.017	
		Control	182	5.52 (0.93)		
		Hersch <i>et al</i> ^{11**}	Intervention	419	4.35 (0.74)	-0.18, p=0.0003
			Control	419	4.53 (0.67)	

*Knowledge scored, range 0-10.

†Knowledge scored, range 0-22.

‡Decision conflict scale, range 0-100.

§Self-efficacy scale, range 0-100.

¶Confidence scale, range 0-6.

**Confidence scale, range 0-5 (mean of 3 subscales).

by the impact of the information on adverse events of screening. Positive attitudes towards screening significantly decreased when overdiagnosis information was added to the DA, as observed by Hersch, in contrast with the absence of change observed by Mathieu. The frequency of women remaining undecided after DAs showed completely contradictory results. While Mathieu observed a very significant decrease, Hersch obtained a significant increase. The frequency of women decided to be screened showed a significant difference in the Hersch study, where a decrease was observed for the group provided with overdiagnosis information, while Gummersbach, the other study incorporating thorough information on mammography adverse effects, showed a nearly significant decrease.

Quality of the evidence

Risk of bias ratings shows that the included studies had a low risk of bias in most of the assessed domains. There may have been publication bias due to failure to report negative findings. Several of the outcomes showed a high level of heterogeneity that limits the interpretation of the pooled effect size.

Strengths and limitations

This is the first systematic review focused on the impact of DAs about BC screening on informed choice and other relevant outcomes from the women's perspective. Our review focused on studies that assess DAs designed to

inform and help women to decide, not on studies aimed at encouraging participation and adherence.

Studies differed in design, especially in terms of the control group. In the Mathieu *et al* study,²⁴ the control group did not receive the DA until the outcome measures had been completed. The Eden *et al* study²⁵ assessed the postintervention intraindividual changes after the DA was provided. In the Gummersbach *et al* study,²⁷ a more informative leaflet was compared with a less informative one. Finally, in the Hersch *et al* study,¹¹ the intervention DA had evidence-based explanatory and quantitative information on overdiagnosis, BC mortality reduction and false positives, whereas the control DA included information on BC mortality reduction and false positives. Previous knowledge was not measured in the Mathieu and Gummersbach RCTs, although one expects that both groups had similar knowledge about mammography screening at baseline. Hersch *et al*¹¹ measured some basic knowledge at baseline using a subset of items and showed similar results between groups. In the Eden study, which assessed intraindividual changes, the DA was particularly useful for the least informed and least confident women. On the other hand, Gummersbach *et al*²⁰ noted that education level was positively associated with acquired knowledge and that the less educated women had less relevant decisional knowledge after reading the leaflet, but they were more willing to undergo mammography than more educated women. Only the Hersch study

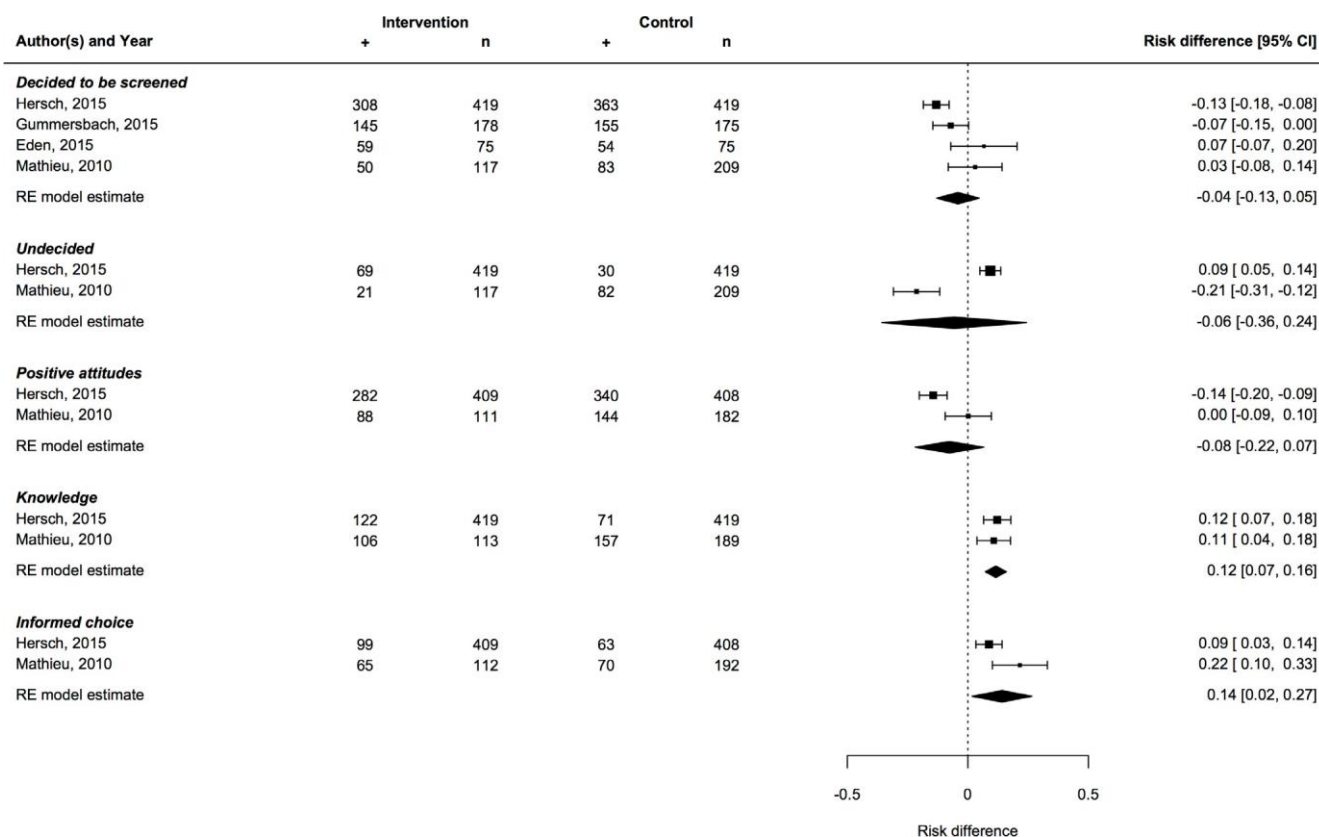


Figure 2 Meta-analysis of risk differences for the dichotomous outcomes (random effects (RE) model). Heterogeneity measures: informed choice: $I^2=74.7\%$, Q test $p=0.047$; knowledge: $I^2=0\%$, Q test $p=0.75$; positive attitudes: $I^2=84.6\%$, Q test $p=0.011$; undecided: $I^2=96.9\%$, Q test $p<0.001$; intention to be screened: $I^2=75.9\%$, Q test $p=0.008$.

included a follow-up for final screening participation, but the results are not published yet.

The limitations of the study are principally related with the generalisation of the results. Women included in the studies probably had a higher education level, greater health awareness and were more actively involved in healthcare decisions than women in the general population. In addition, the DAs were designed using specific data from Australia (Mathieu and Hersch), the USA (Eden) and Germany (Gummersbach), providing results which may not be generalisable to other countries. All studies evaluated the DAs only from the women's perspective, and in the context of research, where participants may have a higher level of commitment than women invited to participate in a breast screening programme.

unanswered questions and future research

Women should use DAs to be informed and support their decisions about BC screening given their preferences and attitudes. It is important to ensure that the information provided is well understood by all women, including those with lower level of education.

The internet is an inexpensive tool for the dissemination of DAs or to provide additional information, if necessary, in order to present women with all the options available and the harms and benefits of each of them. But there are women who are not familiarised with or do not

have access to the internet and therefore other ways to disseminate information are also needed.

According to Gummersbach, the doctor's advice was the most important factor helping with the decision to be screened for almost half of the women. This result indicates the importance of shared decision making, where DAs are essential tools. Shared decision making can also help reduce decisional conflict and improve confidence when information on screening harms is provided. In our search, we found 17 papers that described interventions to increase uptake compared with 4 studies designed to increase knowledge about the benefits and harms of the intervention. Given that the search was not designed to identify studies with 'increased uptake', this finding adds information to the important debate about medical ethics in relation to screening interventions—basically the old-fashioned paternalistic attitude versus citizen involvement and shared decision making.

As highlighted by Hersch *et al*, establishing what constitutes an informed choice, and what knowledge is needed in order to be informed, is an important issue and no consensus currently exists on what knowledge constitutes being objectively informed enough for an informed or shared decision. When Hersch *et al* used an expert-led approach based on medical guidelines and underpinned by decision theory, which required numerical

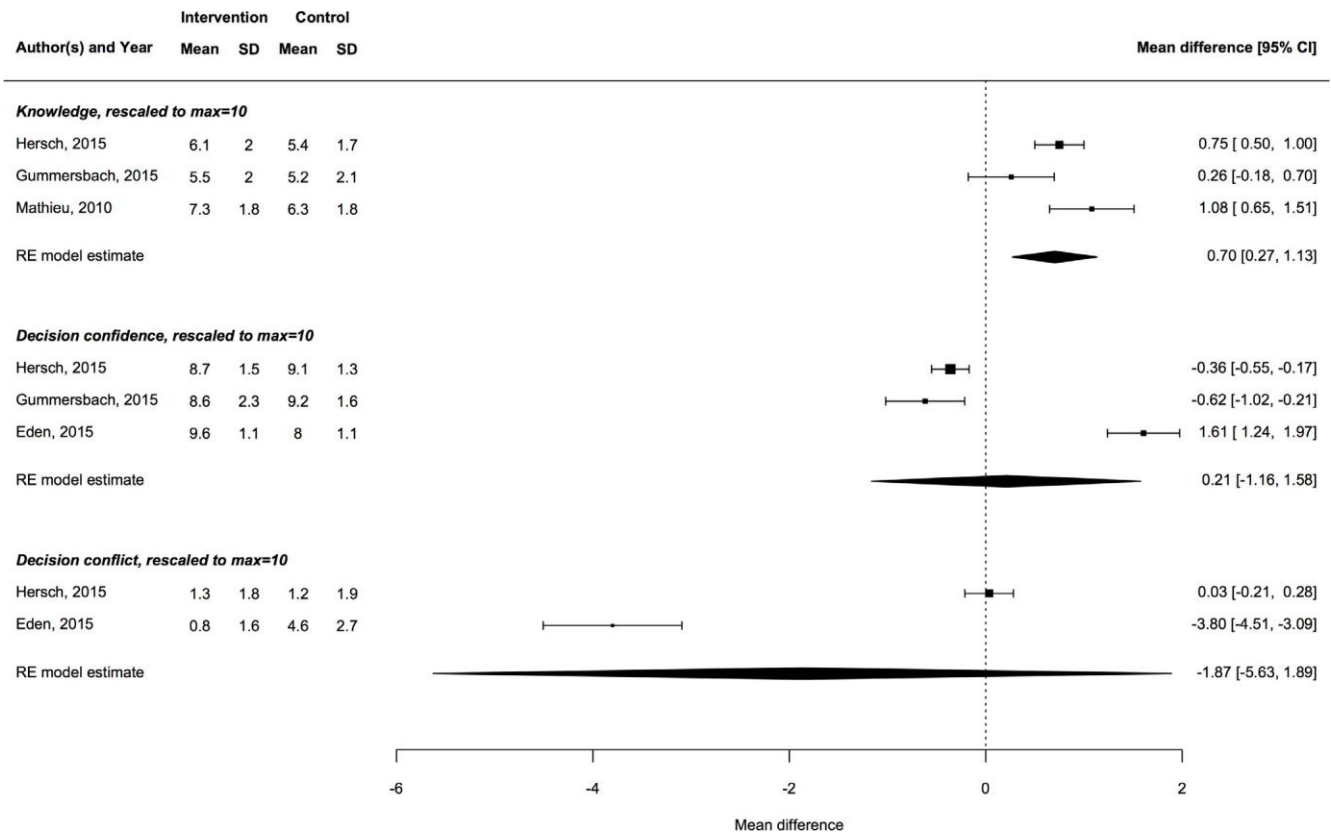


Figure 3 Meta-analysis of mean differences in scores for the quantitative outcomes (random effects (RE) model). Heterogeneity measures: decision conflict: $I^2=99.0\%$, Q test $p<0.001$; decision confidence: $I^2=98.3\%$, Q test $p<0.001$; knowledge: $I^2=75.7\%$, Q test $p=0.030$.

and conceptual knowledge, only 24% in the intervention group and 15% in the control group were assessed as informed. When only conceptual knowledge was required, these proportions increased to 50% and 19%, respectively. Difficulties understanding quantitative information or the widespread positive value placed on cancer screening can produce a certain resistance to information on possible harms. Their study was the only one obtaining a significant increase in the amount of women remaining undecided about being screened in the group receiving information on overdiagnosis.

The DAs of the included studies lacked detailed information on the outcomes of screening, detection, treatment, or financial strain and opportunity costs from the perspective of the society, which could be considered important for inclusion in future DAs.

CONCLUSIONS

DAs for BC screening can improve knowledge and promote informed decision making, in accordance with their preferences, for women who face the decision of screening. However, we found divergent results on decisional conflict and decision confidence. Under the new paradigm, which favours informed choice rather than maximising uptake, more research is necessary for the improvement of DA.

Acknowledgements We thank Dr Karen Eden and Dr Jolyn Hersch for facilitating non-published data that enabled us to obtain summary measures of some outcomes in the performed meta-analyses, and Krystal A Klein, PhD, for her support in the Eden study data. We are indebted to Ivan Solà, from the Iberoamerican Cochrane Centre, for performing the search in the EMBASE, PsycINFO and CINAHL databases. We also thank Maria Feijoo-Cid, PhD, and the manuscript reviewers for their insightful comments to the previous version of the manuscript, and JP Glutting for review and editing.

Contributors MMA, MCL and MR designed the study. All authors contributed towards the execution of the study. MMA provided methodological expertise in systematic reviews and searching strategies. The selection and risk of bias assessment of each study was independently conducted in pairs by four reviewers (MCL, MJPL, MMA and MR). APR contributed to extracting the information of the identified studies and assessing the inclusion criteria. MMA and MR wrote the first draft with guidance and contributions from MCL, MJPL and MG. All authors read, provided critical feedback and approved the final manuscript.

Funding This study was supported by the research grant 'Women participation in decisions and strategies on early detection of breast cancer' (PI14/00113) from the Instituto de Salud Carlos III and cofunded by Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) 'Una manera de hacer Europa'. APR received a grant for PhD students from the Lleida Biomedical Research Institute (IRBLLEIDA). All authors declare funding from the Spanish Ministry of Health and the Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLLEIDA).

Competing interests None declared.

Ethics approval The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitari Arnau de Vilanova in the city of Lleida (Spain).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data available.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which

permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1. Rutqvist LE, Miller A, Andersson I, *et al.* Reduced breast-cancer mortality with mammography screening—an assessment of currently available data. *Int J Cancer* 1990;55:76–84.
2. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129–34.
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, *et al.* Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784–92.
4. Siu A US. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: USPSTF recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:279–96.
5. Nelson HD, Fu R, Cantor A, *et al.* Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2016;164:244–55.
6. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, *et al.* The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 2013;108:2205–40.
7. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001877.
8. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, *et al.* Harms of breast cancer screening: systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2016;164:256–67.
9. Stefanek ME. Uninformed compliance or informed choice? A needed shift in our approach to cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1821–6.
10. Strech D. Participation rate or informed choice? Rethinking the European key performance indicators for mammography screening. *Health Policy* 2014;115:100–3.
11. Hersch J, Barratt A, Jansen J, *et al.* Use of a decision aid including information on overdiagnosis to support informed choice about breast cancer screening: a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1642–52.
12. Moynihan R, Nickel B, Hersch J, *et al.* Public opinions about overdiagnosis: A national community survey. *PLoS One* 2015;13:1.
13. Vilapriyo E, Forné C, Carles M, *et al.* Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One* 2014;9:e86858.
14. Schousboe JT, Kertikowske K, Loh A, *et al.* Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011;155:10–20.
15. Ayer T, Alagoz O, Stout NK. OR Forum—A POMDP approach to personalize mammography screening decisions. *Oper Res* 2012;60:1019–34.
16. Evans DG, Astley S, Stavrinou P, *et al.* Improvement in risk prediction, early detection and prevention of breast cancer in the NHS Breast Screening Programme and Family History Clinic: a dual cohort study. Southampton (UK): NIHR Journals Library: Programme Grants for Applied Research, No. 4.11; 2016.
17. Wu YY, Yen MF, Yu CP, *et al.* Individually tailored screening of breast cancer with genes, tumour phenotypes, clinical attributes, and conventional risk factors. *Br J Cancer* 2013;108:2241–9.
18. Stacey D, Légaré F, Lewis K, *et al.* Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:D001431.
19. Dreier M, Borutta B, Seidel G, *et al.* Communicating the benefits and harms of colorectal cancer screening needed for an informed choice: a systematic evaluation of leaflets and booklets. *PLoS One* 2014;9:e107575.
20. Gummersbach E, in der Schmitt J, Mortsiefer A, *et al.* Willingness to participate in mammography screening: a randomized controlled questionnaire study of responses to two patient information leaflets with different factual content. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:61–8.
21. National Institutes of Health. Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group. Study Quality Assessment Tools. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiopulmonary-risk-reduction/tools/before-after>
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8:336–41.
23. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2017. <https://www.R-project.org/>.
24. Mathieu E, Barratt AL, McGeechan K, *et al.* Helping women make choices about mammography screening: an online randomized trial of a decision aid for 40-year-old women. *Patient Educ Couns* 2010;81:63–72.
25. Eden KB, Scariati P, Klein K, *et al.* Mammography decision aid reduces decisional conflict for women in their forties considering screening. *J Womens Health* 2015;24:1013–20.
26. Ivlev I, Hickman EN, McDonagh MS, *et al.* Women's change in intention to undergo screening mammography after using a patient decision aid: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2017.
27. Gummersbach E, in der Schmitt J, Abholz HH, *et al.* Effects of different information brochures on women's decision-making regarding mammography screening: study protocol for a randomized controlled questionnaire study. *Trials* 2013;14:319.

APPENDIX 1

Search criteria for Decision Aids on breast cancer screening

1. In MEDLINE:

“breast cancer”[tiab] (decision[tiab] OR choice[tiab]) AND (aid[tiab] OR informed[tiab]) AND (mammography[tiab] OR mammogram[tiab]) NOT protocol[ti]

2. Adapting it to SCOPUS:

(TITLE-ABS-KEY (“breast cancer”) AND (TITLE-ABS-KEY (decision) OR TITLE-ABS-KEY (choice)) AND(TITLE-ABS-KEY (aid) OR TITLE-ABS-KEY (informed)) AND (TITLE-ABS-KEY (mammography) OR TITLE-ABS-KEY (mammogram)) AND NOT TITLE (protocol)

3. And, equivalently for EMBASE, CINAHL, PsycInfo, and the Cochrane Library Plus.

APPENDIX 2

Table A2. 1: Excluded studies after full text assessment

Study	Reason of exclusion
Lawrence 2000	No adequate evaluation of the decision aid (DA), only acceptability is assessed.
Webster 2007	No adequate evaluation of the DA, no DA but a leaflet is assessed.
Bodurtha 2009	No adequate evaluation of the DA, no decision is assessed.
Pasternack 2011	No adequate evaluation of the DA, only acceptability is assessed.
Waller 2013	No adequate evaluation of the DA, only the design is described, no assessment is reported.
Hersch 2014	Pilot study of a main study already included.
Waller 2014	No adequate evaluation of the DA, three formats of reporting information are compared.
Berens 2015	No adequate evaluation of the DA, no DA but a leaflet is assessed.
Petrova 2015	The DA is not assessed in a real context.
Bourmaud 2016	No adequate evaluation of the DA. Informed choice is assessed only by participation rate. The overdiagnosis harm is not mentioned.

Characteristics of the included studies

Table A2.2. Study Characteristics

Mathieu 2010		
<i>Methods</i>	Online randomised controlled study of decision aid (DA) vs usual care (UC).	
<i>Setting</i>	Australia, where biennial mammography screening is offered free of charge for all women over the age of 40, through a national population screening program. Women aged 50–69 years are invited by personal letter, and, women turning 40 are eligible for screening if they wish to start earlier.	
<i>Participants</i>	189 + 223 women, aged 38-45 years, who accessed the web site. Eligible if they were considering whether to (a) start screening in their 40s (ie before the recommended age of 50) or (b) wait until they were 50.	
<i>Interventions</i>	DA: explained the benefits and harms, included a values clarification exercise and a worksheet to support decision making. UC: delayed intervention	
<i>Outcomes</i>	Primary outcome: knowledge of benefits and harms of screening. Secondary outcomes: informed choice (composite of knowledge, values and intention), anxiety, acceptability of the DA, and intention regarding screening.	
Risk of bias		
<i>Bias</i>	<i>Authors' judgement</i>	<i>Support for judgement</i>
Random sequence generation (Selection bias)	Low risk	Pg. 66 (randomization and baseline questions section): "computer generated simple randomization schedule".
Allocation concealment (Selection bias)	Unclear risk	Pg. 66 "randomization was conducted in a concealed manner." The method of allocation concealment was not stated.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Low risk	Unclear blinding but outcomes were not subjective to interpretation.
Incomplete outcomes' data. All outcomes (Attrition bias)	Low risk	Table 2: all outcomes mentioned in the paper were reported in the Results section. Table 3: outcomes of anxiety and acceptability can be found. Page 69 explains missing data. Figures 1 and 2 provide the reasons for the exclusions in each group.
Selective reporting (Reporting bias)	Unclear risk	No mention of protocol.
Other bias (Sampling and other)	Low risk	Pg. 65: "To proceed, women were required to click in a box on the computer screen to indicate they had read the study information and were eligible to participate." The trial was advertised on various websites and in a radio program.

Table A2.3. Study Characteristics

Eden 2015	
<i>Methods</i>	Observational study. Women were assessed before and after the decision aid (DA).
<i>Setting</i>	Three clinics in the Oregon Rural Practice-Based Research Network (ORPRN), USA.
<i>Participants</i>	75 women aged 40-49 years with no known risk factors associated with high or moderate risks for breast cancer and no mammography during the previous year.
<i>Interventions</i>	The decision aid (Mammopad) included modules on breast cancer, mammography, risk assessment, and priority setting about screening.
<i>Outcomes</i>	Primary outcome: decisional conflict measured before and after using DA. Secondary outcomes: decision self-efficacy and intention to begin or continue mammography screening.

Criteria	Yes/No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?	Yes	
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?	No	
4. Were all eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?	No	
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?	Yes	
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?	Yes	
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?	Yes	
8. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?	No	
9. Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?	Yes	
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?	Yes	
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?	No	
12. If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?		NA

*CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported

National Institutes of Health. Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group. Study Quality Assessment Tools. <https://www.nhlbi.nih.gov/health->

Table A2.4. Study Characteristics

Gummersbach 2015		
<i>Methods</i>	Randomised to two decision aids (DA) with different information.	
<i>Setting</i>	Family practices in the German federal state of North Rhine–Westphalia. In Germany, screening is recommended biennially for all women aged 50 to 69.	
<i>Participants</i>	353 women, aged 48-49 years, about to receive the first invitation to screening.	
<i>Interventions</i>	Intervention: DA with detailed information on screening harms. Control: standard DA.	
<i>Outcomes</i>	Primary outcome: willingness to participate in screening. Secondary outcomes: knowledge, decisional confidence, determinants of the screening decision.	
Risk of bias		
<i>Bias</i>	<i>Authors' judgement</i>	<i>Support for judgement</i>
Random sequence generation (Selection bias)	Low risk	Pg. 62: "The 24 participants from each practice were selected by a computer-assisted random procedure."
Allocation concealment (Selection bias)	Low risk	Pg. 62: the group allotment process was also random.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Low risk	Pg. 62: "The participants and their family physicians were blinded with respect to group allotment, but the study team was not".
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Low risk	Pg. 62: "The participants were asked by letter to fill out the questionnaire after reading the leaflet and to send it back in an envelope that was also enclosed in the mailing".
Incomplete outcomes' data. All outcomes (Attrition bias)	High risk	46.7% non-response.
Selective reporting (Reporting bias)	Low risk	Pg. 63. Primary outcome was assessed in accordance with the protocol.
Other bias (sampling bias)	Low risk	Participants recruited from family practices.

