

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**MAMOGRAFIA DIGITAL EM COMPARAÇÃO COM MAMOGRAFIA
CONVENCIONAL NO RASTREAMENTO DE CÂNCER DE MAMA NO
BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA, CUSTO DA DOENÇA E ANALISE
DE CUSTO-EFETIVIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

FABIANO HAHN SOUZA

Orientador: Prof. Dr^a. CARÍSI ANNE POLANCZYK

Porto Alegre, Dezembro de 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**MAMOGRAFIA DIGITAL EM COMPARAÇÃO COM MAMOGRAFIA
CONVENCIONAL NO RASTREAMENTO DE CÂNCER DE MAMA NO
BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA, CUSTO DA DOENÇA E ANALISE
DE CUSTO-EFETIVIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

FABIANO HAHN SOUZA

Orientador: Prof.Dr^a. **CARÍSI ANNE POLANCZYK**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Hahn Souza, Fabiano

Mamografia Digital em Comparação com Mamografia Convencional no Rastreamento de Câncer de Mama no Brasil: Revisão Sistemática, Custo da Doença e Análise de Custo-Efetividade no Sistema Único de Saúde / Fabiano Hahn Souza. -- 2012.
212 f.

Orientadora: Carísi Anne Polanczyk.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Mamografia Convencional. 2. Câncer de Mama. 3. Rastreamento populacional. 4. Custo-efetividade. 5. Mamografia Digital. I. Anne Polanczyk, Carísi , orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^a. Mary Clarisse Bozzetti, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Gilberto Schwartzmann, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Antônio Luiz Frasson, Programa de Pós-graduação em Gerontologia Biomédica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, exemplo de pessoa em todos os sentidos e prova viva que com dedicação e fé é possível superar essa doença.

“The principles of justice are chosen behind a veil of ignorance”

John Rawls

AGRADECIMENTOS

À Professora Carísi Anne Polanczyk por ter acreditado nesse longo projeto e ter ajudado a conduzi-lo com rigor científico e sem verdades pré-estabelecidas. Muito obrigado pelo apoio e confiança. É um exemplo de como é possível se envolver com dedicação e extrema competência a tantos projetos ao mesmo tempo, sem deixar de lado sua vida pessoal.

Ao amor da minha vida, Débora, pela sua paciência e compreensão incondicional, principalmente nos momentos em que a tese ocupou 100% do nosso tempo.

À minha irmã Ana Maria pelo apoio e torcida constantes.

Ao meu querido pai (*in memoriam*) exemplo de caráter e dignidade. Obrigado por ter sido um pai presente e muito dedicado.

À Professora Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre pelo exemplo de docente e pesquisadora dedicada, muito obrigado pelo acolhimento no seu Curso de Regressão da USP. Com seu profundo conhecimento metodológico, suas aulas fazem parecer que a estatística não é complicada.

Ao Professor Sergio Jobim de Azevedo que foi a pessoa que me despertou para a área de oncologia ainda durante a faculdade, me ajudou nessa e em outras fases importantes da minha vida. Exemplo de caráter e conduta ética em uma área tão sensível.

Aos colegas e amigos de Barretos, Sergio Serrano, Luciano Viana e João Nunes pelo apoio e incentivo no início desse projeto.

Ao Professor Max Senna Mano pela colaboração e amizade.

Ao Dr. Tiago Kenji Takahashi pelo apoio durante a parte de coleta de dados no ICESP.

Às acadêmicas de medicina Roberta Cagliari Tosin e Natalia Teixeira pela dedicação e empenho na fase de coleta de dados.

Ao Dr. Pedro Liedke pelos valiosos comentários.

Aos colegas do IATS, em especial a Juliana Juk pelo competente suporte administrativo e ao Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro e a Dra. Luciane Nascimento Cruz pela atenção e ajuda na parte final desse projeto.

Aos colegas do grupo de mama do ICESP pelo auxílio e suporte.

A todas as pacientes que participaram do estudo e que compartilharam seus sentimentos, dúvidas, medos e inseguranças.

Ao CNPq e Ministério da Saúde pelo suporte financeiro.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas.....	9
Resumo.....	10
Abstract.....	13
1. APRESENTAÇÃO.....	16
2. INTRODUÇÃO.....	17
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1. CÂNCER DE MAMA.....	18
3.1.1. Fatores epidemiológicos.....	18
3.1.2. Fatores clínicos prognósticos e preditivos.....	19
3.1.3. Tratamento cirúrgico.....	20
3.1.4. Tratamentos adjuvantes/neoadjuvantes.....	21
3.1.5. Tratamentos paliativos.....	23
3.1.6. A emergência dos subtipos moleculares.....	24
3.2. PROGRAMAS DE RASTREAMENTO MAMOGRAFICO.....	25
3.2.1 Visão geral.....	25
3.2.2 Eficácia do rastreamento.....	25
3.2.3 Efetividade do rastreamento.....	25
3.2.4 Tipos de mamografia.....	25
3.2.5 População de mulheres jovens (40-49 anos).....	26
4. OBJETIVOS.....	28
4.1. Objetivo geral.....	28
4.2. Objetivos específicos.....	28
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
6. ARTIGO 1: Is Full-Field Digital Mammography more accurate than Screen-Film Mammography in Overall Population Screening? A Systematic Review and Meta-Analysis.....	36
7. ARTIGO 2: Estimativa dos Custos do Câncer de Mama e Medidas de Qualidade de Vida das Pacientes com a Doença em Diferentes Estágios no Sistema Único de Saúde (SUS).....	57
8. ARTIGO 3: Breast Cancer Screening Strategies in Brazil: an economic evaluation with Microsimulation Markov Model.....	76

9. Artigo 4: Is Age-targeted Full-Field Digital Mammography Screening Strategy Cost-Effectiveness in Emerging Countries? A Microsimulation Model.....	105
10. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	137
11. ANEXOS.....	139
a) Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa.....	139
b)Ficha de elegibilidade dos estudos e de extração dos dados para a revisão sistemática (Artigo 1).....	140
c) Avaliação de Qualidade Metodológica dos Estudos (Adaptado do QUADAS para o Artigo 1).....	148
d) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Artigo 2).....	149
e) Ficha de entrevista para a coleta de dados com as pacientes (Artigo 2).....	153
f) Questionário SF36 – Short Form Health Survey (Artigo 2).....	161
g) Modelo de Markov – Rastreamento Câncer de Mama – Calibração e Validação (Artigos 3 e 4).....	166

Abreviaturas e Siglas

AVAQ: Anos de Vida Ajustado por Qualidade

ATS: Avaliação de Tecnologia em Saúde

CM: Câncer de Mama

CMm: Câncer de Mama Metastático

CMF: Esquema de Quimioterapia com Ciclofosfamida, Metotrexate e Fluoracila

DCNT: Doenças Crônicas Não Transmissíveis

EBCTCG: *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*

IMH: Imunohistoquímica

MD: Mamografia Digital

MF: Mamografia com Filme

MR: Mastectomia Radical

MRM: Mastectomia Radical Modificada

PGS: Pesquisa de Gânglio Sentinela

QTa: Quimioterapia Adjuvante

QV: Qualidade de Vida

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental

RH: Receptores Hormonais

RM: Rastreamento Mamográfico

RR: Risco Relativo

RTa: Radioterapia Adjuvante

RTp: Radioterapia Paliativa

OMS: Organização Mundial de Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

TCM: Terapia Cirúrgica Conservadora da Mama

TSP: Terapia Sistêmica Paliativa

RESUMO

O câncer de mama é o câncer mais comum da população feminina no Brasil com mais de 50 casos incidentes por 100.000 mulheres/ano. Atualmente, os métodos mais efetivos para prevenção da morbimortalidade do câncer de mama são o rastreamento mamográfico (RM) e os tratamentos sistêmicos adjuvantes [1]. Todavia, essas estratégias geram um aumento substancial de custos para as pacientes, famílias e sistema de saúde [2].

Nos últimos 30 anos, a mamografia convencional com filme é o método de escolha para o RM da neoplasia mamária [3]. A redução da mortalidade por câncer de mama de cerca de 25% com a mamografia levou muitos países a implementar programas de RM organizados de base populacional [4]. A redução da mortalidade câncer de mama específica por volta de 15% nas mulheres jovens (< 50 anos) [5] fez com que alguns países adotassem o RM também nesse subgrupo [6]. A mamografia digital tem maior acurácia na população jovem [7, 8]. Todavia existe ainda grande controvérsia se o RM é efetivo nessa população de mulheres (40-49 anos) e isso acabou freando a adoção de programas populacionais de RM nesse subgrupo na maioria dos países.

Esta tese é uma ampla Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) do câncer de mama no sistema público de saúde brasileiro que apresentará quatro artigos: uma meta-análise comparando a acurácia da mamografia com filme *versus* a digital; um estudo de custo e anos de vida ajustados por qualidade do câncer de mama no SUS; duas análises de custo-efetividade do RM do câncer de mama no SUS – a primeira em mulheres com idade igual ou acima de 50 anos e a segunda em mulheres iniciando o RM entre 40-49 anos.

O primeiro estudo teve como objetivo comparar a acurácia da mamografia com filme com a mamografia digital no RM populacional do câncer de mama. Foi conduzida uma revisão sistemática quantitativa incluindo estudos randomizados e estudos de coorte. Dez estudos (total de 653.896 pacientes, dessas 92.000 realizaram ambos exames) foram selecionados. O sumário da curva ROC foi de 0,92 (SE±0,06) para mamografia com filme e 0,91 (SE±0,11) para mamografia digital. O resultado no modelo randômico do *odds ratio* relativo (ORR) foi de 0,95 (IC 95%, 0,72 to 1,24) e 0,52 (IC 95%, 0,28 to 0,95) para mamografia filme *versus* digital em todas idades e no subgrupo de mulheres com menos de 50 anos respectivamente. Com estes dados, não foi possível excluir ou confirmar o benefício da mamografia digital em todas as idades, todavia esse achado deve ser considerado com cuidado. O resultado que a mamografia digital é mais acurada em todas nas mulheres jovens é robusto e vai de acordo com os estudos individuais.

O segundo estudo teve como objetivo estimar os custos e os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) das pacientes com câncer de mama no SUS. Em uma coorte retrospectiva de pacientes com câncer de mama foram estimados os custos, a utilização de recursos de saúde e os AVAQ. Pacientes com pelo menos 6 meses do diagnóstico do câncer de mama foram entrevistadas consecutivamente nos ambulatórios de oncologia clínica do HCPA e do ICESP. Cento e cinquenta e sete pacientes foram incluídas. As médias do tempo de diagnóstico da doença e da idade foram de 42,8 meses e 57,8 anos respectivamente. A distribuição do estadiamento da neoplasia foi: estágio I – 13,9%; estágio II 39,7%; estágio III e IV 43%. Na data da entrevista, 45% das pacientes estavam com doença metastática. Os custos do primeiro ano do diagnóstico foram R\$ 5.916, R\$ 10.181, R\$ 14.053 e R\$ 8.135 para o estágio I, II, III e IV respectivamente. No contexto não metastático, os custos foram maiores no estágio II *versus* I e no estágio III *versus* II ($p < 0,0001$). O AVAQ para doença inicial (estádio I e II) foi 0,7715, 0,7623 e 0,7392 no seguimento, tratamento adjuvante endócrino e quimioterápico respectivamente. Para o estágio III, o AVAQ variou de 0,7037 a 0,7715 e para o estágio IV foi de 0,68. O câncer de mama é uma doença de alto custo para as pacientes e a sociedade. Políticas públicas efetivas para minimizar a carga da doença devem ser prioridade para o SUS.

O terceiro estudo teve o objetivo de explorar a custo-efetividade do RM de base populacional no Brasil utilizando diferentes estratégias para mulheres com idade igual ou maior de 50 anos no SUS. Um Modelo de Markov, que simula a história natural do câncer de mama no Brasil, foi desenvolvido. O modelo comparou o efeito ao longo da vida dos custos e do custo-efetividade de diferentes estratégias de RM populacional em mulheres com idade igual ou maior de 50 anos. A estratégia B (MF a cada 2 anos) foi um pouco mais cara mas também mais efetiva em termos de AVAQ. A RCEI foi de R\$ 829,53, sendo considerada a estratégia B uma opção muito custo-efetiva para o sistema público brasileiro. Avaliando-se também uma estratégia com MF, mas agora anualmente, a RCEI de R\$ 11.934 por AVAQ também é considerada muito custo-efetiva. Enquanto que a adoção do RM anual com MD foi estratégia mais efetiva, também foi a de maior custo. Uma RCEI de R\$ 89.201 não é uma estratégia custo-efetiva para países de renda mediana como o Brasil. MF a cada 2 anos para todas mulheres com idade entre 50 e 69 anos é uma estratégia muito custo-efetiva e deveria ser incorporada no sistema público de saúde brasileiro. Estratégias utilizando MD não é custo-efetiva nessa população de mulheres.

O quarto estudo explorou a custo-efetividade do RM de base populacional no Brasil utilizando diferentes estratégias para mulheres com menos de 50 anos no SUS. Um Modelo de Markov, que simula a história natural do câncer de mama no Brasil, foi desenvolvido. O modelo compara o efeito ao longo da vida dos custos e do custo-efetividade de diferentes estratégias de RM populacional em mulheres com menos de 50 anos. A idade inicial para entrada no modelo é de 40 a 49 anos. A estratégia C (MF a cada 2 anos) foi um pouco mais cara, mas também mais efetiva em termos de AVAQ. A RCEI foi de R\$ 1.509, sendo considerada a estratégia C uma opção muito custo-efetiva para o sistema público brasileiro. A MF anual (estratégia B) também foi muito custo-efetiva para o SUS com uma RCEI de R\$ 13.131 por AVAQ. A estratégia E (MD anual) foi dominada pela estratégia F. A estratégia F é uma estratégia idade alvo, até os 49 anos a mulher submete-se a MD anual e dos 50 aos 69 anos realiza MF anual. No RM populacional de mulheres jovens (menor de 50 anos), esta é a estratégia mais custo-efetiva. A RCEI é de R\$ 30.520, sendo considerado custo-efetiva para países emergentes como o Brasil. Na análise de sensibilidade, a RCEI varia de R\$ 15.300 a R\$ 257.899 em diferentes regiões. Essa ampla variação ocorre principalmente pela incidência do câncer de mama, distribuição etária da população e cobertura de mamografia conforme cada região. Na nossa análise, a MF a cada 2 anos para todas mulheres entre 40-49 anos pode ser considerada uma política de saúde pública muito custo-efetiva para ser incorporado no SUS. Levando em conta especificidades regionais, o RM idade alvo com MD é uma alternativa para melhorar o desfecho das mulheres jovens com câncer de mama.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common incidence cancer in the female population in Brazil with more than new diagnosed 50 cases per 100,000 women/year [9]. Currently, the most effective methods for preventing premature mortality and morbidity due to breast cancer is thought the increase use of screening programs and adjuvant therapies[1]. However, these successes have come with substantial increases in cost to a level that is causing a serious financial burden to patients, families, and society at large [2].

For the past 30 years, conventional screen-film mammography (SFM) was the method of choice for the radiological evaluation of the breast [3]. The demonstration of the efficacy of mammography in reducing BC mortality by around 25% led to the adoption of guidelines in many countries to introduce routine screening programs on a population basis [4]. The demonstration of the efficacy of mammography in reducing breast cancer mortality by around 15% in young women (<50 years) [5] led to the adoption of guidelines in some countries to introduce routine screening programs on a population basis in this subgroup [6]. Full-field digital mammography (FFDM) has a better accuracy in this youthful subgroup [7, 8]. However, considerable controversy over whether screening is effective in younger women (aged 40-49 years) halted a broad screening adoption.

This thesis is a comprehensive Health Technology Assessment of the Brazilian Public Health System regarding breast cancer that will present four articles: meta-analysis comparing the accuracy of SFM and FFDM; the cost and quality-adjusted life years of breast cancer in Unified Health System (UHS) in Brazil; the cost-effectiveness of BC screening over 50 years and the cost-effectiveness of BC screening in younger women (40-49 years) in Brazilian public health system.

The objective of the first study was to compare the accuracy of screen-film mammography (SFM) and full field digital mammography (FFDM) for population-based breast cancer screening. A quantitative systematic review was performed including randomized controlled trials and cohort studies. Ten studies (comprising 653,896 women, 92,000 of whom underwent SFM and FFDM) were included. The area under the summary receiver operating characteristic (SROC) curve was 0.92 (SE±0.06) for SFM and 0.91 (SE±0.11) for FFDM. The results in the random-effects model were 0.95 (95% CI, 0.72 to 1.24) and 0.52 (95% CI, 0.28 to 0.95) for SFM versus FFDM in all age and younger groups respectively. This study can't exclude or confirm this benefit in all age, however this finding needs to be taken carefully. The results that FFDM is more accurate than SFM in younger women (<50 years) was robust and in accordance with individual studies.

The objective of the second study was to estimate the costs and quality-adjusted life years (QALY) of BC patients in UHS in Brazil. A Retrospective cohort of BC patients estimated the costs, resource utilization and QALY. Patients with at least 6 months of BC diagnosis were interviewed consecutively in the oncology clinic of the HCPA and ICESP. One hundred fifty seven patients were accrued with a mean time to diagnostic of 42.8 months. The mean age was 57.8 years and the BC staging distributions were: stage I – 13.9%, stage II – 39.7%, stage III and IV – 43%. During the date of the interview 45% were with metastatic disease status. The first year cost of BC management were R\$ 5,916, R\$ 10,181, R\$ 14,053 and R\$ 8,135 for stage I, II, III and IV respectively. In non-metastatic setting, the costs were higher in stage II versus I and III versus II ($p < 0.0001$). The QALY of early stage patient (stage I and II) were 0.7715, 0.7623 and 0.7392 in follow up, adjuvant endocrine and chemotherapy respectively. For stage III, QALY ranged from 0.7037 to 0.7715 and for stage IV was 0.68. BC is an expensive disease for the patients and society. Effective public health policies to minimize the burden of the disease should be a priority for UHS.

The objective of the third study was to explore the cost-effectiveness of population-based BC screening in Brazil using different strategies for women equal or older than 50 years in the UHS. A Markov model, which simulates the natural history of breast cancer women in Brazil, was developed. The model compares the lifetime's effects, costs and cost-effectiveness of different population screening strategies in women older than 50 years. SFM every 2 years (Strategy B) was a slightly more costing but also more effective in terms of QALY. At an ICER of R\$ 829.53, this is very cost-effective option for Brazilian Public Health System. Moving to a strategy with also SFM, but now annually would also be very cost-effectiveness for Brazil at an additional R\$ 11,934 per QALY saved. Whereas the adoption of FFDM annual screening was the most effective strategy, it was also the most expensive. At an ICER of R\$ 89,201, this is not a cost-effective strategy in a middle-income country like Brazil. **Conclusions:** SFM every 2 years for all women from 50-69 years is a very cost-effectiveness policy strategy to be incorporated in the Brazilian public health care. Strategies using FFDM are not cost effective in women equal or older than 50 years.

The fourth study explored the cost-effectiveness of population-based BC screening in Brazil using different strategies for women younger than 50 years in the UHS. A Markov model, which simulates the natural history of breast cancer women in Brazil, was developed. The model compares the lifetime's effects, costs and cost-effectiveness of different population screening strategies. The starting age was between 40 to 49 years. SFM every 2 years (Strategy C) was a slightly more costing but also more effective in terms of QALY. At an

ICER of R\$ 1,509, this is very cost-effective option for UHS. Annual SFM (Strategy B) would also be very cost-effectiveness for Brazil at an additional R\$ 13,131 per QALY saved. The FFDM annual screening (Strategy E) was dominated by Strategy F. Strategy F is an age target option, with FFDM annually until 49 years and SFFM annually from 50 to 69 years. In young women screening population (under 50 years) this is the most effectively strategy. At an ICER of R\$ 30,520, is a cost-effective strategy for an emerging country as Brazil. In the sensitivity analysis, the ICER ranged from R\$ 15,300 to R\$ 257,899 in different regions. These ranges were mainly because of breast cancer incidence, population age distribution and mammography coverage. In our analysis SFM every 2 years for all women starting between 40-49 years is a very cost-effectiveness policy strategy to be incorporated in the majority of the Brazilian public health care. Taking into account regional specificities, age-target digital screening is an option to improve the outcome of breast cancer patients in Brazil.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Mamografia Digital em Comparação com Mamografia Convencional no Rastreamento de Câncer de Mama no Brasil: Revisão Sistemática, Custo da Doença e Análise de Custo-Efetividade no Sistema Único de Saúde”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 19 de novembro de 2012. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) enfatizou em 2005 a importância das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como um problema de saúde global negligenciado [10]. As doenças crônicas – cardiovasculares e neoplásicas – causaram 45% das mortes no mundo em 2005, com tendência de crescimento para 51% em 2030. Se somarmos todas as doenças crônicas o percentual de causas de mortes no mundo para 2030 é de 71%. Estima-se que mais de 80% dessas mortes ocorreram em países de baixa e média renda [11]. No Brasil, as projeções para 2005 foram que 70,5% das mortes fossem causadas pelas DCNT.

O câncer de mama (CM) é o câncer de maior incidência (23% de todas as neoplasias da mulher) e o que mais causa óbito no mundo na população feminina (14% de todas as mortes por câncer) [12]. Os países menos desenvolvidos apresentam taxas maiores de mortalidade pela doença. Problemas de acesso ao diagnóstico precoce e tratamento devem estar entre as explicações para esses elevados índices nos países pobres [13]. No Brasil, as taxas de incidência e mortalidade do câncer de mama permaneceram estáveis no período de 1980 a 2004 [14], enquanto que em vários países desenvolvidos houve redução das mortes pela neoplasia nas últimas décadas [1, 6, 15-22].

O declínio de mortalidade por CM nos países mais ricos deve-se principalmente ao acesso das mulheres a mamografia de rastreamento em programas organizados e ao acesso aos tratamentos adjuvantes após a cirurgia como quimioterapia, radioterapia, terapia endócrina e biológica [1, 23-25].

Trabalhos que avaliam de forma abrangente estratégias para minimizar a carga da doença em países menos desenvolvidos são raros na literatura. O estabelecimento de um método estruturado de ATS com o objetivo de analisar qual é o impacto da incorporação de diferentes programas de RM no Brasil é o escopo desse trabalho.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. CÂNCER DE MAMA

3.1.1. Fatores epidemiológicos

Os tumores esporádicos de mama correspondem à grande maioria dos casos, e considera-se que sejam decorrentes de mutações somáticas predominantemente associadas à exposição a fatores de risco ambientais [26]. Muitos fatores de risco como a idade, sexo, etnia, história pessoal e/ou familiar, fatores hormonais e reprodutivos, estilo de vida, dieta e tabagismo tem sido associado à doença.

A idade e o sexo são os principais fatores de risco para o CM. A incidência aumenta conforme o envelhecimento da população [27]. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 45-50 anos e após os 50 anos a elevação ocorre de forma menos intensa. Essa mudança na velocidade com que a doença incide após os 50 anos deve-se ao impacto hormonal da menopausa [28]. O CM ocorre cerca de 100 vezes mais nas mulheres do que nos homens [12].

A raça parece influenciar a incidência do CM. Como exemplo, as taxas ajustadas de incidência do CM nas mulheres caucasianas, negras e hispânicas são 124, 113 e 92 por 100 mil nos Estados Unidos, respectivamente [29]. Muito dessas diferenças étnicas estão associadas a estilo de vida e fatores socioeconômicos (acesso ao diagnóstico e tratamento). Todavia, fatores biológicos e genéticos também devem contribuir [30, 31].

Uma história pessoal de CM aumenta o risco do desenvolvimento de um tumor invasivo contralateral. Para CM *in situ* prévio, o risco em 10 anos de desenvolver uma lesão invasora é de 5%. Nas mulheres com CM invasor prévio, o risco é de 1 e 0,5% por ano na pré-menopausa e pós-menopausa respectivamente [32].

A história familiar de CM é um fator de risco importante. Em uma análise de dados individuais com mais de 50 mil casos de CM e 100 mil controles, o risco relativo (RR) de CM com um parente de primeiro grau com a doença foi de 1,80. Com duas parentas de primeiro grau afetadas, o RR elevou-se para 2,93. O risco é maior para as mulheres que as familiares foram afetadas em idade mais jovens. Assim, o risco é de 2,9 para aquelas com parentas afetadas antes dos 30 anos e 1,5 para aquelas com familiares afetadas com mais de 60 anos [33].