Table A2.5. Study Characteristics

Hersch 2015		
<i>Methods</i>	Randomised to two decision aids (DA) with different information.	
<i>Setting</i>	Community-based sample of women around the target age for starting breast screening, in New South Wales, Australia.	
<i>Participants</i>	879 women, aged 48-50 years, about to receive the first invitation to screening.	
<i>Interventions</i>	Intervention: comprising evidence-based explanatory and quantitative information on overdetected, breast cancer mortality reduction, and false positives. Control: decision aid including information on breast cancer mortality reduction and false positives.	
<i>Outcomes</i>	Primary outcome: informed choice defined as adequate knowledge and consistency between attitudes and screening intentions. Secondary outcomes: screening attitudes, decisional conflict, worry about breast cancer, intention about undergoing screening, and opinions about the decision aid.	
Risk of bias		
<i>Bias</i>	<i>Authors' judgement</i>	<i>Support for judgement</i>
Random sequence generation (Selection bias)	Low risk	Pg. 1644: "A programmer who had no contact with participants generated the randomisation sequence using a computer system that was inaccessible until after recruitment... We assigned participants to either the intervention or control group in a 1:1 ratio with permuted block sizes of four and eight."
Allocation concealment (Selection bias)	Low risk	Pg. 1645: "Interviewers were unaware of the materials that women would receive (ensuring allocation concealment)."
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Low risk	Pg. 1645: "Double blinded. Women knew they would receive one of two versions of an information booklet but did not know how these differed or which one was the intervention. We designed the follow-up interview to ensure the group assignment was unclear to the interviewer until the final question."
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Low risk	Pg. 1645: "Researchers who analysed data were unaware of the random allocation."
Incomplete outcomes' data. All outcomes (Attrition bias)	Low risk	Both groups have similar dropout rates.
Selective reporting (Reporting bias)	Low risk	Pg. 5. Primary outcome was assessed in accordance with the protocol.
Other bias	Low risk	It seems free of other biases.

APPENDIX 3

Table A3.1. Mean differences for the quantitative outcome decisional confidence. Meta-analysis of the RCTs.

Outcome	Study	Group	N	Mean (SD)	Difference, p-value
Decisional confidence	Gummersbach 2015 ^a	Intervention	178	5.15 (1.36)	-0.37, p=0.017
		Control	182	5.52 (0.93)	
	Hersch 2015 ^b	Intervention	419	4.35 (0.74)	-0.18, p=0.0003
		Control	419	4.53 (0.67)	
Summary					-0.42 [-0.64, -0.21] ^c

Heterogeneity measures: $I^2=21.7\%$, Q test $p=0.26$.

^a Confidence scale, range 0- 6.

^b Confidence scale, range 0- 5 (mean of 3 subscales).

^c Once re-scaled to a maximum score of 10.

Table A3.2. Risk differences for the dichotomous outcome screening intentions. Meta-analysis of the RCTs.

Outcome	Study	Group	Assessed	n (%)	Difference, p-value ^a
Decided to be screened	Mathieu 2010	Intervention	117	50 (42.7%)	3.0% ^a , p=0.64
		Control	209	83 (39.7%)	
	Gummersbach 2015	Intervention	178	145 (81.5%)	-7.1%, p=0.06
		Control	175	155 (88.6%)	
	Hersch 2015	Intervention	419	308 (73.5%)	-13.1%, p<0.001
		Control	419	363 (86.6%)	
Summary					-7% [-15%, -2%]

^a Fisher's exact test. Heterogeneity measures: $I^2=73.7\%$, Q test $p=0.030$.

4.2 Resultats de l'objectiu 2

A continuació es presenten els resultats obtinguts per donar resposta al segon objectiu plantejat en aquesta tesi. Tot els resultats estan inclosos en el manuscrit original Pons-Rodríguez *et al.* [54], la informació del qual es troba detallada a continuació, juntament amb el resum traduït al català.

Títol: Elección informada en el cribado del cáncer de mama: el papel del nivel educativo.

Autors: Pons-Rodríguez A, Martínez-Alonso M, Perestelo-Pérez L, Garcia M, Sala M, Rué M.

Revista: Gaceta Sanitaria. 2021; 35: 243–249.

Factor d'impacte l'any de la publicació: 2,139

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.01.002>

Resum:

L'objectiu d'aquest treball va ser avaluar l'efecte de rebre informació sobre els beneficis i els efectes adversos del cribratge de càncer de mama en l'elecció informada, en funció del nivell educatiu. Es va realitzar una anàlisi secundària d'un estudi experimental aleatoritzat i controlat en quatre programes de cribratge a Catalunya i Canàries.

Es van analitzar 400 dones que anaven a ser convidades a participar en el cribratge per primera vegada. El grup d'intervenció va rebre una eina informativa que mostrava els beneficis i efectes adversos del cribratge. El grup de control va rebre un fulletó estàndard que recomanava la participació en el cribratge. El nivell d'estudis es va agrupar en dues categories: alt i baix. La variable principal va ser l'elecció informada definida com el coneixement adequat i la coherència entre actituds i intencions envers el cribratge.

La intervenció va produir un major augment del coneixement entre les dones amb nivell educatiu més alt que les de menor nivell. Entre les dones que van rebre la intervenció, l'elecció informada va ser gairebé tres vegades superior en les dones amb un nivell educatiu alt (27% vs. 11%). No es van observar diferències entre els nivells educatius dels grups d'intervenció i control pel que fa al conflicte decisiu, la confiança en la decisió, l'ansietat i la preocupació pel càncer de mama.

Una eina informativa per al cribratge del càncer de mama va tenir molt més impacte sobre l'elecció informada en les dones amb nivell educatiu alt. En aquelles amb nivell educatiu baix, l'actitud envers el cribratge va millorar i es va incrementar la intenció de participar.

Original

Elección informada en el cribado del cáncer de mama: el papel del nivel educativo

Anna Pons-Rodríguez^{a,*}, Montserrat Martínez-Alonso^{b,c}, Lilibeth Perestelo-Pérez^{d,e},
Montse García^f, Maria Sala^{d,g} y Montserrat Rué^{b,c}, en nombre del grupo InforMa[◆]

^a Área Básica de Salud Eixample, Institut Català de la Salut, Lleida, España

^b Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat de Lleida - Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida), Lleida, España

^c Grup de Recerca en Anàlisi Estadística i Econòmica en Salut (GRAEES), España

^d Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Madrid, España

^e Unidad de Evaluación, Servicio Canario de la Salud, Tenerife, España

^f Programa de Prevenció i Control del Càncer, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Servei d'Epidemiologia i Avaluació, Hospital del Mar Institut d'Investigació Mèdica, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de octubre de 2019

Aceptado el 16 de enero de 2020

On-line el xxx

Palabras clave:

Cáncer de mama
Cribado
Detección precoz
Efectos adversos
Elección informada
Nivel educativo
Sobrediagnóstico

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar el efecto de recibir información sobre los beneficios y los efectos adversos del cribado del cáncer de mama en la elección informada, en función del nivel educativo.

Método: Análisis secundario de un estudio experimental aleatorizado y controlado, en cuatro programas de cribado en Cataluña y Canarias. Se analizaron 400 mujeres que iban a ser invitadas a participar por primera vez. El grupo de intervención recibió una herramienta informativa que mostraba los beneficios y los efectos adversos del cribado. El grupo control recibió un folleto estándar que recomendaba participar en el cribado. El nivel de estudios se agrupó en dos categorías: bajo y alto. La variable principal fue la elección informada definida como un conocimiento adecuado y la concordancia entre las actitudes y las intenciones.

Resultados: La intervención produjo un mayor aumento del conocimiento en las mujeres con nivel educativo alto respecto a las de menor nivel educativo. Entre las mujeres que recibieron la intervención, la elección informada fue casi tres veces superior en las de nivel educativo alto (27% vs. 11%). No se observaron diferencias entre niveles educativos en los grupos de intervención y control en cuanto a conflicto decisional, confianza en la decisión, ansiedad y preocupación por el cáncer de mama.

Conclusiones: Una herramienta informativa para el cribado del cáncer de mama tuvo mucho más impacto sobre la elección informada en las mujeres con nivel educativo alto. En aquellas con nivel educativo bajo mejoró la actitud frente al cribado y produjo un aumento en la intención de participar en él.

© 2020 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Informed choice in breast cancer screening: the role of education

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the effect of receiving information about the benefits and harms of breast cancer screening in informed choice, according to educational level.

Method: Secondary analysis of a randomized, controlled study, in four screening programs, in Catalonia and the Canary Islands (Spain). We analyzed 400 women who were going to be invited to participate for the first time. The intervention group received a decision aid that showed the benefits and harms of screening. The control group received a standard brochure that recommended participating in the screening program. Educational level was grouped into two categories, low and high. The primary outcome was informed choice defined as adequate knowledge and consistency between attitudes and intentions.

Results: The intervention produced a greater increase in knowledge in women with a high educational level compared to those with a lower educational level. Among women who received the intervention, informed choice was almost three times higher in those with a high educational level (27% versus 11%). No differences were observed between educational levels in decisional conflict, confidence in the decision, anxiety and worry about breast cancer, in the intervention and control groups.

Keywords:

Breast cancer
Screening
Early detection
Harms
Informed choice
Educational level
Overdiagnosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Apons.lleida.ics@gencat.cat (A. Pons-Rodríguez).

◆ Véase Anexo.

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.01.002>

0213-9111/© 2020 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusions: A decision aid for breast cancer screening had much more impact on informed choice among women with a high educational level. In women with low educational level, the attitude towards screening improved and there was an increase in the intention to be screened.

© 2020 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo^{1,2} y es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de los países desarrollados³. Durante la década de 1980 se demostró que la detección precoz del cáncer de mama era la mejor estrategia para disminuir su mortalidad a largo plazo y mejorar el pronóstico. Se estima que la detección precoz reduce la mortalidad un 20% y que se previene una muerte por cada 235 mujeres invitadas al cribado durante 20 años⁴. Sin embargo, la detección precoz produce algunos efectos adversos, como el sobrediagnóstico, los resultados falsos positivos y la exposición a la radiación⁵. Se estima que el 11% de los casos de cáncer de mama y el 19% de los detectados mediante cribado son tumores sobrediagnosticados⁴.

El sobrediagnóstico, o detección de tumores que no producirían síntomas ni pondrían en peligro la vida de la mujer, ha puesto de relieve la importancia de proporcionar información para que las mujeres puedan tomar una decisión informada^{6,7}. Desde el año 2014, la Organización Mundial de la Salud recomienda que los programas de cribado implementen estrategias de toma de decisiones compartidas para que las decisiones de las mujeres sean coherentes con sus valores y con sus preferencias⁸. Esta recomendación supone un reto para las actitudes de la población general y de los profesionales sanitarios frente al cribado, fruto de más de 30 años de recomendaciones dirigidas a fomentar la participación.

El estudio InforMa⁹, un ensayo clínico poblacional que evaluó el impacto de una herramienta de ayuda a la toma de decisiones sobre la decisión informada en el cribado del cáncer de mama, muestra que las mujeres en España carecen de conocimientos sobre los beneficios y los efectos adversos del cribado mediante mamografía. La herramienta produjo un aumento considerable del conocimiento y de la elección informada, con una elevada aceptación del material informativo, y no modificó la actitud positiva frente al cribado ni la intención de participación en el cribado, que fue elevada. El conflicto decisional fue significativamente menor en el grupo de intervención y no se observaron diferencias en la confianza en la decisión, la ansiedad ni la participación posterior en el programa de cribado⁹.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de proporcionar información sobre los beneficios y los efectos adversos del cribado en la toma de decisiones, en función del nivel educativo, en las mujeres que participaron en el estudio InforMa.

Método

Diseño del estudio y participantes

Este estudio es un análisis secundario del estudio InforMa, según el nivel educativo de las participantes. El estudio InforMa es un estudio experimental aleatorizado en dos etapas y controlado en el que participaron cuatro programas de cribado poblacional: Parc de Salut Mar (Barcelona), ICO-Hospitalet (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), Región Sanitaria Lleida y Servicio Canario de la Salud. La población de estudio fueron mujeres de 49-50 años que iban a ser invitadas a participar en el programa de cribado de cáncer de mama en los 2-4 meses siguientes. Los criterios de exclusión fueron tener antecedente de cáncer de mama o mastectomía bilateral, dificultad

de comprensión idiomática o problemas cognitivos para completar o entender los materiales.

En la primera etapa se seleccionaron 40 áreas básicas de salud (ABS) de los programas de cribado mediante un muestreo estratificado por nivel socioeconómico, y se asignaron a intervención o control mediante bloques de tamaño 2. En la segunda etapa se obtuvieron muestras aleatorias de 30-50 mujeres dentro de cada ABS, con el objetivo de que unas 10 mujeres de cada una completaran el estudio, con un total de 400 mujeres (200 en el grupo de intervención y 200 en el grupo control). Los detalles sobre el diseño y el reclutamiento pueden consultarse en el protocolo del estudio, ya publicado¹⁰. El trabajo de campo se realizó entre junio de 2016 y septiembre de 2017 mediante dos cuestionarios autoadministrados (antes y después de la intervención). Las respuestas se recogieron por teléfono o a través de una aplicación web.

El estudio fue aprobado por los respectivos comités de ética de los hospitales Arnau de Vilanova de Lleida, Bellvitge, Parc de Salut Mar de Barcelona y Nuestra Señora de la Candelaria en Tenerife. El estudio se registró en ClinicalTrials.gov con el número NCT03046004 y se denominó Estudio InforMa. Sus resultados ya están publicados⁹.

Intervención

El cuestionario anterior a la intervención incluyó datos socio-demográficos, experiencia previa en el cribado, factores de riesgo de cáncer de mama y conocimientos, actitudes e intenciones generales sobre la detección precoz. Una vez completado, las mujeres del grupo control recibieron un folleto estándar que recomendaba participar en el cribado, mientras que las mujeres del grupo de intervención recibieron una herramienta de ayuda a la toma de decisiones que consistía en un folleto informativo que cuantificaba los beneficios y los efectos adversos del cribado, incluyendo los conceptos de falsos positivos y sobrediagnóstico. Esta herramienta se diseñó mediante un estudio cualitativo con grupos focales de mujeres y profesionales sanitarios¹¹. El cuestionario posterior a la intervención, que incluyó información sobre conocimientos, actitudes, conflictos decisionales e intención de participar en el cribado, entre otras, fue completado por las mujeres a las 2-4 semanas de la intervención.

Variables

El nivel educativo de las mujeres participantes se agrupó en dos categorías: bajo (educación primaria y secundaria obligatoria o equivalente) y alto (bachillerato, formación profesional de grado medio o superior, y universidad).

Las variables de resultado fueron definidas de acuerdo con el protocolo de Hersch et al.¹². La variable principal fue la elección informada, variable dicotómica obtenida al combinar conocimiento, actitudes e intenciones^{7,13-15}. Se consideró que una mujer elegía de manera informada si tenía un conocimiento adecuado de los beneficios y de los efectos adversos del cribado, y además sus actitudes e intenciones eran concordantes (actitud positiva hacia el cribado e intención de participar o actitud negativa e intención de no participar). Las variables secundarias fueron los componentes de la elección informada (conocimientos, actitud e intención),

conflicto decisonal, confianza en la decisión, estado emocional, preocupación por el cáncer de mama, perspectiva temporal, percepción de los beneficios y de los efectos adversos del cribado, y percepción del riesgo de padecer cáncer de mama. Más detalles pueden obtenerse en el protocolo¹⁰.

El conocimiento conceptual y numérico se evaluó siguiendo el estudio de Hersch et al.⁷. De un total de 22 puntos, 11 provienen de 10 preguntas sobre tres subescalas de conocimiento conceptual (reducción de mortalidad, falsos positivos y sobrediagnóstico) y 11 de cuatro preguntas sobre conocimiento numérico (frecuencias aproximadas de los conceptos mencionados en las subescalas). Para una elección informada, se consideró que las mujeres tenían que obtener al menos un 50% de respuestas correctas en el cuestionario de conocimiento en las tres subescalas evaluadas, incluyendo al menos 1 punto en conocimiento numérico. La actitud frente al cribado se midió utilizando cinco ítems adaptados de Dormandy et al.¹⁶ y valorados con cinco opciones de respuesta, en una escala de 5 a 30. Se estableció el umbral para una actitud positiva en 20 puntos. La intención de participar en el cribado se obtuvo mediante una pregunta con cinco respuestas. Se consideraron como intención de participar las respuestas «seguro que sí» y «probablemente sí».

Análisis estadístico

El tamaño muestral se había estimado previamente para evaluar el efecto de la herramienta de ayuda a la toma de decisiones en la elección informada del estudio InforMa¹⁰.

Se compararon las características de las mujeres participantes y las variables de resultado principal y secundarias mediante la prueba de ji al cuadrado para las variables categóricas y la prueba t de Student para las cuantitativas. Ambas pruebas se ajustaron por la correlación intra-ABS mediante la corrección de Rao-Scott¹⁷. La significación estadística y los intervalos de confianza se obtuvieron utilizando las funciones *svytable* y *svytest* de la librería *survey*¹⁸, en el lenguaje R¹⁹.

Resultados

En el estudio InforMa se seleccionaron aleatoriamente 2071 mujeres, de las cuales se pudo contactar con 1158 y 740 aceptaron participar, siendo elegibles 361 en el grupo de intervención y 379 en el grupo control. El cuestionario preintervención fue completado por 260 y 264 mujeres, respectivamente, y el cuestionario posintervención por 203 mujeres en el grupo de intervención y 197 en el grupo control. Completaron el estudio 400 mujeres y se incluyeron en el presente análisis.

La **tabla 1** muestra las características de las mujeres participantes según el nivel de estudios. Casi la mitad habían finalizado estudios de nivel superior (universitarios o formación profesional de segundo grado), el 28% tenían estudios primarios o educación secundaria obligatoria, y el 25% habían completado estudios de bachillerato o formación profesional de grado medio. Tres de cada cuatro mujeres eran activas laboralmente, con un mayor porcentaje de actividad laboral en aquellas con nivel de estudios superior ($p < 0,001$). Un 11% de las mujeres habían nacido fuera de España. Más de la mitad de las mujeres tenían dos o más hijos. Menos de un 10% tenían antecedente familiar de primer grado de cáncer de mama y cuatro de cada cinco manifestaron haberse hecho alguna mamografía de cribado anteriormente. La realización previa de mamografías fue mayor en las mujeres con nivel educativo alto (82% vs. 73,9%; $p = 0,043$).

Más del 60% de las mujeres de ambos niveles educativos consideraron que la comprensión que tenían sobre las ventajas del cribado era buena o muy buena. En cambio, solo cuatro de cada

10 expresaron tener una comprensión buena o muy buena de los efectos adversos del cribado. Respecto a las actitudes hacia el conocimiento de los efectos del cribado, para más del 90% de las mujeres era importante conocer tanto los beneficios como los efectos adversos, sin diferencias respecto al nivel educativo. Más de ocho de cada 10 mujeres consideraron muy acertado y muy importante participar en el cribado.

La **tabla 2** presenta la variable de resultado principal, elección informada, y sus componentes (conocimiento, actitudes e intenciones) en los dos grupos de estudio (intervención y control) y en función del nivel educativo. La intervención tuvo un efecto significativo en la decisión informada, y en las mujeres con nivel educativo alto casi triplicó el efecto respecto a las mujeres con nivel educativo bajo (27% vs. 11%; $p = 0,004$). En cambio, en el grupo control no hubo diferencias entre los dos grupos y solo una mujer, de nivel educativo bajo, cumplió el criterio de elección informada. El conocimiento inadecuado de los beneficios y de los efectos adversos del cribado explica las diferencias observadas. En el grupo de intervención, las mujeres con nivel educativo alto mostraron mayor conocimiento en las tres subescalas (beneficios, falsos positivos y sobrediagnóstico), con diferencias estadísticamente significativas. En cambio, no se observaron diferencias entre niveles educativos en el grupo control, excepto en el conocimiento del sobrediagnóstico, en el que las mujeres con nivel educativo bajo obtuvieron una puntuación ligeramente superior.

La actitud positiva hacia el cribado en el grupo de intervención fue mayor en las mujeres con nivel educativo bajo ($p = 0,029$); en cambio, en el grupo control no se observaron diferencias entre niveles educativos ($p = 0,103$). En el grupo de intervención no se apreciaron diferencias en la intención de participar en el cribado tras la intervención, manifestada en ambos niveles educativos, que fue superior al 80%. En el grupo control, las mujeres con nivel educativo bajo manifestaron menor intención de participar en el cribado (74% vs. 86%; $p = 0,076$). La participación en el programa de cribado en los grupos de intervención y control, según el nivel educativo, fue muy similar y superior en las mujeres con nivel educativo bajo ($p = 0,011$ para el grupo de intervención y $p = 0,025$ para el grupo control).

La **tabla 3** presenta las variables de resultado secundarias según el grupo de intervención o control y el nivel de estudios. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles educativos respecto a conflicto decisonal, confianza en la decisión, ansiedad y preocupación por el cáncer de mama, en ninguno de los dos grupos de estudio. No obstante, las mujeres del grupo de intervención con nivel educativo alto tenían valores ligeramente más altos de conflicto decisonal en la subescala de incertidumbre, y más bajos en la subescala de conocimiento, que las mujeres con nivel educativo bajo. En las cuestiones sobre un posible arrepentimiento en caso de participar o no participar en el cribado no se observaron diferencias según el nivel de estudios en el grupo de intervención. En cambio, en el grupo control, las mujeres con nivel educativo alto manifestaron con más frecuencia estar totalmente de acuerdo en que se arrepentirían de no participar (51,8% vs. 31%; $p = 0,041$).

Sobre la perspectiva temporal se observa que, en los dos grupos de estudio, las mujeres con nivel educativo alto piensan más en el futuro y están dispuestas a sacrificarse por estar mejor en el futuro que las de nivel educativo bajo. En relación con la percepción del riesgo de cáncer de mama, es similar entre niveles educativos en ambos grupos y destaca que más de la mitad de las mujeres se sitúan en la categoría moderado-alto. Respecto a las consecuencias de participar en el cribado, en comparación con las mujeres de su edad, no se observaron diferencias entre niveles educativos en el grupo control. En el grupo de intervención, las mujeres con nivel educativo alto respondieron con más frecuencia que la probabilidad de evitar la muerte es mucho más alta si se participa en el cribado (20% vs. 5,7%) y la probabilidad de ser sobrediagnosticada también (12,7% vs. 3,8%).

Tabla 1
Características de las mujeres participantes según el nivel de estudios

Variables demográficas y factores de riesgo	Primarios o ESO N = 111	Bachillerato, FP o universidad N = 289	p	TotalN = 400
<i>Edad, media (DE)</i>	50,1 (0,41)	50,2 (0,47)	0,707	50,2 (0,45)
<i>Estudios</i>				
Primarios	70 (63,1%)	-		70 (17,5%)
ESO	41 (36,9%)	-		41 (10,2%)
Bachillerato o FP	-	101 (34,9%)		101 (25,2%)
Estudios universitarios	-	188 (65,1%)		188 (47,0%)
<i>Actividad laboral actual</i>			< 0,001	
No trabaja	62 (55,9%)	45 (15,6%)		107 (26,8%)
Trabaja	49 (44,1%)	244 (84,4%)		293 (73,2%)
<i>Lugar de nacimiento</i>			< 0,001	
Cataluña	46 (41,4%)	188 (65,1%)		234 (58,5%)
Resto de España	56 (50,5%)	66 (22,8%)		122 (30,5%)
Extranjero	9 (8,1%)	35 (12,1%)		44 (11,0%)
<i>Número de hijos</i>			0,013	
0	10 (9,01%)	61 (21,1%)		71 (17,8%)
1	30 (27,0%)	71 (24,6%)		101 (25,2%)
2 o más	71 (64,0%)	157 (54,3%)		228 (57,0%)
<i>Antecedente familiar de primer grado</i>	12 (10,8%)	25 (8,65%)	0,411	37 (9,25%)
<i>Mamografías previas</i>	82 (73,9%)	237 (82,0%)	0,043	319 (79,8%)
<i>Conocimiento general sobre el cribado</i>				
Su comprensión sobre las ventajas del cribado es buena o muy buena	68 (61,3%)	189 (65,4%)	0,535	257 (64,3%)
Su comprensión sobre los efectos adversos del cribado es buena o muy buena	44 (39,6%)	119 (41,2%)	0,794	163 (40,8%)
<i>Actitudes hacia el conocimiento de los efectos del cribado</i>				
Para usted, es importante conocer los beneficios del cribado	106 (95,5%)	268 (92,7%)	0,336	374 (93,5%)
Para usted, es importante conocer los efectos adversos del cribado	106 (95,5%)	263 (91,0%)	0,126	369 (92,2%)
<i>Actitudes hacia la participación en el cribado</i>				
Para usted, la participación en el cribado es acertada o muy acertada	97 (87,4%)	236 (81,7%)	0,157	333 (83,2%)
Para usted, la participación en el cribado es importante o muy importante	99 (89,2%)	245 (84,8%)	0,281	344 (86,0%)
Para usted, la participación en el cribado es desagradable o muy desagradable	17 (15,3%)	44 (15,2%)	0,986	61 (15,2%)
<i>Grupo de estudio</i>			0,599	
Intervención	53 (47,7%)	150 (51,9%)		203 (50,7%)
Control	58 (52,3%)	139 (48,1%)		197 (49,2%)

ESO: educación secundaria obligatoria; FP: formación profesional.

Tabla 2
Análisis de las variables principales, según grupo de intervención o control y nivel educativo

	Grupo de intervención			p	Grupo control		
	Primarios o ESO N = 53	Bachillerato, FP o universidad N = 150			Primarios o ESO N = 58	Bachillerato, FP o universidad N = 139	
<i>Decisión informada^a</i>	6 (11,3%)	41 (27,3%)	0,004	1 (1,72%)	0 (0,00%)	0,127	
<i>Conocimiento adecuado^b</i>							
Beneficios del cribado	21 (39,6%)	90 (60,0%)	0,037	13 (22,4%)	28 (20,1%)	0,747	
Falsos positivos	15 (28,3%)	71 (47,3%)	0,008	4 (6,90%)	8 (5,76%)	0,755	
Sobrediagnóstico	23 (43,4%)	87 (58,0%)	0,035	6 (10,3%)	10 (7,19%)	0,380	
Conocimiento adecuado en las tres subescalas	10 (18,9%)	58 (38,7%)	0,003	1 (1,72%)	1 (0,72%)	0,525	
<i>Puntuación en las escalas de conocimiento</i>							
Beneficios del cribado	4,25 (2,14)	5,19 (2,31)	0,019	3,07 (1,71)	3,19 (1,46)	0,667	
Falsos positivos	1,91 (1,30)	2,49 (1,41)	0,002	1,34 (0,87)	1,29 (0,71)	0,674	
Sobrediagnóstico	5,36 (2,25)	6,24 (2,43)	0,004	3,72 (1,45)	3,22 (1,68)	0,025	
Global	11,5 (5,05)	13,9 (5,44)	0,003	8,14 (3,10)	7,70 (2,87)	0,370	
<i>Actitud positiva hacia el cribado</i>	42 (79,2%)	112 (74,7%)	0,469	45 (77,6%)	110 (79,1%)	0,788	
Puntuación actitud, media (DE)	22,3 (2,89)	21,2 (3,82)	0,029	21,2 (3,51)	22,0 (3,23)	0,103	
Puntuación actitud en categorías:			0,167			0,124	
24-25	25 (47,2%)	50 (33,3%)		16 (27,6%)	61 (43,9%)		
19-23	20 (37,7%)	69 (46,0%)		34 (58,6%)	59 (42,4%)		
14-18	8 (15,1%)	25 (16,7%)		5 (8,62%)	15 (10,8%)		
5-13	0 (0,00%)	6 (4,00%)		3 (5,17%)	4 (2,88%)		
<i>Intención de cribado (segura o probablemente)</i>	43 (81,1%)	125 (83,3%)	0,750	43 (74,1%)	119 (85,6%)	0,076	
Seguro que sí	25 (47,2%)	89 (59,3%)		28 (48,3%)	87 (62,6%)		
Probablemente sí	18 (34,0%)	36 (24,0%)		15 (25,9%)	32 (23,0%)		
No estoy segura	6 (11,3%)	19 (12,7%)		7 (12,1%)	17 (12,2%)		
Probablemente o seguro que no	4 (7,55%)	6 (4,00%)		8 (13,8%)	3 (2,16%)		
<i>Participación en el programa</i>	42 (79,2%)	86 (57,3%)	0,011	46 (79,3%)	83 (59,7%)	0,025	

DE: desviación estándar; ESO: enseñanza secundaria obligatoria; FP: formación profesional.

^a Conocimiento adecuado e intenciones concordantes con las actitudes (positivas o negativas).

^b Al menos el 50% de los puntos disponibles, con al menos 1 punto en las tres subescalas (reducción de mortalidad, sobrediagnóstico y falsos positivos).

Tabla 3
Análisis de las variables secundarias, según grupo de intervención o control y nivel educativo

	Grupo de intervención			Grupo control		
	Primarios o ESO N = 53	Bachillerato, FP o universidad N = 150	p	Primarios o ESO N = 58	Bachillerato, FP o universidad N = 139	p
<i>Conflicto decisional, media (DE)^a</i>						
0	16,1 (18,3)	12,9 (18,6)	0,356	20,4 (20,1)	17,7 (20,4)	0,326
1-24	18 (34,0%)	70 (46,7%)	0,181	17 (29,3%)	55 (39,6%)	0,196
≥25	17 (32,1%)	49 (32,7%)		14 (24,1%)	34 (24,5%)	
Subescala de incertidumbre	18 (34,0%)	31 (20,7%)		27 (46,6%)	50 (36,0%)	
Subescala de conocimiento	7,55 (16,0)	12,7 (24,4)	0,100	15,5 (26,0)	10,6 (23,3)	0,218
Subescala de valores	26,1 (31,3)	15,9 (27,5)	0,070	32,5 (34,3)	26,5 (33,2)	0,165
Subescala de apoyo	17,5 (29,7)	13,0 (24,2)	0,200	17,7 (26,9)	18,2 (29,0)	0,902
	11,0 (18,2)	10,1 (18,2)	0,793	13,5 (20,3)	13,4 (21,3)	0,980
<i>Confianza en la decisión^b</i>	4,10 (0,94)	4,27 (0,78)	0,337	4,11 (0,95)	4,24 (0,81)	0,474
<i>Ansiedad, media (DE)^c</i>	36,5 (13,9)	34,4 (12,3)	0,370	35,0 (16,0)	33,8 (13,9)	0,499
<i>Preocupación por el cáncer de mama</i>			0,269			0,751
Nada o muy poco	14 (26,4%)	52 (34,7%)		18 (31,0%)	45 (32,4%)	
Un poco	23 (43,4%)	70 (46,7%)		27 (46,6%)	68 (48,9%)	
Bastante o mucho	16 (30,2%)	28 (18,7%)		13 (22,4%)	26 (18,7%)	
<i>Me arrepentiré si no participo</i>			0,736			0,041
Totalmente de acuerdo	21 (39,6%)	64 (42,7%)		18 (31,0%)	72 (51,8%)	
De acuerdo	21 (39,6%)	47 (31,3%)		25 (43,1%)	40 (28,8%)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	10 (18,9%)	36 (24,0%)		13 (22,4%)	24 (17,3%)	
En desacuerdo o totalmente en desacuerdo	1 (1,89%)	3 (2,00%)		2 (3,45%)	3 (2,16%)	
<i>Me arrepentiré si participo</i>			0,147			< 0,001
Totalmente de acuerdo	8 (15,1%)	6 (4,00%)		14 (24,1%)	7 (5,04%)	
De acuerdo	13 (24,5%)	36 (24,0%)		9 (15,5%)	31 (22,3%)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	17 (32,1%)	60 (40,0%)		21 (36,2%)	44 (31,7%)	
En desacuerdo o totalmente en desacuerdo	15 (28,3%)	48 (32,0%)		14 (24,1%)	57 (41,0%)	
<i>Perspectiva temporal, media (DE)^d</i>	12,8 (2,53)	14,7 (3,11)	< 0,001	13,1 (2,46)	14,2 (3,21)	0,018
Piensa en el futuro y esto influye en su comportamiento actual	3,62 (1,02)	3,92 (1,07)	0,075	3,62 (1,21)	3,79 (1,13)	0,361
No piensa en lo que pueda pasar en el futuro	2,91 (1,30)	3,71 (1,10)	< 0,001	2,97 (1,27)	3,59 (1,18)	0,002
Está dispuesta a sacrificarse por estar mejor en el futuro	4,09 (0,84)	4,11 (0,80)	0,926	4,12 (0,77)	4,00 (0,92)	0,347
Prefiere pensar en el presente más que en el futuro	2,19 (1,06)	2,92 (1,14)	< 0,001	2,36 (1,04)	2,79 (1,14)	0,011
<i>Riesgo percibido de ser diagnosticada de cáncer de mama</i>			0,654			0,381
Muy bajo	6 (11,3%)	12 (8,00%)		7 (12,1%)	10 (7,19%)	
Bajo	17 (32,1%)	54 (36,0%)		20 (34,5%)	46 (33,1%)	
Moderado o alto	30 (56,6%)	84 (56,0%)		31 (53,4%)	83 (59,7%)	
<i>Riesgo percibido en relación al resto de mujeres</i>			0,877			0,412
Mucho más bajo	2 (3,77%)	6 (4,00%)		5 (8,62%)	6 (4,32%)	
Un poco más bajo	7 (13,2%)	19 (12,7%)		6 (10,3%)	9 (6,47%)	
El mismo	38 (71,7%)	102 (68,0%)		38 (65,5%)	107 (77,0%)	
Un poco o mucho más alto	6 (11,3%)	23 (15,3%)		9 (15,5%)	17 (12,2%)	
<i>Si participa en el cribado, en relación a las mujeres de su edad:</i>						
<i>La probabilidad de evitar la muerte será</i>			0,043			0,266
Mucho más baja	9 (17,0%)	19 (12,7%)		13 (22,4%)	21 (15,1%)	
Un poco más baja	13 (24,5%)	36 (24,0%)		21 (36,2%)	36 (25,9%)	
La misma	13 (24,5%)	19 (12,7%)		9 (15,5%)	25 (18,0%)	
Un poco más alta	15 (28,3%)	46 (30,7%)		8 (13,8%)	30 (21,6%)	
Mucho más alta	3 (5,66%)	30 (20,0%)		7 (12,1%)	27 (19,4%)	
<i>La probabilidad de ser sobrediagnosticada será</i>			< 0,001			0,164
Mucho más baja	7 (13,2%)	9 (6,00%)		9 (15,5%)	12 (8,63%)	
Un poco más baja	4 (7,55%)	13 (8,67%)		16 (27,6%)	22 (15,8%)	
La misma	26 (49,1%)	38 (25,3%)		13 (22,4%)	48 (34,5%)	
Un poco más alta	14 (26,4%)	71 (47,3%)		16 (27,6%)	45 (32,4%)	
Mucho más alta	2 (3,77%)	19 (12,7%)		4 (6,90%)	12 (8,63%)	
<i>La probabilidad de tener un resultado falso positivo será</i>			0,151			0,714
Mucho más baja	3 (5,66%)	10 (6,67%)		5 (8,62%)	10 (7,19%)	
Un poco más baja	7 (13,2%)	15 (10,0%)		13 (22,4%)	22 (15,8%)	
La misma	25 (47,2%)	42 (28,0%)		22 (37,9%)	56 (40,3%)	
Un poco más alta	15 (28,3%)	61 (40,7%)		16 (27,6%)	40 (28,8%)	
Mucho más alta	3 (5,66%)	22 (14,7%)		2 (3,45%)	11 (7,91%)	

DE: desviación estándar; ESO: enseñanza secundaria obligatoria; FP: formación profesional.

^a Conflicto decisional evaluado usando la Escala de Conflicto Decisional (10 ítems de la versión clásica), en una escala de 0 (no conflicto) a 100 (conflicto extremo). Puntuaciones menores de 25 se asocian con la implementación de decisiones; puntuaciones superiores a 37,5 se asocian con falta de decisión o falta de confianza en la decisión.

^b Confianza en la toma de decisiones, 3 ítems que van de 1 (no confianza) a 5 (mucho confianza).

^c Estado de ansiedad (forma reducida), escala de 20 a 80, en la que puntuaciones más altas indican mayores niveles de ansiedad.

^d Consideración de la escala de futuras consecuencias (forma reducida) en una escala de 4 a 20, en la que puntuaciones más altas indican una perspectiva de tiempo a largo plazo. Los ítems 2 y 4 de esta escala se puntúan al revés que los ítems 1 y 3.

Discusión

Este estudio complementa el análisis del estudio InforMa⁹, cuyos resultados mostraron que proporcionar información sobre los beneficios y los efectos adversos del cribado del cáncer de mama tiene un efecto importante en la elección informada de participar o no participar en él. En este trabajo, que analiza si el nivel educativo modifica el efecto de la intervención, se observa que la elección informada fue unas tres veces superior en las mujeres con nivel educativo alto que en aquellas con menor nivel de estudios. La intervención resultó en un mayor aumento del conocimiento sobre los beneficios y los efectos adversos del cribado en las mujeres con nivel educativo alto, y produjo un descenso en la actitud positiva frente al cribado en estas mujeres, en relación a las que tenían menor nivel educativo. En el grupo control no se observaron diferencias en cuanto a conocimiento y actitudes según el nivel educativo, pero es importante destacar que mientras en el grupo de intervención la intención de participar en el cribado era similar en los dos niveles educativos, en el grupo control las mujeres con nivel educativo bajo mostraron menor intención de participar.

La intervención produjo un descenso del conflicto decisional debido en gran parte al aumento del conocimiento; no obstante, en las mujeres con nivel educativo bajo el conflicto decisional producido por la incertidumbre se redujo, y en las mujeres con nivel educativo alto aumentó. Así, la información aumentó la actitud positiva frente al cribado y la intención de participar en las mujeres con nivel educativo bajo, y en cambio produjo incertidumbre en las mujeres con nivel educativo alto. Esta incertidumbre seguramente procede de sopesar los beneficios y los efectos adversos del cribado, cuya probabilidad de ocurrir fue valorada como más elevada por parte de las mujeres con nivel educativo alto del grupo de intervención. Asimismo, las mujeres con nivel educativo bajo manifestaron pensar más en el presente que en el futuro, tanto en el grupo de intervención como en el control, hecho que podría estar relacionado con el nivel socioeconómico de estas mujeres.

Nuestros resultados concuerdan con los de otros estudios²⁰⁻²². Gummersbach et al.²⁰, en Alemania, compararon dos folletos informativos para el cribado del cáncer de mama, uno de ellos con información más detallada. Observaron que los folletos no produjeron diferencias en la intención de participar en el cribado, que las mujeres con menor nivel educativo estaban más dispuestas a participar y que la intención de participar disminuía con la auto-percepción del conocimiento de los efectos adversos del cribado y aumentaba con la de los beneficios del cribado. Los autores concluyeron que la información proporcionada no llega con la misma efectividad a las mujeres con menor nivel educativo, como también muestran nuestro estudio y la revisión sistemática de McCaffery et al.²¹. Esta revisión indica que los grupos con menor alfabetización en salud tienen niveles más bajos de conocimiento y participación en la atención sanitaria, y los indicadores de salud más desfavorables. El hecho de adaptar los recursos educativos al nivel de alfabetización y la capacidad numérica en salud ha mostrado mejoras en los resultados en diversas poblaciones²¹, y por lo tanto puede beneficiar a las mujeres invitadas al cribado, en especial a las de menor nivel socioeconómico. En el cáncer de colon, Dreier et al.²² estudiaron qué información sobre la colonoscopia de cribado era considerada importante para la toma de decisiones en población no expuesta a la prueba con anterioridad. La mayoría de los encuestados consideraron muy importante la información sobre los riesgos, y las personas con menor nivel educativo consideraron que la mayoría de los ítems analizados eran relevantes con más frecuencia que las de mayor nivel educativo. No obstante, los participantes con nivel educativo bajo que vivían solos se identificaron como el grupo con menos interés en la información sobre los riesgos.

Algunas limitaciones del estudio InforMa ya se han comentado en la literatura⁹. El no haber planificado el análisis según el nivel educativo en el diseño original conlleva algunas limitaciones más. Por un lado, la disminución del tamaño muestral en el análisis estratificado ha reducido la potencia estadística del análisis. Por otro, puede haberse producido algún desequilibrio entre los grupos de intervención y control dentro de los subgrupos de nivel educativo. Estas limitaciones obligan a interpretar los resultados con cautela. Como contrapartida a las limitaciones, destacamos la relevancia de los resultados, que sustentan la importancia de considerar el nivel educativo en el diseño de los materiales informativos y demás acciones necesarias para la toma de decisiones compartidas en salud, como la mejora de las habilidades de comunicación de los profesionales sanitarios. En definitiva, el valor principal de la educación en salud es capacitar a las personas para que asuman un papel más activo en las decisiones relacionadas con su salud, considerando para ello sus valores y preferencias.

En conclusión, nuestro trabajo muestra que el hecho de recibir información sobre los beneficios y los efectos adversos del cribado de cáncer de mama tiene mucho más impacto sobre la elección informada en las mujeres con nivel educativo alto. En las mujeres con nivel educativo bajo, la información sobre los beneficios y los efectos adversos produjo un aumento en la intención de participar en el cribado. Sería interesante explorar las vías psicológicas que conectan la recepción de información y la toma de decisiones, y estudiar si otras características, como la situación laboral, los antecedentes familiares de cáncer de mama o la existencia de enfermedad benigna previa, influyen en la toma de decisiones, con el fin de mejorar los materiales informativos.

¿Qué se sabe sobre el tema?

Las mujeres en España carecen de conocimientos suficientes sobre los beneficios y los efectos adversos del cribado del cáncer de mama mediante mamografía, a pesar de que para más del 90% de ellas es importante conocer tanto los beneficios como los efectos adversos. La información sobre beneficios y efectos adversos aumentan el conocimiento y la elección informada, con gran aceptación del material informativo. Se recomienda adaptar las herramientas de ayuda a las decisiones a las características de la población objetivo.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Una herramienta de ayuda a la toma de decisiones puede tener un impacto distinto en la población, según el nivel educativo. La herramienta de ayuda a la toma de decisiones para el cribado del cáncer de mama aumentó el conocimiento en las mujeres con nivel educativo alto y produjo incertidumbre y menor actitud positiva frente al cribado en estas mujeres. En cambio, mejoró la actitud y aumentó la intención de participar en el cribado en las mujeres con nivel educativo bajo.

Editor responsable del artículo

Carlos Álvarez Dardet.

Declaración de transparencia

La autora principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a Gaceta Sanitaria, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del

estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

M. Rué, A. Pons y M. Martínez-Alonso concibieron y diseñaron el estudio. M. Rué, L. Perestelo-Pérez, M. García y M. Sala coordinaron el desarrollo del estudio en los programas de cribado participantes. M. Rué, M. Martínez-Alonso y A. Pons analizaron los datos e interpretaron los resultados. M. Rué y A. Pons redactaron el manuscrito. Todas las autoras revisaron las versiones previas del texto, aprobaron la versión final y se hacen responsables y garantes de su contenido.

Agradecimientos

A Misericòrdia Carles, María José Pérez y Carmen Vidal por su participación en el diseño y la coordinación del proyecto InforMa, y por sus aportaciones al desarrollo del estudio y la elaboración del manuscrito. A Francesc Macià, Montse Llorens, Mariola de la Vega, Juan Manuel González y Cristina Hernández, por colaborar en la selección de las áreas básicas de salud y de las mujeres. A María Belén López Panisello, por sus comentarios a una versión anterior del manuscrito.

Financiación

Este estudio recibió financiación del Instituto de Salud Carlos III y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) «Una manera de hacer Europa» para los proyectos «Participación de las mujeres en las decisiones y estrategias del cribado del cáncer de mama» (PI14/00113) y «Personalización del cribado del cáncer de mama: evaluación de su viabilidad y aceptabilidad en el Sistema Nacional de Salud» (PI17/00834). A. Pons recibió una beca del Instituto de Investigación Biomédica de Lleida (IRBLLEIDA).

Conflicto de intereses

Ninguno.

Anexo.

El grupo InforMa está formado por Àngels Cardona y Núria Codern, ÀreaQ, Avaluació i Recerca Qualitativa, Barcelona; Lilisbeth Perestelo-Pérez y Ana Toledo, Servicio Canario de Salud (SESCS); María Feijoo-Cid, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB); Montse García y Carmen Vidal, Programa de Prevenció i Control del Càncer, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; Sara Buil, Clara Viñals, Laia Viñals, Montserrat Martínez-Alonso, Marta Ortega, Sandra Pla, Anna Pons-Rodríguez, Montserrat Rué y Jorge Soler, IRB Lleida-Universitat de Lleida; Misericòrdia Carles-Lavila, María José Pérez-Lacasta y Roger Pla,

University Rovira i Virgili, Reus, Tarragona; Andrea Burón, Xavier Castells, Anabel Romero y Maria Sala, IMIM, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona.

Bibliografía

1. GLOBOCAN. Breast Cancer — Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012;1-7. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact{_}sheets{_}cancer.aspx.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:799–825.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
4. Marmot MG, Altman DG, Cameron D, et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013;108:2205–40.
5. Day NE. Overdiagnosis and breast cancer screening. *Breast Cancer Res*. 2005;7:228–9.
6. Strehl D. Participation rate or informed choice? Rethinking the European key performance indicators for mammography screening. *Health Policy*. 2014;115:100–3.
7. Hersch J, Barratt A, Jansen J, et al. Use of a decision aid including information on overdiagnosis to support informed choice about breast cancer screening: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1642–52.
8. World Health Organization. WHO Position Paper on Mammography Screening. 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269545/>.
9. Pérez-Lacasta MJ, Martínez-Alonso M, García M, et al. Effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision making: the InforMa randomised controlled trial. *PLoS One*. 2019;1–20.
10. Carles M, Martínez-Alonso M, Pons A, et al. The effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision-making: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18:1–8.
11. Toledo-Chávarri A, Rué M, Codern-Bové N, et al. A qualitative study on a decision aid for breast cancer screening: views from women and health professionals. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(3).
12. Hersch J, Barratt A, Jansen J, et al. The effect of information about overdiagnosis of breast cancer on women's decision-making about mammography screening: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004990.
13. Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expectations*. 2001;4:99–108.
14. Mathieu E, Barratt A, McGeechan K, et al. Helping women make choices about mammography screening: an online randomised trial of a decision aid for 40-year-old women. *Patient Educ Couns*. 2010;81:63–72.
15. Smith SK, Trevena L, Simpson J, et al. A decision aid to support informed choices about bowel cancer screening among adults with low education: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5370.
16. Dormandy E, Michie S, Hooper R, et al. Informed choice in antenatal Down syndrome screening: a cluster-randomised trial of combined versus separate visit testing. *Patient Educ Couns*. 2006;61:56–64.
17. Rao J, Scott A. On Chi-squared tests for multiway contingency tables with proportions estimated from survey data. *Annals of Statistics*. 1984;12:46–60.
18. Lumley T. Analysis of complex survey samples. *Journal of Statistical Software*. 2004;9. Disponible en: <http://www.jstatsoft.org/v09/i08/>.
19. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018. Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
20. Gummersbach E, in der Schmitt J, Mortsiefer A, et al. Willingness to participate in mammography screening: a randomized controlled questionnaire study of responses to two patient information leaflets with different factual content. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:61–8.
21. McCaffery KJ, Holmes-Rovner M, Smith SK, et al. Addressing health literacy in patient decision aids. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13(Suppl 2):S10.
22. Dreier M, Krueger K, Walter U. Patient-rated importance of key information on screening colonoscopy in Germany: a survey of statutory health insurance members. *BMJ Open*. 2018;8:e019127.

4.3 Resultats de l'objectiu 3

A continuació es presenten els resultats obtinguts per donar resposta al tercer objectiu plantejat en aquesta tesi. Tots els resultats estan inclosos en el manuscrit original Pons-Rodríguez *et al.* [55], la informació del qual es troba detallada a continuació, juntament amb el resum traduït al català.

Títol: Feasibility and acceptability of personalised breast cancer screening (DECIDO study): protocol of a single-arm proof-of-concept trial.