A exposição prolongada a altas concentrações endógenas de estrógeno aumenta o risco de CM. A produção dos subtipos de estrógeno é modulada pela função ovariana: menarca, gestações e menopausa. Os fatores reprodutivos que influenciam o risco de CM são: idade da menarca, idade do primeiro parto, idade da menopausa e possivelmente paridade e amamentação [34-36].

Evidências acumuladas suportam a exposição ativa ou passiva ao tabaco como fator de risco para CM. Embora os resultados de diferentes estudos variem bastante, a maioria dos estudos de coorte e meta-análises mostra uma associação causal modesta [37-41].

Em relação aos fatores dietéticos, com exceção do álcool que é medido de forma mais acurada nos questionários, questões metodológicas de aferição da ingestão nutricional de determinados alimentos torna difícil conclusões mais definitivas. Em relação ao consumo de álcool, mais de 40 estudos epidemiológicos avaliaram como possível a associação com câncer de mama. As evidências sugerem que o RR de câncer de mama é alto nas mulheres com consumo moderado-alto de álcool (≥ 3 doses por dia) em relação as abstemias [42-44].

3.1.2. Fatores clínicos prognósticos e preditivos

Existe uma vasta literatura sobre fatores prognósticos do CM.

A avaliação da peça anatomopatológica de rotina permanece sendo um dos elementos críticos na determinação prognóstica do CM. O estado dos gânglios linfáticos, tamanho do tumor, grau histológico, tipo histológico e invasão angiolinfática estão entre os mais importantes fatores prognósticos da doença [45-50].

Os receptores hormonais (RH) (estrógeno e progesterona) fazem parte da rotina de atendimento das pacientes com CM. A positividade para os RH é fator preditivo para resposta de terapia endócrina tanto no contexto adjuvante quanto paliativo [24, 51, 52]. A probabilidade de resposta é de 70%, 40% e menos de 10% quando ambos RH são positivos, somente um é positivo ou nenhum é positivo respectivamente [53, 54]. Os tumores RH negativos tem um pior prognóstico quando comparados com os RH positivos [55].

Os marcadores de proliferação celular em geral correlacionam-se com pior prognóstico nas pacientes não tratadas [56]. Há diversos tipos de teste que avaliam proliferação, todavia a aplicação de muitos deles é limitada por questões de dificuldade de reprodutibilidade deles. Atualmente, o Ki67 é o teste mais utilizado para uso clínico como

fator prognóstico. Uma meta-análise com 46 estudos e mais de 12.000 pacientes sugeriu que a positividade do exame esta associada a pior prognóstico nos casos de CM inicial [57]. Todavia, muitos autores questionam a validade do uso do ki67 pela falta de validação prospectiva [58, 59].

A amplificação ou superexpressão do oncogene HER2 está presente em 18 a 20% dos CM primários. Altos níveis de HER2 (escore 3 por imunohistoquímica [IMH] ou amplificação do número de cópias do gene por técnica de fluorescência *in situ*) representa um importante fator preditivo, identificando aquelas pacientes que se beneficiam de terapia biológica anti-HER2 [60-62]. O papel prognóstico do HER2 é menos definido. Na maioria, mas não em todos os estudos, a superexpressão do HER2 (determinado por IMH) é um marcador de pior prognóstico[63-66]. Outros estudos sugerem que o HER2 pode estar associado com outros fatores de pior prognóstico como grau e tamanho do tumor e presença de gânglio positivo [67].

3.1.3. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é parte fundamental do manejo curativo do CM. As opções de tratamento cirúrgico para tumores de mama curáveis são a mastectomia e a terapia cirúrgica conservadora da mama (TCM). A TCM refere-se à remoção cirúrgica do tumor (com margens negativas no exame anatomopatológico) seguida de radioterapia adjuvante mamária com objetivo de erradicar qualquer doença residual local.

A mastectomia refere-se à retirada completa do tecido mamário. Originalmente a ressecção extensa tinha o objetivo de ter um melhor controle da doença. Todavia, apesar do melhor controle local com a mastectomia radical (MR), seu potencial curativo era limitado. A mastectomia radical modificada (MRM) refere-se à retirada da glândula mamária com a fáscia adjacente do músculo peitoral maior com a retirada dos gânglios dos níveis I e II. Vários estudos randomizados mostraram equivalência de sobrevida em relação à MR, com menor morbidade [68-71], sendo a técnica padrão atual.

A TCM foi comparada contra a mastectomia em seis estudos randomizados modernos e em uma meta-análise e os resultados mostraram equivalência em termos de sobrevida entre os dois procedimentos cirúrgicos [68, 72-79]. Atualmente, quando a paciente não apresenta contraindicação a TCM, esse costuma ser o procedimento cirúrgico preferido para a maioria dos casos.

Também faz parte da abordagem cirúrgica curativa a avaliação dos gânglios axilares. A dissecação axilar é o procedimento padrão para pacientes com gânglios clínicos ou radiologicamente positivos [80]. Atualmente, é aceito a pesquisa de gânglio sentinela (PGS) para as mulheres com axila negativa. A PGS identifica consistentemente 96% dos casos, e prediz corretamente o estado do linfonodo do restante dos gânglios em mais de 95% [81, 82]. A principal vantagem da PGS é em ser uma técnica com menor morbidade em relação à dissecação axilar completa. Mais de 10% das ressecções axilares causam linfedema e impactam na qualidade de vida de longo prazo das pacientes [83]. Uma das preocupações com a PGS é o potencial de falso negativo, fato que em teoria poderia aumentar a recidiva axilar. Todavia, independente dos 5 a 10% de falso negativo encontrado nos estudos que a dissecação axilar também foi realizada, várias séries sugerem taxas de recorrência pequenas (0 a 4,5%) [84-94]. Apesar do risco de falso negativo, a PGS é atualmente considerada uma técnica segura e amplamente utilizada para casos de axila negativa.

3.1.4. Tratamentos adjuvantes/neoadjuvantes

O tratamento adjuvante por definição é um tratamento aplicado após a cirurgia com intenção curativa para tratar doença microscópica residual. O termo “tratamento neoadjuvante” corresponde ao tratamento realizado antes da cirurgia e tem o objetivo de reduzir o tamanho tumoral. Ambos os tratamentos são utilizados com intenção curativa.

A radioterapia adjuvante (RTa) é realizada com o objetivo de eliminar possíveis células tumorais residuais e é parte obrigatória do tratamento de toda TCM. A RTa permite um resultado estético e psicológico melhor para a paciente, além de melhorar o desfecho clínico do CM. O risco de doença residual na mama somente com retirada do tumor é muito alto. Alguns estudos sugerem que em mais de 30% das pacientes submetidas à TCM ficam com doença residual e risco de recidiva local [95]. A RTa reduz o risco de recorrência local em quase 50% (redução absoluta de 15,7%) e o risco de morte em 18% (redução absoluta de 3,8%) em 10 anos [96]. Essa meta-análise sugere que uma morte por CM é evitada a cada 4 tratamentos RTa.

A terapia endócrina adjuvante está indicada para todas pacientes com doença RH positiva. Pode-se utilizar a classe de moduladores seletivos dos receptores de estrógeno ou a classe dos inibidores da aromatase.

O tamoxifeno é uma das medicações mais prescritas em todos os tempos para o CM e pertence à classe dos moduladores seletivos. O uso do tamoxifeno reduziu a recorrência do CM em 39% comparado com placebo (redução absoluta de 13% em 15 anos). Também

houve redução de 30% da morte CM específico em 15 anos (magnitude absoluta de 9%) [97].

Os inibidores da aromatase mostraram-se superiores ao tamoxifeno em termos de redução do risco de recorrência de 29%, o que se traduz em uma redução absoluta de 3% em 5 anos [98]. Não houve diferença em termos de mortes. Avaliando a estratégia de fazer a troca do inibidor da aromatase após 2 a 3 anos iniciais de tamoxifeno, o benefício em termos de recorrência foi semelhante ao descrito acima, mas também houve benefício de redução das mortes por CM nessa abordagem de 2% em termos absolutos em 5 anos [98]. Atualmente o tratamento endócrino padrão adjuvante preconizado pela maioria dos especialistas costuma incluir um inibidor da aromatase com ou sem tamoxifeno.

O tratamento quimioterápico adjuvante (QTa) é responsável pelo menos em parte pela redução das mortes por CM [1]. A maioria dos oncologistas baseia-se no risco de recidiva do CM conforme características clínicas da doença. Em geral, pacientes com doença gânglio positiva, tamanho do tumor maior que 2 cm, grau histológico alto, presença de invasão angiolinfática costumam receber tratamento QTa. Em 2012, o *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) publicou sua meta-análise atualizada com dados de pacientes individuais (mais de 40.000 pacientes) e mostrou que regimes de poliquimioterapia comparados a nenhum tratamento reduzem em cerca de 8-10% o risco absoluto de recorrência do CM, 6% o risco de morte por CM e 5% o risco de morte por todas causas em 10 anos [99]. Esse é o trabalho mais importante em QTa, porém apresenta algumas limitações. A principal é que não está claro se todas as pacientes com CM se beneficiam igualmente. Uma análise de 3 estudos randomizados (N=6644 pacientes) com gânglio positivo sugeriu que o subgrupo com RH negativo tem um benefício absoluto maior quando comparado ao subgrupo RH positivo (melhora sobrevida global de 17 *versus* 4%) [100]. Esses resultados sugerem que a seleção do perfil de pacientes é um fator importante para maximizar os benefícios da QTa. Os resultados dessa meta-análise sugerem que regimes baseados em antraciclicos são equivalentes aos regimes com ciclofosfamida, metotrexate e fluoracila (CMF). Todavia regimes mais intensivos com antraciclinas parecem ser superiores ao CMF [99]. Esse mesmo estudo também confirmou o benefício da adição dos taxanos ao regime de QTa. Nos estudos que o regime controle de QTa com antraciclina foi o mesmo em ambos os braços (N=11.167 mulheres), a incorporação dos taxanos reduziu a recorrência, morte por CM e morte geral em termos absolutos de 4,6%, 2,8% e 3,2% respectivamente em oito anos. Nos estudos em que o número de ciclos de antraciclina foi dobrado para espelhar o número total de ciclos do braço com taxano (N=33.084), a incorporação dos taxanos reduziu a recorrência, morte por CM e morte geral em termos absolutos de 2,9%, 1,4% e 1,2% respectivamente em cinco anos. Os

benefícios dos taxanos foram independentes da idade, estado linfonodal, tamanho do tumor e RH. Atualmente os regimes de QTa mais utilizados no mundo costumam ter antraciclina ou CMF com ou sem a adição de taxanos.

3.1.5. Tratamentos paliativos

O CM metastático (CMm) é uma doença incurável, todavia significativos avanços foram realizados nos últimos anos. A sobrevida e qualidade de vida (QV) das pacientes com CMm melhorou com os novos tratamentos [101]. Atualmente a sobrevida mediana está próxima de 2 anos [101-103].

O papel da cirurgia é limitado no CMm a palição de sangramento, ulceração ou infecção tumoral [104]. Estudos retrospectivos sugerem algum benefício de sobrevida [105], mas esses resultados podem refletir viés de seleção de pacientes e o tratamento cirúrgico de rotina não é recomendado.

A radioterapia paliativa (RTp) é principalmente utilizada para o tratamento de metástases ósseas que acomete até 70% das pacientes com CMm. A RTp controla a dor óssea em 80 a 90% dos casos, com resposta completa obtida em 50 a 60% [106]. Os inibidores dos osteoclastos como o bifosfonato são indicados para minimizar complicações ósseas das pacientes com CMm [107-112]. Um estudo randomizado mostrou que o uso do bifosfonado aumentou o tempo livre da primeira complicação óssea de 6,9 para 10,4 meses [111]. Essa classe de medicação faz parte dos cuidados padrões do CMm ósseo.

O papel das terapias sistêmicas paliativas (TSP) (quimioterapia, hormonioterapia, terapias biológicas) no CMm tem sido muito debatido. Os objetivos dessas terapêuticas são prolongar a sobrevida, aliviar os sintomas da doença e manter e melhorar a QV das pacientes com CMm. Cabe destacar que não existem estudos prospectivos randomizados que tenham demonstrado que o uso das TSP comparado com melhores cuidados de suporte aumentem a sobrevida global das pacientes com CMm. Todavia, conforme destacado acima, vários artigos independentes tem mostrado um aumento da sobrevida do CMm que muito provavelmente tem ocorrido pela exposição das TSP[101-103].

3.1.6. A emergência dos subtipos moleculares

Na última década, com os avanços da biologia molecular, tem-se mostrado cada vez mais como o CM é uma doença heterogênea. Através do perfil de expressão gênica, podemos classificar a doença em cinco grandes subtipos biologicamente distintos: luminal A, luminal B, HER2 positivo, o tipo basal e o tipo normal [113-115]. Esses subtipos moleculares tem prognósticos e resposta aos tratamentos diferentes. O subtipo HER2 positivo e o tipo basal têm o pior prognóstico e dentro dos tumores que expressam receptor de estrogênio, o luminal B tem pior prognóstico comparado ao luminal A. Estudos de seguimento têm mostrado que esses resultados estão sendo confirmados em diversas séries de pacientes e plataformas gênicas [116-118].

As implicações para o manejo clínico das pacientes são importantes, visto que pacientes com pior prognóstico terão evolução mais desfavorável e em muitos casos deverão ser manejadas com tratamentos mais agressivos quando comparadas com subtipos mais indolentes. O padrão de metástases é diferente entre os subgrupos moleculares [55] e o risco de morte por CM foi maior na análise multivariada de Cox nos subtipos luminal B, HER2 positivo e tipo basal quando comparados com o luminal A [119]. O perfil da imunohistoquímica do tipo molecular tipo basal não expressa receptor hormonal (estrogênio e progesterona) nem HER2, sendo denominado de triplo negativo. A correlação tipo molecular tipo basal e triplo negativo são de cerca de 75% [120, 121].

Atualmente, os testes moleculares ainda são caros e não estão validados para uso clínico do oncologista. Todavia, na prática clínica muitos oncologistas estão classificando suas pacientes usando o método de imunohistoquímica para receptor de estrogênio/progesterona, HER2 e Ki67. Alguns autores validaram esses perfis de imuno-histoquímica como substitutos para a classificação gênica [55, 119, 122, 123].

O risco de óbito por CM depende das características prognósticas do tumor e do estadiamento clínico inicial. Quanto mais precoce o diagnóstico, maiores são as chances de cura. No Brasil, temos dados que confirmam que quanto maior o estadiamento, maior o risco de óbito pelo CM [124]. O objetivo dos programas de RM, que discutiremos, é conseguir detectar casos precoces de CM para que as mulheres tenham maiores chances de cura da doença.

3.2. PROGRAMAS DE RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO

3.2.1. Visão geral

O câncer de mama é um problema de saúde pública. Estratégias de RM são aceitas como procedimento de escolha na maioria dos países. Novas abordagens que agreguem maior acurácia ao diagnóstico dentro de um impacto econômico e social aceitável devem ser investigadas. O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2008 é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres [9]. No Brasil, o RM é oficialmente recomendado em mulheres entre 50-69 anos [125]. Todavia, cerca de 25% dos casos são diagnosticados em mulheres com menos de 50 anos no país [126]. Esse percentual foi corroborado por um grande estudo brasileiro [127].

O objetivo principal de qualquer programa de RM populacional de câncer é muito claro e direto – detectar casos de câncer em estágios iniciais quando são tratáveis e curáveis. Todavia, alcançar esse objetivo no sistema de saúde é bem complexo. Para um teste de triagem ser útil, ele deve detectar o caso de neoplasia no estágio inicial e deve melhorar o desfecho desses pacientes tratados precocemente [128].

3.2.2. Eficácia do rastreamento

Em uma meta-análise atualizada recentemente, mostrou-se que o RM reduz a mortalidade relativa por câncer de mama entre 14% e 32% em relação a mulheres sem mamografia dependendo da faixa etária da mulher (maior benefício entre 60-69 anos) [5].

3.2.3. Efetividade do rastreamento

Alguns pesquisadores criticam que a eficácia na redução das mortes por câncer de mama dos estudos clínicos de mamografia possa não se traduzir em efetividade para a prática diária de programas de RM populacional dos diversos países [129]. Recentemente dados de efetividade clínica de programas de RM de vários países – Austrália, Canadá, Dinamarca, Finlândia, Espanha, Itália, Groelândia, Holanda, Reino Unido e Suécia foram compilados em uma revisão da literatura. Os autores concluíram que os programas implantados há pelo menos 10 anos alcançaram redução de mortalidade similar aos dados dos estudos randomizados de mamografia [6].

3.2.4. Tipos de mamografia

Nas últimas décadas, a tecnologia de imagem tem evoluído muito. Atualmente, podemos detectar várias patologias antes da percepção do paciente. A mamografia convencional usa o sistema de écran-filme, associado a um equipamento específico para o

exame de mamografia, com gravação da imagem na película através de reações de agentes químicos e é aceita como o método padrão para o RM populacional na mulher assintomática sem câncer de mama.

O sucesso dos programas de RM depende da detecção de lesões pequenas e muitas vezes sutis. Entre as vantagens da mamografia convencional podemos destacar o baixo custo e a sua boa capacidade de resolução espacial [130].

A mamografia digital é um método mais recente no qual a imagem é obtida por raios-X em aparelho especialmente desenhado para este fim, com um detector individual para o equipamento, sendo obtida uma imagem digital. O custo do equipamento é cerca de três a quatro vezes maiores que a mamografia convencional. Em 2005, Pisano e colaboradores publicaram um estudo com mais de 49.000 mulheres comparando a mamografia digital em relação à mamografia convencional. A acurácia global das técnicas parece ser muito similar como um todo. Todavia, analisando as mulheres mais jovens (< 50 anos) e com mamas mais densas parece haver uma vantagem a favor da mamografia digital. [131]. Contudo, a mamografia digital é um método mais caro. Recentemente foi publicado um modelo de custo-efetividade, sob a perspectiva da sociedade americana e do *Medicare*, que mostrou que o uso de mamografia digital é custo-efetivo apenas em mulheres jovens [132].

3.2.5. População de mulheres jovens (40-49 anos)

Os benefícios do RM nas mulheres jovens (40-49 anos) têm sido debatidos na literatura nas últimas décadas [133-135]. Um grupo americano avaliou 4.489 mulheres com mais de 40 anos de idade que realizaram RM para câncer de mama não observando diferença estatística entre as diferentes técnicas mamográficas (filme *versus* digital) [136]. No entanto houve redução no número de pacientes convocados para a realização de incidências adicionais na mamografia digital em relação à mamografia convencional.

Uma conferência realizada pelo *National Institutes of Health Consensus* em 1997 concluiu que as mulheres jovens poderiam decidir quando iniciar o seu RM auxiliado pelos seus médicos, que devem levar em conta os riscos e a acurácia dos exames [137]. Recentemente o *American College of Physicians* concluiu que não há evidências para se fazer de rotina mamografia abaixo dos 50 anos. Recomenda-se uma mamografia anual ou a cada 2 anos dos 50-69 anos, sendo que os demais casos devem ser analisados individualmente [138].

Em 2009, a revisão sistemática com meta-análise de oito estudos randomizados publicados sobre a eficácia do RM na faixa etária de 39-48 anos foi atualizada e encontrou

redução de 15% da taxa de mortalidade após 14 anos de seguimento (RR= 0,85 [IC 95%, 0,75 a 0,96]) [5, 139]. Dos 8 estudos incluídos, sete estimaram uma tendência favorável que o RM em mulheres jovens diminui a taxa de mortalidade por CM, embora somente três encontraram uma redução com significância estatística.

Como o RM está também associado com potenciais riscos como biópsias e cirurgias, além dos benefícios (diagnóstico precoce), as pacientes deveriam tomar a decisão de realizar ou não o exame nas faixas etárias mais precoces. A maioria das mulheres considera que a mamografia protege do câncer de mama e estão dispostas a correrem pequenos riscos do exame para terem a chance de uma detecção precoce da doença [140].

O RM provavelmente reduz modestamente (menos do que na faixa dos 50 anos ou mais) a mortalidade em mulheres de 40-49 anos de idade por isso deve ser levado em conta os potenciais fatores de risco associados aos resultados falso-positivos, falso-negativos, exposição à radiação, desconforto e ansiedade. Nessa faixa etária deve ser analisado cada caso em relação a benefícios e potenciais fatores de risco para a decisão [126]. Analistas, advogados e críticos defendem um consentimento esclarecido na tomada de decisão na idade dos 40-49 anos [141, 142].

Estudos econômicos mostraram não ser custo-efetivo o RM de câncer de mama com mamografia digital em todas as mulheres nos Estados Unidos, mas esta poderia ser indicada para mulheres mais jovens (< 50anos) ou com densidade aumentada das mamas [132]. Até onde temos conhecimento, no Brasil ou em outros países emergentes nenhuma ATS abrangente com o método digital foi realizada.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

Avaliar a acurácia, a efetividade e a custo-efetividade adicional entre as diferentes estratégias de rastreamento mamográfico no Brasil, sob a perspectiva do Sistema Público.

4.2. Objetivos específicos

1. Avaliar a acurácia do rastreamento populacional da mamografia digital em comparação com a mamografia com filme;
2. Estimar o custo do câncer de mama no Brasil (diagnóstico e tratamento);
3. Estimar a custo-efetividade das diferentes estratégias de rastreamento populacional do câncer de mama no SUS para mulheres com 50 ou mais anos;
4. Estimar a custo-efetividade das diferentes estratégias de rastreamento populacional do câncer de mama no SUS para mulheres jovens (40-49 anos);
5. Descrever as opções de rastreamento populacional conforme efetividade e custo que possam servir de informação técnica qualificada, auxiliando os gestores de saúde na formulação de políticas de detecção precoce do câncer de mama no Brasil.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berry, D.A., et al., *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1784-92.
2. Meropol, N.J., et al., *American Society of Clinical Oncology guidance statement: the cost of cancer care*. J Clin Oncol, 2009. **27**(23): p. 3868-74.
3. Tabar, L. and P.B. Dean, *Thirty years of experience with mammography screening: a new approach to the diagnosis and treatment of breast cancer*. Breast Cancer Res, 2008. **10 Suppl 4**: p. S3.
4. Shapiro, S., et al., *Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening*. Int J Epidemiol, 1998. **27**(5): p. 735-42.
5. Nelson, H.D., et al., *Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2009. **151**(10): p. 727-37, W237-42.
6. Schopper, D. and C. de Wolf, *How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence*. Eur J Cancer, 2009. **45**(11): p. 1916-23.
7. Pisano, E.D., et al., *Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST*. Radiology, 2008. **246**(2): p. 376-83.
8. Skaane, P., S. Hofvind, and A. Skjennald, *Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study*. Radiology, 2007. **244**(3): p. 708-17.
9. INCA, *Estimativa da incidência de Câncer para 2008 no Brasil e nas cinco Regiões*. 2008.
10. Basu, S. and J.C. Hassenplug, *Patient access to medical devices--a comparison of U.S. and European review processes*. N Engl J Med. **367**(6): p. 485-8.
11. OECD Factbook 2010, [s.n.]: [S.I.].
12. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
13. Anderson, B.O., et al., *Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines*. Breast J, 2006. **12 Suppl 1**: p. S3-15.
14. Fonseca, L.A., J. Eluf-Neto, and V. Wunsch Filho, *[Cancer mortality trends in Brazilian state capitals, 1980-2004]*. Rev Assoc Med Bras. **56**(3): p. 309-12.
15. *Reduction in breast cancer mortality from the organised service screening with mammography: 2. Validation with alternative analytic methods*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(1): p. 52-6.
16. *Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(1): p. 45-51.
17. Andersson, I., et al., *Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial*. BMJ, 1988. **297**(6654): p. 943-8.
18. Chu, K.C., et al., *Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates*. J Natl Cancer Inst, 1996. **88**(21): p. 1571-9.
19. Coldman, A., et al., *Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women*. Int J Cancer, 2007. **120**(5): p. 1076-80.
20. Duffy, S.W., et al., *The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties*. Cancer, 2002. **95**(3): p. 458-69.