Autors: Pons-Rodríguez A, Forné Izquierdo C, Vilaplana-Mayoral J, Cruz-Esteve I, Sánchez-López I, Reñé-Reñé M, Cazorla C, Hernández-Andreu M, Galindo-Ortego G, Llorens Gabandé M, Laza-Vásquez C, Balaguer-Llaquet P, Martínez-Alonso M, Rué M, i Grup DECIDO

Revista: BMJ Open 2020; 10(12): e044597.

Factor d'impacte l'any de la publicació: 2,692

DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044597.



Resum:

El cribratge personalitzat del càncer pretén millorar els beneficis, reduir els danys i ser més cost-efectiu que el cribratge basat en l'edat. L'objectiu de l'estudi DECIDO és avaluar l'acceptabilitat i la viabilitat d'oferir un cribratge de càncer de mama personalitzat basat en el risc i la seva integració en la pràctica clínica habitual, en el Sistema Nacional de Salut.

L'estudi es va dissenyar com un assaig de prova de concepte d'un sol braç. La mostra va incloure 385 dones d'entre 40 i 50 anys residents en una àrea bàsica de salut de la ciutat de Lleida. La intervenció de l'estudi va consistir en: (1) una visita inicial; (2) estimació del risc de càncer de mama; (3) una segona visita per a la comunicació del risc i recomanacions de cribratge i (4) un seguiment per obtenir les mesures de resultat de l'estudi. Es va elaborar un índex de risc poligènic (PRS) amb 83 polimorfismes d'un sol nucleòtid. El model de risc del Breast Cancer Surveillance Consortium, que inclou l'edat, la raça/ètnia, els antecedents familiars de càncer de mama, la malaltia benigna de mama i la densitat mamària es va utilitzar per estimar un risc absolut preliminar de càncer de mama a 5 anys. Es va utilitzar metodologia baiesiana per actualitzar aquest risc amb el valor del PRS.

Les mesures de resultat principals són l'actitud envers, la intenció de participar i la satisfacció amb el cribratge personalitzat del càncer de mama. Les mesures de resultat secundàries inclouen les proporcions de dones que accepten participar i que completen les diferents fases de l'estudi. S'utilitza la prova binomial exacta i la prova t de Student per obtenir els intervals de confiança del 95%. El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic de Recerca de Medicaments de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova. L'assaig es duu a terme segons aquest protocol d'estudi, la Declaració de Hèlsinki i les Bones Pràctiques.

BMJ Open Feasibility and acceptability of personalised breast cancer screening (DECIDO study): protocol of a single-arm proof-of-concept trial

Anna Pons-Rodriguez,^{1,2} Carles Forné Izquierdo ,^{3,4} Jordi Vilaplana-Mayoral,⁵ Inés Cruz-Esteve,⁶ Isabel Sánchez-López,⁷ Mercè Reñé-Reñé,⁸ Cristina Cazorla,⁶ Marta Hernández-Andreu,⁶ Gisela Galindo-Ortego,⁶ Montserrat Llorens Gabandé,⁹ Celmira Laza-Vásquez,² Pau Balaguer-Llaquet,¹⁰ Montserrat Martínez-Alonso,^{3,4,10} Montserrat Rué ,^{3,4,10} The DECIDO Group

To cite: Pons-Rodriguez A, Forné Izquierdo C, Vilaplana-Mayoral J, et al. Feasibility and acceptability of personalised breast cancer screening (DECIDO study): protocol of a single-arm proof-of-concept trial. *BMJ Open* 2020;**10**:e044597. doi:10.1136/bmjopen-2020-044597

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044597>).

MM-A and MR contributed equally.

Received 09 September 2020
Revised 28 November 2020
Accepted 08 December 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Professor Montserrat Rué; montserrat.rue@udl.cat

ABSTRACT

Introduction Personalised cancer screening aims to improve benefits, reduce harms and being more cost-effective than age-based screening. The objective of the DECIDO study is to assess the acceptability and feasibility of offering risk-based personalised breast cancer screening and its integration in regular clinical practice in a National Health System setting.

Methods and analysis The study is designed as a single-arm proof-of-concept trial. The study sample will include 385 women aged 40–50 years resident in a primary care health area in Spain. The study intervention consists of (1) a baseline visit; (2) breast cancer risk estimation; (3) a second visit for risk communication and screening recommendations based on breast cancer risk and (4) a follow-up to obtain the study outcomes.

A polygenic risk score (PRS) will be constructed as a composite likelihood ratio of 83 single nucleotide polymorphisms. The Breast Cancer Surveillance Consortium risk model, including age, race/ethnicity, family history of breast cancer, benign breast disease and breast density will be used to estimate a preliminary 5-year absolute risk of breast cancer. A Bayesian approach will be used to update this risk with the PRS value.

The primary outcome measures will be attitude towards, intention to participate in and satisfaction with personalised breast cancer screening. Secondary outcomes will include the proportions of women who accept to participate and who complete the different phases of the study. The exact binomial and the Student's t-test will be used to obtain 95% CIs.

Ethics and dissemination The study protocol was approved by the Drug Research Ethics Committee of the University Hospital Arnau de Vilanova. The trial will be conducted in compliance with this study protocol, the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. The results will be published in peer-reviewed scientific journals and disseminated in scientific conferences and media.

Trial registration number NCT03791008.

Strengths and limitations of this study

- This proof-of-concept study will provide evidence on feasibility and acceptance of personalised breast cancer screening, by the target population, under a publicly funded health system.
- Breast cancer risk will be estimated using known risk factors and a polygenic risk score.
- Tailored recommendations on breast cancer screening will be provided to women by primary care doctors in their health centre.
- Women's attitudes towards, participating intentions in and satisfaction with personalised breast screening will be assessed as primary outcomes.
- The design of a single arm has some limitations, such as having no outcome comparisons between groups.

INTRODUCTION

The Horizon 2020 Advisory Group defines personalised medicine as ‘a medical model using characterisation of individuals’ phenotypes and genotypes for tailoring the right therapeutic or preventive strategy for the right person at the right time’.¹ Personalised cancer screening pursues improving age-based screening by detecting malignant tumours in younger subjects at higher risk, reducing harms through reduction of false-positive results and overdiagnosis in subjects at lower risk and being more cost-effective.^{2,3}

Personalised screening for breast cancer consists of estimating the individual risk of developing breast cancer in a specific time horizon and providing tailored recommendations for early detection that combine (1) frequency of the screening exams (eg, annual, biennial, triennial); (2) age at the

start and end of screening and (3) screening modality (mammogram, ultrasound, MRI).

Personalised screening requires an accurate measure of individual risk. Tice *et al*⁴ developed and validated the Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) model including age, race or ethnicity, breast density, family history of breast cancer and previous biopsy. An updated version of the BCSC model replaced previous biopsy by type of benign breast disease.⁵ Recently, genome studies have identified >90 genetic variants called single-nucleotide polymorphisms (SNPs) that would explain between 15% and 20% of the inherited variance in breast cancer risk.⁶ Michailidou *et al*⁷ identified 65 new breast cancer risk loci and estimated that, in total, common susceptibility variants explain 18% of the familial relative risk. Mavaddat *et al*⁸ proposed a polygenic risk score (PRS) that grouped the individual effects and the interactions of 77 SNPs to estimate the risk of breast cancer. Vachon *et al*⁹ observed independence between a PRS similar to the previous one and breast density in case-control studies.

In a critical review of clinical applications of polygenic breast cancer risk, Yanes *et al*¹¹ highlight that there is considerable debate about the clinical utility of polygenic information for assessing breast cancer risk. Whereas, the sceptics argue that there is not enough evidence for their implementation in clinical practice, the supporters consider that PRS have the potential of (1) providing risk information to women with uninformative genetic testing results; (2) being risk modifiers for those with pathogenic variants in high and moderate risk genes and (3) providing personalised risk assessments and risk management strategies in population screening programmes. In fact, the Yanes *et al* review¹¹ showed that, in European populations, the addition of a PRS to the existing risk models has improved their accuracy. The highest area under the curve, 0.72, was reported in a model that combined BCSC, circulating oestradiol levels and PRS, for oestrogen receptor-positive breast cancer.¹²

Few studies have assessed the implementation of risk-based breast cancer screening. Román *et al*¹³ performed the first systematic review of studies assessing personalised breast cancer screening strategies and evaluated the quality of the evidence. Thirteen studies were included, three randomised controlled trials in the recruitment phase and no reported results yet, nine mathematical modelling studies and one observational pilot study. In all models and in the observational study, personalised screening strategies were shown to be effective and efficient. However, as the authors indicate, evidence is lacking on feasibility, acceptability and the legal and ethical aspects of personalised screening strategies.

Evans *et al*¹⁴ assessed the feasibility of determining breast cancer risk and communicating it in the context of a population-based mammographic screening programme in England. In the Predicting Risk of Cancer At Screening (PROCAS) study, they used the Tyrer-Cuzick model¹⁵ for risk assessment and investigated risk perception, the

proportion wishing to know their 10-year risk and whether subsequent screening attendance was affected. Women at high or at low risk were invited for risk feedback and counselling. The authors concluded that (a) the majority of women wished to receive risk information; (b) perception of breast cancer risk in the general population is poor and (c) high-risk women increased their attendance to the subsequent screening. In a later analysis, Evans *et al*¹⁶ added a PRS and mammographic density to the Tyrer-Cuzick model, with the objective of improving breast cancer risk stratification and enabling more targeted early detection/prevention strategies in population screening programmes. The combined risk tool improved the Tyrer-Cuzick model and defined a low-risk group of women that was approximately 30% of the total, such that cancers identified in this group were significantly more likely to have an extremely good prognosis. According to the authors, in a risk-stratified approach with an assessment at first mammogram around age 45–50 years, the extra screening in the high-risk group could be offset by reducing or eliminating screening in the low-risk group, where the benefits of screening may be outweighed by false-positive results and the potential for overdiagnosis and overtreatment.¹⁶

On the basis of the PROCAS project, and considering the National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines for women with familial breast cancer, French *et al*¹⁷ developed an automated system (BC-Predict) for offering an assessment of breast cancer risk to women when they receive their National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) invitation, and generating feedback letters to communicate this risk to women and health professionals. The recently published protocol describes that the study aims at identifying and resolving key uncertainties regarding the feasibility of integrating BC-Predict into the NHSBSP.¹⁷ In addition to including an explicit quantitative and qualitative analysis of the effects of implementing the BC-Predict system in the NHSBSP, the research will assess the feasibility of a definitive study to evaluate whether the intervention translates into measurable effects on breast cancer incidence and stage, and is a cost-effective use of the National Health Service resources.

In Spain, most of population-based screening programmes target women aged 50–69 years and perform biennial mammograms. Extending the programme to older or younger women has been a matter of interest for health policy-makers. On the one hand, opportunistic screening in women younger than 50 years is widely used. The InforMa study found that around 80% of the participants reported previous use of screening mammograms before age 50 years, outside the organised screening programme,¹⁸ with potential harms of screening such as overdiagnosis and false-positive results in low-risk women. On the other hand, in Catalonia, the incidence of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer in young women increased steadily during the 1990s and the first decade of the 2000s, in parallel with an increase in

mammography use over time in women in their late 30s or early 40s.^{19 20} Including women younger than 50 years in risk-based screening, so low-risk women are recommended to wait and high-risk women are screened, may improve the balance of benefits and harms of the intervention, as mathematical models have shown.³

There will be several challenges to the implementation of personalised screening. In women, barriers related to their culture, socioeconomic level, personal experience, the trust in the infallibility and innocuousness of screening and the social alarm that cancer generates, among others.^{21 22} In healthcare professionals, some barriers are common with those in women and others are specific, such as the inertia to adapt to new evidence and the social pressure to avoid clinical error or delayed diagnosis.^{23–25} Two systematic reviews showed that both women and healthcare professionals overestimate benefits and underestimate harms of treatments, screening and tests.^{26 27} In addition, women overestimate the risk of breast cancer and most of them have not been informed of the adverse effects of screening. In clinical practice, personalised screening probably will require more time than the current ‘one-size-fits-all’ approach, at least at the beginning. But new ways of organising, integrating and analysing data will allow for better identification of individual features that could indicate the optimal intervention, at any time, while saving time and increasing effectiveness and efficiency. When the ongoing clinical trials finish, if they show that risk-based screening is effective and efficient with respect to the current practice, country-specific proof-of-concept studies on implementing the risk-based screening approach will be of great value.

Study objective

The objective of the DECIDO project is to assess the acceptability and feasibility of offering personalised breast cancer screening and its integration in the usual clinical practice. This proof-of-concept study will assess the women’s attitudes, participating intentions and satisfaction with personalised breast screening.

METHODS AND ANALYSIS

Study design

The study is designed as a single-arm proof-of-concept trial. A pilot study was carried out with 20 women to test the suitability of the recruitment and data collection processes and the coordination of the involved healthcare professionals.

Participants

From January 2019 onwards, 385 women aged 40–50 years will be enrolled in the study. Potential participants are the 2038 women living in the ‘Primer de Maig’ Basic Health Area in Lleida, Catalonia, on 31 December 2018, that would turn 40–50 years during the following 1.5 years, according to the primary care information system.

All the women that will turn 50 during the study period will be invited to participate. If they decline to participate in the study, they will be invited to participate in the population-based *Early Detection Programme for Breast Cancer*, since women resident in Spain, aged 50–69 years, are invited biennially for a breast screening mammogram.

From women that will turn 40–49 years during the study period, a random sample of 20–50 women will be selected, on a monthly basis, and invited to participate until the accrual goal of 385 women is achieved.

Women with a previous diagnosis of breast cancer or a breast study in process, or those fulfilling clinical criteria for cancer genetic counselling will be excluded. Women not understanding or speaking Catalan or Spanish, or with a physical or cognitive disability that prevents breast screening or the main outcomes assessment will be also excluded.

An invitation letter with a brief summary of the study objectives will be mailed to the selected women. After 1–2 weeks, a primary care doctor of the study team will make a phone call, provide a brief information about the study, determine eligibility and ask if they are interested in participating. Women that will to participate will be scheduled for a visit at the primary care centre. An informed consent form will be obtained at the beginning of the first visit.

Intervention

The study intervention consists of a baseline visit, the breast cancer risk estimation, a visit for risk communication and screening recommendations and the administration of a follow-up questionnaire. [Figure 1](#) shows the timeline of the intervention.

First visit at the primary care centre

The study intervention consists of: (1) providing detailed information about the study objectives by a primary care doctor, member of the study team; (2) providing an informative brochure about the benefits and adverse effects of breast cancer screening²⁸; (3) obtaining information on sociodemographic variables, breast cancer risk factors, previous screening experience, perceived personal risk of breast cancer and general screening knowledge, attitudes and intentions; (4) obtaining a saliva sample to determine the genomic profile and (5) scheduling a screening mammogram with breast density measurement. For women that had a mammogram during the year before the first visit, breast density and presence/absence of benign lesions will be obtained from that mammogram and the radiologist report.

Breast density measurement and breast findings

A senior radiologist (MR-R) expert in screening will evaluate the mammograms of all participating women. Mammographic breast density will be classified according to the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) scoring system²⁹: almost entirely fatty (a), scattered areas of fibroglandular density (b), heterogeneously dense

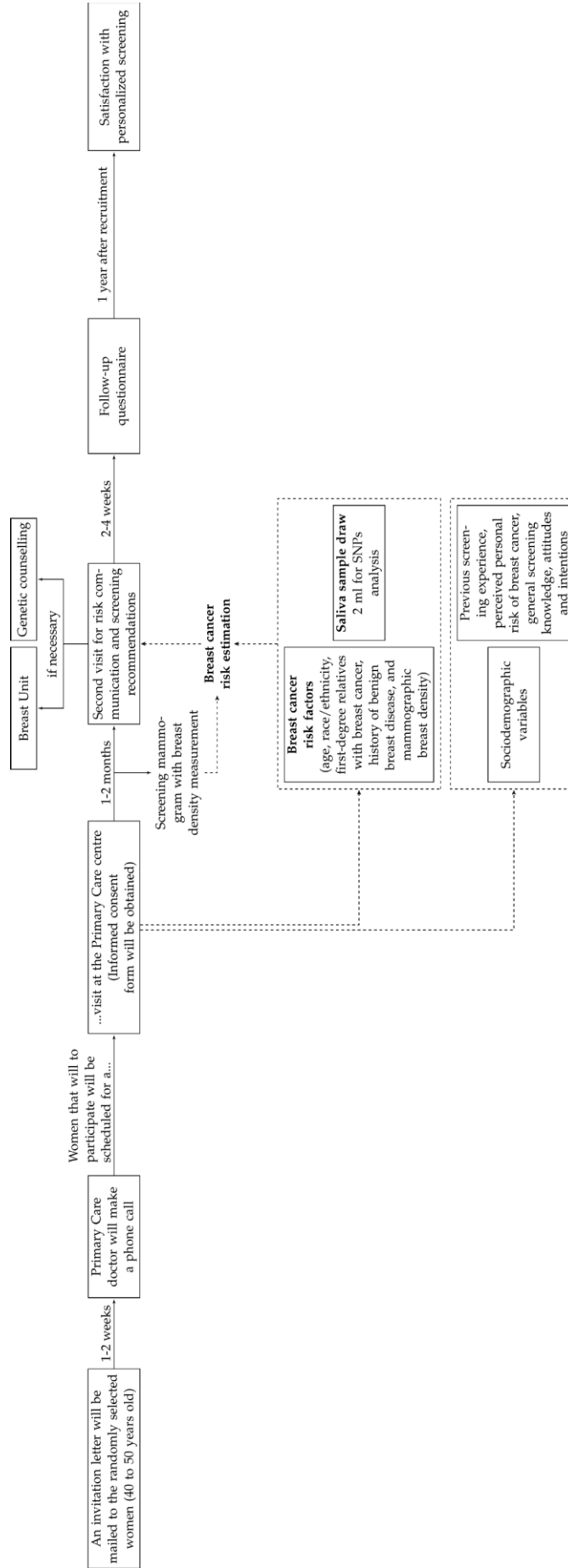


Figure 1 Timeline of the study intervention. SNP, single nucleotide polymorphism.

(c) and extremely dense (d). Mammographic findings will be coded from 0 (incomplete—additional imaging needed) to 6 (known biopsy-proven malignancy). Additional tests will be requested in case of abnormal results in coordination with the hospital breast unit.

Although automated breast density methods have some advantages and are common practice in research, they were not available to us. We used the clinical BI-RADS system, which is the standard of care in our healthcare centres. Even though the BI-RADS system has a non-negligible degree of inter-reader and intra-reader variability in the categorisation of breast density, Kerlikowske *et al*³⁰ found that automated and clinical BI-RADS density similarly predict interval and screen-detected cancer risk, suggesting that either measure may be used to inform women of their breast density. And regarding automated methods, which have shown high reproducibility and robustness, Conant *et al*³¹ suggest that more research and collaborative effort is needed to develop affordable, well validated and broadly available automated software.

SNP determination and polygenic risk score estimation

Collection, conservation and delivery of saliva samples will be done following the saliva collection protocol provided by the University of Lleida's Proteomics and Genomics Service (PGS) that details the procedures and indicates its storage conditions until it is delivered to the PGS. The shipment of samples from the primary care centre will be done once a week. The SNP analysis will be carried out from genomic DNA (gDNA) extracted using a suitable commercial kit. If the obtained gDNA does not meet the quality and quantity requirements necessary for the genotyping, another sample of saliva will be requested.

Genotyping of the 83 SNPs will be performed using the matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry technique based on the primer extension procedure where a DNA polymerase extends a primer upstream of the SNP with a set of dideoxynucleotide triphosphates (ddNTPs) on a PCR amplicon, resulting in allele-specific products for MALDI detection.³²

The PRS will be obtained using the 85 SNPs associated with breast cancer that were listed in studies by Shieh *et al*³³ or Mavaddat *et al*.⁸ Both studies used data from the Breast Cancer Association Consortium as part of the Collaborative Oncological Gene-Environment Study.

Breast cancer risk estimation

First, the BCSC V.2.0 risk model⁵ and the Catalan breast cancer incidence and mortality by all causes of death will be used to estimate a preliminary 5-year absolute risk of breast cancer. The BCSC V.2.0 model includes age, race/ethnicity, first-degree relatives with breast cancer, history of benign breast disease and mammographic breast density. The incidence data from the Girona and Tarragona cancer registries (2011 Catalan Official census, IDESCAT) will be averaged and the locally weighted smoothing (LOESS) regression will be used to smooth

them by age groups. The baseline risk for the model will be obtained using the smoothed breast cancer incidence rates risk factors distribution of the BCSC dataset as described by Gail *et al*.³⁴ The combination of the BCSC V.2.0 hazard ratios of the risk factors' distributions will provide the preliminary 5-year absolute risks of breast cancer.

To obtain the 5-year absolute risk that includes the PRS, the Shieh *et al* approach³³ using the allele frequencies and odds ratios from Caucasian populations will be used. The PRS will be constructed as a composite likelihood ratio representing the individual effects of each SNP. It will be assumed that all the SNPs are inherited independently, and that there are no interactions between them. Once the PRS is obtained, a Bayesian approach will be used to update preliminary 5-year risk obtained with the BCSC V.2.0 model with the PRS value.

Risk communication and screening recommendations

Within 1–2 months after the first visit and once the breast cancer risk is obtained, a second visit will be scheduled for risk communication and screening recommendations. The visit will be performed by the same primary care doctor and team member that performed the first visit. Women will be given a report including their status for family history, benign lesions, breast density, PRS and two pictograms with the 5-year absolute risk of breast cancer, one with their risk and the other with the risk of a same age woman of the general population. The screening recommendations are presented in table 1. Women with any anomalous or suspicious finding in mammography or with a very high risk of breast cancer after PRS assessment will be referred to the public hospital breast unit and/or genetic counselling.

It is important to remark that women aged 50 years of age and older are invited to breast cancer screening by

Table 1 Breast cancer screening recommendations according to the absolute risk of breast cancer at 5 years

Age group (years)	Absolute risk of breast cancer at 5 years	Screening recommendations
40–44	<0.99%	Watch and wait
	0.99%–1.16%	Biennial
	>1.16%	Annual
45–48	<0.99%	Watch and wait
	0.99%–1.19%	Biennial
	>1.19%	Annual
49–50	<0.8%	Triennial
	0.8%–1.19%	Biennial
	>1.19%	Annual
40–50	>6%	Referral to the hospital breast unit and/or genetic counseling

Absolute risk of breast cancer at 5 years for average women in Catalonia (Spain) aged 45 years: 0.8%; 50 years: 0.99%; 60 years: 1.16%; 65 years: 1.19%.

the public system, biennially. Therefore, there is no *watch and wait* recommendation for women older than 49 years.

Women who receive recommendations to be screened annually or biennially and do not fulfil the age or periodicity criteria of the public screening programme are advised to inform their primary care doctors, who eventually may refer them to the radiology unit for screening mammograms at the corresponding time points.

Outcomes questionnaire at follow-up

At the end of the risk communication visit a follow-up questionnaire will be given to women. They will be asked to fill it at home and return it within 2–4 weeks. A phone call will remind women to return the questionnaire or to provide the answers by phone. The following primary and secondary outcomes will be obtained from the follow-up questionnaire.

After the study is completed, there is no plan to follow-up the participants. The study sample is too small for estimating cancer detection rates or interval cancer rates with accuracy.

Sample size calculation

Most of the primary and secondary outcomes can be expressed as proportions that will facilitate the interpretation as positive or neutral-negative outcomes. With a sample size of 385 women, proportions will be estimated with a confidence of 95% and a minimum accuracy of 0.05. Given that the target population consists of 2038 women, a 20% participation acceptance would provide the needed sample size.

Participant timeline

The study started to include participants on 11 December 2018. On 13 March 2019 participant number 252 was included and the next day accrual was suspended because of the COVID-19 pandemic. On 21 October 2020, the study enrolment resumed. We estimate that three additional months of accrual are needed. The participant timeline is detailed in [figure 1](#).

Outcomes

Primary outcomes

The primary outcome measures will be attitude towards, intention to participate in and satisfaction with personalised breast cancer screening by participant women.

Attitude towards personalised breast cancer screening

It will be measured with a scale with three items adapted from Hersch *et al.*³⁵ Each item ranges from 1 to 5, with a total score ranging from 3 to 15. One of the items asks participants their opinion on varying the frequency of screening exams depending on breast cancer risk. The other two items ask if participants would be satisfied to be invited more/less frequently in case that they had a higher/lower risk of breast cancer than the average women. Higher scores indicate more positive attitudes. A 'positive attitude' is defined as a total score ≥ 12 .

Intention to participate in personalised breast cancer screening

It will be measured with a 5-point Likert scale from definitely will (1) to definitely will not (5), adapted from Hersch *et al.*³⁵ The variable will be dichotomised as intending to participate (definitely or likely) or not.

Satisfaction with personalised screening

It will be measured in a 5-point Likert scale from not at all satisfied (1) to extremely satisfied (5).^{5 36} This variable will be measured after 1 year of recruitment.

Secondary outcomes

Attitudes towards screening mammography

It will be measured using five items adapted from Hersch *et al.*³⁵ Each item ranges from 1 to 5. Total scores can range from 5 to 25. A positive attitude is defined as a total score ≥ 20 . Higher scores indicate more positive attitudes.

Attitude towards measuring breast cancer risk

One categorical variable with four categories. It asks if the measure of breast cancer risk will do: *more harm than good, more good than harm, it depends, do not know*. The absolute and relative frequencies of the four categories will be obtained.³⁶

Emotional impact of the measure of breast cancer risk

Three categorical variables with five categories, ranging from strongly disagree (1) to strongly agree (5). First variable: *the information about the individual risk of breast cancer provides calmness*. Second variable: *receiving information about risks produces anxiety*. Third variable: *the information about the individual risk of breast cancer makes me worry*. The scores of the three items will not be added as a scale, they will be reported separately.³⁵

Preference with regard to the current screening

Categorical variable with three categories. It asks what type of screening the participants would choose, personalised risk-based or 'one-size-fits-all,' which is biennial between 50 and 69 years in Spain.

Knowledge of the benefits and harms of breast cancer screening

Eleven conceptual knowledge questions (yes/no) and four numerical knowledge questions with categories on the effect of screening. A total of 22 marks could be obtained, 11 coming from the questions on conceptual knowledge and 11 coming from the questions on numerical knowledge that measured absolute and relative values of the screening outcomes. The threshold to define adequate knowledge is to score at least 50% of the available marks, including at least one numerical mark, on all the three screening outcome subscales that refer to mortality reduction, overdiagnosis and false positives.^{35 37}

Decisional conflict

O'Connor Decisional Conflict Scale, 10-item low literacy version, on a scale from 0 (no decisional conflict) to 100 (extreme decisional conflict).³⁸ Scores < 25 are associated with implementing decisions; scores exceeding 37.5 are

associated with decision delay or feeling unsure about implementation.

Confidence in the decision

Three Likert scale statements rated from 1 (not at all confident) to 5 (very confident). A total score is obtained summing the scores of the three items and dividing by three.³⁹

Anxiety about screening participation

Six-item short form of the Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI) on a scale from 20 to 80, with higher scores indicating greater levels of anxiety.⁴⁰ To calculate the total STAI score, each item is rated from 1 (not at all) to 4 (very much so), scoring of the positive items (calm, relaxed, content) is reversed, all six scores are summed and the total score is multiplied by 20/6.

Perceived significance of the benefits and the adverse effects of screening

Women will be asked how important it is for them to consider the chances of (1) *avoiding breast cancer death*, (2) *being diagnosed and treated for a cancer that is not harmful* and (3) *having a false positive*. The response options range from very important (1) to not at all important (4). The scores of the three items will not be added as a scale, they will be reported separately.³⁵

Self-efficacy

Four items ranging from strongly disagree (1) to strongly agree (5). Total scores can range from 4 to 20. Higher scores indicate higher self-efficacy.³⁶

Experience assessment

It will be measured using five items. Each item ranges from 1 to 5. Total scores can range from 5 to 25. A positive assessment is defined as a total score ≥ 20 . Higher scores indicate more positive experience assessment.³⁶

Confidence in personalised screening

Confidence Likert scale with one item ranging from very low confidence (1) to very high confidence (5).³⁶

Understanding of the individual risk and the screening recommendations

Two categorical variables with five categories each, ranging from strongly disagree (1) to strongly agree (5). First variable: *I understood the information I received about my risk of breast cancer in relation to women of my age*. Second variable: *I have understood the recommendations given to me about the screening of breast cancer in the coming years, based on my risk of breast cancer*. The scores of the two items will be reported separately.³⁶

Time spent on risk communication

Continuous variable, number of minutes. Recorded by the participant doctors.

Proportion of women who accept to participate in the study
Number of women that accept to participate divided by number of women contacted.

Proportion of participating women who complete the different phases of the study

Number of women that complete the different phases divided by number of participating women.

Data management

The data will be collected and analysed by the DECIDO research team. The data will be stored securely in password-protected computer files and in locked cabinets at the Lleida Institute for Biomedical Research (IRBLleida). Access to these files will be granted only to the research team.

Data analysis

Primary and secondary outcomes will be described with means and SD or medians and quartiles. For scale variables, individual items, subscales and overall scores will be presented. Proportions of positive responses, such as positive attitude or adequate knowledge, will be obtained as stated in the outcomes definitions.

The 95% CIs for proportions will be obtained using the exact binomial distribution. For means, the 95% CIs will be obtained assuming that the sample mean distribution follows the Student's t-test distribution with $n-1$ df.

As a descriptive analysis, primary and secondary outcomes by level of knowledge of the benefits and harms of screening and by the age groups and screening recommendations shown in [table 1](#), will be presented.

The R programming language⁴¹ and the RStudio environment⁴² will be used for the data analysis.

Patient and public involvement

Participants were not and will not be involved in the research process.

ETHICS AND DISSEMINATION

The study protocol was approved by the Drug Research Ethics Committee of the University Hospital Arnau de Vilanova. The trial will be conducted in compliance with this study protocol, the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice.

The results will be published in peer-reviewed scientific journals, and locally and internationally disseminated in scientific conferences and media.

Author affiliations

¹Eixample Basic Health Area, Catalan Institute of Health, Lleida, Spain

²Health PhD Program, University of Lleida, Lleida, Spain

³Basic Medical Sciences, University of Lleida, Lleida, Spain

⁴Research Group on Statistics and Economic Evaluation in Health (GRAEES),

University of Lleida, Lleida, Spain

⁵Department of Computing and Industrial Engineering, University of Lleida, Lleida, Spain

⁶Primer de Maig Basic Health Area, Catalan Institute of Health, Lleida, Spain

⁷Proteomics and Genomics Service, University of Lleida, Lleida, Spain

⁸Radiology Department, Arnau de Vilanova University Hospital, Lleida, Spain

⁹Breast Cancer Screening Program, Catalan Institute of Health, Lleida, Spain

¹⁰IRBLleida, Lleida, Spain

Correction notice This article has been corrected since it was first published. The table 1 has been updated. The provenance and peer review statement has been included.

Acknowledgements The authors would like to thank the Oncolliga Lleida organisation for their commitment to the DECIDO project. The authors would also like to thank JP Glutting for review and editing.

Collaborators The DECIDO Group: Pau Balaguer-Llaquet; Iván-David Benítez; Alexandra Bertran; Àngels Cardona; Misericòrdia Carles-Lavila; Cristina Cazorla-Sánchez; Núria Codern; Inés Cruz-Esteve; Carles Forné-Izquierdo; Maria José Hernández-Andreu; Edelmir Iglesias; Gisela Galindo-Ortego; Marta Hernández; Celmira Laza-Vásquez; Montserrat Llorens-Gabandé; Montserrat Martínez-Alonso; Maria José Pérez-Lacasta; Hèctor Perpiñán; Anna Pons-Rodríguez; Montserrat Rué; Isabel Sánchez-López; Jordi Vilaplana-Mayoral; Mercè Reñé-Reñé.

Contributors Conception and design of the study: MR, CFI, MM-A. Clinical visits, early detection exams and acquisition of the data: IC-E, MR-R, CC, MH-A, GG-O, MLG, CL-V, AP-R. Genomics analyses: IS-E. Information system design and elaboration: JV-M, PB-L. Risk models adaptation and statistical analysis plan: CFI, MM-A, MR. Initial draft of the manuscript: AP-R, MM-A, MR. Critical revision: CFI, IS-L, IC-E, GG-O, MH-A, CC, CL-V. All authors critically revised the manuscript for intellectual content and approved the final version.

Funding This study was supported by the research grant 'Personalized breast cancer screening: assessment of its feasibility and acceptability in the National Health System' (PI17/00834) from the Instituto de Salud Carlos III and cofunded by Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) 'Una manera de hacer Europa'. Celmira Laza Vásquez received a grant from Santander Program scholarship 2020 as a predoctoral fellow at the University of Lleida. The non-profit organisation Oncolliga Lleida (grant number N/A) will fund part of the genomic analyses for breast cancer risk assessment.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Carles Forné Izquierdo <http://orcid.org/0000-0002-8133-3274>

Montserrat Rué <http://orcid.org/0000-0002-7862-9365>

REFERENCES

- European Commission. European Commission 2015/C421/01 - Non-opposition to a notified concentration. *Official Journal of the European Union* 2015.
- Chowdhury S, Dent T, Pashayan N, *et al*. Incorporating genomics into breast and prostate cancer screening: assessing the implications. *Genet Med* 2013;15:423-32.
- Vilaprinoy E, Forné C, Carles M, *et al*. Cost-Effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One* 2014;9:e86858.
- Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, *et al*. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med* 2008;148:337-47.
- Tice JA, Miglioretti DL, Li C-S, *et al*. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3137-43.
- Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, *et al*. Breast cancer screening in the precision medicine era: risk-based screening in a population-based trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw290.
- Michailidou K, Lindström S, Dennis J, *et al*. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017;551:92-4.
- Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, *et al*. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv036.
- Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG, *et al*. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:1-4.
- Vachon CM, Scott CG, Tamimi RM, *et al*. Joint association of mammographic density adjusted for age and body mass index and polygenic risk score with breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2019;21:1-10.
- Yanes T, Young M-A, Meiser B, *et al*. Clinical applications of polygenic breast cancer risk: a critical review and perspectives of an emerging field. *Breast Cancer Res* 2020;22:1-10.
- Shieh Y, Hu D, Ma L, *et al*. Joint relative risks for estrogen receptor-positive breast cancer from a clinical model, polygenic risk score, and sex hormones. *Breast Cancer Res Treat* 2017;166:603-12.
- Román M, Sala M, Domingo L, *et al*. Personalized breast cancer screening strategies: a systematic review and quality assessment. *PLoS One* 2019;14:e0226352.
- Evans DGR, Donnelly LS, Harkness EF, *et al*. Breast cancer risk feedback to women in the UK NHS breast screening population. *Br J Cancer* 2016;114:1045-52.
- Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111-30.
- Evans DGR, Harkness EF, Brentnall AR, *et al*. Breast cancer pathology and stage are better predicted by risk stratification models that include mammographic density and common genetic variants. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:141-8.
- French DP, Astley S, Brentnall AR, *et al*. What are the benefits and harms of risk stratified screening as part of the NHS breast screening programme? study protocol for a multi-site non-randomised comparison of BC-predict versus usual screening (NCT04359420). *BMC Cancer* 2020;20:1-14.
- Pérez-Lacasta MJ, Sala M, Perestelo-Pérez L, *et al*. Effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision making: The InforMa randomised controlled trial. *PLoS One* 2019;1-20.
- Puig-Vives M, Pollan M, Rue M, *et al*. Rapid increase in incidence of breast ductal carcinoma in situ in Girona, Spain 1983-2007. *Breast* 2012;21:646-51.
- Martínez-Alonso M, Vilaprinoy E, Marcos-Gragera R, *et al*. Breast cancer incidence and overdiagnosis in Catalonia (Spain). *Breast Cancer Res* 2010;12:R58.
- Rainey L, Jervaeus A, Donnelly LS, *et al*. Women's perceptions of personalized risk-based breast cancer screening and prevention: An international focus group study. *Psychooncology* 2019;28:1056-62.
- Koitsalu M, Sprangers MAG, Eklund M, *et al*. Public interest in and acceptability of the prospect of risk-stratified screening for breast and prostate cancer. *Acta Oncol* 2016;55:45-51.
- Rainey L, van der Waal D, Donnelly LS, *et al*. Women's decision-making regarding risk-stratified breast cancer screening and prevention from the perspective of international healthcare professionals. *PLoS One* 2018;13:e0197772.
- Puzhko S, Gagnon J, Simard J, *et al*. Health professionals' perspectives on breast cancer risk stratification: understanding evaluation of risk versus screening for disease. *Public Health Rev* 2019;40:1-19.
- Esquivel-Sada D, Lévesque E, Hagan J, *et al*. Envisioning implementation of a personalized approach in breast cancer screening programs: stakeholder perspectives. *Health Policy* 2019;15:39-54.
- Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2015;175:274.
- Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2017;177:407-19.
- Toledo-Chávarri A, Rué M, Codern-Bové N, *et al*. A qualitative study on a decision aid for breast cancer screening: views from women and health professionals. *Eur J Cancer Care* 2017;26:e12660-11.
- American College of Radiology. *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)*. 5th ed, 2013.
- Kerlikowske K, Scott CG, Mahmoudzadeh AP, *et al*. Automated and clinical breast imaging reporting and data system density measures predict risk for screen-detected and interval cancers: a case-control study. *Ann Intern Med* 2018;168:757-65.

- 31 Conant EF, Sprague BL, Kontos D. Beyond BI-RADS density: a call for quantification in the breast imaging clinic. *Radiology* 2018;286:401–4.
- 32 Sauer S, Gut IG. Genotyping single-nucleotide polymorphisms by matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;782:73–87.
- 33 Shieh Y, Hu D, Ma L, *et al.* Breast cancer risk prediction using a clinical risk model and polygenic risk score. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159:513–25.
- 34 Gail MH, Brinton LA, Byar DP, *et al.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879–86.
- 35 Hersch J, Barratt A, Jansen J, *et al.* Use of a decision aid including information on over-detection to support informed choice about breast cancer screening: a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1642–52.
- 36 Sekhon M, Cartwright M, Francis JJ. Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework. *BMC Health Serv Res* 2017;17:1–13.
- 37 Carles M, Martínez-Alonso M, Pons A, *et al.* The effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision-making: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:1–8.
- 38 O'Connor AM. Decisional conflict Scale—user manual 1993. decision aid evaluation measures, 2010. Available: http://decisionaid.ohri.ca/eval_dcs.html;
- 39 O'Connor AM. Decision self-efficacy Scale—user manual 1995. decision aid evaluation measures, 2002. Available: http://decisionaid.ohri.ca/eval_self.html;
- 40 Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait anxiety inventory (STAI). *Br J Clin Psychol* 1992;31:301–6.
- 41 R Core Team. R: a language and environment for statistical computing, 2020. Available: <https://www.R-project.org/>
- 42 RStudio Team. RStudio: integrated development environment for R, 2020. Available: <http://www.rstudio.com/>

4.4 Article que tracta l'objectiu 4

A continuació es presenta l'article que respon al quart objectiu d'aquesta tesis, inclòs en el manuscrit original Pons-Rodríguez *et al.* [58], la informació del qual es troba detallada a continuació, juntament amb el resum traduït al català.

Títol: Avances hacia el cribado personalizado del cáncer de mama: el papel de la Atención Primaria.

Autors: Pons-Rodríguez Anna, Marzo-Castillejo Mercè, Cruz-Esteve Inés, Galindo-Ortego Gisela, Hernández-Leal Maria José, Rué Montserrat.

Revista: Atención Primaria. 2022; 54 (5): 102288

Factor d'impacte l'any de la publicació: 1,137

DOI: 10.1016/j.aprim.2022.102288

Resum:

El càncer de mama és la primera causa de mort en el món entre les dones. El Sistema Nacional de Salut (SNS) va introduir el cribratge poblacional de càncer de mama el 1990. Com en la majoria dels programes europeus, el risc s'identifica basant-se en l'edat i s'ofereix una mamografia cada dos anys a dones de 50 a 69 anys. L'evidència científica està avançant cap a un cribratge personalitzat, basat en el risc individual. En aquest article es presenten els assajos clínics que avaluaran l'eficàcia del cribratge personalitzat i alguns estudis realitzats en el nostre entorn sobre l'efecte d'informar a les dones dels beneficis i efectes adversos del cribratge o l'acceptabilitat i viabilitat d'oferir cribratge personalitzat en un context de PDC. El Programa d'Activitats Preventives i Promoció de la Salut pot ajudar a la transformació del cribratge en el nostre SNS.

Contribucions de la doctoranda:

Com a quart article de la tesis la doctoranda va voler recollir l'evidència científica sobre el cribratge personalitzat del càncer de mama, tema en el qual ha estat treballant durant el seu doctorat, i d'acord amb la Carta de l'investigador de la Unió Europea així com els codis ètics de la recerca, transferir aquesta informació a la comunitat de professionals d'Atenció Primària, a la qual pertany, a través d'una revista de referència com es "Atención Primaria".



Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



ORIGINAL

Avances hacia el cribado personalizado del cáncer de mama: el papel de la Atención Primaria



Anna Pons-Rodriguez^a, Mercè Marzo-Castillejo^b, Inés Cruz-Esteve^c,
Gisela Galindo-Ortego^c, Maria José Hernández-Leal^{d,e,f} y Montserrat Rué^{f,g,*}

^a ABS Eixample, Institut Català de la Salut, Lleida, España

^b Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Sud, IDIAP Jordi Gol, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^c ABS Primer de Maig, Institut Català de la Salut, Lleida, España

^d Departament d'Economia, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España

^e Centre de Recerca en Economia i Sostenibilitat (ECO-SOS), Tarragona, España

^f Grup de Recerca en Anàlisi Estadística i Econòmica en Salut (GRAEES), Lleida y Reus, España

^g Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat de Lleida - Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida), Lleida, España

Recibido el 6 de diciembre de 2021; aceptado el 11 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Cribado;
Cáncer de mama;
Medicina de
precisión;
Polimorfismos

Resumen El cáncer de mama es la primera causa de muerte en el mundo entre las mujeres. El Sistema Nacional de Salud (SNS) introdujo el cribado poblacional de cáncer de mama en 1990. Como en la mayoría de los programas europeos, el riesgo se identifica con base en la edad y se ofrece una mamografía cada dos años a mujeres de 50 a 69 años. La evidencia científica está avanzando hacia un cribado personalizado, basado en el riesgo individual. En este artículo se presentan los ensayos clínicos que evaluarán la eficacia del cribado personalizado y algunos estudios realizados en nuestro entorno sobre el efecto de informar a las mujeres de los beneficios y efectos adversos del cribado o la aceptabilidad y viabilidad de ofrecer cribado personalizado, que incluya la toma de decisiones compartidas. El Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud puede ayudar a transformar el cribado en nuestro SNS.

© 2022 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montserrat.rue@udl.cat (M. Rué).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102288>

0212-6567/© 2022 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Screening;
Breast cancer;
Precision medicine;
Polymorphisms

Moving toward personalized breast cancer screening: The role of Primary Care

Abstract Breast cancer is the leading cause of death in the world among women. The Spanish National Health System (SNHS) introduced population-based breast cancer screening in 1990. As in most European programs, risk is identified on the basis of age and a mammogram is offered every two years to women aged 50--69 years. Scientific evidence is moving toward personalized screening, based on individual risk. This article presents the clinical trials that will evaluate the efficacy of personalized screening and some studies carried out in our environment on the effect of informing women of the benefits and adverse effects of screening or the acceptability and feasibility of offering personalized screening, in the Shared Decision Making context. The Preventive Activities and Health Promotion Program can help transform screening in our SNHS. © 2022 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción**El cáncer de mama y la detección precoz**

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo entre las mujeres. Se producen 2,2 millones de diagnósticos y 68.000 muertes al año¹. En España es el más frecuente y, después del cáncer colorectal, la segunda causa de muerte por cáncer. En el 2020 se diagnosticaron unos 34.000 casos y se produjeron 6.600 fallecimientos. La mayor incidencia se observa entre los 45 y 65 años, y se estima que 1 de cada 11 mujeres en Europa será diagnosticada de cáncer de mama antes de los 74 años².

Se trata de una enfermedad heterogénea, la mayoría de las veces de evolución lenta y progresiva, hecho que permite su diagnóstico precoz mediante una prueba de cribado. Se estima que el cribado poblacional mediante mamografía reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 20% y se evita una muerte por cáncer de mama de cada 235 mujeres cribadas durante 20 años³. Sin embargo, puede producir efectos adversos como son los falsos positivos y el diagnóstico de tumores que no producirían síntomas durante la vida de la mujer (sobrediagnóstico). Se estima que el sobrediagnóstico alcanza un 19% de los casos detectados por cribado³. Al ser una enfermedad que tiene gran impacto emocional y psicológico en las mujeres diagnosticadas, el sobrediagnóstico --y el tratamiento innecesario-- se considera el efecto adverso más grave de la detección precoz y el que genera mayor controversia.

La medida del riesgo de cáncer de mama

Los factores que se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama son: edad, historia familiar de cáncer de mama, características genéticas, densidad mamaria, presencia de enfermedad mamaria benigna, factores que afectan los niveles hormonales endógenos o exógenos y estilos de vida. Para medir este riesgo se han diseñado modelos que estiman la probabilidad de ser diagnosticada de cáncer de mama en los próximos 5 o 10 años, como el desarrollado en el *Breast Cancer Surveillance Consortium* (BCSC), que incluye edad, raza o etnia, densidad mamaria, antecedentes

familiares de cáncer de mama y existencia de biopsia previa con diagnóstico de enfermedad benigna de mama⁴.

En la última década, los estudios del genoma han identificado más de 90 variantes genéticas llamadas polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) que explicarían entre el 15% y el 20% de la variabilidad hereditaria en el riesgo de cáncer de mama⁵. A diferencia de las mutaciones de la línea germinal en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, los efectos individuales de cada SNP son pequeños. Sin embargo, el efecto combinado de múltiples SNP en forma de índice de riesgo poligénico (PRS por sus siglas en inglés) puede ser importante en mujeres que tienen varios alelos de riesgo. Una revisión de Yanes et al. indica que la combinación de un PRS con las variables del modelo BCSC y los niveles de estradiol circulante mejoró los modelos predictivos para el cáncer de mama⁶. Así pues, el riesgo poligénico mejora los modelos de riesgo tradicionales, y posibilita estratificar a la población según su nivel de riesgo y aplicar medidas individualizadas de seguimiento y tratamiento.

La detección precoz basada en el riesgo

El Sistema Nacional de Salud (SNS) introdujo el cribado de cáncer de mama a nivel poblacional en 1990 y, al igual que la mayoría de los programas europeos de Detección Precoz del Cáncer de Mama, el riesgo se identifica en base a la edad y se ofrece una mamografía cada dos años a mujeres entre los 50 y 69 años⁷. No obstante, la literatura visibiliza cada vez más la necesidad de avanzar hacia un cribado personalizado, basado en el riesgo individual y ofreciendo la estrategia más adecuada, combinando la frecuencia, las edades de inicio y final, y el tipo de pruebas diagnósticas (mamografía, resonancia magnética o ecografía)⁸. En definitiva, se intensificarían los exámenes de detección en mujeres con riesgo elevado y se reducirían en mujeres con riesgo bajo, mitigando los efectos adversos y haciendo un uso más eficiente de los recursos. En mujeres de riesgo muy elevado se podrían plantear estrategias preventivas o terapéuticas de reducción de riesgo como quimioprevención o mastectomía.

Román et al. realizaron la primera revisión sistemática de estudios que evaluaron las estrategias personalizadas

de detección del cáncer de mama⁹. Se incluyeron 13 estudios, tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase de reclutamiento, nueve estudios de modelos matemáticos y un estudio piloto observacional. Aunque habrá que esperar hasta 2025 para conocer los resultados de los ECA, los modelos y el estudio observacional mostraron que las estrategias de detección personalizadas son efectivas y eficientes.