21. Fracheboud, J., et al., *Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands*. Br J Cancer, 2004. **91**(5): p. 861-7.
22. Garne, J.P., et al., *Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma. Trends in Malmo, Sweden, 1961-1992*. Cancer, 1997. **79**(1): p. 69-74.
23. Brown, R.E., J. Hutton, and A. Burrell, *Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK*. Pharmacoeconomics, 2001. **19**(11): p. 1091-102.
24. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
25. Briggs, A., *Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: statistical representation of parameter uncertainty*. Value Health, 2005. **8**(1): p. 1-2.
26. Ward, L.S., *Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese*. Arq Bras Endocrinol Metab 2002. **46**: p. 4.
27. INCA, *Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional*, C.d.P.e. Vigilância, Editor 2010, Ministério da Saúde: Rio de Janeiro. p. 488.
28. Butler, J.R., C.M. Furnival, and R.F. Hart, *Estimating treatment cost functions for progressive diseases: a multiproduct approach with an application to breast cancer*. J Health Econ, 1995. **14**(3): p. 361-85.
29. Altekruse, S.F., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*, 2009, National Cancer Institute: Bethesda.
30. DeSantis, C., et al., *Breast cancer statistics, 2011*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(6): p. 409-18.
31. Cady, B., *Cost-effective preoperative evaluation, operative treatment, and postoperative follow-up in the breast cancer patient*. Surg Clin North Am, 1996. **76**(1): p. 25-34.
32. Dowsett, M., et al., *Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen*. J Clin Oncol, 2010. **28**(3): p. 509-18.
33. ebrary Inc., *Macroeconomics and health investing in health for economic development : report of the Commission on Macroeconomics and Health*, 2001, World Health Organization: Geneva. p. xi, 202 p.
34. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010.
35. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
36. Formenti, S.C., A.A. Arslan, and S.M. Love, *Global breast cancer: the lessons to bring home*. Int J Breast Cancer, 2012. **2012**: p. 249501.
37. Igene, H., *Global health inequalities and breast cancer: an impending public health problem for developing countries*. Breast J, 2008. **14**(5): p. 428-34.
38. Hillner, B.E., *Economic and cost-effectiveness issues in breast cancer treatment*. Semin Oncol, 1996. **23**(1 Suppl 2): p. 98-104.
39. Muller, A.G. and J.A. van Zyl, *[The cost of treatment operable breast cancer]*. S Afr J Surg, 1991. **29**(1): p. 11-4.
40. MS, B., *Avaliação do funcionamento dos mamógrafos no âmbito do Sistema Único de Saúde - Grupo Nacional Força Tarefa*, D.N.d.A.d. SUS, Editor 2011.
41. Organisation for Economic Co-operation and Development., *OECD Factbook 2010 Economic, Environmental and Social Statistics (Japanese version)*, OECD Publishing: Paris.
42. Porter, P., *"Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries*. N Engl J Med, 2008. **358**(3): p. 213-6.
43. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(4): p. 212-36.
44. Sorensen, S.V., et al., *Incidence-based cost-of-illness model for metastatic breast cancer in the United States*. Int J Technol Assess Health Care. **28**(1): p. 12-21.
45. Karnon, J., T. Delea, and V. Barghout, *Cost utility analysis of early adjuvant letrozole or anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with early invasive breast cancer:*

- the UK perspective*. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care, 2008. **9**(2): p. 171-83.
46. World Bank. and World Bank. International Economics Dept. Development Data Group., *World development indicators*, 2010, The World Bank: Washington, D.C. p. v.
 47. World Bank. and ebrary Inc., *World Development Indicators 2010*, 2011, World Bank Publications: Washington. p. xxi, 434 p.
 48. Wong, I.O., et al., *Cost effectiveness of mammography screening for Chinese women*. Cancer, 2007. **110**(4): p. 885-95.
 49. Vanni, T., et al., *Cervical cancer screening among HIV-infected women: an economic evaluation in a middle-income country*. Int J Cancer, 2012. **131**(2): p. E96-104.
 50. Souza, F.H., et al., *Is Full-field Digital Mammography more accurate than Screen-Film Mammography in Overall Population Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis*. submitted for The Breast, 2012.
 51. Clark, G.M., C.K. Osborne, and W.L. McGuire, *Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer*. J Clin Oncol, 1984. **2**(10): p. 1102-9.
 52. Rubens, R.D. and J.L. Hayward, *Estrogen receptors and response to endocrine therapy and cytotoxic chemotherapy in advanced breast cancer*. Cancer, 1980. **46**(12 Suppl): p. 2922-4.
 53. Osborne, C.K., et al., *The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer*. Cancer, 1980. **46**(12 Suppl): p. 2884-8.
 54. Bloom, N.D., et al., *The role of progesterone receptors in the management of advanced breast cancer*. Cancer, 1980. **45**(12): p. 2992-7.
 55. Kennecke, H., et al., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3271-7.
 56. Colozza, M., et al., *Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now?* Ann Oncol, 2005. **16**(11): p. 1723-39.
 57. de Azambuja, E., et al., *Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients*. Br J Cancer, 2007. **96**(10): p. 1504-13.
 58. Yerushalmi, R., et al., *Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential*. Lancet Oncol, 2010. **11**(2): p. 174-83.
 59. Harris, L., et al., *American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5287-312.
 60. Cobleigh, M.A., et al., *Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease*. J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2639-48.
 61. Slamon, D.J., et al., *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. N Engl J Med, 2001. **344**(11): p. 783-92.
 62. Vogel, C.L., et al., *Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(3): p. 719-26.
 63. Slamon, D.J., et al., *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene*. Science, 1987. **235**(4785): p. 177-82.
 64. Paik, S., et al., *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer*. J Clin Oncol, 1990. **8**(1): p. 103-12.
 65. van de Vijver, M.J., et al., *Immunohistochemical detection of the neu protein in tissue sections of human breast tumors with amplified neu DNA*. Oncogene, 1988. **2**(2): p. 175-8.
 66. Gilcrease, M.Z., et al., *Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(5): p. 759-67.
 67. Taucher, S., et al., *Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma?* Cancer, 2003. **98**(12): p. 2547-53.

68. Fisher, B., et al., *Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation*. N Engl J Med, 2002. **347**(8): p. 567-75.
69. Fisher, B., et al., *Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation*. N Engl J Med, 1985. **312**(11): p. 674-81.
70. Maddox, W.A., et al., *A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients*. Ann Surg, 1983. **198**(2): p. 207-12.
71. Turner, L., et al., *Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer*. Ann R Coll Surg Engl, 1981. **63**(4): p. 239-43.
72. van Dongen, J.A., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(14): p. 1143-50.
73. Fisher, B., et al., *Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. N Engl J Med, 1995. **333**(22): p. 1456-61.
74. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
75. Veronesi, U., et al., *Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients*. Eur J Cancer, 1995. **31A**(10): p. 1574-9.
76. Jacobson, J.A., et al., *Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer*. N Engl J Med, 1995. **332**(14): p. 907-11.
77. Poggi, M.M., et al., *Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial*. Cancer, 2003. **98**(4): p. 697-702.
78. Arriagada, R., et al., *Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group*. J Clin Oncol, 1996. **14**(5): p. 1558-64.
79. Blichert-Toft, M., et al., *Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1992(11): p. 19-25.
80. Bland, K.I., et al., *Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival*. J Am Coll Surg, 1999. **188**(6): p. 586-95; discussion 595-6.
81. Mabry, H. and A.E. Giuliano, *Sentinel node mapping for breast cancer: progress to date and prospects for the future*. Surg Oncol Clin N Am, 2007. **16**(1): p. 55-70.
82. Straver, M.E., et al., *Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(7): p. 1854-61.
83. Kwan, W., et al., *Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life*. J Clin Oncol, 2002. **20**(20): p. 4242-8.
84. Andersson, Y., et al., *Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer*. Br J Surg, 2012. **99**(2): p. 226-31.
85. Reitsamer, R., et al., *Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients*. Eur J Surg Oncol, 2003. **29**(3): p. 221-3.
86. Giuliano, A.E., et al., *Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(13): p. 2553-9.

87. Veronesi, U., et al., *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study*. Ann Surg, 2010. **251**(4): p. 595-600.
88. Naik, A.M., et al., *The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures*. Ann Surg, 2004. **240**(3): p. 462-8; discussion 468-71.
89. Swenson, K.K., et al., *Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma*. Cancer, 2005. **104**(9): p. 1834-9.
90. Roumen, R.M., et al., *Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection*. Br J Surg, 2001. **88**(12): p. 1639-43.
91. Schrenk, P., et al., *Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection*. J Surg Oncol, 2001. **77**(3): p. 165-70.
92. Chung, M.A., M.M. Steinhoff, and B. Cady, *Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy*. Am J Surg, 2002. **184**(4): p. 310-4.
93. Bailey, S.L., B.M. Sigal, and S.K. Plevritis, *A simulation model investigating the impact of tumor volume doubling time and mammographic tumor detectability on screening outcomes in women aged 40-49 years*. J Natl Cancer Inst. **102**(16): p. 1263-71.
94. Badgwell, B.D., et al., *Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2003. **10**(4): p. 376-80.
95. Holland, R., et al., *Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery*. Cancer, 1985. **56**(5): p. 979-90.
96. Darby, S., et al., *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials*. Lancet, 2011. **378**(9804): p. 1707-16.
97. Davies, C., et al., *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials*. Lancet. **378**(9793): p. 771-84.
98. Dowsett, M., et al., *Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen*. J Clin Oncol. **28**(3): p. 509-18.
99. Peto, R., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
100. Berry, D.A., et al., *Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer*. JAMA, 2006. **295**(14): p. 1658-67.
101. Chia, S.K., et al., *The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer*. Cancer, 2007. **110**(5): p. 973-9.
102. Dafni, U., et al., *Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **119**(3): p. 621-31.
103. Gennari, A., et al., *Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies*. Cancer, 2005. **104**(8): p. 1742-50.
104. Singletary, S.E., et al., *A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer*. Oncologist, 2003. **8**(3): p. 241-51.
105. Ruiterkamp, J., et al., *Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(11): p. 1146-51.
106. Lutz, S., et al., *Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(4): p. 965-76.
107. Hillner, B.E., et al., *American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 4042-57.

1108. Hortobagyi, G.N., et al., *Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group.* J Clin Oncol, 1998. **16**(6): p. 2038-44.
1109. Hortobagyi, G.N., et al., *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group.* N Engl J Med, 1996. **335**(24): p. 1785-91.
1110. Lipton, A., et al., *Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials.* Cancer, 2000. **88**(5): p. 1082-90.
1111. Theriault, R.L., et al., *Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group.* J Clin Oncol, 1999. **17**(3): p. 846-54.
1112. Hultborn, R., et al., *Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study.* Anticancer Res, 1999. **19**(4C): p. 3383-92.
1113. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(19): p. 10869-74.
1114. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours.* Nature, 2000. **406**(6797): p. 747-52.
1115. Sorlie, T., et al., *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(14): p. 8418-23.
1116. Fan, C., et al., *Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer.* N Engl J Med, 2006. **355**(6): p. 560-9.
1117. Hu, Z., et al., *The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms.* BMC Genomics, 2006. **7**: p. 96.
1118. Sorlie, T., et al., *Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms.* BMC Genomics, 2006. **7**: p. 127.
1119. Cheang, M.C., et al., *Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(5): p. 1368-76.
1120. Gluz, O., et al., *Triple-negative breast cancer--current status and future directions.* Ann Oncol, 2009. **20**(12): p. 1913-27.
1121. Anders, C. and L.A. Carey, *Understanding and treating triple-negative breast cancer.* Oncology (Williston Park), 2008. **22**(11): p. 1233-9; discussion 1239-40, 1243.
1122. Nielsen, T.O., et al., *Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma.* Clin Cancer Res, 2004. **10**(16): p. 5367-74.
1123. Cheang, M.C., et al., *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(10): p. 736-50.
1124. de Oliveira, B., et al., *Sobrevida de Pacientes com Câncer no Estado de São Paulo: Seis Anos de Seguimento pelo Registro Hospitalar de Câncer, F.O.d.S.P.-. FOSP, Editor 2009, Secretária de Estado da Saúde de São Paulo: São Paulo.* p. 166.
1125. INCA, *Mamografia: da prática ao controle. Recomendações para profissionais de saúde.*, INCA, Editor 2007, Ministério da Saúde, Brasil: Rio de Janeiro. p. 109.
1126. Qaseem, A., et al., *Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.* Ann Intern Med, 2007. **146**(7): p. 511-5.
1127. Simon, S.D.e.a., *Projeto Amazona - Dados Preliminares de Câncer de Mama no Brasil.* 3 Conferência Brasileira de Câncer de Mama. Acesso em 10/05/2009 (http://www.gbecam.org.br/gb/video_amazona.html), 2009.
1128. Kramer, B.S. and O.W. Brawley, *Cancer screening.* Hematol Oncol Clin North Am, 2000. **14**(4): p. 831-48.

129. Gotzsche, P.C. and M. Nielsen, *Screening for breast cancer with mammography*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD001877.
130. Skaane, P., K. Young, and A. Skjennald, *Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading--Oslo I study*. Radiology, 2003. **229**(3): p. 877-84.
131. Pisano, E.D., et al., *Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening*. N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1773-83.
132. Tosteson, A.N., et al., *Cost-effectiveness of digital mammography breast cancer screening*. Ann Intern Med, 2008. **148**(1): p. 1-10.
133. Harris, R. and L. Leininger, *Clinical strategies for breast cancer screening: weighing and using the evidence*. Ann Intern Med, 1995. **122**(7): p. 539-47.
134. Fletcher, S.W. and J.G. Elmore, *Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1672-80.
135. Elmore, J.G., et al., *Screening for breast cancer*. JAMA, 2005. **293**(10): p. 1245-56.
136. Lewin, J.M., et al., *Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **179**(3): p. 671-7.
137. NIH, *NIH Consensus Statement. Breast cancer screening for women ages 40-49*. NIH Consensus Statement, 1997. **15**(1): p. 1-35.
138. Ferrini, R., Mannino, E., Ramsdell, E., Hill, L., *Screening Mammography for Breast Cancer: American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement*. <http://www.acpm.org/breast.htm>, 2008.
139. Humphrey, L.L., et al., *Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2002. **137**(5 Part 1): p. 347-60.
140. Silverman, E., et al., *Women's views on breast cancer risk and screening mammography: a qualitative interview study*. Med Decis Making, 2001. **21**(3): p. 231-40.
141. Djulbegovic, B. and G.H. Lyman, *Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret?* Lancet, 2006. **368**(9552): p. 2035-7.
142. Kopans, D.B., *Informed decision making: age of 50 is arbitrary and has no demonstrated influence on breast cancer screening in women*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **185**(1): p. 177-82.

6. ARTIGO 1

Is Full-Field Digital Mammography more accurate than Screen-Film Mammography in Overall Population Screening? A Systematic Review and Meta-Analysis

Fabiano Hahn Souza, Doutorando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Aceito para publicação na Revista *The Breast* em 11/02/2013

Abstract

Objective: To compare the accuracy of screen-film mammography (SFM) and full field digital mammography (FFDM) for population-based breast cancer screening. **Study Design and Setting:** A quantitative systematic review was performed including randomized controlled trials and cohort studies. **Results:** Ten studies (comprising 653,805 women, 82,573 of whom underwent SFM and FFDM) were included. The area under the summary receiver operating characteristic (SROC) curve was 0.92 (SE±0.06) for SFM and 0.91 (SE±0.11) for FFDM. The results in the random-effects model were 0.95 (95% CI, 0.72 to 1.24) and 0.52 (95% CI, 0.28 to 0.95) for SFM versus FFDM in all age and younger groups, respectively. **Conclusion:** This study cannot exclude or confirm the benefit of digital mammography in all age groups; however this finding needs to be taken carefully. FFDM is more accurate than SFM in younger women (<50 years), this finding was robust and in accordance with individual studies.

Introduction

Breast cancer is the most common malignancy of women, with an estimated 1.15 million new cases in 2002, ranking second overall when both genders are considered together [1]. Breast cancer is becoming an increasingly urgent issue in low and middle income regions, where incidence rates have been rising up to 5% per year [2]. From a health policy perspective, it is imperative that these countries select population-based mammography screening programs appropriately with regard to age groups and availability of imaging modalities.

To date, screen-film mammography (SFM) has been considered the gold standard for breast cancer screening in women aged 50 years or older [3, 4]. Full-field digital mammography (FFDM) may be superior to screen-film mammography (SFM) in young women (<50 years) and in patients with dense breast tissue [5, 6], although has not been uniformly adopted by healthcare system. FFDM is based on a different technology, in which each exposure produces a digital image, and holds promise for improving detection of low-contrast lesions in radiographically dense breasts [7].

Studies evaluating the accuracy of diagnostic tests pose unique design challenges, as they require distinct criteria to appropriately assess study quality and potential bias. This systematic review aims to assess the accuracy of FFDM compared to SFM for the detection of breast cancer, using a high-sensitivity search strategy and no language restriction. The performance of FFDM versus SFM for screening of women under the age of 50 or with dense breast tissue is an important issue, with prior inconsistent findings, that has not been clearly addressed before.

Our objective was to perform a systematic review and meta-analysis of the literature to ascertain the accuracy of screen-film mammography (SFM) and full-field digital mammography (FFDM) for population-based breast cancer screening.

Material and Methods

Literature search and identification of studies

Search strategy, study selection criteria, data extraction techniques, and statistical methods were defined *a priori* and are reported in the following sections, following the PRISMA checklist [8].

We searched 12 databases, including MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), LILACS, SciELO, EBM Review - Database of Abstracts of Review of Effects, ACP Journal Club, Cochrane Methodology Register (CMR), NHSEED, and Journals@OVID Full Text, for articles published from 1990 to March 2012. The search strategies employed combinations of free-text keywords like comparative study, evaluation study, prospect*, cohort studies, longitudinal studies, breast, sensitivity, specificity, diagnosis, roc* combined with medical subject headings (MeSH) like randomized controlled trials, random allocation, double-blind method, single-blind method, breast cancer, mammography, full-field digital mammography, sensitivity and specificity, diagnosis differential, reference value, false negative, false positive, mass screening [9, 10]. The complete search strategy is available on request. Similar search syntax was used across the other databases. Furthermore, we hand-searched the reference lists of peer-reviewed journal articles and gray literature in an attempt to find clinical studies not identified by electronic searches. The authors of the published studies were contacted for additional information as needed.

The abstracts of citations were screened, and all potentially relevant articles were reviewed in full. There was no language restriction. All potentially eligible studies were independently reviewed by two observers (F.H.S and E.M.W). Disagreements between the observers were settled in a consensus meeting with M.I.R.

Criteria for consideration of studies for this review

We included clinical trials and cohort studies that evaluate asymptomatic women under breast cancer screening. We accepted studies with two separate groups, the first undergoing FFDM and the second undergoing SFM, or studies where both tests were performed on the entire study population (paired design). Studies that mixed screening and diagnostic procedures (e.g. those that included participants presenting for mammography to investigate signs or symptoms of breast cancer) were included only if at least 80% of the population was asymptomatic. Studies could be prospective or retrospective. Only original articles were included. The results of the diagnostic test of interest were compared with the results of a reference standard. The diagnostic test was FFDM and the diagnostic reference was the result of the cytology and analysis of standard

paraffin-embedded sections after biopsy or surgery. FFDM diagnosis was considered correct if breast cancer was confirmed on cytology or paraffin section.

We excluded studies that include populations at high risk of breast and/or ovarian cancer, computer-aided detection studies, diagnostic mammography studies, comparisons between different databases, case-control studies, and articles that merely reported technical aspects related to image quality.

Data extraction and Outcomes

From each eligible study, we extracted data in duplicate (E.M.W. and F.H.S) using a standardized questionnaire regarding number and characteristics of participants (mean age, country, profile of participant enrollment; number of participants assigned to and analyzed in each method), healthcare setting characteristic (number of centers involved; number and experience of interpreting radiologists; number of radiologists per test, presence of consensus meetings), definition of suspected cases of cancer; definition of discordant cases and scale used for interpretation of mammography. Data were abstracted as 2 X 2 tables regarding the presence of breast cancer (positive vs. negative) by the FFDM and SFM and the histological diagnosis (normal, benign breast lesion, atypical hyperplasia or breast cancer). Three authors (F.H.S., E.M.W. and M.I.R.) independently validated the 2x2 table. In one study, we estimated the parameters of table 2 x 2 with data published in the article from Kerlikowske et.al. [11].

Quality assessment

All articles meeting the eligibility criteria were assessed for their methodological quality. The methodological quality of selected studies was graded independently by two reviewers (F.H.S. and E.M.W.) with a scale based on a modified version of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) tool[12]. We performed component analysis using evaluated topic which was depicted as a proportional bar graph for each of the 14 individual criteria. Disagreement between the two extracting authors was resolved by consensus.

Statistical analysis

To evaluate agreement between study eligibility and methodological quality, assessments using QUADAS agreement and coefficient for inter-rater reliability were calculated.

SFM and FFDM results were analyzed separately. For each study, we constructed 2x2 contingency tables in which all biopsies were classified as benign or malignant lesions. We calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value, false-positive rate (FPR; $1 - \text{specificity}$) and positive likelihood ratio. The diagnostic odds ratio (DOR) and the area under the curve (AUC) of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve were both calculated as summary statistics indicating the overall diagnostic power of each of the two tests. Summary ROC curves were plotted using the Littenberg-Moses method [13]. The statistical analysis was performed using the software Meta-DiSc (Microsoft Visual Basic 6 version 1.4; Redmond, WA).[14].

Inter-rater agreement between the two independent reviewers (F.H.S. and E.M.W.) for study eligibility was 0.64 (95% CI, 0.42-0.85) and for modified QUADAS methodological quality was 0.40 (95% CI, 0.13-0.68). Disagreement between reviewers relating to inclusion or exclusion criteria and study quality assessment was solved by consensus.

Cochran's Q and chi-squared were used to test for heterogeneity and the Inconsistency Index (I^2) statistic was used to quantify the percentage of variation across the studies that were associated with heterogeneity (defined as $I^2 \geq 50\%$) [15, 16].

Whenever necessary, the authors of articles were contacted by email requesting additional data to construct 2 x 2 tables. Eligible studies with missing data were not computed in the meta-analytic outcomes.

Publication bias was assessed using the diagnostic odds ratio (DOR) with Egger's effective sample size regression test [D(ESS)] [17]. This analysis was performed in the Stata 10 (Stata Corp, College Station, TX, USA) software environment.

The discriminative ability of FFDM over SFM was assessed by relative odds ratio (ROR) as described by Suzuki et al [18, 19]. ROR was calculated using Comprehensive Meta-Analysis 2.2.064 (Biostat, Englewood, NJ, USA). Whenever appropriate, we analyzed subgroups of special interest as younger age, breast density, and menopausal status. Sensitivity analyses were performed to evaluate the effect of study characteristics on heterogeneity, such as year of publication, paired versus non-paired design, and prospective versus retrospective studies.

Results

Study identification and eligibility

The process of study selection is summarized in Figure 1. We identified 28 studies that were potentially relevant after initial analysis. From these, 10 were eligible for the review. Four studies were duplicate databases [5, 20-22], and we decided to use the most recent data. The systematic review included 653,805 women [5, 6, 11, 20-30], of whom 82,573 underwent both mammography modalities (SFM and FFDM).

Table 1 describes the characteristics of included studies. Of the 10 included studies, 3 were retrospective with no follow-up of negative mammography [23, 24, 28]; one used a randomized nonpaired design [6]; five used a five-point rating scale for probability of cancer [6, 23, 25, 28, 30]; three used the BIRADS scale [11, 26, 27]; and two study did not report any diagnostic scale [24, 29]. Three studies did not provide enough data to construct a 2×2 table [23, 28, 29] and were excluded from quantitative analysis.

Five authors were contacted requesting additional data. One of them justified that all raw data returned to the corporate client due to confidentiality issues and he was unable to trace anything that was not in the published paper. A second author could not share raw data without a formal scientific collaboration. The other three did not return our contact.

Quality assessment

The quality assessment for each paper is summarized in the Figure 2. Overall study quality was modest, ranging from 0 to 100, with only five QUADAS items met by over 80% of studies (representative spectrum, adequate time between index and standard tests, incorporation avoided, good description of the index and standard tests). Potentially source of bias most frequently identified concerned partial verification avoided, uninterpretable test results and withdrawals information.