Varios consorcios internacionales coordinados por la Colaboración Europea para la Detección Precoz Personalizada y la Prevención del Cáncer de Mama (ENVISION, por sus siglas en inglés) están realizando aportaciones relevantes para la futura implementación del cribado personalizado. En 2019, aunaron esfuerzos para identificar áreas de investigación prioritarias y recomendar acciones necesarias para establecer programas de cribado basado en el riesgo. En su declaración de consenso¹⁰ reconocen que se ha logrado un progreso sustancial en la investigación centrada en estimar el riesgo individual de desarrollar cáncer de mama, aplicar la estratificación del riesgo en los estudios de prevención, modelar el balance beneficio-daño del cribado personalizado y evaluar la aceptabilidad y viabilidad de implementar programas de detección y prevención basados en riesgo.

Los ensayos clínicos WISDOM y MyPEBS

Los estudios WISDOM (*Women Informed to Screen Depending on Measures of Risk*)¹¹ y MyPEBS (*My Personalized Breast Screening*)¹² son dos ECA activos que pretenden avanzar hacia un enfoque nuevo y dinámico para la detección precoz del cáncer de mama. WISDOM incluirá 100.000 mujeres residentes en EE. UU., y MyPEBS incluirá 85.000 mujeres residentes en Europa e Israel. Los dos estudios: 1) plantean diseños de no inferioridad y consideran como medida de resultado principal la tasa de cánceres avanzados (estadio IIB o superior); 2) miden el riesgo de desarrollar cáncer de mama en los próximos cinco años utilizando modelos que incluyen las variables del modelo BCSC y un PRS; 3) estratifican a las mujeres participantes en cuatro grupos de riesgo (bajo, medio, alto y muy alto); 4) hacen recomendaciones de cribado similares según los cuatro grupos de riesgo (mamografía cada cuatro años, bienal, anual, anual más resonancia magnética, respectivamente); y 5) completarán la recogida de información durante el año 2025.

Los estudios InforMa, DECIDO y ProShare: ¿qué hemos aprendido?

El estudio InforMa

El estudio InforMa, realizado en Cataluña y Canarias en el período 2016-2017, es el primer ECA que evaluó el efecto de informar sobre los beneficios y daños del cribado de cáncer de mama en España¹³. El grupo de intervención recibió una herramienta de ayuda a la toma de decisiones con información cuantitativa sobre los beneficios y efectos adversos del cribado de cáncer de mama (sobrediagnóstico y falsos positivos) y el grupo control sólo recibió un folleto que recomendaba la participación en el cribado. La variable principal fue la elección informada definida como un conocimiento

adecuado y la concordancia entre las actitudes y las intenciones. Una de cada tres mujeres en el grupo intervención vs. 1 de cada 100 en el grupo control mostraron un conocimiento adecuado de los beneficios y efectos adversos del cribado. Solamente una mujer en el grupo control (0,5%) realizó una elección informada sobre participar o no en el cribado, mientras que en el grupo intervención la realizaron 47 mujeres (23%). Estos resultados ponen de manifiesto el desconocimiento que tenían las mujeres participantes de los beneficios y efectos adversos del cribado, en particular del sobrediagnóstico.

El estudio también mostró que la información sobre los efectos adversos del cribado no parece modificar las actitudes ni las intenciones sobre la participación en el cribado, que fueron similares en ambos grupos de estudio. Tres de cada cuatro mujeres tenían una actitud positiva hacia el cribado y cuatro de cada cinco expresaron su intención de cribarse. Estos resultados son consistentes con otros estudios que muestran que proporcionar información sobre efectos adversos no parecen afectar la intención de participar en el cribado¹⁴. Las mujeres informadas fueron más pesimistas sobre sus posibilidades de sufrir un sobrediagnóstico o un resultado falso positivo. Aún así, estas mujeres expresaron niveles más bajos de conflicto decisional que las mujeres del grupo control.

Pons et al. evaluaron si el efecto de recibir información sobre beneficios y efectos adversos del cribado del cáncer de mama era distinto según el nivel educativo en las mujeres que participaron en el estudio InforMa¹⁵. Cabe destacar la sobrevaloración del conocimiento percibido que las mujeres mostraron al inicio del estudio, donde cuatro de cada 10 mujeres expresaron tener una comprensión buena o muy buena de los efectos adversos del cribado. Pero después de la intervención, cuando se midió el conocimiento de manera más objetiva, solo tres de cada 50 mujeres en el grupo control tenía un conocimiento adecuado de los resultados falsos positivos, y cuatro de cada 50 del sobrediagnóstico.

La intervención resultó en un mayor aumento del conocimiento en mujeres con nivel educativo alto, aunque produjo un descenso en la actitud positiva frente al cribado y una mayor incertidumbre en estas mujeres, en relación con las que tenían menor nivel educativo. En cambio, en las mujeres con nivel educativo bajo, la información aumentó la actitud positiva frente al cribado y la intención de participar en él. Es importante destacar que mientras en el grupo de intervención la intención de participar en el cribado era similar en los dos niveles educativos, en el grupo control las mujeres con nivel educativo bajo mostraron menor intención de participar.

Así pues, la información proporcionada no llega con la misma efectividad a las mujeres con menor nivel educativo, tal como muestran McCaffery et al.¹⁶. La adaptación de los recursos educativos al nivel de alfabetización y capacidad numérica en salud puede beneficiar a las mujeres invitadas al cribado, en especial a las de menor nivel socioeconómico.

El estudio DECIDO

El objetivo principal del estudio DECIDO, iniciado el año 2018, es evaluar la aceptabilidad y viabilidad de ofrecer un

Tabla 1 Barreras y facilitadores a la implementación del cribado personalizado identificados por grupos de discusión de profesionales de la salud**Barreras**

- Resistencia a reducir el número de exámenes de detección en mujeres de bajo riesgo
- Falta de formación de los profesionales de la salud en pros y contras del cribado
- Diferentes opiniones sobre las recomendaciones de cribado entre los profesionales de la salud
- Resistencia al cambio de los profesionales de la salud
- Dificultades en la comunicación de riesgos
- Falta de evidencia concluyente de los beneficios del cribado basado en el riesgo
- Recursos económicos limitados del sistema sanitario
- Necesidad de transformaciones organizacionales importantes

Facilitadores

- Beneficios para las mujeres de las estrategias basadas en el riesgo, especialmente para las mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama y las menores de 50 años
- Rol activo de las mujeres para su autocuidado
- Proximidad entre mujeres y profesionales de Atención Primaria
- Experiencia de los profesionales de la salud en otros programas de detección precoz
- Mayor eficiencia de un programa de cribado basado en el riesgo
- Compromiso de los planificadores sanitarios

modelo de cribado personalizado del cáncer de mama en el SNS.

El trabajo reciente del estudio DECIDO se ha centrado en dos objetivos específicos: 1) evaluar las barreras y facilitadores de la implementación del cribado personalizado desde el punto de vista de los profesionales sanitarios, y 2) desarrollar una prueba de concepto del cribado personalizado que contempla la coordinación de los niveles asistenciales entre sí y con el programa de cribado poblacional, así como la evaluación de la viabilidad de su integración en la práctica clínica habitual.

Visión y opiniones de los profesionales sanitarios sobre las barreras y facilitadores de la implementación del cribado personalizado

La evaluación de las barreras y facilitadores se ha llevado a cabo en dos fases: a) grupos de discusión con 29 profesionales de Atención Primaria (AP) y de especialidades médicas y de enfermería relacionadas con el cáncer de mama, profesionales que trabajan en programas de cribado, en unidades de mama, y gestores o planificadores sanitarios; b) encuesta a 220 profesionales de la salud con perfiles laborales diversos, invitados a participar a través de sociedades científicas españolas del ámbito de la salud y la gestión sanitaria.

Grupos de discusión. Los grupos de discusión identificaron diversas barreras y facilitadores para la implementación del cribado personalizado (tabla 1).

Los profesionales participantes en los grupos de discusión señalaron que se requerirán cambios organizativos y administrativos en el sistema de salud, más coordinación de los niveles asistenciales, más recursos económicos, capacitación de los profesionales de la salud e intervenciones educativas dirigidas a la población general. A pesar de estos retos, los participantes apoyaron la implementación del cribado basado en el riesgo. En general, coincidieron en que la AP debería ser la puerta de entrada al programa de cribado y también el lugar donde se comunica el riesgo y se hacen las recomendaciones; sin embargo, destacaron la sobrecarga de trabajo que podía suponer para los profesionales.

Encuesta a profesionales. De cada 10 participantes que respondieron la encuesta, cinco eran médicos, cuatro enfermeros y uno tenía otras ocupaciones. Las especialidades o áreas de trabajo más frecuentes de los participantes fueron oncología, epidemiología o medicina preventiva y salud pública, y medicina familiar y comunitaria. Nueve de cada 10 trabajaban en el sector público, y cuatro de cada 10 informaron que su trabajo estaba relacionado con el cáncer de mama. La tabla 2 presenta una síntesis de los resultados de la encuesta.

En cuanto a su viabilidad dentro del SNS, los participantes dieron importancia a la eficacia y eficiencia del cribado basado en el riesgo, y el 85% consideró importante o muy importante pasar del programa de cribado actual a un programa basado en el riesgo.

Hubo acuerdo sobre el hecho de que los beneficios y efectos adversos del cribado del cáncer de mama pueden ser comunicados por diferentes perfiles de profesionales de la salud y sobre el papel del programa de cribado como coordinador del cribado basado en el riesgo.

Prototipo de cribado personalizado del cáncer de mama
Otro de los objetivos del estudio DECIDO es evaluar la aceptabilidad y viabilidad de ofrecer cribado personalizado del cáncer de mama y de su integración en la práctica clínica habitual, contemplando la coordinación de los niveles asistenciales entre sí y con el programa de cribado poblacional. La prueba de concepto evalúa las actitudes de las mujeres, sus intenciones de participación y su satisfacción con el cribado personalizado¹⁵.

Participan en el estudio 387 mujeres de 40 a 50 años, adscritas al Área Básica de Salud «Primer de Maig» de Lleida. La intervención consiste en: 1) una visita inicial para informar del estudio y de los beneficios y efectos adversos del cribado del cáncer de mama, recoger información sobre factores de riesgo, obtener una muestra de saliva para determinar el perfil genómico y programar una mamografía de cribado con medición de densidad mamaria; 2) la estimación del riesgo de cáncer de mama; 3) una visita para la

Tabla 2 Aspectos relevantes para la implementación del cribado personalizado identificados por profesionales de la salud**Ventajas**

- Beneficio para las mujeres de alto riesgo: reducción de la mortalidad por cáncer de mama y promoción de una estrategia de prevención del cáncer de mama

Desventajas

- Preocupación por la ansiedad generada por el conocimiento de su riesgo, para las mujeres de alto riesgo
- Resistencia a menos exámenes mamográficos entre las mujeres de bajo riesgo

Barreras para la implementación*Muy importantes*

- Carga de trabajo de los profesionales de la salud
- Limitados recursos humanos y financieros del Sistema Nacional de Salud

Menos importantes

- Falta de evidencia científica sobre la efectividad del cribado basado en el riesgo
- Resistencia de los profesionales de la salud a cambiar el modelo de cribado

Facilitadores para la implementación

- Confianza de las mujeres en los profesionales de la salud
- Aceptación del cribado basado en el riesgo por parte de los profesionales de la salud
- Percepción positiva de los profesionales de la salud de realizar una actividad que beneficia a las mujeres

Aspectos organizativos a considerar

- Formación de los profesionales de la salud
- Disponer de un buen sistema de información
- Disponer de un buen sistema de almacenamiento de datos genéticos y de imagen
- Mejorar la coordinación de los recursos sanitarios

comunicación del riesgo y las recomendaciones de cribado, y 4) la administración de un cuestionario de seguimiento.

Para la medida del riesgo, primero se obtiene el riesgo a cinco años que proporciona el modelo BCSC v2.0⁴ adaptado según la incidencia de cáncer de mama de las mujeres catalanas. El modelo incluye la edad, raza/etnia, historia familiar de primer grado con cáncer de mama, antecedentes de enfermedad benigna de mama, densidad mamaria y PRS.

Los resultados del estudio DECIDO se están analizando.

El proyecto ProShare

Este proyecto tiene por finalidad incorporar la Toma de Decisiones Compartidas (TDC) al cribado de cáncer de mama. Se ha mostrado que la TDC es óptima en contextos de incertidumbre, donde no es posible saber qué mujeres se verán beneficiadas o padecerán de algún efecto adverso, en este caso los falsos positivos, falsos negativos, sobrediagnóstico y sobretratamiento.

Para ello, inicialmente se realizó una revisión sistemática para conocer desde la perspectiva de los profesionales de salud cuáles son las barreras y facilitadores de implementar la TDC en los diferentes cribados¹⁷ (tabla 3).

Para incrementar el conocimiento de los profesionales sobre cómo tratar el balance entre beneficios y efectos adversos y sobre el proceso de TDC, se realizó un estudio Delphi con expertos y especialistas en TDC para el diseño de un manual y una guía, los cuales contienen información y recomendaciones prácticas para los profesionales, y pueden ser utilizados en los encuentros clínicos con las mujeres en el momento de aplicar la TDC en el cribado.

Actualmente se está analizando una encuesta con la metodología *Experimento de Elección Discreta* a mujeres

entre 50 y 60 años para conocer cuáles son sus valoraciones relativas de las características propias de la detección precoz actual (las mujeres reciben información a través de un folleto, el sistema de salud programa la mamografía y la mujer decide si acude o no), comparándolas con otra opción que incluye la TDC (las mujeres reciben información mediante un encuentro con un profesional sanitario, la programación se lleva a cabo en este encuentro clínico y el profesional y la mujer toman la decisión de forma compartida).

Papel de la Atención Primaria en las actividades preventivas

En España, todas las comunidades autónomas (CCAA) cuentan con un programa de cribado coordinado a través de la Red de Programas de Cribado de Cáncer y por el Ministerio de Sanidad⁷. En la mayoría de las CCAA y también en los países europeos suele funcionar de forma independiente de la AP, ignorando las oportunidades que este nivel asistencial podría aportar para mejorar el cribado, promoviendo la aceptación.

Las diferentes y contradictorias recomendaciones del cribado del cáncer de mama de las múltiples organizaciones (tabla 4), así como los cambios en sus actualizaciones, provocan confusión entre los profesionales de AP y falta de adhesión a las recomendaciones de cribado establecidas por el SNS.

En 1988, con el objetivo de promover la salud e integrar las actividades preventivas y de promoción de la salud en las consultas de AP, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) creó el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)¹⁸. Cuando se elaboraron las primeras recomendaciones para

Tabla 3 Barreras y facilitadores para la implementación de la Toma de Decisiones Compartidas (TDC) en los programas de cribado**Barreras para la aplicación de la TDC**

- Tiempo limitado del encuentro clínico
- Falta de conocimiento de los profesionales de salud sobre los riesgos y beneficios del cribado
- Los profesionales temen las acusaciones legales por diagnóstico tardío de patologías relacionadas con el cribado.
- Rigidez en las guías clínicas para incorporar los valores y preferencias de los pacientes

Facilitadores de la aplicación de la TDC

- Alta alfabetización de los pacientes
- Interés de los pacientes y una actitud proactiva en el autocuidado
- Experiencia laboral de los profesionales de salud

Tabla 4 Recomendaciones de diferentes sociedades científicas sobre el cribado de cáncer de mama en población de riesgo medio

Sociedades científicas	Recomendaciones
American Cancer Society (ACS), 2015 ¹⁹	40 a 44 años: Opción de empezar a realizarse mamografías cada año 45 a 54 años: Deben hacerse mamografías cada año ≥ 55 años pueden cambiar a una mamografía cada dos años, o pueden optar por seguir haciéndose mamografías anuales. El cribado debe continuar mientras la mujer goce de buena salud y se espere que viva al menos 10 años más
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), 2016 ²⁰	50 a 74 años: Mamografía cada dos años. (recomendación B) 40 y 49 años: Decisión individualizada. Las mujeres que otorgan un mayor valor al beneficio potencial que a los posibles daños, pueden optar por comenzar el cribado bienal (recomendación C) ≥ 75 años: Evidencia insuficiente para evaluar balance beneficios y riesgos (recomendación I) Mujeres con mamas densas: evidencia insuficiente para evaluar balance beneficios y riesgos
Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPH), 2018 ²¹	40 a 49 años: No realizar pruebas de detección con mamografía* (Recomendación condicional; evidencia de baja certeza) 50-69 años: Detección con mamografía cada dos o tres años* (Recomendación condicional; evidencia de muy baja certeza) 70-74 años: Detección con mamografía cada dos o tres años* (Recomendación condicional; evidencia de muy baja certeza) * La decisión de someterse al cribado está condicionada al valor relativo que una mujer asigna a los posibles beneficios y daños de la prueba
American Academy of Family Physicians, 2016	40 a 49 años: La decisión debe ser individual. Las mujeres que valoran más los posibles beneficios que los posibles daños pueden optar por comenzar el cribado bienal entre los 40 y los 49 años 50-74 años: Mamografía cada dos años (recomendación B) ≥ 75 años: la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de beneficios y daños de la mamografía de cribado
Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), 2020 ²²	40 a 49 años: No se debería recomendar la mamografía de cribado (evidencia moderada, recomendación condicional en contra) 50 a 69 años: Se debería recomendar la mamografía de cribado cada dos años (evidencia moderada, recomendación condicional a favor) 70 a 74 años: se debería recomendar la mamografía de cribado cada dos años (evidencia baja, recomendación condicional a favor) * El médico de familia tiene que proporcionar información objetiva y contrastada que permita a cada mujer tomar su propia decisión, en el sentido de participar o no en los programas de cribado

la prevención del cáncer de mama todavía no existían los programas de cribado del cáncer de mama poblacionales y las recomendaciones se basaron exclusivamente en el cribado oportunista (*case-finding*), haciendo énfasis en la

disponibilidad de mamógrafos de calidad²³. En posteriores actualizaciones, se destacó la necesaria coordinación con los programas de cribado poblacionales. Las últimas recomendaciones (tabla 4) retoman un carácter más individual y

hacen énfasis en que el médico de familia tiene que proporcionar información objetiva y contrastada, motivando a las mujeres a tomar una decisión informada sobre su participación en el programa de cribado²¹, así como en la identificación de las mujeres con riesgo elevado (antecedentes personales y/o con antecedentes familiares de cáncer hereditario asociado a mutaciones BRCA) y su derivación a las Unidades de Consejo Genético.

Más allá de recoger información sobre los antecedentes familiares de cáncer de mama, los profesionales de AP deberían evaluar el riesgo de cáncer de mama para que las mujeres obtengan el máximo beneficio del cribado y la prevención basados en el riesgo. Resultados de un revisión sistemática narrativa (27 estudios, 11 países) indican que los profesionales de AP aceptarían un mayor papel en la evaluación del riesgo y provisión de asesoramiento, pero que es necesario mejorar la formación y disponer de herramientas integradas de evaluación de riesgos y mejores materiales para los pacientes²⁴. En este sentido, los estudios InforMa, DECIDO y ProShare son un punto de partida importante para facilitar la implantación del cribado del cáncer de mama personalizado en nuestro SNS.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III y ha sido cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) «Una manera de hacer Europa» a través de los proyectos *Cribado personalizado del cáncer de mama: evaluación de su viabilidad y aceptabilidad en el Sistema Nacional de Salud* [PI17/00834] y *Colaboración de los profesionales sanitarios para incluir la toma de decisiones compartida en el programa de cribado del cáncer de mama* [PI18/00773].

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. International Agency for Research in Cancer. Cancer Today. 2021 [consultado 09 Oct 2021]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1#collapse-by_country
2. European Commission. Breast cancer burden in EU-27. European Cancer Information System. 2020 [consultado 09 Oct 2021]. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Breast_cancer_en-Dec_2020.pdf
3. Marmot MG, Altman DG, Cameron D, Dewar J, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013;108:2205---40, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.177>.
4. Tice JA, Miglioretti DL, Li C-S, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3137---43, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8869>.

5. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, Sawyer SD, Thompson CK, Stover Fiscalini A, et al. Breast cancer screening in the precision medicine era: risk-based screening in a population-based trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109.
6. Yanes T, Young MA, Meiser B, James PA. Clinical applications of polygenic breast cancer risk: A critical review and perspectives of an emerging field. *Breast Cancer Res*. 2020;22:1---10, <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-020-01260-3>.
7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Programa de cribado de cáncer de mama. [consultado 09 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerMama.htm>
8. Sala Serra M, Castells Oliveres X, Posso Rivera M, Román Expósito M, Louro Aldamiz-Echevarria J, Domingo Torrell L, et al. Evidencia sobre la personalización del cribado poblacional del cáncer de mama. Generalitat de Catalunya. 2019.
9. Román M, Sala M, Domingo L, Posso M, Louro J, Castells X. Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment. *PLoS One*. 2019;14:e0226352, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0226352>.
10. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17:687---705, <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0388-9>.
11. Esserman LJ. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:34, <http://dx.doi.org/10.1038/s41523-017-0035-5>.
12. Delalogue S, Gorgio-Rossi P, Balleyguier C, Guindy M, Burrión J, Gilbert F, et al. My Personalized Breast Screening (MyPeBS) - ClinicalTrials.gov Identifier NCT03672331. [consultado 09 Oct 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03672331>; 2018.
13. Pérez-Lacasta MJ, Sala M, Perestelo-Pérez L, Cardona A, Pons A, Toledo-Chávarri A, et al. Effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision making: The InforMa randomised controlled trial. *PLoS One*. 2019;14:1---20, <http://dx.doi.org/10.5061/dryad.ft0207r.Funding>.
14. Waller J, Douglas E, Whitaker KL, Wardle J. Women's responses to information about overdiagnosis in the UK breast cancer screening programme: a qualitative study. *BMJ Open*. 2013;3:e002703, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002703>.
15. Pons-Rodríguez A, Martínez-Alonso M, Perestelo-Pérez L, García M, Sala M, Rué M. Elección informada en el cribado del cáncer de mama: el papel del nivel educativo. *Gac Sanit*. 2021;35:243---9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2016.10.002>.
16. McCaffery KJ, Holmes-Rovner M, Smith SK, Rovner D, Nutbeam D, Clayman ML, et al. Addressing health literacy in patient decision aids. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:S10, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6947-13-S2-S10>.
17. Hernández-Leal MJ, Pérez-Lacasta MJ, Feijoo-Cid M, Ramos-García V, Carles-Lavila M. Healthcare professionals' behaviour regarding the implementation of shared decision-making in screening programmes: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2021;104:1933---44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2021.01.032>.
18. Martín-Carrillo Domínguez P, Martín-Rabadán Muro M, González-Lama J, Romero-Rodríguez E, Pérula de Torres LA, Camarillas Guillén F. Análisis de la situación, evaluación y propuestas de mejora del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS). *Aten Primaria*. 2020;52:161---72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2020.09.002>.
19. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Tina Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From

- the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314:1599---614, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.12783>.
20. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:279---96, <http://dx.doi.org/10.7326/M15-2886>.
 21. Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G, Singh H, Thériault G, Tonelli M, et al. Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. *CMAJ*. 2018;190:E1441---51, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.180463>.
 22. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Ginés-Díaz Y, Melús-Palazón E. *Recomendaciones de Prevención del Cáncer. Actualización PAPPs 2020*. *Aten Primaria*. 2020;52:44---69.
 23. Bellas Beceiro B, Cierco Peguera P, González Enríquez J, Martín Blanco N, Melús Palazón E, Alonso Gordo JM, et al. Prevención del cáncer. *Atención Primaria*. 2001;28:52-81.
 24. Bellhouse S, Hawkes RE, Howell SJ, Gorman L, French DP. Breast cancer risk assessment and primary prevention advice in primary care: A systematic review of provider attitudes and routine behaviours. *Cancers*. 2021;13:1---23, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13164150>.