Diagnostic performance

Table 2 presents the data of the selected articles reporting the results of 4 paired cohorts (each patient undergoing both FFDM and SFM), 5 no paired cohorts, and 1

randomized trial. Seven studies were included in the primary analysis comparing the ability of SFM and FFDM to discriminate breast cancer. The performance of FFDM was significantly higher with a pooled ROR of 0.90 (95%CI 0.85-0.95, $p < 0.0001$) when fixed effect models were used, but the result is very inconsistent ($I^2 = 95\%$). When the variability between studies was taken into account (random model), the difference in mammography performance between both methods was no longer significant (ROR= 0.95, 95% CI 0.72-1.24; $p=0.69$) (Table 3).

Diagnostic performance restricted to women with 50 years or less showed that FFDM was higher than SFM (ROR = 0.53; 95%CI 0.48-0.59; $p < 0.00001$), but also presented a very high heterogeneity in the fixed model ($I^2=96\%$). Using the random model the results are slightly lower (ROR = 0.52, 95%CI 0.28-0.95; $p=0.035$), and very homogenous across studies ($I^2=0\%$).

Pooled sensitivity, specificity or diagnostic odds ratio presented a very high heterogeneity between studies limiting the validity of pooled results and were not computed. The between-study variability had an I^2 more than 90% for sensitivity and 99% for specificity. The heterogeneity chi-square was 73.30 (d.f.=6; $p < 0.0001$), 5,239.95 (d.f.=6; $p < 0.0001$) and 1,408.10 (d.f.=6; $p < 0.0001$) for sensitivity, specificity and positive likelihood ratio, respectively.

The area under the summary ROC curve was 0.92 (SE ± 0.06) and 0.91 (SE ± 0.11) for SFM and FFDM, respectively. The Q result was 0.85 (SE ± 0.07) and 0.84 (SE ± 0.12) for SFM and FFDM. The summary receiver-operating characteristic (ROC) curve plots show the test accuracy of SFM and FFDM for population-based breast cancer screening (Figure 3).

The number needed to screen (NNS) for FFDM to find one extra case of breast cancer versus SFM was about 500 for one year in women younger than 50 years in the large study [11]. Considering only the two small studies the NNS would be 833 [5, 6].

Publication Bias

Egger's regression test showed no asymmetric distribution of the points in the funnel plot for detection of publication bias ($P=0.833$), indicating that publication bias was unlikely (data not shown).

Sensitivity Analysis

Investigations of heterogeneity

Factors that can contribute to variation in diagnostic performance across studies (heterogeneity) include time since publication, study size, directionality of study design, pairing and participation rate. The subgroup analyses are presented in Table 4. For the analysis of screening performance according with study size, directionality, and pairing, the pooled ROR after exclusion did not change significantly the results and remain statistically not significant. For the analysis of time since publication and participation rate, the pooled ROR was somewhat smaller than the overall result and aggregate statistics significance.

A sensitivity analysis was undertaken by excluding studies one by one in the subgroup meta-analysis of women with 50 years or less. Excluding DMIST or OSLO studies significantly changed the results, with FFDM no longer presenting a higher screening performance over SFM (lack of statistical significance).

Discussion

This meta-analysis showed that FFDM is more accurate than SFM in younger women (<50 years). The results are robust with more than 100,000 screening exams examined in this subgroup. Such assessment is particularly important considering contemporary discussion on benefits and harms related to breast cancer screening in women between 40-49 years. In this age group, besides lower incidence of cancer, biologically more aggressive tumors, breast density seems to play a major role on mammography screening accuracy [11, 31]. In the last decade, some studies suggested that FFDM is better in younger and high breast density women, and this technology has been widely adopted despite limited evidence comparing its accuracy with SFM [5, 6, 32]. For instance, of 12,445 accredited mammography machines in the United States as of 1 October 2010, 8,748 (70.3%) were FFDM [32].

Our systematic review of literature, included recent studies published and used a highly sensitive search strategy with no language restrictions. We believe all relevant high-quality studies were selected, and publication bias seems unlikely. Sensitivity, specificity and positive likelihood ratio were very heterogeneous across studies and alternative methods were applied to compare the accuracy of FFDM over SFM: ROC curves and Relative Odds Ratio (ROR). The results of ROC curves were similar between FFDM and SFM (Fig 3). Studies comparing the discriminative ability of two tests are uncommon in the literature. This application has received very little attention. Taking into account the discriminative ability of

two tests, we used the ROR proposed by Suzuki et.al [18, 19]. The ROR results can be considered intriguing and open a new discussion to this area: are FFDM better than SFM in the overall screening population? Of the ten studies eligible for this systematic review, seven were more favorable [6, 19, 21, 23, 28-30], one was neutral [20] and two were against [22, 24] FFDM in all ages. Of note, these two studies against FFDM were the oldest one. One of them used a prototype soft-copy workstation [24, 25] and in the second the authors discussed two issues: potential learning curve effect and suboptimal reading environment for soft-copy [22, 26]. Besides, both studies had a lower participation attendance (<60% of invited women). Oslo 2 study [6, 27] were performed by the same group of Oslo 1 [22, 26] and the results were neutral in the overall population suggesting that a learning curve is an important issue to be addressed in the implementation of the FFDM screening programs. Using fixed-effect model, our data suggested that FFDM is superior to SFM, however due to high heterogeneity the random-effect method is the appropriate method to be applied. In random-effect model there is a tendency in favor of FFDM over SFM. This study cannot exclude or confirm this benefit in all age groups, however this finding needs to be taken carefully.

For younger population, the results are reliable. To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis to confirm the results of the DMIST trial in a subgroup of younger women [23]. The analysis of the Oslo 2 subgroup [6] and BCSC [19] corroborated the DMIST findings.

Some weakness of our study are the lack of data regarding other subgroups like dense versus nondense and pre- perimenopausal versus postmenopausal status. High risk women and computer-aided detection (CAD) on screening mammography were also not addressed; high risk women are a subgroup that requires more intensive surveillance and CAD technology has conflicting clinical data regarding its benefit on screening programs [33-35].

Previous systematic reviews have addressed this same topic. The first one compared SFM to FFDM, but failed to perform a quantitative review [7]. Furthermore, this review did not focus solely on screening; diagnostic mammography studies were also included. The conclusions were that FFDM appeared to be as safe and beneficial as SFM when used for screening. Based only on DMIST trial [23] results, the author suggests the use of FFDM for screening of premenopausal women under the age of 50. However, no other analyses or adjustments were made to reach this conclusion. Another systematic review had important caveats [28]. The main findings were that FFDM yields detection rates at least as high as those of SFM. One limitation of this review was the use of simple statistics (difference in detection rates, recall rates, positive predictive value) rather than statistical techniques that

enable pair wise comparison (e.g. ROC curve, ROR, likelihood ratio). Pair wise comparison are recommended for use in meta-analyses of diagnostic studies [36], and this approach can avoid the cut-off effect [37]. The third meta-analyze used a better methodological approach to compare FFDM versus SFM [38]. However the conclusion that the cancer detection rates were significantly higher for digital mammography than for film mammography needs to be looked cautiously. Interval cancers were not adjusted and this can undermine the conclusions. The observed advantage of FFDM between 50 and 60 years is unexpected, since there is a biologic rational for FFDM to be better in younger subgroup (≤ 50 years), dense breast or pre- perimenopausal women.

This study reinforces the benefits of FFDM over SFM in younger women and suggests a potential advantage in all age's women. Taking into consideration that we are living in a digitalization era, policymakers could consider deploying at least some new FFDM mammography when replacement of the oldest in screening programs where younger women are considered for screening purposes. In a conservative interpretation of our data, a neutral accuracy of FFDM compared with conventional SFM must be interpreted in light of other potential benefits of FFDM, such as facility to incorporate into digital medical records, prompt retrieval for comparison and follow-up assessment, in addition to environmental effects of withdrawing radiologic materials. Acquisition and maintenance costs must also be considered in a broad assessment of these technologies to guide decision making process.

One important issue not adequately answered is the learning curve of FFDM and the effect on recall rates in clinical practice programs. Some evidence suggest that FFDM has a higher recall rates than SFM [39], but this could be minimized after the learning curve period. Another emerging discussion issue are mammography screening tailored by women risk factors [40]. This approaches were cost-effective in a Markov micro simulation model, however this strategy needs clinical validation.

Conclusion

Our findings consistently confirm the benefit of FFDM over SFM in younger population taking into account for the first time the data of three important studies [5, 6, 19]. Digital technology is a reality in many countries and has other potential advantages comparing with screen-film technology like teleradiology and more reliable follow up (less previous missing exams).

It is important to contextualize new devices in the interest of public health. The appropriateness of FFDM for younger women should be analyzed on local setting context; the test should not target a broad public health recommendation before a complete health technology assessment taking into account local specificities between healthcare systems. As some may argue in favor of FFDM screening of younger women for public health reasons, we feel that other factors, such as screening delivery strategies, program adherence, learning curve, quality control and health economics models, could help local decision makers address this topic.

Acknowledgment: The study was supported by a grant from the MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT. The authors thank our supporter's institutions and Juliana Juk for her administrative assistance.

Potential Conflicts of Interest: All authors declaring the absence of financial interests that may be relevant to the submitted work.

Role of the Funding Source

This study was supported by the Brazilian Ministry of Health and by CNPq (MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT grant 576639/2008-7).

References

1. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
2. IARC, *IARC working group on the evaluation of cancer-preventive strategies: IARC handbooks of cancer prevention, Breast Cancer Screening*. Oxford University Press, 2002. **7**.
3. Gotzsche, P.C., *The debate on breast cancer screening with mammography is important*. J Am Coll Radiol, 2004. **1**(1): p. 8-14.
4. Nelson, H.D., et al., *Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2009. **151**(10): p. 727-37, W237-42.
5. Pisano, E.D., et al., *Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST*. Radiology, 2008. **246**(2): p. 376-83.
6. Skaane, P., S. Hofvind, and A. Skjennald, *Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening*

- program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology*, 2007. **244**(3): p. 708-17.
7. Tice, J.A. and M.D. Feldman, *Full-field digital mammography compared with screen-film mammography in the detection of breast cancer: rays of light through DMIST or more fog?* *Breast Cancer Res Treat*, 2008. **107**(2): p. 157-65.
 8. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration*. *BMJ*, 2009. **339**: p. b2700.
 9. van der Weijden, T., et al., *Identifying relevant diagnostic studies in MEDLINE. The diagnostic value of the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and dipstick as an example*. *Fam Pract*, 1997. **14**(3): p. 204-8.
 10. Haynes RB, W.N., McKibbin KA et.al., *Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE*. *JAMIA*, 1994. **1**(6): p. 447-458.
 11. Kerlikowske, K., et al., *Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study*. *Ann Intern Med*, 2011. **155**(8): p. 493-502.
 12. Whiting, P., et al., *The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews*. *BMC Med Res Methodol*, 2003. **3**: p. 25.
 13. Moses, L.E., D. Shapiro, and B. Littenberg, *Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations*. *Stat Med*, 1993. **12**(14): p. 1293-316.
 14. Zamora, J., et al., *Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data*. *BMC Med Res Methodol*, 2006. **6**: p. 31.
 15. Higgins, J.P. and S.G. Thompson, *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis*. *Stat Med*, 2002. **21**(11): p. 1539-58.
 16. Higgins, J.P., et al., *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ*, 2003. **327**(7414): p. 557-60.
 17. Deeks, J.J., P. Macaskill, and L. Irwig, *The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed*. *J Clin Epidemiol*, 2005. **58**(9): p. 882-93.
 18. Suzuki, S., *Conditional relative odds ratio and comparison of accuracy of diagnostic tests based on 2 x 2 tables*. *J Epidemiol*, 2006. **16**(4): p. 145-53.
 19. Suzuki, S., T. Moro-oka, and N.K. Choudhry, *The conditional relative odds ratio provided less biased results for comparing diagnostic test accuracy in meta-analyses*. *J Clin Epidemiol*, 2004. **57**(5): p. 461-9.
 20. Skaane, P., K. Young, and A. Skjennald, *Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading--Oslo I study*. *Radiology*, 2003. **229**(3): p. 877-84.
 21. Skaane, P. and A. Skjennald, *Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study*. *Radiology*, 2004. **232**(1): p. 197-204.
 22. Lewin, J.M., et al., *Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations*. *Radiology*, 2001. **218**(3): p. 873-80.
 23. Hambly, N.M., et al., *Comparison of digital mammography and screen-film mammography in breast cancer screening: a review in the Irish breast screening program*. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. **193**(4): p. 1010-8.

24. Heddson, B., et al., *Digital versus screen-film mammography: a retrospective comparison in a population-based screening program*. Eur J Radiol, 2007. **64**(3): p. 419-25.
25. Skaane, P., et al., *Follow-up and final results of the Oslo I Study comparing screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading*. Acta Radiol, 2005. **46**(7): p. 679-89.
26. Pisano, E.D., et al., *Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening*. N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1773-83.
27. Lewin, J.M., et al., *Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **179**(3): p. 671-7.
28. Vinnicombe, S., et al., *Full-field digital versus screen-film mammography: comparison within the UK breast screening program and systematic review of published data*. Radiology, 2009. **251**(2): p. 347-58.
29. Perry, N.M., et al., *The impact of digital mammography on screening a young cohort of women for breast cancer in an urban specialist breast unit*. Eur Radiol, 2011. **21**(4): p. 676-82.
30. Juel, I.M., et al., *Screen-film mammography versus full-field digital mammography in a population-based screening program: The Sogn and Fjordane study*. Acta Radiol, 2010. **51**(9): p. 962-8.
31. Carney, P.A., et al., *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography*. Ann Intern Med, 2003. **138**(3): p. 168-75.
32. U.S.Food_and_Drug_Administration, *Mammography Quality Standards Act and Program*, FDA, Editor. 2010.
33. Gromet, M., *Comparison of computer-aided detection to double reading of screening mammograms: review of 231,221 mammograms*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(4): p. 854-9.
34. Fenton, J.J., et al., *Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography*. N Engl J Med, 2007. **356**(14): p. 1399-409.
35. Morton, M.J., et al., *Screening mammograms: interpretation with computer-aided detection--prospective evaluation*. Radiology, 2006. **239**(2): p. 375-83.
36. Arends, L.R., et al., *Bivariate random effects meta-analysis of ROC curves*. Med Decis Making, 2008. **28**(5): p. 621-38.
37. Deville, W.L., et al., *Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines*. BMC Med Res Methodol, 2002. **2**: p. 9.
38. Iared, W., et al., *Comparative evaluation of digital mammography and film mammography: systematic review and meta-analysis*. Sao Paulo Med J, 2011. **129**(4): p. 250-60.
39. Bluekens, A.M., et al., *Consequences of digital mammography in population-based breast cancer screening: initial changes and long-term impact on referral rates*. Eur Radiol. **20**(9): p. 2067-73.
40. Schousboe, J.T., 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**(1): p. 10-20.

Table 1 - Characteristics of the 10 studies in the systematic review.

<i>First author</i>	<i>year of publication</i>	<i>Country</i>	<i>Study Design</i>	<i>Age in years (mean)</i>	<i>SFM : FFDM</i>	<i>Accrue period (months)</i>	<i>Number of centers</i>	<i>Interval cancers</i>	<i>Mean Follow up (months)</i>	<i>Radiologists per exam</i>	<i>Diagnostic scale</i>	<i>Diagnostic threshold</i>	<i>Independent Consensus meeting?</i>	<i>Subgroup analysis?</i>
Heddson [24]	2007	Sweden	Retrospective paired cohort	58.9	1:1	61	1	NA	NA	2	NA	NA	Uncertain	No
Lewin [22,27]	2001	USA	Prospective paired cohort	55.6	1:1	NA	2	Yes	NA	2	BIRADS	0/4/5	Yes	No
Pisano [5, 26]	2005	USA	Prospective paired cohort	54.9	1:1	25.5	33	Yes	12-15	1	BIRADS /scale 1-7	(0/4/5) (4/5/6/7)	Yes	Yes
Skaane[20,25]	2003	Norway	Prospective paired cohort	58.2	1:1	6	1	Yes	24	2	Scale 1-5	2/3/4/5	Yes	No
Skaane [6, 21]	2004	Norway	Randomized trial	54.2	2:1	13	1	Yes	12	2	Scale 1-5	2/3/4/5	Yes	Yes
Hambly [23]	2009	Ireland	Retrospective cohort	NA	≈5:1	36	NA	No	NA	2	Scale 1-5	3/4/5	Yes	No
Vinnicombe [28]	2009	UK	Retrospective cohort	NA	≈4:1	30	3§	No	NA	2	Scale 1-5	3/4/5	No	No
Juel [30]	2010	Norway	Retrospective cohort	57.8	≈1:1	36	NA	Yes	NA	2	Scale 1-5	NA	Uncertain	No
Perry [29]	2011	UK	Prospective cohort	NA	≈2:1	75	1	No	NA	1	NA	NA	Uncertain	Yes
Kerlikowske [11]	2011	USA	Prospective cohort	NA	≈3:1	84	4	Yes	NA	1	BIRADS	NA	No	Yes

NA: not available; §:2 mobile units and 1 hospital unit;

Table 2 - Main results of the individual studies evaluating SFM and FFDM included in the systematic review.

First author	Screen-Film Mammography						Full-Field Digital Mammography*				
	N	Sensitivity %*	Specificity %*	Positive Likelihood Ratio*	cancer prevalence	PPV %	Sensitivity %*	Specificity %*	Positive Likelihood Ratio*	Cancer prevalence	PPV %
Overall											
Heddson [24]	24,875	92 (84.3-96.7)	98.9 (98.7-99)	81.65 (71.72-92.96)	0.34 ^Ψ	21.8 ^Ψ	93.3 (87.2-97.1)	99.4 (99.3-99.5)	158.41 (134.3-186.7)	0.45 ^Ψ	42. ^Ψ
Lewin [22, 27]	4,489	78.6 (63.2-89.7)	85.5 (84.7-86.4)	5.43 (4.59-6.43)	0.62 ^Ψ	3.3 ^Ψ	68.3 (48.0-78.4)	88.6 (87.8-89.3)	5.62 (4.44-7.11)	0.62 ^Ψ	3.4 ^Ψ
Pisano [5, 26]	49,528	65.7 (59.6-71.6)	91.7 (91.5-92)	7.95 (7.24-8.74)	0.59	4.5	69.7 (63.6-75.3)	91.8 (91.5-92.0)	8.48 (7.77-9.25)	0.60	4.8
Skaane [20, 25]	3,681	61.0 (44.5-75.8)	97.2 (96.6-97.7)	21.56 (15.81-29.40)	1.14	20.2	46.3 (30.7-62.6)	95.9 (95.2-96.5)	11.33 (7.86-16.32)	1.11	11.3
Skaane [6, 21]	23,929	61.5 (51.5-70.9)	97.9 (97.6-98.1)	28.78 (23.96-34.56)	0.61	15.1	77.4 (63.8-87.7)	96.3 (95.9-96.8)	21.07 (17.44-25.46)	0.76	14
Hambly [23]	146,114	NA	NA	NA	0.51 ^Ψ	16.7	NA	NA	NA	0.62 ^Ψ	15.7
Vinnicombe [28]	39,651	NA	NA	NA	0.65	14.6	NA	NA	NA	0.68	14.3
Juel [30]	17,352	70.7 (54.5-83.9)	98.0 (97.7-98.3)	36.10 (27.99-46.56)	0.55	16.7	80.5 (65.1-91.2)	98.0 (97.7-98.4)	41.08 (32.81-51.45)	0.59	19.6
Perry [29]	14,946	NA	NA	NA	0.28	5.7	NA	NA	NA	0.64	8.8
Kerlikowske [11]	329,260	81.9 (80.5-83.3)	91.0 (90.9-91.1)	9.10 (8.93-9.27)	0.38	4.0	84 (81.6-86.1)	90.4 (90.3-90.5)	8.75 (8.49-9.01)	0.38	3.8
Younger women											
Pisano [5, 26]	14,058	44.4 (32.7-56.6)	90.1 (89.6-90.6)	4.48 (3.44-5.83)	0.51	2.2	68.1 (56.0-78.6)	90.1 (89.6-90.6)	6.87 (5.83-8.12)	0.51	3.40
Skaane [6, 21]	9,982	58.3 (36.6-77.9)	97.2 (96.8-97.6)	21 (14.58-30.27)	0.20	7.1	81.8 (48.2-97.7)	95.9 (95.1-96.6)	19.77 (14.23-27.47)	0.37	7.5
Perry [29]	7,018	NA	NA	NA	0.14	2.6	NA	NA	NA	0.43	5.9
Kerlikowske [11]	113,285 ^Ω	75.7 (71.7-79.3)	89.7 (89.6-89.8)	7.35 (6.98-7.73)	0.23	NA	82.4 (76.3-87.5)	88.0 (88.2-87.8)	6.86 (6.41-7.35)	0.25	NA

*95% confidence interval; § Not reported interval cancers; NA= not available; PPV=positive predictive value of breast cancer; Ψunadjusted with interval cancers; Ω=estimated

Table 3 - Diagnostic performance (ROR) of SFM versus FFDM in the general population and in the subgroup of women with 50 years or less.

<i>Number/Author/ Reference</i>	<i>ROR SFM/FFDM</i>	<i>95% CI</i>	<i>p value</i>	<i>I²</i>
All population				
(1) Heddson [24] [*]	0.43	0.33-0.65	<0.0001	
(2) Lewin [22, 27] [*]	1.56	1.01-2.40	0.004	
(3) Pisano [5, 26] [*]	0.83	0.77-0.90	<0.0001	
(4) Skaane [20, 25] [*]	2.65	2.05-3.43	<0.0001	
(5) Skaane [6, 21]	0.82	0.59-1.14	0.23	
(6) Juel [30]	0.59	0.38-0.91	0.016	
(7) Kerlikowske [11] ^Ω	0.93	0.87-0.99	0.023	
Summary				
Fixed	0.90	0.85-0.95	<0.0001	95.6
Random	0.95	0.72-1.24	0.69	62.5
≤ 50 years				
(3) Pisano [5, 26] [*]	0.37	0.32-0.43	<0.0001	
(5) Skaane [6, 21]	0.47	0.23-0.95	0.037	
(7) Kerlikowske [11]	0.78	0.67-0.90	0.001	
Summary				
Fixed	0.53	0.48-0.59	<0.0001	96
Random	0.52	0.28-0.95	0.035	0

*Variance of paired design study was adjusted by correlation;
ROR= relative odds ratio; CI= confidence interval;

Table 4 - Sensitivity analysis excluding possible sources of heterogeneity in the general population and in the subgroup of women with 50 years or less.

<i>Subgroup</i>	<i>ROR SFM/FFDM</i>	<i>95% CI</i>	<i>p value</i>	<i>I²</i>
All population				
Publish years [11, 21, 24, 26, 30]				
>2003				
Fixed	0.85	0.81-0.89	<0.0001	94.3
Random	0.69	0.54-0.89	0.003	49.7
Participation rate* [11, 26, 30]				
Fixed	0.88	0.84-0.93	<0.0001	76.2
Random	0.85	0.75-0.97	0.016	39.6
directionality of study design				
Prospective studies [11, 20-22, 26]				
Fixed	0.93	0.89-0.98	0.004	95.2
Random	1.19	0.91-1.56	0.21	62.5
Pairing				
Paired [20, 22, 24, 26]				
Fixed	0.87	0.81-0.93	<0.0001	97.7
Random	1.09	0.58-2.06	0.78	32.3
Non paired [6, 11, 30]				
Fixed	0.92	0.86-0.97	0.006	57
Random	0.82	0.65-1.04	0.103	4.6
Study size				
Kerlikowske study [11]				
Fixed	0.86	0.80-0.92	<0.0001	96.3
Random	0.95	0.59-1.51	0.82	22.5
≤50 years				
Kerlikowske study [11]				
Fixed and Random	0.37	0.32-0.43	<0.0001	0
DMIST [5]				
Fixed	0.76	0.66-0.88	<0.0001	46.7
Random	0.68	0.44-1.06	0.087	0
Oslo 2 [6]				
Fixed	0.76	0.66-0.88	<0.0001	49.8
Random	0.68	0.44-1.06	0.096	0

ROR= relative odds ratio; CI= confidence interval; * Participation rate > 60%;

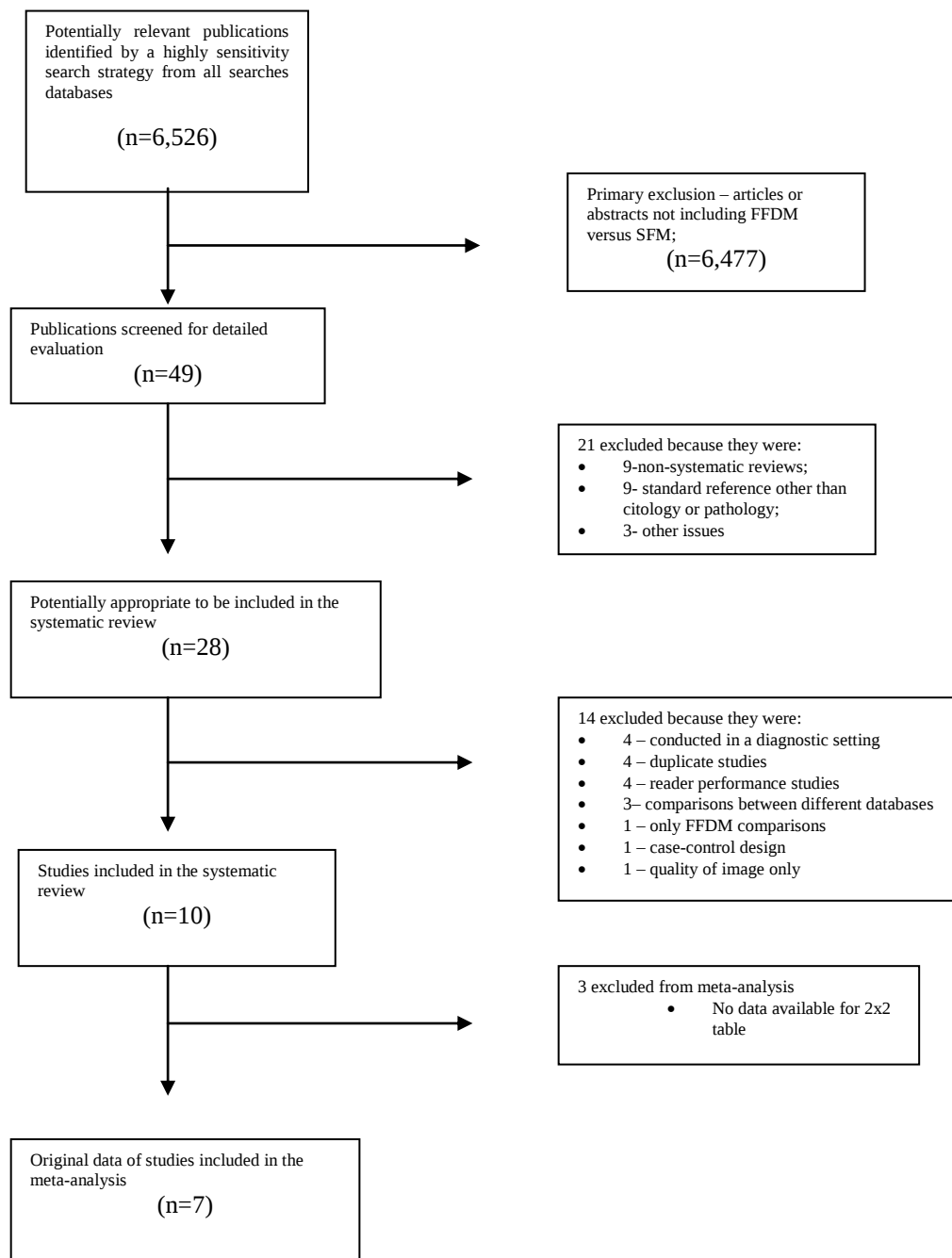


Figure 1. Flow diagram illustrates the selection studies included in the systematic review

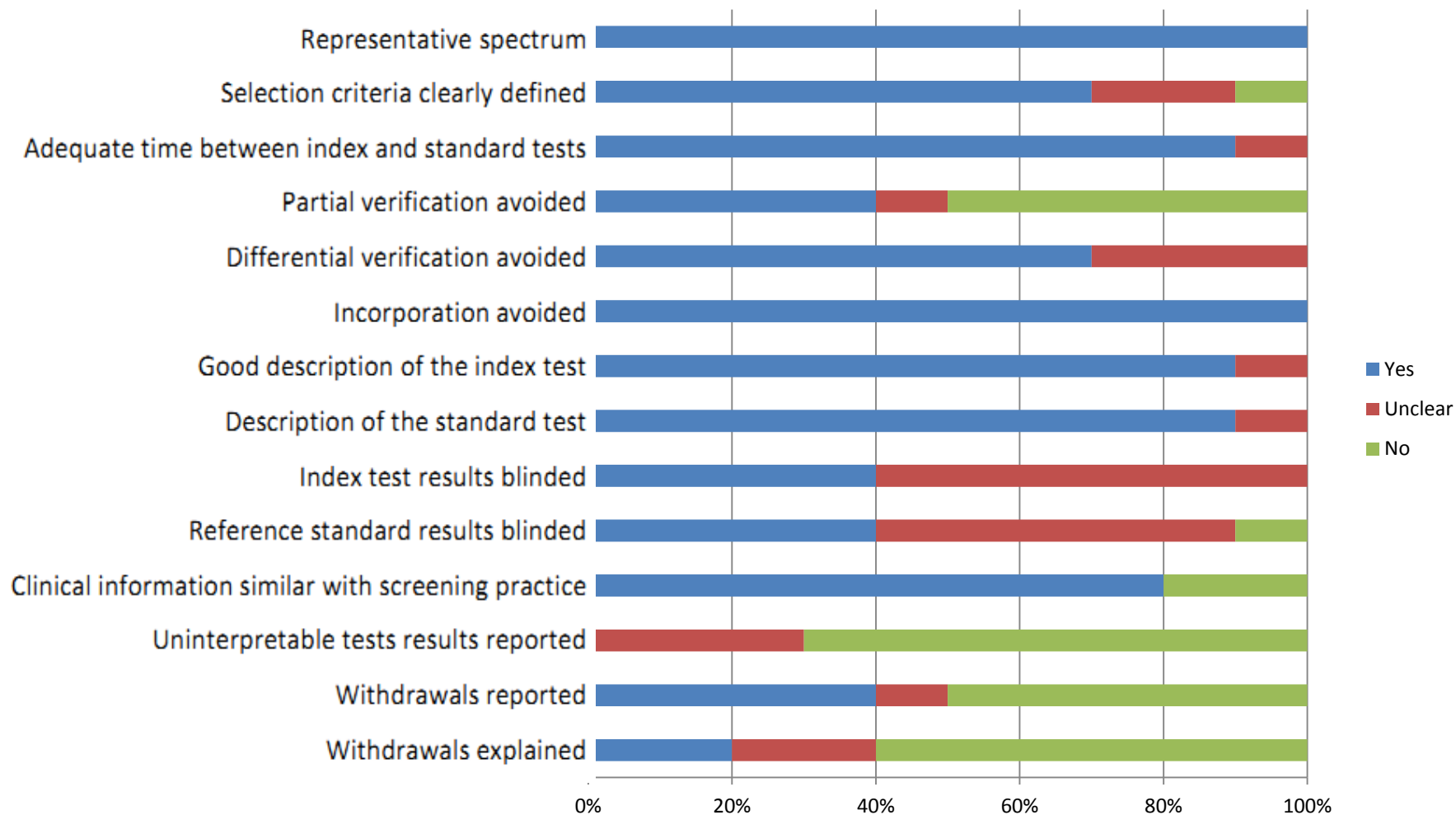


Figure 2. Review author's judgments about quality items in the systematic review of 10 articles selected

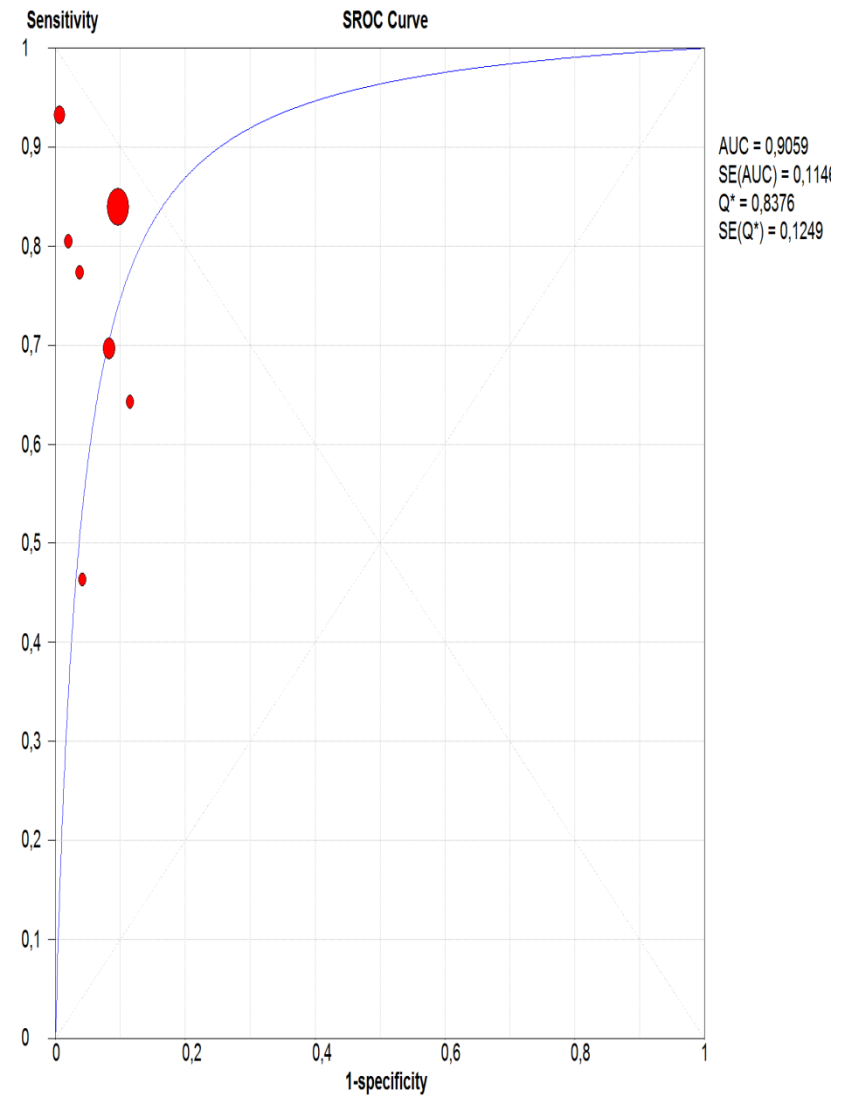
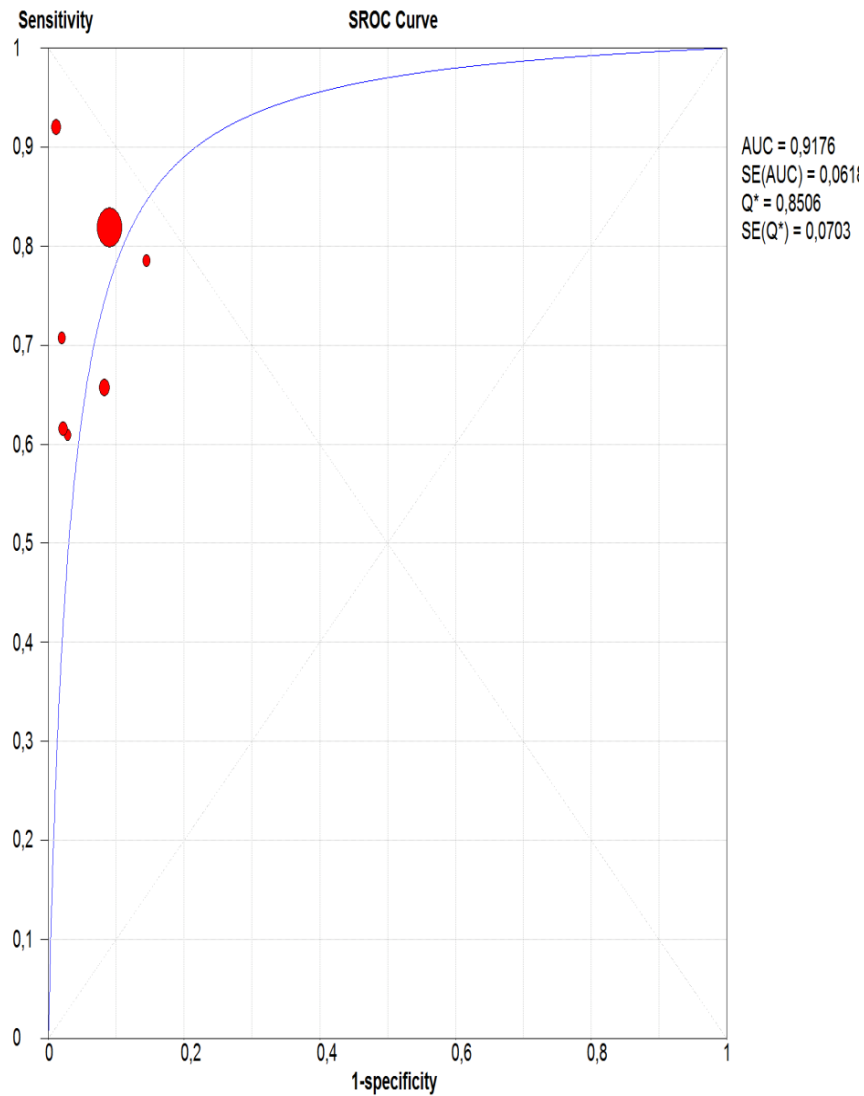


Figure 3. Summary receiver-operating characteristic (SROC) curve plots show test accuracy of SFM (left) and FFDM (right) for breast cancer screening from 7 studies

7. ARTIGO 2

Estimativa dos Custos do Câncer de Mama e Medidas de Qualidade de Vida das Pacientes com a Doença em Diferentes Estágios no Sistema Único de Saúde (SUS)

Fabiano Hahn Souza, Doutorando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Submetido para a Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Resumo

Objetivo: Estimar os custos e os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) das pacientes com câncer de mama no SUS. **Métodos:** Em uma coorte retrospectiva de pacientes com câncer de mama foi estimado os custos, a utilização de recursos de saúde e os AVAQ. Paciente com pelo menos 6 meses do diagnósticos do câncer de mama foram entrevistadas consecutivamente nos ambulatórios de oncologia clínica do HCPA e do ICESP. **Resultados:** Cento e cinquenta e sete pacientes foram incluídas. As médias do tempo do diagnóstico da doença e da idade foram de 42,8 meses e 57,8 anos respectivamente. A distribuição do estadiamento da neoplasia foi: estágio I – 13,9%; estágio II 39,7%; estágio III e IV 43%. Na data da entrevista, 45% das pacientes estavam com doença metastática. Os custos do primeiro ano do diagnóstico foram R\$ 5.916, R\$ 10.181, R\$ 14.053 e R\$ 8.135 para o estágio I, II, III e IV respectivamente. No contexto não metastático, os custos foram maiores no estágio II *versus* I e no estágio III *versus* II ($p < 0,0001$). O AVAQ para doença inicial (estádio I e II) foi 0,7715, 0,7623 e 0,7392 no seguimento, tratamento adjuvante endócrino e quimioterápico respectivamente. Para o estágio III, o AVAQ variou de 0,7037 a 0,7715 e para o estágio IV foi de 0,68. **Conclusões:** O câncer de mama é uma doença de alto custo para as pacientes e a sociedade. Políticas públicas efetivas para minimizar a carga da doença devem ser prioridade para o Sistema Único de Saúde.

Introdução

O câncer de mama é um problema de saúde pública. De acordo com os dados de incidência e mortalidade mundiais de câncer publicados pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais incidente. As estimativas para o ano de 2008 foram de 1.38 milhões de casos (10,9% de todas as neoplasias e 23% das neoplasias em mulheres)[1]. Ainda pelas estimativas do IARC, a neoplasia mamária é a primeira causa de morte por câncer nas mulheres no mundo (458 mil mortes em 2008, 13,7% do total de mortes).

A neoplasia mamária possui múltiplos fatores etiológicos que interagem de forma variada e que ainda não estão totalmente elucidados. Na maioria dos casos, fatores genéticos e ambientais trabalham juntos para criar condições que levam ao aparecimento do câncer [2]. Alguns dos fatores de risco mais importantes são: idade, raça [3], algumas doenças benignas da mama (ex. hiperplasia ductal ou lobular atípica) [4], história pessoal de câncer de mama[5], história familiar de câncer de mama[6], estilo de vida e fatores dietéticos, fatores hormonais e de vida reprodutiva da mulher [7, 8].

O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais frequente e o mais comum nas mulheres brasileiras [9]. A detecção precoce da doença com o rastreamento mamográfico com filme reduz a mortalidade das mulheres dos 40 aos 69 anos. As mulheres na faixa dos 60-69 anos são as que apresentam maior benefício em termos absolutos, enquanto que as da faixa de 40-49 anos têm um benefício menor [10]. O câncer de mama e sua detecção precoce é uma prioridade da Política de Saúde do Brasil e foi incluído como uma das metas do Pacto pela Saúde de 2006, mas somente na faixa etária dos 50 aos 69 anos [11]. Em países desenvolvidos, a mortalidade por câncer de mama vem caindo há mais de uma década [12], enquanto no Brasil as taxas ajustadas de mortalidade por câncer de mama permanecem estáveis[13]. Publicação de 2011 de um grupo brasileiro no *Lancet*

mostrou que a taxa de mortalidade do câncer de mama está em elevação e que a falta de um rastreamento mamográfico organizado para a detecção precoce da doença poderia ser uma das explicações para esse achado [14]. Outros fatores agravantes do problema no Brasil são os atrasos dos laudos mamográficos de mais de 30 dias (cerca de 30% dos exames de rastreamento) [15] e os atrasos para as pacientes serem atendidas nos centros especializados de mais de 3 meses em 20% das pacientes em um pesquisa com especialistas brasileiros [16, 17].

O prognóstico da doença varia e depende principalmente do estágio da doença, das características biológicas do tumor, idade e do tratamento recebido. O estadiamento do câncer de mama é baseado no sistema de classificação TNM [18]. Em geral, pacientes em estádios clínicos iniciais (EC I e II) têm um melhor prognóstico (menor índice de recorrência e morte por câncer de mama) comparadas com aquelas com doenças mais avançadas (EC III e IV). Um estudo mostrou taxas de sobrevida em cinco anos de 96, 86 e 59 por cento nos estádios I, II e III respectivamente [19]. A maioria das mulheres em EC IV (doença metastática) morre da doença antes dos cinco anos [20]. Mesmo com a incorporação de novos tratamentos para doença metastática ao longo da década de 90, a sobrevida média em uma coorte de base populacional aumentou somente sete meses [21].

Os impactos econômicos com a neoplasia mamária são enormes tanto para as pacientes e suas famílias assim como para os Sistemas de Saúde ao redor do mundo. O custo direto estimado da doença nos Estados Unidos em 2001 foi de US\$ 56,4 bilhões [22]. No Brasil, não há dados disponíveis sobre os custos da doença e seu impacto na qualidade de vida das pacientes. O objetivo desse trabalho é de estimarmos os custos do câncer de mama das pacientes do Sistema Único de Saúde e os escores de utilidade das pacientes com câncer de mama nos diferentes estádios da doença.

Métodos

Estudo de coorte retrospectivo que estimou a utilização e valoração dos recursos de saúde das pacientes com câncer de mama desde o diagnóstico da doença até a data da entrevista de coleta de dados. As entrevistas ocorreram nos ambulatórios de oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo de agosto de 2010 a janeiro de 2011. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambas as Instituições.

Para o presente estudo, foram convidadas a participar as pacientes com diagnóstico de câncer de mama há pelo menos 6 meses e que tivessem o histórico clínico completo da neoplasia, independente do estadiamento inicial e anatomopatológico confirmando a patologia.

As pesquisadoras responsáveis pela coleta de dados (RCT e NT) receberam treinamento padronizado pelo pesquisador principal (FHS) a fim de termos uniformidade na coleta das informações. Todas eventuais dúvidas sobre o processo de coleta foram discutidas com o investigador principal.

A amostra total estimada foi de 120 pacientes. Assumimos que 80% das pacientes com a doença localmente avançada ou metastática utilizariam algum tipo tratamento paliativo ao longo do seguimento em comparação com 50% das doentes iniciais. O poder estimado foi de 90% com alfa 5%. As pacientes com câncer de mama foram convidadas a participar durante suas consultas nos ambulatórios de oncologia clínica do HCPA e do ICESP de forma consecutiva. As pesquisadoras aplicaram o TCLE antes do início da entrevista de coleta de dados. Foram checados os critérios de elegibilidade das pacientes. Foram excluídas pacientes que em algum momento abandonaram o seguimento por mais de 1 ano na instituição pelo risco de termos dados incompletos da doença e da utilização dos recursos de saúde. Para complementar algumas informações clínicas, foram checados os dados de prontuário das pacientes.

Obtivemos o escore de qualidade de vida pelo instrumento SF-6D [23]. A partir da tese de Cruz [24] foi possível fazer a conversão do escore do SF-6D em uma medida de utilidade (*quality-adjusted life years*).

Para este estudo, foi adotada a perspectiva da sociedade. Os valores cobrados para a prestação de serviços não necessariamente correspondem aos custos reais, mas podem servir como uma aproximação do custo de oportunidade do sistema de saúde. Utilizamos os valores da tabela do SUS e alguns dados socioeconômicos do IBGE para o ano de 2010 em reais. Para os custos indiretos, utilizamos os dados captados das entrevistas com as pacientes.

Foram avaliados os custos diretos do diagnóstico, estadiamento, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e suas complicações como internações hospitalares. Para o cálculo dos custos diretos, utilizamos a tabela do DATASUS e o percentual utilizado daquele recurso conforme a base de dados das pacientes entrevistadas com câncer de mama.

Como exemplo: a estimativa de custo da radioterapia adjuvante foi de R\$ 1062. Para as pacientes com estágio clínico I, 78% foram submetidas ao tratamento radioterápico adjuvante. Dessa forma o cálculo do custo direto da radioterapia adjuvante para o estágio I foi de $1062 \times 0,78 =$ R\$ 826,23.

Os custos agregados da doença conforme estágio e tempo do diagnóstico da doença (1º ano versus anos subsequentes) foram calculados por uma microsimulação de Markov adaptado de van Oortmarssen, Szeto e Rojnik para estimar a história natural do câncer de mama e os recursos de saúde utilizados no SUS [25-27]. Escolhemos dividir os custos agregados entre os custos do 1º ano do diagnóstico e anos subsequentes, pois sabe que para as pacientes com estágios I, II e III o primeiro ano do diagnóstico implica em custos maiores, pois as pacientes submetem-se ao diagnóstico, estadiamento e a terapêutica inicial (cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia e/ou hormonioterapia). Dessa forma, o primeiro ano do diagnóstico é o de maior custo para o sistema de saúde nos estágios I a III.

Os custos indiretos incluíram custos com transporte até as instituições, perda de produtividade das pacientes, gasto médio com a doença nos últimos 30 dias com recursos próprios da paciente (*out of pocket*).

Os dados descritivos estão relatados como percentual para variáveis categóricas e médias com desvio padrão ou mediana para variáveis contínuas. Os custos estão representados como média (para representar melhor estimativa por paciente) e em mediana (para representar a melhor estimativa de custo de uma paciente típica) [28]. Os valores de custos ambulatoriais e totais foram comparados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney U. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foi utilizado o *Software MS Excell*® versão 2007 para as análises estatísticas.

Resultados

Foram selecionadas 157 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade (81 no HCPA e 76 no ICESP) com acompanhamento médio de $42,8 \pm 31,7$ meses. A idade média foi de $57,8 \pm 12,3$ anos. Cento e dezessete (74,5%) eram brancas e cento e nove não tinham história familiar de câncer de mama ou ovário (69,4%).

O estadiamento inicial da doença foi distribuído da seguinte forma: 21 pacientes (13,9%) com EC I; 60 pacientes (39,7%) com EC II; 65 pacientes (43%) com EC III ou IV. A situação da doença da paciente na data da entrevista foi: 87 pacientes (55%) com doença não metastática e 70 pacientes com doença metastática (45%).

A Tabela 1 mostra características clínicas da população. A maioria das pacientes se apresentou com nódulo mamário palpável (79%) indicando um perfil de mulheres com pouco acesso a mamografia de rastreamento e/ou baixo nível educacional.