Capítol 5 Discussió

5.1 Aportacions del treball realitzat i discussió conjunta

La tesis integra una sèrie de treballs que han permès avançar en la investigació sobre la influència de les EAD i la PDC en les decisions de les dones en relació al cribratge del càncer de mama així com en la personalització del mateix. Semblava necessari, inicialment, realitzar una revisió sistemàtica per avaluar l'evidència sobre l'efecte de les EAD en el cribratge del càncer de mama. A continuació, es va realitzar l'estudi InforMa per avaluar l'efecte d'utilitzar una EAD, amb informació equilibrada sobre els beneficis i els efectes adversos del cribratge, en dones de 50 anys, abans que les convidessin a participar-hi. Aprofitant la informació recollida a l'estudi InforMa vam avaluar si el nivell educatiu modificava l'efecte de l'EAD en el coneixement i la presa de decisions sobre el cribratge. Posteriorment, vam dissenyar un estudi de prova de concepte, en el marc del projecte DECIDO, adreçat a avaluar la viabilitat, l'acceptabilitat i la integració en la pràctica clínica del cribratge personalitzat del càncer de mama, al mateix temps que vam avaluar les barreres i facilitadors per implementar aquest cribratge des del punt de vista dels professionals sanitaris. L'estudi de prova de concepte està en la fase final de l'anàlisi i preparació de publicació. Per finalitzar, hem elaborat un article divulgatiu que presenta l'estat de l'art del cribratge personalitzat del càncer de mama juntament amb els resultats d'alguns dels estudis en els quals he participat així com d'altres relacionats amb aquest tema. Aquest article, adreçat als professionals d'Atenció Primària, suggereix que aquest nivell assistencial és probablement el lloc idoni per informar sobre els pros i contres del cribratge, mesurar el risc, ajudar a interpretar els resultats i a prendre decisions i donar recomanacions sobre la freqüència dels exàmens de cribratge i les edats d'inici i final d'aquests.

En el primer treball d'aquesta tesi, la revisió sistemàtica sobre l'efecte de les EAD en el cribratge del càncer de mama [53], vam incloure 3 assajos clínics aleatoritzats i controlats i un estudi amb disseny abans-després, per avaluar l'efecte d'utilitzar EAD per al cribratge del càncer de mama. Dos dels assajos clínics, el de Gummersbach *et al.* [70] i el d'Hersch *et al.* [13] van proporcionar al grup d'intervenció una informació més completa que al grup de control. El tercer assaig clínic, de Mathieu *et al.* [71], va comparar una EAD amb no donar informació.

En l'estudi de Gummersbach *et al.* L'EAD del grup d'intervenció va aprofundir en els efectes adversos del cribratge, mentre que el grup control rebia un fulletó informatiu estàndard que destacava la importància de participar en el cribratge. En canvi, en l'estudi d'Hersch *et al.* el grup control rebia un fulletó on ja es parlava d'alguns efectes adversos, com els resultats falsos positius. La diferència entre els dos grups de l'estudi va consistir en informar o no del sobrediagnòstic.

La revisió sistemàtica va mostrar que les EAD augmenten significativament el coneixement dels beneficis i els efectes adversos del cribratge, així com la freqüència de les dones que prenen una elecció informada. Aquest resultat va ser consistent en els dos estudis que van mesurar coneixement i decisió informada, els d'Hersch *et al.* [13] i Mathieu *et al.* [71]. Pel que fa a actituds envers el cribratge o intenció de participar-hi, els estudis van mostrar heterogeneïtat en els resultats i la mesura resum no va mostrar resultats estadísticament significatius. Dos dels estudis, el d'Hersch *et al.* [13] i el de Gummersbach *et al.* [70] van observar una reducció en la intenció de participar en el cribratge en el grup que va rebre l'EAD, mentre que en els altres dos estudis, Eden *et al.* [72] i Mathieu *et al.* [71], no hi va haver cap efecte. D'altra banda, Gummersbach *et al.*, van assenyalar que el nivell educatiu s'associava positivament amb els coneixements adquirits i que les dones amb menor nivell educatiu tot i tenir menys coneixements després de llegir el fulletó, estaven més disposades a sotmetre's a mamografia que les dones amb nivell educatiu més elevat. Gummersbach *et al.* també van trobar que el consell del metge va ser el factor més important en la decisió de participar en el cribratge per a gairebé la meitat de les dones. Aquest resultat indica la importància de la PDC, on les EAD són essencials. No obstant això, no es van observar efectes significatius en la intenció de participar en el cribratge, en el conflicte decisiu, la confiança en la decisió i l'actitud positiva envers el cribratge. És important destacar que la nostra va ser la primera revisió sistemàtica d'EAD per al cribratge del càncer de mama i que va posar en relleu la importància de proporcionar informació a les dones per poder prendre decisions informades tenint en compte les seves preferències i actituds.

Treballs més recents, com la revisió sistemàtica de Mathioudakis *et al.* [73] sobre valors i preferències de les dones en relació amb el cribratge del càncer de mama, mostren que les dones donen un valor baix als efectes psicosocials i físics del sobrediagnòstic, als resultats falsos positius de la mamografia, i a les molèsties relacionades amb el cribratge.

Segons els autors, les dones consideren acceptables aquests efectes indesitjables tenint en compte el benefici potencial de la detecció precoç d'un tumor. En relació amb el sobrediagnòstic, la revisió va mostrar que el coneixement i la comprensió de les dones sobre el sobrediagnòstic eren variables, i en general limitats, amb només entre un 30% i un 50% de les dones que eren conscients del concepte i només un 10% tenien un coneixement adequat de les seves implicacions.

Una altra revisió sistemàtica [74] que va avaluar EAD en format web per a decisions clíniques sobre el càncer, va mostrar efectes lleugers o moderats en el conflicte decisiu, el coneixement i l'elecció informada. L'impacte en la satisfacció dels pacients va ser controvertit i no es va trobar efecte en la intenció de participar en el cribratge. Roberto *et al.* [75], en un assaig clínic que va avaluar l'efecte de donar informació detallada envers el cribratge del càncer de mama van trobar uns resultats similars als del nostre estudi. L'EAD va augmentar l'elecció informada i el coneixement i no va reduir la participació en el cribratge. L'estudi d'Hersch *et al.* [76], en el qual es va basar l'estudi InforMa, també va mostrar que informar a les dones sobre el sobrediagnòstic millorava l'elecció informada i va proporcionar un guany de coneixement que es mantenia en el temps i no va afectar negativament el benestar, fins i tot quan les dones participaven en el cribratge durant l'assaig. La preocupació per desenvolupar càncer de mama va ser més baixa en el grup d'intervenció i les puntuacions d'ansietat van ser baixes i sense diferències de grup. Segons els autors, el fet que proporcionar informació sobre el sobrediagnòstic no va causar angoixa, hauria de tranquil·litzar els professionals que treballen en programes de cribratge i recolza que es proporcioni informació a les dones de manera rutinària. Un altre assaig clínic, realitzat a la ciutat de Barcelona [77], va avaluar l'efecte d'un fullet informatiu sobre els beneficis i els efectes adversos del cribratge en la taxa de participació en el cribratge del càncer de mama, en dones convidades d'entre 50 i 69 anys. Els resultats van mostrar que el fulletó informatiu no va afectar la participació global en el programa, però aquesta va ser menor en el grup intervenció en dones amb menor nivell socioeconòmic.

Un cop realitzada la revisió sistemàtica, es va dur a terme l'estudi InforMa [22,23], que va avaluar l'efecte d'utilitzar una EAD per al cribratge del càncer de mama de les dones del nostre entorn. Partint de la relació trobada per Gummersbach *et al.* entre el nivell educatiu i l'efecte de les EAD, la informació recollida per a l'estudi InforMa va permetre realitzar el segon treball d'aquesta tesi [54], en el que es va avaluar l'efecte de rebre informació sobre beneficis i efectes adversos del cribratge del càncer de mama segons el nivell educatiu de les dones que hi havien participat.

A l'inici de l'estudi, quatre de cada deu dones van manifestar que tenien un coneixement bo o molt bo sobre els efectes adversos del cribratge. No obstant això, després de la intervenció consistent en rebre l'EAD (grup d'intervenció) o el fulletó tradicional (grup de control), només tres de cada cinquanta dones en el grup control tenien coneixement adequat (en termes qualitatiu i quantitatiu) del significat de *resultats falsos positius* i 4 de cada 50 dones del significat de *sobrediagnòstic*. En el grup d'intervenció, l'EAD va tenir més impacte sobre l'elecció informada en les dones amb nivell educatiu alt, ja que va produir un augment més gran del coneixement en aquest grup.

El resultat de la variable principal (que era el percentatge de dones que feien una elecció informada), va ser tres vegades superior en les dones amb nivell educatiu alt respecte a les de menor nivell educatiu. La intervenció va resultar en un major augment del coneixement, sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge en les dones amb nivell educatiu alt i va produir un descens en l'actitud positiva enfront del cribratge i un augment de la incertesa i el conflicte decisiu en aquestes dones, en relació amb les que tenien menor nivell educatiu. La informació va augmentar l'actitud positiva enfront del cribratge i la intenció de participar en les dones amb nivell educatiu baix, les quals van manifestar pensar més en el present que en el futur, fet que podria estar relacionat amb el nivell socioeconòmic d'aquestes dones.

Un resultat similar el van trobar Gabel *et al.* [78] a Dinamarca, en un assaig clínic que va avaluar l'eficàcia d'una EAD, autoadministrada a través de la web, per al cribratge del càncer colorectal, adreçada a població amb baix nivell educatiu. Els resultats van mostrar que l'EAD no va modificar el coneixement o l'elecció informada, però va millorar l'actitud enfront del cribratge i la participació. Smith *et al.* [79] també van mostrar que els pacients amb nivell educatiu baix tenen més dificultat per prendre una decisió informada, en aquest cas en el cribratge de càncer de còlon. Els autors van proposar que es dissenyin EAD específiques per comunicar conceptes complexos i facilitar l'elecció informada a grups amb baixa alfabetització. Berens *et al.* [80] en un estudi observacional per avaluar l'elecció informada entre les dones convidades per primer cop al programa de cribratge, van trobar que les poblacions immigrants i les dones amb baix nivell educatiu tenien pocs coneixements sobre la mamografia de cribratge i calia fer actuacions per augmentar-los i poder millorar les decisions informades.

Altres estudis, com el de Petrova *et al.* [81], van mostrar que la majoria dels metges saben com adaptar adequadament la comunicació de riscos per als pacients amb baixa alfabetització numèrica, sobretot utilitzant EAD visuals. No obstant això, van advertir de la possibilitat que els metges que tenen dificultats numèriques puguin mal interpretar els riscos i, involuntàriament, comunicar informació incompleta o errònia. Els autors van concloure que la millora en la comunicació de riscos i la pràctica de la PDC estan molt relacionades amb accions que millorin l'alfabetització del risc dels metges.

És important tenir en compte que, a part del nivell educatiu, altres característiques com ara la procedència o l'ètnia dels pacients poden afectar a la comprensió de les EAD. La revisió sistemàtica de DeRosa *et al.* [82] va descriure els tipus d'intervencions de suport a la presa de decisions que s'ofereixen a persones de minories ètniques, diagnosticades de càncer de mama o de pròstata, i va avaluar si aquestes intervencions milloraven la qualitat de vida dels pacients. Els resultats van mostrar una millora en el compromís del pacient, un menor penediment de les decisions preses, més satisfacció, i millora de la comunicació, consciència de l'alfabetització en salut i competència cultural. Segons els autors, les futures intervencions relacionades amb la presa de decisions per als pacients de minories ètniques haurien de centrar-se en els determinants socials de la salut, els sistemes de suport social i els resultats clínics com la qualitat de vida i la supervivència.

Un cop realitzada la revisió sistemàtica i veure l'aplicabilitat de la EAD en el cribratge del càncer de mama, així com avaluar l'efecte de rebre informació en funció del nivell educatiu, vàrem creure necessari elaborar un protocol d'un estudi de concepte del cribratge personalitzat com a tercer treball d'aquesta tesis. Els diferents treballs publicats que comparaven el cribratge uniforme amb el cribratge variable segons el risc mostraven un avantatge important, en termes de benefici en salut i d'eficiència econòmica, per al cribratge personalitzat. L'estudi de prova de concepte del projecte DECIDO contempla la coordinació dels diferents nivells assistencials entre si i amb el programa poblacional de detecció precoç, així com l'avaluació de la seva viabilitat i integració a la pràctica clínica habitual [55]. Per tal que el canvi de model de cribratge sigui exitós és imprescindible conèixer les actituds, preferències, satisfacció i intenció de participar de les dones, així com les dels professionals sanitaris, qüestions fins ara poc estudiades.

L'estudi de prova de concepte del projecte DECIDO, dissenyat com un estudi d'intervenció amb un sol grup, ha inclòs 387 dones de 40 a 50 anys de l'Àrea Bàsica de Salut Primer de Maig de la ciutat de Lleida. Malgrat que al març del 2020, quan es va interrompre l'estudi per la COVID-19, encara faltava incloure una tercera part de les dones participants, el mes d'octubre del 2020 es va reiniciar el reclutament i va ser possible arribar a la mida mostral necessària.

Tal com indica el protocol, les variables principals de l'estudi són l'actitud, la intenció de participar i la satisfacció amb el cribratge personalitzat. Hi ha un conjunt important de variables secundàries que aportaran informació sobre l'acceptació i la viabilitat del cribratge personalitzat en el Sistema Nacional de Salut. El projecte DECIDO també ha avaluat les barreres i facilitadors de la integració del cribratge personalitzat en el nostre sistema públic de salut segons el punt de vista dels professionals sanitaris [56,57]. L'Atenció Primària com a primer punt de contacte amb el sistema sanitari sembla el lloc ideal per informar a les dones dels beneficis i efectes adversos del cribratge, per tal que prenguin les decisions adequades amb autonomia. Els professionals d'Atenció Primària podrien oferir la informació necessària, ajudar a la presa de decisions i a la interpretació dels resultats.

Com a quart treball de la tesi [58] he volgut realitzar un article divulgatiu, adreçat als professionals de l'Atenció Primària, que presenta l'estat actual de la recerca en cribratge personalitzat del càncer de mama i les aportacions del nostre grup adreçades a facilitar el camí cap a aquest model de cribratge. A l'article també es comenten les aportacions dels professionals sanitaris que van participar en grups de discussió [56] i en una enquesta distribuïda a través de les societats científiques que tenen alguna relació amb el càncer de mama [57]. Aquests treballs han estat liderats per la nostra companya Celmira Laza-Vásquez i formen part de la seva tesi doctoral.

També és important destacar el treball realitzat per Maria José Hernández-Leal, sota la direcció de Misericòrdia Carles i Maria José Pérez-Lacasta de la Universitat Rovira i Virgili [43]. Aquestes investigadores han elaborat un manual i una guia de pràctica clínica utilitzant el mètode Delphi, per als professionals de la salut en la PDC en el cribratge del càncer de mama. Aquest manual pretén familiaritzar als professionals ajudant-los a involucrar les dones en les decisions relacionades amb el cribratge del càncer de mama.

5.2 Limitacions

Les principals limitacions dels treballs que formen part d'aquesta tesi s'han descrit en els articles corresponents. Les resumim a continuació. En el primer treball, la revisió sistemàtica sobre les EAD en el cribratge del càncer de mama les limitacions estan associades principalment amb la generalització dels resultats. D'una banda, les dones participants en els estudis inclosos en la revisió sistemàtica probablement tenien un nivell educatiu més alt, una major consciència sanitària i participaven més activament en les decisions sanitàries que les dones de la població general.

D'altra banda, les EAD d'aquests estudis s'havien dissenyat a Austràlia [13,71], EUA [72] i Alemanya [70], per la qual cosa poden no ser generalitzables a altres països. A més, tots els estudis van avaluar les EAD només des del punt de vista de les dones, i en el context de la recerca, on les participants podien tenir un nivell de compromís superior al de les dones convidades a participar en un programa de cribratge. Altres limitacions de la revisió sistemàtica provenen del nombre reduït d'estudis inclosos, que es pot explicar pel desenvolupament recent de les EAD per al cribratge del càncer de mama en el període que es va fer la revisió, i de la variabilitat en les eines utilitzades per al grup de control. Aquestes limitacions no treuen rellevància al coneixement aportat pel treball que ens diu que les EAD per al cribratge del càncer de mama augmenten significativament el coneixement de les dones i, per tant, la proporció de dones que fan una elecció informada, però no modifiquen significativament les actituds i les intencions cap al cribratge.

Algunes de les limitacions del segon treball ja es van descriure a la literatura [23]. Entre elles, la participació en l'estudi InforMa de només el 38% de les dones convidades, la mesura de l'efecte de la intervenció només a curt termini i la traducció al català sense una validació prèvia al seu ús d'alguns dels instruments utilitzats. Altres limitacions provenen del fet de ser estudi de recerca secundària i no haver planificat l'anàlisi segons el nivell educatiu abans de la recollida de dades. Això va comportar, d'una banda, que la mida mostral en l'anàlisi estratificada reduís la potència estadística i, d'altra banda, que es pogués produir algun desequilibri entre els grups d'intervenció i control dins dels subgrups de nivell educatiu.

No obstant això, es va poder avançar en el coneixement del paper del nivell educatiu en l'efecte de les EAD per al cribratge del càncer de mama i proposar algunes accions rellevants en el disseny de materials informatius, en la PDC en salut i en la millora de les habilitats de comunicació dels professionals sanitaris. El fet que les nostres troballes siguin consistents amb les d'estudis similars ens fa pensar que, malgrat les limitacions, són robustes i es poden generalitzar.

En el tercer treball, el protocol del prototipus de cribratge personalitzat del projecte DECIDO, la principal limitació es refereix al mateix disseny de prova de concepte d'un sol grup, la qual cosa no permet fer comparacions amb grups de control. No obstant això, es podrà avaluar la viabilitat i l'acceptabilitat d'aquest tipus de detecció precoç. Les limitacions que s'han trobat en el desenvolupament de l'estudi s'exposaran en properes publicacions.

5.3 Fortaleses

Les fortaleses dels diferents treballs realitzats s'han exposat en els articles. És important destacar que s'ha aportat informació rellevant per avançar cap al cribratge basat en el risc en el nostre sistema de salut, en un marc de PDC entre les dones i els professionals sanitaris.

La revisió sistemàtica dels estudis que havien utilitzat EAD per al cribratge de càncer de mama [53] va ser la primera revisió sistemàtica que va avaluar l'impacte de les EAD en l'elecció informada i altres variables rellevants des de la perspectiva de les dones. Cal destacar que es va centrar en els estudis on les EAD s'havien dissenyat per informar i ajudar a les dones a decidir, no en els estudis dirigits a fomentar la participació i l'adherència.

El segon treball [54] va posar en relleu la importància de considerar el nivell educatiu en el disseny dels materials informatius i altres accions necessàries per a la PDC en salut, com la millora de les habilitats de comunicació dels professionals sanitaris.

El protocol de la prova de concepte del projecte DECIDO [55] ha permès dur a terme l'estudi sobre la viabilitat i l'acceptació del cribratge personalitzat del càncer de mama per part de les dones i sobre la coordinació de nivells assistencials necessària per implementar el cribratge personalitzat.

És important destacar el treball previ a la selecció del model de mesura del risc i la incorporació de l'índex de risc poligènic a les variables de risc clàssiques.

Finalment, el treball adreçat als professionals d'Atenció Primària [58] pretén fer arribar a aquests professionals l'estat de la recerca en cribratge de càncer de mama personalitzat. Els resultats dels treballs sobre la visió i opinions dels professionals sanitaris del nostre entorn amb relació al cribratge personalitzat [56,57] poden ser d'utilitat per als polítics i planificadors sanitaris.

5.4 Futures línies de recerca

A continuació, s'incorporen algunes de les recomanacions de la conferència de consens ENVISION [31] que l'any 2019 va revisar coneixements, explorar barreres i oportunitats i va definir les següents àrees clau per a la implementació del cribratge personalitzat del càncer de mama:

1. Recerca en avaluació del risc de càncer de mama. Validació de les mesures de risc en cohorts prospectives segons el context en el qual s'han d'utilitzar. Identificació de noves variants genètiques i nous marcadors per millorar la mesura del risc.
2. Recerca en prevenció del càncer de mama. Millora en la selecció de dones amb risc elevat de patir un càncer de mal pronòstic. Mesura de l'eficàcia de les mesures preventives adreçades a la reducció de la incidència del càncer de mama de mal pronòstic. Millora en l'eficàcia de les recomanacions d'estils de vida saludables i l'acceptabilitat de les intervencions preventives.
3. Recerca en cribratge del càncer de mama personalitzat. Identificació de marcadors de progressió dels tumors "in situ". Millora en les modalitats de detecció en funció del nivell de risc. Optimització de les estratègies de cribratge. Estudis amb models matemàtics que permetin obtenir informació sobre resultats de les estratègies de cribratge a llarg termini.

4. Recerca en implementació de programes de cribratge personalitzat. Utilització de dissenys híbrids d'efectivitat i implementació per reduir el temps que transcorre entre conèixer l'eficàcia d'un programa i la seva aplicació. Consideració de l'entorn sanitari, dels valors, preferències i aspectes socials on s'ha de realitzar el canvi de model. Identificació de maneres efectives de comunicar el risc de càncer de mama i de recolzar els canvis que caldria adoptar en resposta a la informació sobre el risc.

A aquestes línies de recerca recomanades per ENVISION, hi afegim les que es deriven dels treballs inclosos en aquesta tesi:

5. Recerca en el disseny d'EAD que arribin a totes les dones, sigui quin sigui el seu nivell educatiu, la seva cultura i el seu entorn socioeconòmic. Només així es podrà garantir que les decisions es prenen tenint en compte les preferències, les actituds i els valors de les dones, amb el suport dels professionals sanitaris en un marc de PDC.
6. Recerca en explorar vies psicològiques que connecten la recepció d'informació i la presa de decisions i en avaluar si característiques com la situació laboral, els antecedents familiars de càncer de mama o l'existència de malaltia benigna prèvia influeixen en la presa de decisions amb la finalitat de millorar els materials informatius.
7. Recerca en modalitats d'implementació d'un programa de cribratge personalitzat que es puguin integrar en el nostre sistema de salut. Avaluació dels recursos materials i humans necessaris i aspectes organitzatius i formació dels professionals sanitaris

Capítol 6 Conclusions

La revisió sistemàtica que va avaluar les EAD per a dones que havien de decidir participar o no en la detecció precoç del càncer de mama va mostrar que:

1. Hi havia variabilitat en el tipus i quantitat d'informació inclosa en les EAD dels quatre estudis inclosos. Aquesta variabilitat pot explicar, en part, l'heterogeneïtat estadísticament significativa de tots els resultats avaluats.
2. Malgrat aquesta heterogeneïtat, la metanàlisi va revelar que les EAD produeixen una millora estadísticament significativa del coneixement dels beneficis i efectes adversos del cribratge, així com un augment significatiu de la freqüència de dones que fan una elecció informada.
3. No s'han observat efectes significatius de les EAD en el conflicte decisiu, la confiança en la decisió, l'actitud positiva envers el cribratge i la intenció de participar-hi. No obstant això, la metanàlisi en el subgrup d'assajos clínics, va mostrar una disminució significativa de la confiança en la decisió i la intenció de participar en el cribratge.
4. Les dones haurien d'utilitzar EAD per estar informades i recolzar les seves decisions sobre el cribratge del càncer de mama, tenint en compte les seves preferències i actituds. És important garantir que la informació proporcionada sigui ben entesa per totes les dones, incloses les que tenen un nivell educatiu menor.
5. Un dels estudis va mostrar que, per a la meitat de les dones, el consell del metge era el factor més important per ajudar a prendre la decisió de participar en el cribratge. Aquest resultat indica la importància de la PDC, on les EAD són essencials.

6. En l'actual model de relació metge-pacient, que afavoreix l'elecció informada en lloc de maximitzar la participació en les activitats de detecció precoç, cal més recerca per millorar les EAD.

L'anàlisi de l'efecte de donar informació sobre els beneficis i els efectes adversos del cribratge del càncer de mama (estudi InforMa) va mostrar que:

7. Les dones participants, en edat de ser convidades a participar en el Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama, no tenien coneixements adequats sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge.
8. Proporcionar informació quantitativa sobre els beneficis i efectes adversos, amb una EAD dissenyada conjuntament amb les dones, va produir un augment considerable del coneixement i l'elecció informada, una elevada acceptació dels materials informatius i un menor conflicte decisiu, en relació amb les dones que no la van rebre.
9. Els resultats de l'estudi InforMa posen en relleu la importància de deixar endarrere les actituds paternalistes i assumir la responsabilitat d'informar adequadament a les dones i ajudar-les a decidir, d'acord amb els seus valors i preferències.
10. El fet de rebre informació sobre els beneficis i efectes adversos del cribratge de càncer de mama va tenir més impacte sobre l'elecció informada en les dones amb nivell educatiu alt. En les dones amb nivell educatiu baix, la informació sobre els beneficis i efectes adversos va produir un augment en la intenció de participar en el cribratge.
11. Seria interessant explorar les vies psicològiques que connecten la recepció d'informació i la presa de decisions, i avaluar si hi ha altres característiques, com la situació laboral, els antecedents familiars de càncer de mama o l'existència de malaltia benigna prèvia, que influeixen en la presa de decisions, amb la finalitat de millorar els materials informatius.