A Tabela 2 reporta os custos diretos dos procedimentos de diagnóstico, estadiamento e tratamentos do câncer de mama. A Tabela 3 mostra os custos anuais do câncer de mama conforme o estado de saúde da paciente. Os valores foram obtidos através de simulação do modelo de Markov descrito no Anexo 9.4. O primeiro ano do manejo diagnóstico e terapêutico de uma paciente típica com câncer de mama inicial representa uma mediana de custo que variou de R\$ 5.916 a R\$ 10.181

para o estágio I e II respectivamente ($p<0,0001$). Pacientes com doença localmente avançadas (EC III) tem um custo mediano do seu manejo inicial mais elevado em comparação ao estágio II (R\$ 14.053; $p<0,0001$). A paciente metastática inicialmente tem um custo menor para o sistema de saúde quando comparada com os estágios II e III (R\$ 8.135), todavia os custos dos anos subsequentes permanecem muito elevados (acima de R\$ 7.500; $p<0,0001$) para as pacientes que continuam vivas. Os custos do seguimento pós primeiro ano são muito menores nos estágios I a III (tabela 3).

A figura 1 mostra a probabilidade de a paciente visitar um serviço de emergência e os custos envolvidos conforme o tratamento quimioterápico ou hormonal (adjuvante ou paliativo). Chama atenção que mais de 80% das pacientes em quimioterapia paliativa foram atendidas em serviços de emergência nos últimos 12 meses da entrevista. As pacientes em seguimento clínico tiveram uma média de cinco consultas médicas, enquanto as pacientes em quimioterapia adjuvante e paliativa foram 15 e 13 vezes ao médico por ano respectivamente. As pacientes em hormonioterapia tanto adjuvante quanto paliativa consultaram cerca de oito vezes em 12 meses. A Tabela 4 mostra os custos indiretos como transporte e gastos com recursos próprios da paciente nos últimos 30 dias. As pacientes em tratamento paliativo gastam quase o dobro e mais que o dobro do que pacientes em tratamento adjuvante ou em seguimento respectivamente.

Em relação aos custos indiretos, o salário médio das mulheres que se mantinham trabalhando foi de R\$ 1112,95. Estimamos a perda de produtividade daquelas que declararam ter uma profissão (excluindo aposentadas e do lar), mas que estavam sem trabalhar por causa da doença. Desse grupo de mulheres previamente ativas, quase a metade (48,4%) declarou que parou de trabalhar temporária ou definitivamente por conta do câncer de mama. Esse dado sugere um forte impacto da doença na produtividade no trabalho dessas mulheres no país.

A **Tabela 5** mostra os parâmetros de qualidade de vida, avaliados como utilidade das pacientes. As estimativas são compatíveis com dados publicados na literatura[29]. A mulher hígida foi pontuada conforme o valor encontrado na população saudável da cidade de Porto Alegre [24]. Os

valores de utilidade dos estados de saúde do câncer de mama foram estimados através das entrevistas com as pacientes. Não houve diferenças de utilidade entre as pacientes em seguimento (sem tratamento ativo na data da entrevista) conforme a história de utilização prévia de quimioterapia ou hormonioterapia.

Discussão

As características clínicas da população são compatíveis com dados publicados na literatura e são semelhantes com o perfil populacional de câncer de mama no Brasil [9, 30]. Num estudo brasileiro do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, os autores mostraram uma queda do número de casos da doença com diagnóstico metastático (cerca de 10% *versus* 7% no nosso estudo)[31]. A queda do diagnóstico dos casos avançados e um aumento dos casos de carcinoma *in situ* indiretamente indicam um maior acesso das mulheres aos exames mamográficos. Contudo ainda não temos no Brasil um programa organizado de rastreamento como existem em países como o Canadá, Suécia, Inglaterra, Holanda entre outros. De qualquer forma, há indícios de que estamos melhorando os indicadores do câncer de mama no país. Dados do VIGITEL do Ministério da Saúde mostram que 72,9 e 67,8% das mulheres entre 50-59 e 60-69 anos tinham realizado o exame mamográfico nos últimos 2 anos antes da entrevista [32]. Esse não é um dado confiável, pois é autorrelatado pelas entrevistadas.

Todavia, quando analisamos a adesão as recomendações de mamografia a cada 24 meses, apenas 24% das mulheres elegíveis para realizar a mamografia no SUS a fazem regularmente em um período de 5 anos [33]. Esses são dados de uma região do Brasil, mas provavelmente refletem com muito mais acurácia a baixa cobertura que a população de mulheres tem ao exame mamográfico em intervalos regulares. As recomendações internacionais sugerem que para um adequado benefício

desses programas de detecção precoce, a cobertura populacional seja pelo menos 70% da população [34].

É de conhecimento de todos que os gastos com a saúde estão aumentando drasticamente em todo o mundo. O impacto para os governos, paciente e sociedades estão cada vez maiores nas doenças crônicas. O câncer de mama é uma doença crônica com alto impacto para as pacientes, suas famílias e a sociedade. Cada vez as pacientes estão vivendo mais, principalmente pelo diagnóstico mamográfico precoce da doença e pelos tratamentos adjuvantes após cirurgia disponíveis que têm intenção curativa[35]. Por outro lado, no contexto de doença metastática, avanços menores têm ocorrido e temos conseguido estender a sobrevida dessa população a custos públicos e sociais elevados [21, 22].

O presente estudo consegue mostrar que os custos do câncer de mama são grandes para o sistema de saúde público brasileiro. Mesmo com diagnóstico inicial, estimamos um custo médio por paciente próximo de R\$ 6.000 para os procedimentos iniciais de diagnóstico, estadiamento e tratamento no EC I. Há diferenças importantes dos custos iniciais do EC I em relação ao EC II, III e IV. Uma simples estimativa pode mostrar o potencial impacto na redução de custos para o sistema. Supondo que 100 mulheres com diagnóstico de câncer de mama em EC I (pelo rastreamento mamográfico) e as mesmas 100 mulheres distribuídas nos EC II (70%) e III (30%) com diagnóstico clínico. O impacto orçamentário para as mulheres rastreadas seria de cerca de R\$ 600.000 para o manejo da doença no primeiro ano. Os casos diagnosticados pela clínica de nódulo mamário teriam um custo aproximado de R\$ 1.100.000 (mais de 80%). Isso sem contar os custos subsequentes maiores com recidivas e retratamentos além é claro do impacto psicológico para as mulheres e suas famílias. Uma paciente com câncer de mama metastática pode ter um custo direto de mais de R\$ 8 mil/ano para o SUS dependendo dos tratamentos realizados e suas taxas de complicações. Deve-se considerar também a possibilidade de que os custos reais sejam maiores, à medida que os tratamentos de alto custo vão sendo gradualmente incorporados no Sistema Único de Saúde pelos

canais criados pelos governos para avaliação e incorporação técnica de tecnologias em saúde ou pela judicialização da saúde.

Além dos custos diretos para o sistema, os custos indiretos também são altos. Na nossa coorte, 48% das mulheres de idade ativa não estavam trabalhando por causa diretamente da doença ou do tratamento. Os gastos com recursos próprios das mulheres com doença avançada costuma ser maior quanto comparada com as despesas nos estádios precoces. Os tratamentos demandam muito tempo das mulheres tanto em deslocamento casa-hospital, quanto espera na instituição e também pela sua frequência ser relativamente alta principalmente durante sessões de quimioterapia e radioterapia. A **Figura 1** mostra que as mulheres em tratamento oncológico (quimioterapia ou hormonioterapia) tiveram uma probabilidade de mais de 50% de precisarem ir a serviços de emergência ao longo de 1 ano.

Estimamos também o QALY (*quality-adjusted life years*) na população de mulheres com câncer de mama do país. Até onde temos conhecimento, esses são os primeiros dados de QALY em câncer de mama na população brasileira. A utilidade nas pacientes em seguimento foi igual independente da diferença de tratamentos realizados previamente. Há duas explicações possíveis para isso. Primeiro, nosso estudo pode não ter tido poder para detectar pequenas diferenças de utilidade entre as mulheres submetidas previamente à quimioterapia em relação as que não receberam quimioterapia. Uma segunda possibilidade é que os maiores efeitos da quimioterapia são agudos e ocorrem durante o tratamento[36]. Os dados de QALY desse estudo poderão servir de base para modelos de custo-utilidade no Brasil na área de câncer de mama.

O presente trabalho objetivou mostrar aos vários atores do sistema de saúde a importância do custo e utilização dos recursos em saúde nas tomadas de decisão. No Brasil, atualmente a maioria dos casos de câncer de mama são diagnosticados entre os estádios II a IV. Além de piorar o prognóstico da doença, gera enorme impacto financeiro para os indivíduos e sociedade. Os custos indiretos, com a perda de produtividade e os gastos das pacientes e famílias com recursos próprios,

associado com o custo direto do manejo especializado da doença cada vez mais elevado, justifica que o país urgentemente invista em políticas públicas eficazes e custo efetivas.

Tabela 1 - Características clínicas da população (n=157)

	N(%) [*]
Idade média, anos	57,8±12,3
Sem HF de câncer de mama/ovário [§]	109 (69,4)
Paciente com doença metastática atual	70 (45)
Carcinoma ductal invasor	138 (88)
Grau histológico 2 ou 3	98 (62,4)
Receptor estrógeno e/ou progesterona positivo	126 (80)
HER2 positivo	28 (20,7) ^Ω
Bilateral	10 (6,4)
Estadiamento clínico ao diagnóstico III ou IV	65 (43) ^Y
Assintomática (diagnóstico por mamografia)	30 (19)
Sintomas mamários e/ou locais ao diagnóstico	124 (79)
Sintomas de doença sistêmica ao diagnóstico	3 (2)
Terapias realizadas	
Mastectomia	73 (55)
Setorectomia	59 (45)
Quimioterapia adjuvante/neoadjuvante	102 (65)
Hormonioterapia adjuvante	96 (61)
Radioterapia adjuvante	88 (56)

* exceto quando unidade diferente; § pais, irmãs ou avós; Ω 22 casos sem informações; Y 8 casos sem informações.

Tabela 2 - Custos médios dos procedimentos de diagnóstico inicial, estadiamento e tratamentos adjuvantes do câncer de mama no HCPA e ICESP por paciente (2010)

Parâmetros	R\$
Estadiamento clínico no EC I e II [§]	509 ± 290 ^l
Estadiamento clínico no EC III e IV ^j	592 ± 373 ^l
Exame anatomopatológico + imunohistoquímica ^λ	429 ± 110 ^l
Cirurgia mamária curativa EC I [¶]	418 ± 178 ^l
Cirurgia mamária curativa EC II [¥]	707 ± 254 ^l
Cirurgia mamária curativa EC III [¥]	719 ± 253 ^l
Radioterapia adjuvante EC I ^F	826
Radioterapia adjuvante EC II ^F	552
Radioterapia adjuvante EC III ^F	664
Radioterapia paliativa ^λ	850
Quimioterapia adjuvante/neoadjuvante EC I ^x	686
Quimioterapia adjuvante/neoadjuvante EC II ^D	2991 ± 2613 ^l
Quimioterapia adjuvante/neoadjuvante EC III [^]	5774 ± 1872 ^l
Quimioterapia paliativa EC IV [”]	4366 ± 2551
Hormonioterapia/ano ^c	935

[§]Estimativa baseada em 56 pacientes; ^j 61 pacientes; ^λ 157 pacientes – assumido que 70% realizaram ecografia e/ou mamografia diagnóstica; [¶] 89% realizaram setorectomia; [¥] 64% realizaram mastectomia; [¥] 68% realizaram mastectomia; ^F Valor estimado do tratamento radioterápico de R\$ 1062 – nos EC I, II e III 78%, 53% e 63% realizaram o tratamento respectivamente; ^λ assumido como 80% do valor estimado para radioterapia adjuvante; ^x 9 pacientes; ^D 47 pacientes; [^] 48 pacientes; [”] 69 pacientes; ^c valor APAC anualizado; ^lDesvio padrão;

Tabela 3 – Custos medianos por ano do câncer de mama conforme estado de saúde da paciente

Estado de saúde e tempo do diagnóstico	R\$[¶]	Percentil 25%	Percentil 75%
Custo inicial (1º ano do diagnóstico) - EC I [¶]	5.916	5.202	7.446
Custo subsequente (≥ 2º ano) - EC I [¶]	498	207	760
Custo inicial (1º ano do diagnóstico) - EC II [¶]	10.181	7.663	15.201
Custo subsequente (≥ 2º ano) - EC II [¶]	498	282	850
Custo inicial (1º ano do diagnóstico) - EC III [¶]	14.053	10.716	28.237
Custo subsequente (≥ 2º ano) - EC III [¶]	525	333	943
Custo inicial (1º ano do diagnóstico) - EC IV [§]	8.135	6.375	11.428
Custo subsequente (≥ 2º ano) - EC IV [§]	7.856	6.039	13.038

[¶] Custos da cirurgia, radioterapia adjuvante (se indicado), exames de estadiamento, exame anatomopatológico e imunohistoquímico, quimioterapia adjuvante (se indicado), Hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno (se indicado), consultas médicas, gastos com saúde com recursos próprios da paciente, complicações do tratamento; [¶]Custos de consultas médicas, gastos com saúde com recursos próprios da paciente, hormonioterapia adjuvante até completar cinco anos (se indicado) e custos de complicações do tratamento; [¶] custos Trastuzumabe adjuvante (se indicado) e inibidor da aromatase (se indicado, switch no 4 e 5 anos após os três primeiros anos com tamoxifeno); [§] Custos no EC IV dependem do procedimento ser ou não indicado e são considerados paliativos (cirurgia, radioterapia paliativa, quimioterapia, terapia endócrina, exame anatomopatológico, exame de Imunohistoquímica, bifosfonato, consultas médicas, visitas a emergências, internações hospitalares, complicações do tratamento); [¶] Valores gerados por simulação.

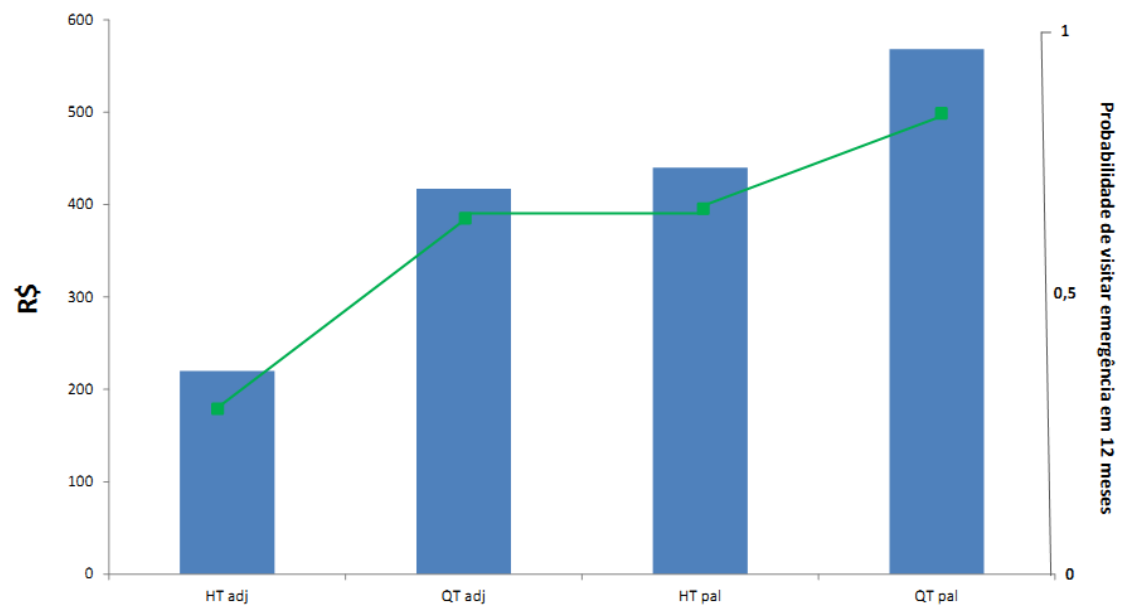


Figura 1 - Custos e probabilidade de visitar a emergência em 1 ano conforme tratamento

Tabela 4 - Custo indiretos com transporte e gastos da paciente com recursos próprios (*out of pocket*)

Transporte	19,50±21,70 ^Y
Gasto com saúde nos últimos 30 dias – Paliativo	125,40±263,30 ^{Y*}
Gasto com saúde nos últimos 30 dias – Adjuvante	67,50±117,30 ^{Y*}
Gasto com saúde nos últimos 30 dias – Seguimento	50,70±78 ^{Y*}

Ω Estimativas de custo do ICESP (considerando 1 dia na emergência e os demais em internação); Y Desvio padrão; * Teste T entre diferença dos gastos 30 dias – Paliativo *versus* Adjuvante (p=0,11) e Seguimento (p=0,049)

Tabela 5 - Utilidade das pacientes conforme estados de saúde

Estado de saúde	Seguimento	HT ^Y	QT [¶]
Hígida	0,80	---	---
I/ II	0,7715±0,0677	0,7623±0,0778	0,7392±0,0666
III	0,7715±0,0677	0,7604±0,0981	0,7037±0,0388
IV	0,6800±0,0600	0,6800±0,0600	0,6800±0,0600

^Y HT: em tratamento com terapia endócrina no momento da entrevista; [¶]QT: em tratamento com quimioterapia no momento da entrevista

Referências Bibliográficas

1. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010.
2. Sasco, A.J., *Breast cancer and the environment*. Horm Res, 2003. **60 Suppl 3**: p. 50.
3. Bradley, C.J., C.W. Given, and C. Roberts, *Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(7): p. 490-6.
4. Degnim, A.C., et al., *Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(19): p. 2671-7.
5. Fisher, B., et al., *Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial*. Lancet, 1999. **353**(9169): p. 1993-2000.
6. *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease*. Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1389-99.
7. MacMahon, B., et al., *Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk*. Int J Cancer, 1982. **30**(4): p. 427-31.
8. Kelsey, J.L., M.D. Gammon, and E.M. John, *Reproductive factors and breast cancer*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 36-47.
9. INCA, *Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional*, C.d.P.e. Vigilância, Editor. 2010, Ministério da Saúde do Brasil: Rio de Janeiro. p. 488.
10. *Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med, 2009. **151**(10): p. 716-26, W-236.
11. INCA, *Mamografia: da prática ao controle. Recomendações para profissionais de saúde.*, INCA, Editor. 2007, Ministério da Saúde, Brasil: Rio de Janeiro. p. 109.
12. Peto, R., et al., *UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years*. Lancet, 2000. **355**(9217): p. 1822.
13. Fonseca, L.A., J. Eluf-Neto, and V. Wunsch Filho, *[Cancer mortality trends in Brazilian state capitals, 1980-2004]*. Rev Assoc Med Bras. **56**(3): p. 309-12.
14. Schmidt, M.I., et al., *Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges*. Lancet, 2011. **377**(9781): p. 1949-61.
15. Passman, L.J., et al., *SISMAMA--implementation of an information system for breast cancer early detection programs in Brazil*. Breast, 2011. **20 Suppl 2**: p. S35-9.
16. Cazap, E., et al., *Breast cancer in Latin America: experts perceptions compared with medical care standards*. Breast, 2010. **19**(1): p. 50-4.
17. Lee, B.L., et al., *Breast cancer in Brazil: present status and future goals*. Lancet Oncol, 2012. **13**(3): p. e95-e102.
18. Edge, S.B., D.R. Byrd, and C.C. Compton, eds. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. 7 ed. 2010, Springer-Verlag: New York.
19. Ugnat, A.M., et al., *Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment*. Br J Cancer, 2004. **90**(6): p. 1138-43.
20. Gennari, A., et al., *Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies*. Cancer, 2005. **104**(8): p. 1742-50.
21. Chia, S.K., et al., *The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer*. Cancer, 2007. **110**(5): p. 973-9.
22. Radice, D. and A. Redaelli, *Breast cancer management: quality-of-life and cost considerations*. Pharmacoeconomics, 2003. **21**(6): p. 383-96.

23. McHorney, C.A., J.E. Ware, Jr., and A.E. Raczek, *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care, 1993. **31**(3): p. 247-63.
24. Cruz, L.N., *Medidas de Qualidade de Vida e Utilidade em uma Amostra da População de Porto Alegre*, in *Epidemiologia*. 2010, UFRGS: Porto Alegre.
25. van Oortmarssen, G.J., et al., *A model for breast cancer screening*. Cancer, 1990. **66**(7): p. 1601-12.
26. Szeto, K.L. and N.J. Devlin, *The cost-effectiveness of mammography screening: evidence from a microsimulation model for New Zealand*. Health Policy, 1996. **38**(2): p. 101-15.
27. Rojnik, K., et al., *Probabilistic cost-effectiveness modeling of different breast cancer screening policies in Slovenia*. Value Health, 2008. **11**(2): p. 139-48.
28. Ribeiro, R.A., et al., *[Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]*. Arq Bras Cardiol, 2005. **85**(1): p. 3-8.
29. Earle, C.C., et al., *Systematic overview of cost-utility assessments in oncology*. J Clin Oncol, 2000. **18**(18): p. 3302-17.
30. Simon, S.D.e.a., *Projeto Amazona - Dados Preliminares de Câncer de Mama no Brasil*. 3 Conferência Brasileira de Câncer de Mama. Acesso em 10/05/2009 (http://www.gbcam.org.br/gb/video_amazona.html), 2009.
31. Martins, E., R. Freitas-Jr, and M.P. Curado, *Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region*. Rev Bras Ginecol Obstet, 2009. **315**(5): p. 5.
32. MS, B., *VIGITEL Brasil - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*, S.d.V.e. Saúde, Editor. 2009, MS: Brasília.
33. Marchi, A.A. and M.S. Gurgel, *[Adherence to the opportunistic mammography screening in public and private health systems]*. Rev Bras Ginecol Obstet, 2010. **32**(4): p. 191-7.
34. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, H.C.P. Directorate-General, Editor. 2006, Office for Oficial Publications of the European Communities: Luxembourg.
35. Berry, D.A., et al., *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1784-92.
36. Hassett, M.J., et al., *Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(16): p. 1108-17.

8. ARTIGO 3

Breast Cancer Screening Strategies in Brazil: an Economic Evaluation with Microsimulation Markov Model

Fabiano Hahn Souza, Doutorando em Epidemiologia

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

A ser submetido para a Value in Health

Breast Cancer Screening Strategies in an Emerging Country: an economic evaluation with Microsimulation Markov Model

Abstract

Objective: The present paper estimates the cost-effectiveness of population-based breast cancer (BC) screening in Brazil using different strategies for women from the perspective of Brazilian public health system. **Methods:** A Markov model, simulating the natural history of female BC sufferers in Brazil, was developed. This model compares the lifetime effects, costs and cost-effectiveness of five BC population screening strategies in women (≥ 50 years of age): (A) usual care; (B) annual screen-film mammography (SFM); (C) every 2 years SFM; (D) annual full-field digital mammography (FFDM); (E) every 2 years FFDM. **Results:** Adopting SFM every 2 years (Strategy C) was found to be slightly more costly but also more effective in terms of quality-adjusted life years (QALYs), yielding an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R\$ 829 per QALY gained. Annual SFM (Strategy B) was the next best option at an additional R\$ 11,934 per QALY gained. FFDM annual screening (Strategy D) was the most effective strategy, and also the most expensive, yielding an ICER of R\$ 89,201/QALY. **Conclusions:** SFM every 2 years for all women from 50-69 years would be a cost-effectiveness strategy for the Brazilian public health system. Strategies using FFDM are not cost effective.

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of cancer among females, accounting for 23% of total cancer diagnoses and 14% of overall cancer deaths [1]. In the context of this study, there is a high incidence of BC in the female population in Brazil with more than 50 new cases diagnosed per 100,000 women every year [2]. Major advances in the early diagnosis of some cancers and a better understanding of the pathogenesis of the disease have led to risk reduction and prevention strategies. These advances, as well as improvements in therapy, have all contributed to declines in cancer-related death rates [1]. However, these successes have come with substantial increases in cost causing a serious financial burden on patients, families, and society at large [3]. Currently, the most effective method for preventing premature mortality and morbidity due to BC is the increased use of screening programs and adjuvant therapies [4]. In particular, effective early detection strategies are preferred to adjuvant therapies because they result in less morbidity.

For the past 30 years, conventional screen-film mammography (SFM) has been the method of choice for the radiological evaluation of the breast [5]. The demonstration of the efficacy of mammography in reducing BC mortality by around 25% in women (≥ 50 years of age) led to recommendations in many countries to introduce routine screening programs for this group [6]. More recently, full-film digital mammography (FFDM) has been introduced in such programs, aiming to increase accuracy and system efficiency in several levels [7, 8].

Although BC screening with SFM is reasonably cost-effective in high-income countries [9-11], the value of screening mammography is questionable in middle-income countries [12, 13]. The objective of this study is thus to explore the cost-effectiveness of population-based BC

screening using different strategies for women aged with equal or more than 50 years in the Brazilian public health system.

MATERIAL AND METHODS

Mathematical Model

The developed mathematical model was constructed using decision analysis software (TreeAgePro2009 Suite, release 1.0.2, Tree Age Software, Inc., Williamstown, MA).

Specifically, a Markov model was used to compare populations of women in Brazil. The structure of the model (**Figure 1**) is similar to other models used for BC screening programs and characterizes the complexity of the natural history of the disease (e.g., invasive stages are defined following the tumor–node–metastasis classification) [12,14-16]. In the real world, women diagnosed with BC have a relative high risk of developing a new cancer or a recurrent disease. Women who develop a recurrent disease will create extra cost and utilities for the state, in line with the basal risk of recurrence of the higher Markov state.

The microsimulation approach has a cycle length of 1 year and half-cycle correction was chosen for this study. BC incidence, mammography sensitivity, mortality, and relative survival rate were modeled as time-dependent transition probabilities.

We considered the following five BC screening strategies for women aged 50-69 years: (A) usual care; (B) annual SFM; (C) every 2 years SFM; (D) annual FFDM; (E) every 2 years FFDM. These strategies were based on other programs from the literature [17, 18], and they included the current status of the Brazilian public health system (Strategy A “no formal BC

screening” as the base case). According to DATASUS, the Brazilian public health system database, the annual utilization of SFM is approximately 17.5% in women equal or above 50 years [19].

To determine whether the increased costs of screening strategies are warranted by health gains compared with usual care, we assessed the cost-effectiveness of these five screening strategies from a public healthcare perspective. The time horizon covered the full lifetimes of the sample population from age 50 onward. Mammography screening stops after 69 years as recommended by the Brazilian National Cancer Institute (INCA) [20]. The starting age for the microsimulation ranged from 50 to 69 years based on the Brazilian population census [21].

Model Calibration

Data on age-dependent cancer incidence were obtained from the Population-based Cancer Registry in Brazil [22]. The clinical-stage distributions for usual care and screening strategies were used from INCA [23] and from the literature respectively. **Table 1** presents the main parameters used in the model.

Transitions to Markov states are governed by the rate of incidence, clinical-stage distribution data and sojourn time. We modeled for an increase in the incidence of *in situ* carcinoma through the introduction of screening mammography [24]. Ten years after the introduction of these screening programs, DCIS incidence rates were assumed to have stabilized. Moreover, evidence of better prognostic screening compared with the prescreening era for *in situ* cancer cases was incorporated into our model [25], while

overdiagnosis was adjusted for confounding and lead time bias according to the findings of Smith and Duffy [26]. The risks and benefits of screening schedules were also adapted from Mandelblatt et.al. [27]. BC prognosis subgroups were then determined for advanced disease status – Luminal A, Luminal B, HER2 enriched, and triple negative [28]. Screened BC has shown to have independently lower mortality rates compared with non-screened BC [29].

Finally, we also adjusted the BC recurrence risk based on the BC subgroup, exposure to adjuvant/palliative chemotherapy, adjuvant/palliative trastuzumab, and adjuvant/palliative endocrine therapy based on previous findings [30-35].

Patterns of stage-specific treatments were adapted from BC database and from the literature. For DCIS two treatments were possible: surgery with or without radiotherapy [36-38]. For invasive BC four treatments were possible: surgery, radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy. The last three treatments could be used in an adjuvant as well as in a palliative setting, while anti-HER2 therapy was only allowed in adjuvant stage 2 and 3 settings for HER2 positive patients for 1 year [30]. Further, the sensitivity of the mammography in the case base was adapted from BCSC data [39]. The BCSC database was chosen because it is the largest source of effectiveness data from population screening using both film and digital technology.

The deployment of a FFDM screening program may causes higher recall rates compared with a SFM-based program. For the first round of screening in the present study (prevalence screening), recall rates were 4.29% and 3.41% for FFDM and SFM, respectively. For the second round onwards (incidence screening) recall rates were 1.69% and 1.01% [40]. We assumed that all recalled women would undergo another mammography and/or

ultrasound. Approximately 5% and 3% of the recalled women underwent fine needle aspiration and surgical biopsy, respectively [41].

All death rates were adapted from Brazilian Institute of Geography and Statistics Census 2010 and BC deaths were calibrated based on the Mortality Information System of Brazil [42].

Screening and Participation Rates

There is no formal screening activity in Brazil (despite some isolated initiatives at a regional level). Therefore, opportunistic screening is considered to be usual care in the Brazilian public health system. DATASUS shows that approximately 18% of women above 50 have undergone SFM [19]. Our prospective cohort achieved a similar opportunistic screening rate approximately 24% [43]. Finally, annual participation rates ranged from 18% to 70%.

Costs and Health Outcomes

Table 1 presents the costs and the utilities applied in the model. Total costs consist of the costs of primary care consultancy, mammography screening, additional work-up exams (when required), cancer diagnostic procedure (images, biopsy, pathology), cancer staging (images), cancer treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy, anti-HER2 and endocrine therapy), and cancer follow-up. Costs were obtained from DATASUS [19] and BC databases of resource utilization in the public healthcare in Brazil [44]. All costs are expressed in 2010

Brazilian Real (US\$ 1= R\$ 1.67). Quality-adjusted life years (QALYs) were estimated based on the patient's SF-6D scores [44, 45].

Base Case Analysis

Using a set of natural history input parameters, we calculated the expected costs and effectiveness of each strategy in base case and sensitivity analyses. The costs and effects of each simulated screening program were then assessed. Future costs and health effects (e.g. life years and utilities losses) were discounted at a rate of 5% according to the Brazilian Guidelines for Health Technology Assessment [46]. After ranking them in order of increasing costs and eliminating all dominant strategies (greater cost and fewer benefits than any other combination of strategies), we calculated incremental cost-effectiveness ratios (ICERs). Since there is no recommended threshold to determine whether an intervention is cost-effective in Brazil [46], we adapted the recommendations of the World Health Organization, which suggests that a cost-effective intervention would avert one additional disability-adjusted life year for less than three times average per capita GDP [47]. We assumed that society's willingness to pay (WTP) for one additional disability-adjusted life year is equivalent to its WTP for one QALY. This approach has been used in previous economic evaluations performed in Brazil and in other middle-income countries [48-51]. Programs that were more costly and less effective than other programs were immediately ruled out as inefficient (i.e., according to the simple dominance principle). The remaining programs constituted the frontier of efficient screening programs.

Sensitivity Analysis

To assess uncertainty in the model, one-way, scenario, and probabilistic sensitivity analyses were conducted. In one-way sensitivity analysis, the key parameters were varied using minimum and maximum values, as shown in Table 1. A probabilistic sensitivity analysis was also performed to explore joint uncertainty across parameters. By sampling the distribution of the model parameters, we generated 50,000 estimates for the costs and effects of each strategy. These estimates were plotted on a cost-effectiveness plane and cost-effectiveness acceptability curves were used to depict the level of uncertainty for the optimal strategy at different WTP thresholds for an additional QALY [52].

RESULTS

Base Case Analysis

In the base case analysis, with a simulated cohort starting at 50 years we found that the mean survival period (adjusted for quality) for usual care was 12, at a lifetime cost of R\$ 1,883. All other screening strategies were associated with higher QALYs and additional costs. **Table 2** presents the ICER results for the base case analysis. The discounted QALYs for the five strategies were similar to those found in previous BC screening studies, while the differences between these strategies were small [8, 12]. However, there were greater differences in terms of expected lifetime costs.

Thus, the costs and effectiveness of the strategies were considered to identify which strategy represented better value for money. **Figure 2** and **Table 2** show that usual care (Strategy A) was the cheapest but least effective strategy. Adopting SFM every 2 years

(Strategy C) was slightly more costly but also more effective, yielding an ICER of R\$830 per QALY gained. The next best alternative also adopted SFM, but now annually (Strategy B), which was cost-effective at an additional R\$ 11,934 per QALY gained. FFDM annual screening (Strategy D) is the most effective strategy. With an ICER of R\$ 89,201, Strategy D could not be considered to be a cost-effective strategy for an emerging country such as Brazil.

Sensitivity Analysis

In the one-way analysis, the ranking of the five strategies remained unchanged for most model parameters. The results were most sensitive to changes in the coverage of opportunity screening under usual care (Strategy A). At a coverage rate of approximately 30%, SFM every 2 years showed cost savings. Although the discount rate and BC incidence seemed to play an important role in determining the magnitude of ICERs, they did not change the order of the strategies that composed the cost-effectiveness frontier. **Figure 3** presents the range of ICERs according to BC incidence, age distribution and mammography coverage by Brazilian region [22].

Figure 4 reports the results of the probabilistic sensitivity analyses. By adopting the threshold suggested by the Commission for Macroeconomics in Health for cost-effectiveness interventions (R\$ 17,869/QALY), and by considering both SFM strategies (annual and every 2 years), we found a high probability that SFM is a cost-effective approach to Brazilian public healthcare (approximately 80% of the simulations). Accepting a higher cost-effective threshold of three times the GDP for Brazil (R\$ 53,607/QALY), there were still a high probability that some SFM strategy are cost-effective (approximately 66% of simulations). Considering a WTP of R\$ 20,000/QALY, 7% of the simulations with Strategy

D would be considered to be cost-effective. In the case of a WTP of R\$ 100,000/QALY, this figure grew to 28% of the simulations.

Discussion

BC incidence varies considerably throughout the world; indeed, age standardized incidence is approximately fourfold higher in high-income countries in North America and Western Europe compared with countries that a lower per capita income [53]. A strong correlation between the age-standardized incidence of BC and average GDP per capita has been demonstrated [54]. However, in many low- and middle-income countries, incidence is increasing faster than that in developed nations, where incidence is already high [55]. In many Western countries, mammography screening has become the standard of care for the early detection of BC. Despite its widespread use, however mammography is a far from a perfect means of early detection. Several limitations have been recognized, such as in the areas of false positive results, ethnic and biological differences, social and cultural barriers, and the harm-to-benefit ratio [56]. Some studies have demonstrated that SFM can be cost-effective in Western countries (<US\$ 50,000/QALY) [8, 10, 16], whereas its benefit is more questionable in low- middle-income countries [12, 13, 57].

Our Markov model shows that using SFM to screen for BC is a cost-effective strategy for the public health system in Brazil, a middle-income country. Considering the cost-effective threshold given by Brazil's GDP per capita, SFM every 2 years is the strategy that has the best cost-effectiveness profile (ICER below the threshold and high probability of being cost-effective in the probabilistic sensitivity analysis). Gains in QALYs are likely to occur due to the earlier diagnostic stage of BC, which compensates for the additional cost of mammography screening, medical consultations, false positive results, the increase in the

incidence of in situ cancer after the screening program has been deployed, and the overdiagnosis of cancer cases. This BC treatment strategy allows for a better cure rate and lower expenses and health resource utilization [58-63].

An important strength of our model is the use of the BC database, which reflects the standards of care in disease management. The base case reflects the life expectancy of Brazilian women, and QALYs were estimated from BC patients. QALYs for a healthy state were calculated based on the Brazilian population [45].

According to a recent government estimate, Brazil has enough mammography devices to cover more than 70% of Brazilian women aged above 50 [64]. Further, the country has deployed a program to improve the quality of mammograms in the Brazilian public health system [65]. This adequate screening capacity along with a quality program and cost-effective data make the adoption of a national BC screening program feasible and desirable in Brazil. We are showing that BC film-screening program every 2 years is a very cost-effective strategy. As presented in **Figure 3**, there was greater variability in ICERs across the country, mainly related to local BC incidence. This finding suggests the importance of recognizing that for a large heterogeneous country as Brazil, regionalized health policy must be considered by decision makers. For instance, in the north, mammography screening should not be recommended due to unfavorable cost-effectiveness. By contrast, in southeast and south of the country, where BC incidences are higher, BC screening program could be considered to be a good investment in terms of value of money.

To the best of our knowledge, this is the first cost-effectiveness analysis focusing in population mammography screening for women aged 50 or more in low- middle-income countries that really presents a feasible strategy to be deployed. Our model estimates of

incremental QALY were similar to those reported in previous studies in high-income country [8, 10, 16] and we draw similar conclusion about the advantages of SFM. While our model was calibrated using Brazilian data, we believe that the results can be extrapolated to other emerging countries with similar health system.

In conclusion, SFM every 2 years for all women from 50-69 years would be a cost-effectiveness strategy to be incorporated in the majority of the Brazilian public health care, always taking care for regional specificities.

REFERENCES

1. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(2): p. 71-96.
2. INCA, *Estimativa da incidência de Câncer para 2008 no Brasil e nas cinco Regiões*. 2008.
3. Meropol, N.J., et al., *American Society of Clinical Oncology guidance statement: the cost of cancer care*. J Clin Oncol, 2009. **27**(23): p. 3868-74.
4. Berry, D.A., et al., *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1784-92.
5. Tabar, L. and P.B. Dean, *Thirty years of experience with mammography screening: a new approach to the diagnosis and treatment of breast cancer*. Breast Cancer Res, 2008. **10 Suppl 4**: p. S3.
6. Shapiro, S., et al., *Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines*. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. Int J Epidemiol, 1998. **27**(5): p. 735-42.
7. Pisano, E.D., et al., *Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening*. N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1773-83.
8. Tosteson, A.N., et al., *Cost-effectiveness of digital mammography breast cancer screening*. Ann Intern Med, 2008. **148**(1): p. 1-10.
9. Hristova, L. and M. Hakama, *Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017*. Acta Oncol, 1997. **36 Suppl 9**: p. 1-60.
10. Lindfors, K.K. and C.J. Rosenquist, *The cost-effectiveness of mammographic screening strategies*. JAMA, 1995. **274**(11): p. 881-4.
11. Salzmann, P., K. Kerlikowske, and K. Phillips, *Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age*. Ann Intern Med, 1997. **127**(11): p. 955-65.
12. Rojnik, K., et al., *Probabilistic cost-effectiveness modeling of different breast cancer screening policies in Slovenia*. Value Health, 2008. **11**(2): p. 139-48.
13. Okonkwo, Q.L., et al., *Breast cancer screening policies in developing countries: a cost-effectiveness analysis for India*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(18): p. 1290-300.
14. Edge, S.B., D.R. Byrd, and C.C. Compton, eds. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. 7 ed. 2010, Springer-Verlag: New York.
15. van Oortmarssen, G.J., et al., *A model for breast cancer screening*. Cancer, 1990. **66**(7): p. 1601-12.
16. Szeto, K.L. and N.J. Devlin, *The cost-effectiveness of mammography screening: evidence from a microsimulation model for New Zealand*. Health Policy, 1996. **38**(2): p. 101-15.
17. *Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med, 2009. **151**(10): p. 716-26, W-236.
18. Schopper, D. and C. de Wolf, *How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence*. Eur J Cancer, 2009. **45**(11): p. 1916-23.
19. Ministério_Saúde_Brasil, DATASUS, in online (www2.datasus.gov.br). 2011.
20. INCA, *Mamografia: da prática ao controle. Recomendações para profissionais de saúde.*, INCA, Editor. 2007, Ministério da Saúde, Brasil: Rio de Janeiro. p. 109.
21. IBGE, *XII Censo Demográfico*, IBGE, Editor. 2010: Brasília.
22. INCA, *Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional*, C.d.P.e. Vigilância, Editor. 2010, Ministério da Saúde: Rio de Janeiro. p. 488.
23. INCA, *Panorama da Assistência Oncológica no Sistema Único de Saúde a partir das Informações do Integrador RHC*, D.d.I.e.A.d. Situação, Editor. 2011, Coordenação Geral de Ações Estratégicas: Rio de Janeiro. p. 12.
24. Kerlikowske, K., *Epidemiology of ductal carcinoma in situ*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 139-41.

25. Ernster, V.L., et al., *Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program*. Arch Intern Med, 2000. **160**(7): p. 953-8.
26. Smith, R.A. and S. Duffy, *Overdiagnosis in breast cancer screening: Methodological considerations of current estimates*. Supplement to Cancer Research, 2011. **71**(24): p. 658.
27. Mandelblatt, J.S., et al., *Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms*. Ann Intern Med, 2009. **151**(10): p. 738-47.
28. Kennecke, H., et al., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3271-7.
29. Mook, S., et al., *Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(7): p. 585-97.
30. Perez, E.A., et al., *Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31*. J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3366-73.
31. Hortobagyi, G.N., *Treatment of breast cancer*. N Engl J Med, 1998. **339**(14): p. 974-84.
32. Mauri, D., et al., *Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(18): p. 1285-91.
33. Mouridsen, H., et al., *Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(11): p. 2101-9.
34. Mouridsen, H., et al., *Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group*. J Clin Oncol, 2001. **19**(10): p. 2596-606.
35. Slamon, D.J., et al., *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. N Engl J Med, 2001. **344**(11): p. 783-92.
36. Wapnir, I.L., et al., *Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS*. J Natl Cancer Inst. **103**(6): p. 478-88.
37. Baxter, N.N., et al., *Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(6): p. 443-8.
38. Meijnen, P., et al., *Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 235-43.
39. Kerlikowske, K., et al., *Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study*. Ann Intern Med. **155**(8): p. 493-502.
40. Bluekens, A.M., et al., *Consequences of digital mammography in population-based breast cancer screening: initial changes and long-term impact on referral rates*. Eur Radiol. **20**(9): p. 2067-73.
41. Moss, S.M., et al., *Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **368**(9552): p. 2053-60.
42. DATASUS, *Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) 1996-2000*. 2000, Ministério da Saúde: Brasília.
43. Marchi, A.A. and M.S. Gurgel, *[Adherence to the opportunistic mammography screening in public and private health systems]*. Rev Bras Ginecol Obstet, 2010. **32**(4): p. 191-7.
44. Souza, F.H., *Data on file - Artigo 2 da tese. Estimativa dos Custos do Câncer de Mama e Medidas de Qualidade de Vida das pacientes com a doença em diferentes estágios no Sistema Único de Saúde*.

45. Cruz, L.N., *Medidas de Qualidade de Vida e Utilidade em uma Amostra da População de Porto Alegre*, in *Epidemiologia*. 2010, UFRGS: Porto Alegre.
46. Ministério_Saúde_Brasil, *Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde*, T.e.I.E. Secretária de Ciência, Editor. 2009, Ministério da Saúde: Brasília. p. 150.
47. World Health Organization. Commission on Macroeconomics and Health., J. Sachs, and World Health Organization., *Macroeconomics and health : investing in health for economic development : report*. 2001, Geneva: World Health Organization. 202 p.
48. Goldie, S.J., et al., *Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil*. *Vaccine*, 2007. **25**(33): p. 6257-70.
49. Goldie, S.J., et al., *Mathematical models of cervical cancer prevention in the Asia Pacific region*. *Vaccine*, 2008. **26 Suppl 12**: p. M17-29.
50. Vanni, T., R. Legood, and R.G. White, *Calibration of disease simulation model using an engineering approach*. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2010. **13**(1): p. 157.
51. Vanni, T., et al., *Cervical cancer screening among HIV-infected women: an economic evaluation in a middle-income country*. *Int J Cancer*, 2012. **131**(2): p. E96-104.
52. Barton, G.R., A.H. Briggs, and E.A. Fenwick, *Optimal Cost-Effectiveness Decisions: The Role of the Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC), the Cost-Effectiveness Acceptability Frontier (CEAF), and the Expected Value of Perfection Information (EVPI)*. *Value Health*, 2008.
53. Legorreta, A.P., et al., *Cost of breast cancer treatment. A 4-year longitudinal study*. *Archives of internal medicine*, 1996. **156**(19): p. 2197-201.
54. Lilliu, H., et al., *[Cost of treatment and follow up of breast cancer: a retrospective assessment in a comprehensive cancer centre]*. *Bulletin du cancer*, 2002. **89**(6): p. 635-42.
55. Cody, B., *An ethnohistory of a granny midwife. Interview by Detrice G. Barry and Joyceen S. Boyle*. *Journal of transcultural nursing : official journal of the Transcultural Nursing Society / Transcultural Nursing Society*, 1996. **8**(1): p. 13-8.
56. Lu, W., et al., *Safety and cost-effectiveness of shortening hospital follow-up after breast cancer treatment*. *The British journal of surgery*, 2012. **99**(9): p. 1227-33.
57. Jakubowski, A.A., et al., *Phase I study of continuous-infusion recombinant macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic melanoma*. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 1996. **2**(2): p. 295-302.
58. Butler, J.R., C.M. Furnival, and R.F. Hart, *Estimating treatment cost functions for progressive diseases: a multiproduct approach with an application to breast cancer*. *J Health Econ*, 1995. **14**(3): p. 361-85.
59. Hillner, B.E., *Economic and cost-effectiveness issues in breast cancer treatment*. *Semin Oncol*, 1996. **23**(1 Suppl 2): p. 98-104.
60. Cady, B., *Cost-effective preoperative evaluation, operative treatment, and postoperative follow-up in the breast cancer patient*. *Surg Clin North Am*, 1996. **76**(1): p. 25-34.
61. Legorreta, A.P., et al., *Cost of breast cancer treatment. A 4-year longitudinal study*. *Arch Intern Med*, 1996. **156**(19): p. 2197-201.
62. Lilliu, H., et al., *[Cost of treatment and follow up of breast cancer: a retrospective assessment in a comprehensive cancer centre]*. *Bull Cancer*, 2002. **89**(6): p. 635-42.
63. Lu, W., et al., *Safety and cost-effectiveness of shortening hospital follow-up after breast cancer treatment*. *Br J Surg*, 2012. **99**(9): p. 1227-33.
64. MS, B., *Avaliação do funcionamento dos mamógrafos no âmbito do Sistema Único de Saúde - Grupo Nacional Força Tarefa*, D.N.d.A.d. SUS, Editor. 2011.
65. INCA, *Programa de Qualidade em Mamografia - PQM*. http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view.asp?ID=2032, 2009.

66. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, H.C.P. Directorate-General, Editor. 2006, Office for Oficial Publications of the European Communities: Luxembourg.
67. Kerlikowske, K., et al., *Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study*. Ann Intern Med, 2011. **155**(8): p. 493-502.
68. Hassett, M.J., et al., *Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(16): p. 1108-17.
69. INCA, *O Câncer de Mama no Brasil - Situação Epidemiológica e rastreamento*, in *Encontro internacional sobre rastreamento de câncer de mama*. 2009: Rio de Janeiro.
70. Martins, E., R. Freitas-Jr, and M.P. Curado, *Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region*. Rev Bras Ginecol Obstet, 2009. **315**(5): p. 5.
71. Hirsch, A., et al. (2011) *Management of locoregional recurrence of breast cancer after breast conserving therapy - UpToDate*. **Volume**,
72. Hirsch, A., et al., *Management of locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy - UpToDate* UpToDate, Editor. 2011.
73. Wapnir, I.L., et al., *Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials*. J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 2028-37.
74. de Oliveira, B., et al., *Sobrevida de Pacientes com Câncer no Estado de São Paulo: Seis Anos de Seguimento pelo Registro Hospitalar de Câncer*, F.O.d.S.P.-. FOSP, Editor. 2009, Secretária de Estado da Saúde de São Paulo: São Paulo. p. 166.
75. Peto, R., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
76. Dowsett, M., et al., *Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen*. J Clin Oncol, 2010. **28**(3): p. 509-18.