L'estudi prova de concepte realitzat segons el protocol permetrà:

12. Proporcionar evidència sobre la viabilitat i l'acceptació del cribratge personalitzat del càncer de mama al nostre entorn.
13. Avaluar la viabilitat d'estimar el risc de càncer de mama utilitzant factors de risc coneguts i un índex de risc poligènic.
14. Avaluar la viabilitat que els metges d'atenció primària s'encarreguin d'informar del risc de càncer de mama i donar les recomanacions individualitzades sobre el cribratge.
15. Avaluar les actituds de les dones sobre el cribratge personalitzat, la seva satisfacció i la seva intenció de participar-hi, si s'oferís.

La divulgació dels avenços en el cribratge personalitzat del càncer de mama entre els professionals d'Atenció Primària:

16. Ha informat que s'està avançant en l'obtenció d'evidència sobre l'efectivitat i eficiència del cribratge personalitzat del càncer de mama.
17. Ha presentat els assajos clínics que avaluaran l'eficàcia del cribratge personalitzat i els estudis del nostre grup de recerca que obren camí per al cribratge personalitzat en un context de PDC.
18. Ha presentat els estudis InforMa, DECIDO i ProSHare com a facilitadors de la transició cap al cribratge de càncer de mama personalitzat en el nostre sistema de salut.
19. Ha posat en relleu, a partir d'estudis realitzats pel nostre grup amb professionals sanitaris de l'estat espanyol, que:

- L'Atenció Primària, com a primer punt de contacte amb el sistema sanitari, és segurament el lloc idoni per informar a les dones sobre els riscos i beneficis del cribratge personalitzat.
- Per implementar el cribratge personalitzat, calen canvis organitzatius i administratius en el sistema de salut, més coordinació dels nivells assistencials, més recursos econòmics, capacitació dels professionals de la salut i intervencions educatives dirigides a la població general.
- Els professionals sanitaris valoren com important o molt important passar del cribratge actual basat en l'edat al cribratge personalitzat basat en el risc.

20. Ha recordat les recomanacions del Programa d'Activitats Preventives i de Promoció de la Salut (PAPPS) en Atenció Primària:

- Proporcionar informació objectiva i contrastada per tal que les dones puguin prendre una decisió informada sobre la seva participació en el programa de cribratge. Identificar les dones amb risc elevat de càncer hereditari associat a mutacions BRCA i derivar-les a les Unitats de Consell Genètic.
- Identificar les dones amb risc elevat de càncer hereditari associat a mutacions BRCA i derivar-les a les Unitats de Consell Genètic.

ANNEXOS

Altres articles amb resultats col·laterals

Durant el desenvolupament d'aquesta tesi també s'han publicat, amb la participació de la doctoranda, altres treballs relacionats amb la tesi.

Annex 1

Títol: The effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision-making: study protocol for a randomized controlled trial.

Autors: Carles M, Martínez-Alonso M, Pons A, Pérez-Lacasta MJ, Perestelo-Pérez L, Sala M, Vidal C, García M, Toledo-Chávarri A, Codern N, Feijoo-Cid M, Romero A, PlaR, Soler-González J, Castells X, Rué M, en nom del Grup InforMa.

Revista: Trials (2017) 18:426

Factor d'impacte l'any de la publicació: 2,241

DOI: 10.1186/s13063-017-2161-7

Resum original:

Background: The decision to participate or not in breast cancer screening is complex due to the trade-off between the expected benefit of breast cancer mortality reduction and the major harm of overdiagnosis. It seems ethically necessary to inform women so that they can actively participate in decision-making and make an informed choice based on their values and preferences. The objective of this study is to assess the effects of receiving information about the benefits and harms of screening on decision-making, in women approaching the age of invitation to mammography screening.

Methods: A two-stage, randomized controlled trial (RCT). In the first stage, 40 Basic Health Areas (BHAs) will be selected and randomized to intervention or control. In the second stage, women within each BHA will be randomly selected (n = 400). Four breast cancer screening programs (BCSPs) of the Spanish public health system, three in Catalonia and one in the Canary Islands will participate in the study. Women in the intervention arm will receive a leaflet with detailed information on the benefits and harms of screening using mammography. Women in the control arm will receive a standard leaflet that does not mention harms and recommends accepting the invitation to participate in the biennial examinations of the BCSP. The primary outcome is informed choice, a dichotomous variable that combines knowledge, attitudes, and intentions. Secondary outcomes include decisional conflict; confidence in the decision made; anxiety about screening participation; worry about breast cancer; anticipated regret; time perspective; perceived importance of benefits/harms of screening; perceived risk of breast cancer; and leaflet acceptability. Primary and secondary outcomes are assessed 2–3 weeks after the intervention.

Discussion: This is the first RCT that assesses the effect of informing about the benefits and harms of breast cancer screening in Spain in women facing the decision to be screened using mammography. It aims to assess the impact of information on several decisional outcomes and to contribute to paving the road towards shared decision-making in breast cancer screening in our country

Trial registration: ClinicalTrials.gov registry, ID: NCT03046004. Retrospectively registered on 4 February 2017. Trial name: InforMa study.

Keywords: Screening, Breast cancer, Informed choice, Early detection, Decision aids

Annex 2

Títol: Effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision making: The InforMa randomised controlled trial.

Autors: Pérez-Lacasta MJ, Martínez-Alonso M, García M, Sala M, Perestelo-Pérez L, Vidal C, Codern-Bove N, Feijoo-Cid M, Toledo-Chávarri A, Cardona A, Pons A, Carles-Lavila M, Rué M with the InforMa Group.

Revista: PLoS ONE (2019) 14(3): e0214057

Factor d'impacte l'any de la publicació: 2,776

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214057>

Resum original:

Background : In Spain, women invited to breast screening are not usually informed about potential harms of screening. The objective of the InforMa study is to assess the effect of receiving information about the benefits and harms of breast screening on informed choice and other decision-making outcomes, in women approaching the age of invitation to mammography screening.

Methods: Two-stage randomised controlled trial. In the first stage, 40 elementary territorial units of the public healthcare system were selected and randomised to intervention or control. In the second stage, women aged 49-50 years were randomly selected. The target sample size was 400 women. Women in the intervention arm received a decision aid (DA) with detailed information on the benefits and harms of screening. Women in the control arm received a standard leaflet that did not mention harms and recommended accepting the invitation to participate in the Breast Cancer Screening Program (BCSP).

The primary outcome was informed choice, defined as adequate knowledge and intentions consistent with attitudes. Secondary outcomes included decisional conflict, worry about breast cancer, time perspective, opinions about the DA or the leaflet, and participation in the BCSP.

Results: In the intervention group, 23.2% of 203 women made an informed choice compared to only 0.5% of 197 women in the control group ($p < 0.001$). Attitudes and intentions were similar in both study groups with a high frequency of women intending to be screened, 82.8% vs 82.2% ($p = 0.893$). Decisional conflict was significantly lower in the intervention group. No differences were observed in confidence in the decision, anxiety, and participation in BCSP.

Conclusions : Women in Spain lack knowledge on the benefits and harms of breast screening. Providing quantitative information on benefits and harms has produced a considerable increase in knowledge and informed choice, with a high acceptance of the informative materials.

Trial registration : Trial identifier NCT03046004 at ClinicalTrials.gov registry. Registered on February 4 2017. Trial name: InforMa study.

8. Carles M, Vilapriño E, Cots F, Gregori A, Pla R, Román R, et al. Cost-effectiveness of early detection of breast cancer in Catalonia (Spain). *BMC Cancer*. 2011;11: 192. doi: 10.1186/1471-2407-11-192
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Descripción del Cribado del Cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2007. <https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/AATRM200601.pdf> (accedit 16 de gener, 2022).
10. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M, et al. Cancer screening in Spain. *Annals of Oncology*. 2010;21: 43–51. doi:10.1093/annonc/mdq085
11. Marmot MG, Altman DG, Cameron D, Dewar J, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group; 2013;108: 2205–2240. doi:10.1038/bjc.2013.177
12. Román R, Sala M, Salas D, Ascunce N, Zubizarreta R, Castells X, et al. Effect of protocol-related variables and women's characteristics on the cumulative false-positive risk in breast cancer screening. *Annals of Oncology*. 2012;23: 104–111. doi:10.1093/annonc/mdr032
13. Hersch J, Barratt A, Jansen J, Irwig L, McGeehan K, Jacklyn G, et al. Use of a decision aid including information on overdiagnosis to support informed choice about breast cancer screening: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385: 1642–1652. doi:10.1016/S0140-6736(15)60123-4
14. Vilapriño E, Forné C, Carles M, Sala M, Pla R, Castells X, et al. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*. 2014;9: e86858. doi: 10.1371/journal.pone.0086858
15. Román M, Sala M, Domingo L, Posso M, Louro J, Castells X. Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment. *PLoS One*. 2019;14: e0226352. doi:10.1371/journal.pone.0226352

16. Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry M, Bennett CL, Eden K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; CD001431. doi:10.1002/14651858.CD001431.pub4.Copyright
17. Toledo-Chávarri A, Rué M, Codern-Bové N, Carles-Lavila M, Perestelo-Pérez L, Pérez-Lacasta M, et al. A qualitative study on a decision aid for breast cancer screening: Views from women and health professionals. *Eur J Cancer Care*. 2017; 1–11. doi:10.1111/ecc.12660
18. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6: CD001877. doi:10.1002/14651858.CD001877.pub5
19. Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *Journal of Medical Screening*. 2012;19: 5–13. doi: 10.1258/jms.2012.012077
20. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests. *JAMA Intern Med*. 2015;175: 274. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6016
21. Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests. A systematic review. *JAMA Intern Med*. 2017;177: 407–419. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.8254
22. Carles M, Martínez-Alonso M, Pons A, Pérez-Lacasta M, Perestelo-Pérez L, Sala M, et al. The effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision-making: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18: 1–8. doi:10.1186/s13063-017-2161-7
23. Pérez-Lacasta MJ, Sala M, Perestelo-Pérez L, Cardona À, Pons A, Toledo-cha A, et al. Effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision making : The InforMa randomised controlled trial. *PLoS One*. 2019; 1–20. doi: 10.5061/dryad.ft0207r
24. Edwards A, Elwyn G, Eds. *Shared decision-making in health care: Achieving evidence-based patient choice*. 2nd Edition. Oxford University Press, Oxford; 2009.

25. Ruiz-Azarola A, Perestelo-Pérez L. Participación ciudadana en salud: formación y toma de decisiones compartida. Informe SESPAS 2012. Gaceta sanitaria / SESPAS. 2012;26 Suppl 1: 158–61. doi:10.1016/j.gaceta.2011.10.005
26. Hernández-Leal MJ, Pérez-Lacasta MJ, Feijoo-Cid M, Ramos-García V, Carles-Lavila M. Healthcare professionals' behaviour regarding the implementation of shared decision-making in screening programmes: A systematic review. Patient Education and Counseling. 2021;104: 1933–1944. doi:10.1016/j.pec.2021.01.032
27. McCaffery KJ, Holmes-Rovner M, Smith SK, Rovner D, Nutbeam D, Clayman ML, et al. Addressing health literacy in patient decision aids. BMC Medical Informatics and Decision Making. BioMed Central Ltd; 2013;13: S10. doi:10.1186/1472-6947-13-S2-S10
28. Dreier M, Krueger K, Walter U. Patient-rated importance of key information on screening colonoscopy in Germany : a survey of statutory health insurance members. 2018;8: e019127. doi:10.1136/bmjopen-2017-019127
29. Suñer Soler R, Santiñà Vila M (eds). Alfabetització per a la salut. Estàndards i recomanacions per als professionals de la salut. Girona: Universitat de Girona. Càtedra de Promoció de la Salut; 2014. Disponible a: www.dcoumentauniversitaria.com (accedit 16 de gener, 2022).
30. European Comission. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>; 2022 (accedit 7 maig, 2022).
31. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. Nature Reviews Clinical Oncology. Springer US; 2020;17: 687–705. doi:10.1038/s41571-020-0388-9
32. Sala Serra M, Castells Oliveres X, Posso Rivera M, Román Expósito M, Louro Aldamiz-Echevarria J, Domingo Torrell L. Evidencia sobre la personalización del cribado poblacional del cáncer de mama. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. https://aguas.gencat.cat/web/.content/minisite/aguas/publicacions/2019/evidencia_personalizacion_cribado_cancer_mama_redets_AQuAS2019.pdf (accedit 16 de gener, 2022).

33. Onega T, Beaber EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson ANa, et al. Breast cancer screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer*. 2014;120: 2955–2964. doi:10.1002/cncr.28771
34. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155: 10–20. doi:10.1059/0003-4819-155-1-201107050-00003
35. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med*. 2008;148: 337–347. doi: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00004
36. Tice JA, Miglioretti DL, Li C-S, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33: 3137–43. doi:10.1200/JCO.2015.60.8869
37. Esserman LJ. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:34. doi:10.1038/s41523-017-0035-5
38. Delaloge S, Gorgio-Rossi P, Balleyguier C, Guindy M, Burrion J, Gilbert F, et al. My Personalized Breast Screening (MyPeBS) - ClinicalTrials.gov Identifier NCT03672331. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03672331>; 2018
39. Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107: djv036. doi: 10.1093/jnci/djv036

40. Shieh Y, Hu D, Ma L, Huntsman S, Gard CC, Leung JWT, et al. Breast cancer risk prediction using a clinical risk model and polygenic risk score. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159: 513–525. doi:10.1007/s10549-016-3953-2
41. Evans DGR, Harkness EF, Brentnall AR, Veen EM van, Astley SM, Byers H, et al. Breast cancer pathology and stage are better predicted by risk stratification models that include mammographic density and common genetic variants. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176: 141–148. doi:10.1007/s10549-019-05210-2
42. Yanes T, Young MA, Meiser B, James PA. Clinical applications of polygenic breast cancer risk: A critical review and perspectives of an emerging field. *Breast Cancer Res.* 2020;22: 1–10. doi:10.1186/s13058-020-01260-3
43. Hernández-Leal MJ, Codern-Bové N, Pérez-Lacasta MJ, Cardona A, Vidal-Lancis C, Carles-Lavila M. Development of support material for health professionals who are implementing Shared Decision-making in breast cancer screening: validation using the Delphi technique. *BMJ Open.* 2022;12: e052566. doi:10.1136/bmjopen-2021-05256644.
44. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Ginés-Díaz Y, Melús-Palazón E. Grupos de Expertos de Cáncer del PAPPS. Recomendaciones de Prevención del Cáncer. Actualización PAPPS 2020. *Aten Primaria.* 2020;52: 44–69. doi:10.1016/j.aprim-2020.09.003
45. Bellhouse S, Hawkes RE, Howell SJ, Gorman L, French DP. Breast cancer risk assessment and primary prevention advice in primary care: A systematic review of provider attitudes and routine behaviours. *Cancers.* 2021;13: 1–23. doi:10.3390/cancers13164150
46. Berry Da, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *New Eng J Med.* 2005;353: 1784–92. doi:10.1056/NEJMoa050518
47. Zelen M, Lee SJ. Models and the early detection of disease: methodological considerations. *Cancer Treat Res.* 2002;113: 1–18. doi:10.1007/978-1-4757-3571-0_1

48. Lee S, Zelen M. Chapter 11: A Stochastic Model for Predicting the Mortality of Breast Cancer. *JNCI Monographs*. 2006;2006: 79–86. doi:10.1093/jncimonographs/lgj011
49. Rué M, Carles M, Vilapriño E, Martínez-Alonso M, Espinàs J-A, Pla R, et al. Dissemination of periodic mammography and patterns of use, by birth cohort, in Catalonia (Spain). *BMC Cancer*. 2008;8: 336. doi:10.1186/1471-2407-8-336
50. Vilapriño E, Gispert R, Martínez-Alonso M, Carles M, Pla R, Espinàs JA, et al. Competing risks to breast cancer mortality in Catalonia. *BMC Cancer*. 2008;8: 331. doi:10.1186/1471-2407-8-331
51. Vilapriño E, Rué M, Marcos-Gragera R, Martínez-Alonso M. Estimation of age- and stage-specific Catalan breast cancer survival functions using US and Catalan survival data. *BMC Cancer*. 2009;9. doi:10.1186/1471-2407-9-98
52. Martínez-Alonso M, Vilapriño E, Marcos-Gragera R, Rué M. Breast cancer incidence and overdiagnosis in Catalonia (Spain). *Breast Cancer Res*. 2010;12: R58. doi: 10.1186/bcr2620
53. Martínez-Alonso M, Carles-Lavila M, Pérez-Lacasta MJ, Pons-Rodríguez A, García M, Rué M, et al. Assessment of the effects of decision aids about breast cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7: e016894. doi:10.1136/bmjopen-2017-016894
54. Pons-Rodríguez A, Martínez-Alonso M, Perestelo-Pérez L, García M, Sala M, Rué M. Elección informada en el cribado del cáncer de mama: el papel del nivel educativo. *Gac Sanit*. 2021;35: 243–249. doi:10.1016/j.senol.2016.10.002
55. Pons-Rodríguez A, Forné Izquierdo C, Vilaplana-Mayoral J, Cruz-Esteve I, Sánchez-López I, Reñé-Reñé M, et al. Feasibility and acceptability of personalised breast cancer screening (DECIDO study): Protocol of a single-arm proof-of-concept trial. *BMJ Open*. 2020;10. doi:10.1136/bmjopen-2020-044597

56. Laza-Vásquez C, Codern-Bové N, Cardona-Cardona A, Hernández-Leal MJ, Pérez-Lacasta MJ, Carles-Lavila M, et al. Views of health professionals on risk-based breast cancer screening and its implementation in the Spanish National Health System : A qualitative discussion group study. *PLoS One*. 2022;17: e0263788. doi:10.1371/journal.pone.0263788
57. Laza-Vásquez C, Hernández-Leal MJ, Carles-Lavila M, Pérez-Lacasta MJ, Cruz-Esteve I, Rué M. Barriers and facilitators to the implementation of a personalized breast cancer screening program: Views of Spanish health professionals. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19. <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/3/1406>
58. Pons-Rodríguez A, Marzo-Castillejo M, Cruz-Esteve I, Galindo-Ortego G, Hernández-Leal MJ, Rué M. Avances hacia el cribado personalizado del cáncer de mama: el papel de la Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2022; 54: 102288. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102288
59. Health NI of. Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group. *Study Quality Assessment Tools*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/before-after> (accedit 30 juny, 2022).
60. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada. dmoher@ohri.ca; 2010;8: 336–41.
61. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available: <https://www.R-project.org/>
62. Hersch J, Barratt A, Jansen J, Houssami N, Irwig L, Jacklyn G, et al. The effect of information about over-detection of breast cancer on women’s decision-making about mammography screening: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014;4: e004990. doi:10.1136/bmjopen-2014-004990

63. Dormandy E, Michie S, Hooper R, Marteau TM. Informed choice in antenatal Down syndrome screening: A cluster-randomised trial of combined versus separate visit testing. *Patient Education and Counseling*. 2006;61: 56–64. doi:10.1016/j.pec.2005.02.006
64. Rao J, Scott A. On Chi-squared tests for multiway contingency tables with proportions estimated from survey data. *Annals of Statistics*. 1984;12: 46–60.
65. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) [Internet]. 5th ed. American College of Radiology; 2013. Available: <https://shop.acr.org/Default.aspx?TabID=55{\&}ProductId=66931383>
66. Sauer S, Gut IG. Genotyping single-nucleotide polymorphisms by matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002;782: 73–87. doi:10.1016/S1570-0232(02)00692-X
67. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Donald K, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81: 1879–1886.
68. Sekhon M, Cartwright M, Francis JJ. Acceptability of healthcare interventions: An overview of reviews and development of a theoretical framework. *BMC Health Serv Res*. 2017;17: 1–13. doi:10.1186/s12913-017-2031-8
69. RStudio Team. RStudio: Integrated development environment for r [Internet]. Boston, MA: RStudio, PBC.; 2020. Available: <http://www.rstudio.com/>
70. Gummersbach E, Schmitten J in der, Mortsiefer A, Abholz H-H, Wegscheider K, Pentzek M. Willingness to participate in mammography screening: a randomized controlled questionnaire study of responses to two patient information leaflets with different factual content. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2015;112: 61–8. doi:10.1016/j.pec.22010.01.001

71. Mathieu E, Barratt AL, McGeechan K, Davey HM, Howard K, Houssami N. Helping women make choices about mammography screening: an online randomized trial of a decision aid for 40-year-old women. *Patient Education and Counseling*. Elsevier Ireland Ltd; 2010;81: 63–72. doi:10.1016/j.pec.2010.01.001
72. Eden KB, Scariati P, Klein K, Watson L, Remiker M, Hribar M, et al. Mammography Decision Aid Reduces Decisional Conflict for Women in Their Forties Considering Screening. *Journal of Women's Health*. 2015;00: jwh.2015.5256. doi:10.1089/jwh.2015.5256
73. Mathioudakis AG, Salakari M, Pylkkanen L, Saz-Parkinson Z, Bramesfeld A, Deandrea S, et al. Systematic review on women's values and preferences concerning breast cancer screening and diagnostic services. *Psycho-Oncology*. 2019;28: 939–947. doi:10.1002/pon.5041
74. Tong G, Geng Q, Wang D, Liu T. Web-based decision aids for cancer clinical decisions: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29: 6929–6941. doi:10.1007/s00520-021-06184-y
75. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al. A dynamic web-based decision aid to improve informed choice in organised breast cancer screening. A pragmatic randomised trial in Italy. *British Journal of Cancer*. Springer US; 2020;123: 714–721. doi:10.1038/s41416-020-0935-2
76. Hersch J, Barratt A, McGeechan K, Jansen J, Houssami N, Dhillon H, et al. Informing Women About Overdetection in Breast Cancer Screening: Two-Year Outcomes From a Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113: 1523–1530. doi:10.1093/jnci/djab083
77. Montero-Moraga JM, Posso M, Román M, Burón A, Sala M, Castells X, et al. Effect of an information leaflet on breast cancer screening participation: A cluster randomized controlled trial. *BMC Public Health*. BMC Public Health; 2021;21: 1301. doi:10.1186/s12889-021-11360-0

78. Gabel P, Edwards A, Kirkegaard P, Larsen MB, Andersen B. The LEAD trial—The effectiveness of a decision aid on decision making among citizens with lower educational attainment who have not participated in FIT-based colorectal cancer screening in Denmark: A randomised controlled trial. *Patient Education and Counseling*. Elsevier Ireland Ltd; 2020;103: 359–368. doi:10.1016/j.pec.2019.08.029
79. Smith SK, Simpson JM, Trevena LJ, McCaffery KJ. Factors associated with informed decisions and participation in bowel cancer screening among adults with lower education and literacy. *Medical Decision Making*. 2014;34: 756–772. doi:10.1177/0272989X13518976
80. Berens E-M, Reder M, Razum O, Kolip P, Spallek J. Informed Choice in the German mammography screening program by education and migrant status: Survey among first-time Invitees. *PLoS ONE*. 2015;10: e0142316. doi:10.1371/journal.pone.0142316
81. Petrova D, Kostopoulou O, Delaney BC, Cokely ET, Garcia-Retamero R. Strengths and gaps in physicians' risk communication: A scenario study of the Influence of numeracy on cancer screening communication. *Medical Decision Making*. 2018;38: 355–365. doi:10.1177/0272989X17729359
82. DeRosa AP, Grell Y, Razon D, Komsany A, Pinheiro LC, Martinez J, et al. Decision-making support among racial and ethnic minorities diagnosed with breast or prostate cancer: A systematic review of the literature. *Patient Education and Counseling*. Elsevier; 2021; 0–1. doi:10.1016/j.pec.2021.09.012