Decision Tree

Markov Model

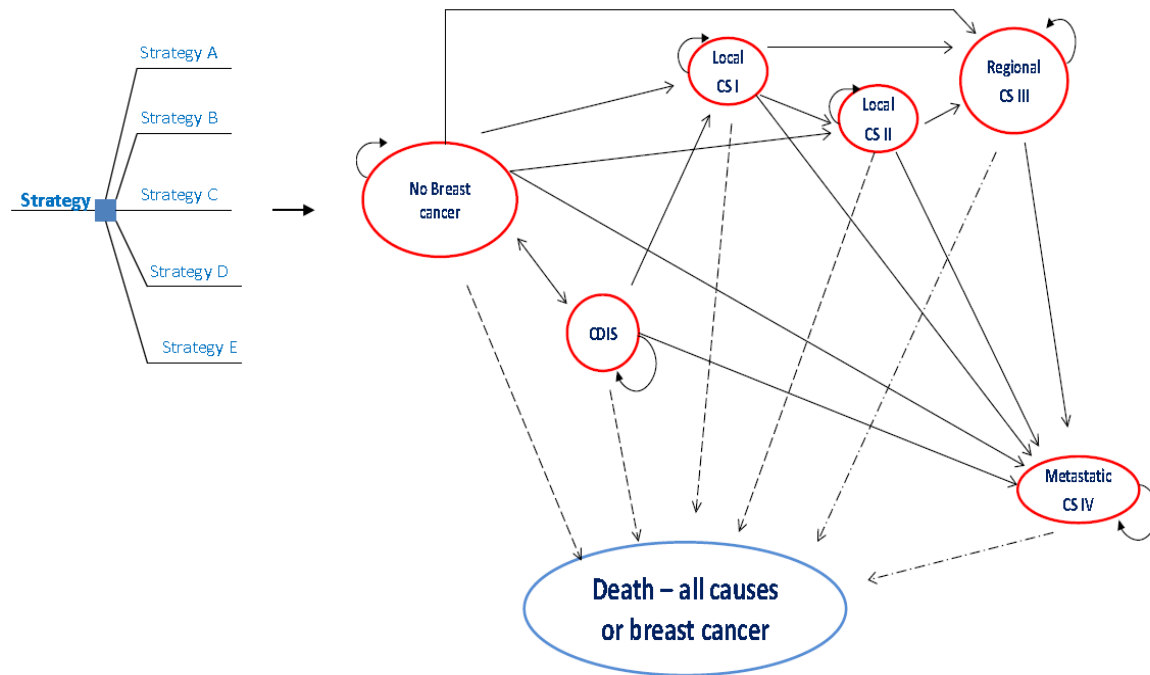


Figure 1. The disease process model for breast cancer

CS: clinical stage; Hormonal/HER2 status and molecular subtype are tracked in the first invasive cancer health state (CS I, II, III or IV)

Table 1. Main parameters applied in the base case and sensitivity analyses

Variables	Screening test performance			Distribution/comments	Reference
	Mean	Minimum	Maximum		
Mammography coverage	18%	10%	30%	Uniform	[19]
Mammography coverage ^{II}	70%	55%	85%	Uniform	[66]
Sensitivity of SFM (40-49 years)	76%	60%	85%	Effectiveness data from large population	[67]
Sensitivity of FFDM (40-49 years)	82%	65%	90%	Effectiveness data from large population	[67]
Sensitivity of SFM (50-59 years)	85%	65%	90%	Effectiveness data from large population	[67]
Sensitivity of FFDM (50-59 years)	80%	65%	90%	Effectiveness data from large population	[67]
Sensitivity of SFM (60-69 years)	83%	65%	90%	Effectiveness data from large population	[67]
Sensitivity of FFDM (60-69 years)	90%	65%	95%	Effectiveness data from large population	[67]
Treatment complication (yearly) - Chemotherapy	16%	10%	20%	Resource utilization database	[68]
Treatment complication (yearly) – Endocrine therapy	5%	1%	10%	Resource utilization database	[68]

Overdiagnosis	5%	0	30%	Systematic review estimative	[26]
Cancer stage distribution					
	Mean	CI* 95%			
Stage Zero (carcinoma <i>in situ</i> - clinical diagnostic)	6.1%	4.9-7.3%	Beta (a=97; b=1494)		[69, 70]
State 1 (clinical diagnostic)	14%	13.1-16.6%	Beta (a=232; b=1329)		[69, 70]
State 2 (clinical diagnostic)	38.6%	36.5-40.5%	Beta (a=915; b=1455)		[69, 70]
State 3 (clinical diagnostic)	34.7%	32.4-37.1%	Beta (a=546; b=1028)		[69, 70]
State 4 (clinical diagnostic)	10.8%	NA	Complementary		[69, 70]
State Zero (carcinoma <i>in situ</i> - screening diagnostic)	6.1%	NA	Dynamic range ^f		[67]
State 1 (screening diagnostic)	58% ^x	NA	Effectiveness data from large population		[67]
State 2 (screening diagnostic)	32.4% ^x	NA	Effectiveness data from large population		[67]
State 3 (screening diagnostic)	8.3% ^x	NA	Effectiveness data from large population		[67]
State 4 (screening diagnostic)	1.3% ^x	NA	Effectiveness data from large population		[67]

Transition probabilities					
BC Recurrence	Mean	Range	Local	Regional/systemic	
Stage zero (carcinoma <i>in situ</i>)	0.008/y	0.002-0.014/y	50-98%	2-50%	[37, 38]
Stage 1	0.030/y	NA	16-47%	53-84%	[71, 72]
Stage 2	0.087/y	NA	19-56%	44-81%	[73]
Stage 3	0.283/y	0,11-0,28/y	19-56%	19-56%	[73]
BC Death	Mean	Range			
Stage zero (carcinoma <i>in situ</i>)	0.002/y	0.002-0.003/y			[25]
Stage 1	0.009/y	NA			[74]
Stage 2	0.031/y	NA			[74]
Stage 3	0.090/y	NA			[74]
Stage 4	0.270/y	0.20-0.34			[74]

Patient Characteristics (Probability)		Distribution/comments	
HER2 positive [†]	0.20	Binomial	[44]
HR positive ^ϕ	0.80	Binomial	[44]
Low Ki67 [△]	0.56	Binomial	[44]
Prognostic – Relative risk		Distribution/comments	
Mean			
Adjuvant Taxane chemotherapy [§]	0.86	Log-Normal ($m=-0.15$; $s=0.07$)	[75]
Adjuvant Aromatase inhibitor ^{§¶}	0.82	Log-Normal ($m=-0.20$; $s=0.12$)	[76]
Adjuvant Trastuzumab therapy ^{§†}	0.61	Log-Normal ($m=-0.49$; $s=0.06$)	[30]
Screening vs non screening cancer cases ^F	0,62	Log-Normal ($m=-0.48$; $s=0.12$)	[29]
Advanced disease - Luminal A vs Luminal B [¥]	1.42	Log-Normal ($m=0.34$; $s=0.12$)	[28]
Advanced disease - Luminal A vs HER2+ [¥]	1.90	Log-Normal ($m=0.64$; $s=0.11$)	[28]
Advanced disease - Luminal A vs Triple negative [¥]	1.62	Log-Normal ($m=0.48$; $s=0.11$)	[28]

	Mean	Minimum	Maximum		
Discount rate	5%	0	10%	Brazilian Health Economic Guideline	[46]
Costs (Brazilian Real)					
	Mean	Minimum	Maximum		
Medical visit	10	5	25	DATASUS	[19]
Full-Field Digital Mammography (FFDM)	68	45	90	Estimated"	[44]
Screen-Film Mammography (SFM)	45	30	60	DATASUS	[19]
Biopsy	429	150	700	Gamma ($\alpha=14.93$; $\lambda=0.03$)	[44]
Recall SFM	152	50	250	Aggregate costs	[44]
Recall FFDM	197	100	300	Aggregate costs	[44]
Staging early breast cancer ^Y	509	250	750	Gamma ($\alpha=3.09$ $=0.01$)	[44]
Staging locally and advanced cancer ^D	592	200	800	Gamma ($\alpha=2.52$ $=0.04$)	[44]
Invasive cancer stage 1 (first year)	6,502	2,500	11,500	Aggregate costs	[44]
Invasive cancer stage 2 (first year)	15,610	6,500	24,500	Aggregate costs	[44]

Invasive cancer stage 3 (first year)	18,638	9.500	27.500	Aggregate costs	[44]
Invasive cancer stage 4 (first year)	12,452	6.500	20.500	Aggregate costs	[44]
Invasive cancer stage 1 (≥ 2 year)	602	200	1.000	Aggregate costs	[44]
Invasive cancer stage 2 (≥ 2 year)	677	200	1.200	Aggregate costs	[44]
Invasive cancer stage 3 (≥ 2 year)	742	200	1.600	Aggregate costs	[44]
Invasive cancer stage 4 (≥ 2 year)	12,439	4000	20.000	Aggregate costs	[44]

Utilities

	Mean	CI* 95%		
Healthy woman	0.800	NA	South of Brazil population [^]	[45]
Healthy woman – false positive mammography	0.795	NA	Estimated [^]	[45]
Non metastatic breast cancer ^c – follow up	0.772	0.63-0.90	Normal distribution	[44, 45]
Early breast cancer ^c – Adjuvant Endocrine Therapy	0.762	0.62-0.91	Normal distribution	[44, 45]
Early breast cancer ^c – Adjuvant Chemotherapy	0.739	0.61-0.87	Normal distribution	[44, 45]
Clinical Stage 3 – Adjuvant Endocrine Therapy	0.760	0.59-0.95	Normal distribution	[44, 45]

Clinical Stage 3 – Adjuvant Chemotherapy	0.700	0.63-0.78	Normal distribution	[44, 45]
Clinical Stage 4 – Advanced disease	0.680	0.57-0.80	Normal distribution	[44, 45]

^{||} Screening strategies; NA: not applicable; [†] time and screening coverage dependent (increase of the in situ cancer rate with the introduction of screening program); ^x relative to invasive cancer (excluding in situ cancer); ^ϕ Hormone receptor positive - ≥10% for estrogen and/or progesterone receptor; [△] Low Ki67 - <20%; [§] Relative risk of breast cancer death in clinical stage 2 and 3 patients; [¶] hormone positive patients; [‡] HER2 positive patients; ^F Relative risk of breast cancer death; [¥] Relative risk of breast cancer death in advanced disease (Stage 4) according prognostic subtype; [”] Plausible estimated 50% above SFM reimbursement value; ^Y clinical stage 1 and 2; ^D clinical stage 3 and 4; ^{*} Confidence interval; [^] Porto Alegre city; [\] Considering mean of non metastatic breast cancer utility (0.77) and a false positive as 2 month period of disutility (0.80-0.77= [(0.03)*(0.16 year)=0.005] → 0.80-0.005=0.795; ^c Stage zero (carcinoma *in situ*), Stage 1, Stage 2 and Stage 3 patients;

Table 2.Base case incremental cost effectiveness results

Strategy	Expected costs (R\$)	Incremental Costs (R\$)	Expected effect (QALY)	Incremental effect (QALY)	Incremental Costs (R\$)	ICER (R\$/QALY)	Order of nondominated strategies
Strategy A -Usual care	1,882.71	---	12.0083	---	156.78	---	1
Strategy B- SFM annual	1,999.07	95.52	12.0354	0.0019	166.10	11,934.49	3
Strategy C – SFM every 2 years	1,903.52	20.83	12.0334	0.0251	158.19	829.53	2
Strategy D – FFDM annual	2,210.71	173.08	12.0466	0.0019	183.51	89,201.35	4
Strategy E – FFDM every 2 years	2,037.56	38.56	12.0447	0.0093	169.17	Dom.	

R\$: Brazilian real; QALY: quality-adjusted life years; Dom.: extended dominated

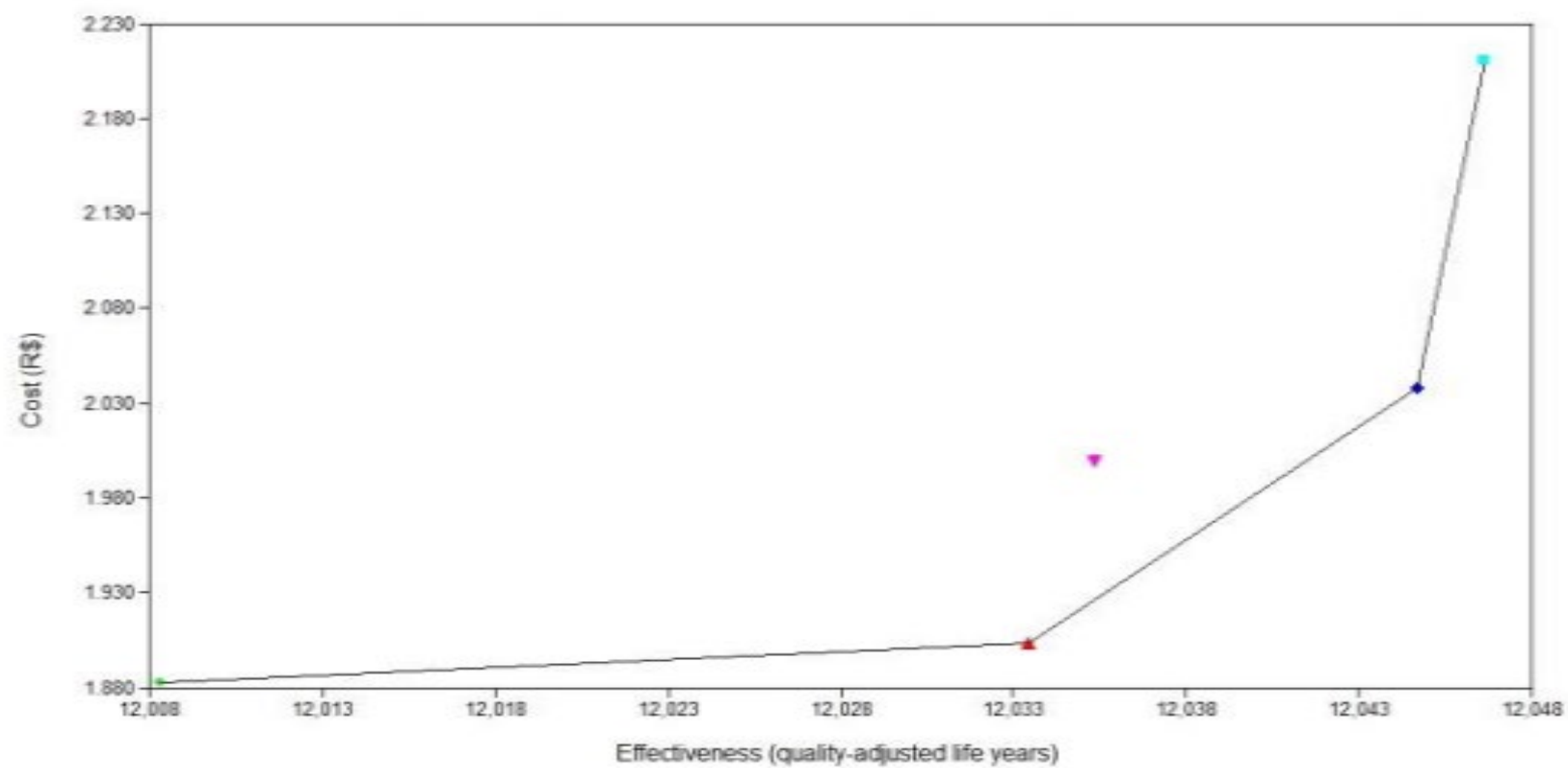


Figure 2. Cost-effectiveness plane (base-case) • usual care ▲ SFM every 2 y ◆ SFM anual ▼ FFDM every 2y ■ FFDM anual

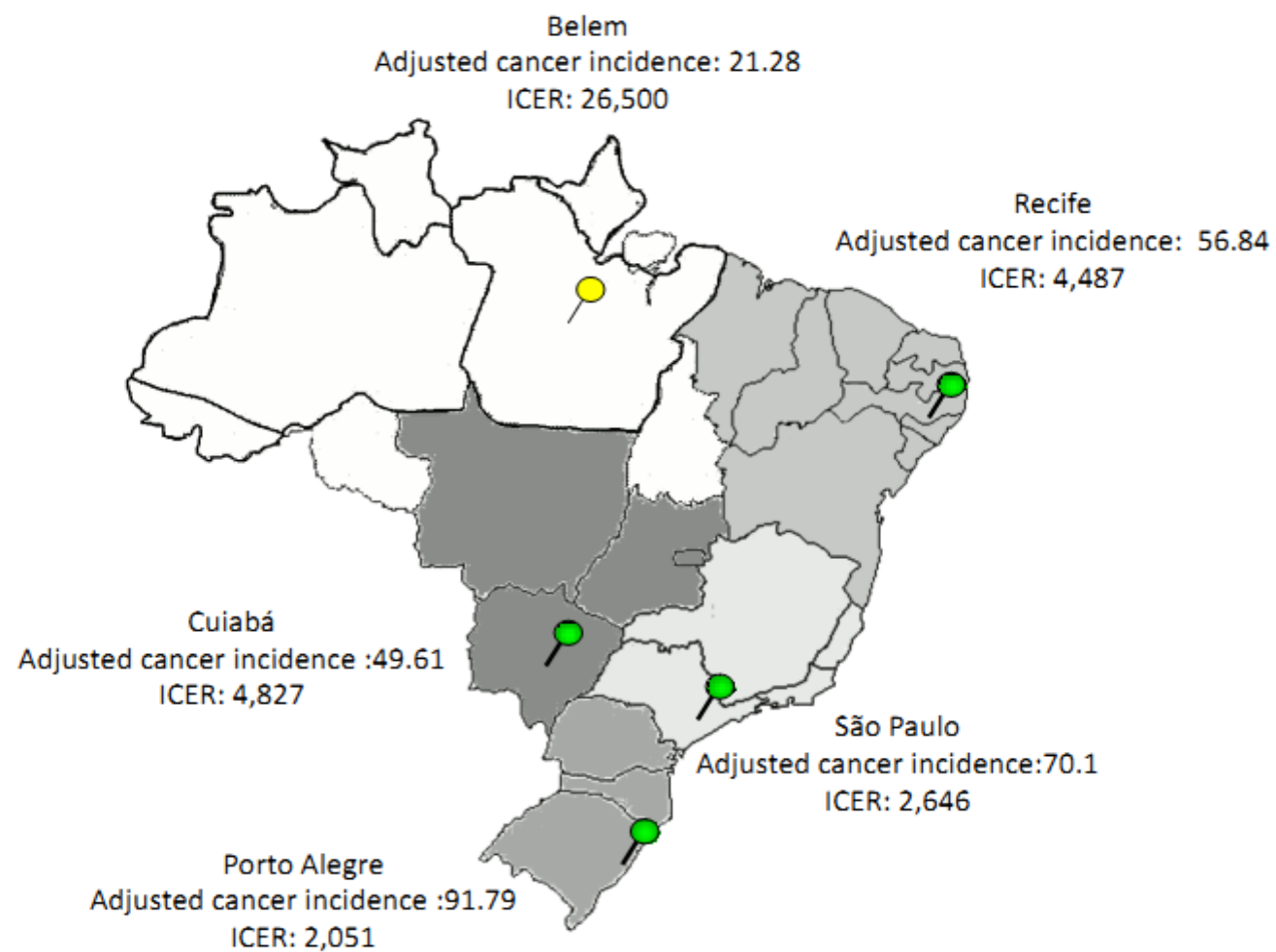


Figure 3. Three-way sensitivity analysis. Shown is the range of the incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) as a result of varying parameters and assumptions for screening strategy (breast cancer incidence, populational age distribution and mammography coverage)
Usual care versus SFM every 2 years

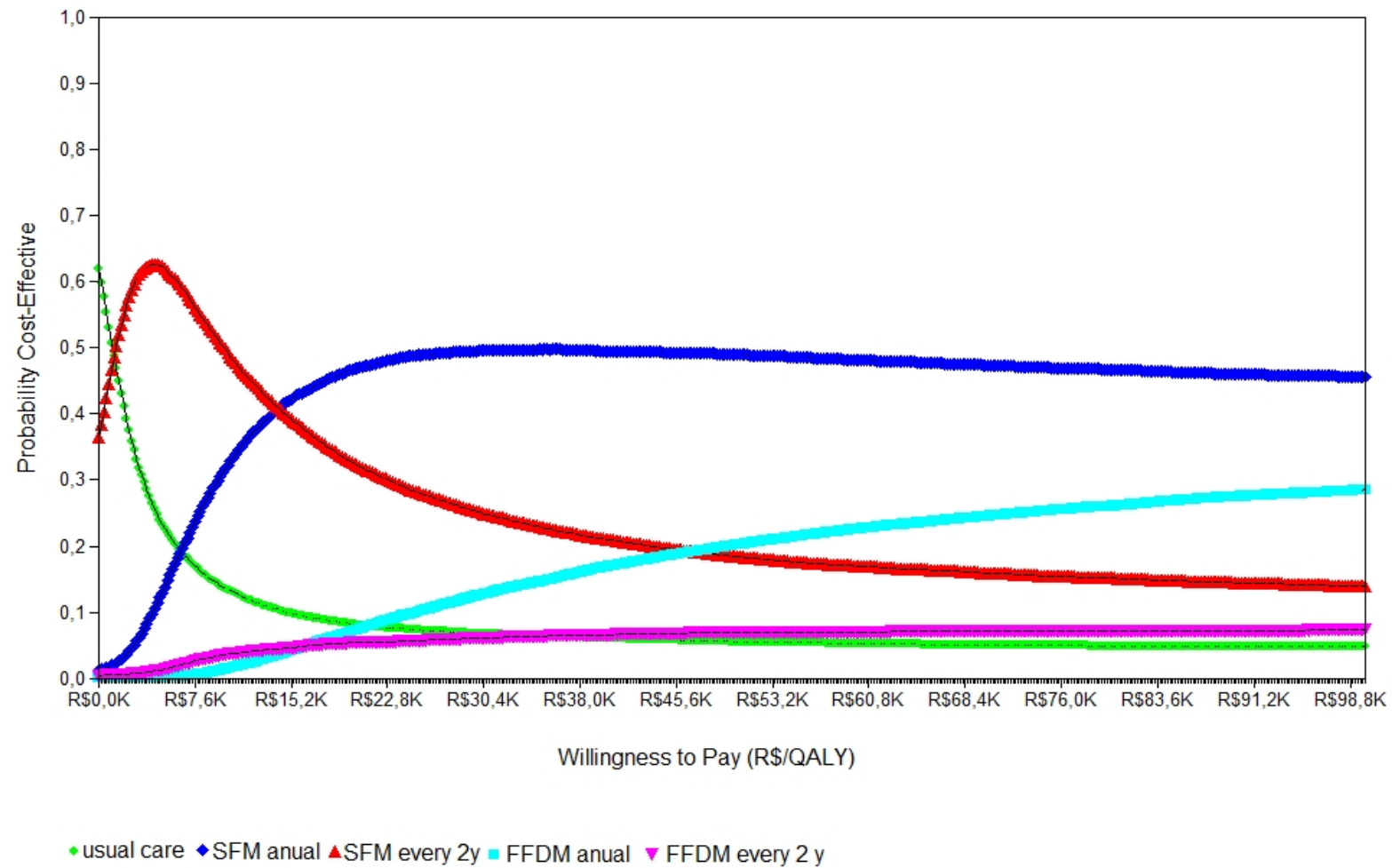


Figure 4. Cost-effectiveness acceptability curve

9. ARTIGO 4

Is Age-targeted Full-Field Digital Mammography Screening Cost-Effective in Emerging Countries? A Microsimulation Model

Fabiano Hahn Souza, Doutorando em Epidemiologia

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

A ser submetido para a revista *Breast Cancer Research and Treatment*

Abstract

Objective: The present paper estimates the cost-effectiveness of population-based breast cancer (BC) screening strategies in Brazil for women under 50 years from the perspective of the Brazilian public health system.

Methods: A Markov model, simulating the natural history of female BC sufferers in Brazil, was developed. This model compares the lifetime effects, costs, and cost-effectiveness of seven BC screening strategies in women between 40 to 49 years: (A) usual care; (B) annual screen-film mammography (SFM); (C) SFM every 2 years; (D) annual full-field digital mammography (FFDM); (E) FFDM every 2 years; and (F and G) age-targeted options, with FFDM annually until 49 years and SFM annually (or biannually) from 50 to 69 years.

Results: Adopting SFM every 2 years (Strategy C) was found to be slightly more costly but also more effective in terms of quality-adjusted life years (QALYs), yielding an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R\$ 1,509 per QALY gained. Annual SFM (Strategy B) was the next best option at an additional R\$ 13,131 per QALY gained. FFDM annual screening (Strategy E) was dominated by Strategy F, the age-targeted option. For younger women, the age-based strategy had an ICER of R\$ 30,520 per QALY gained. In the sensitivity analysis, the ICERs ranged from R\$ 15,300 to R\$ 257,899 in different regions of the country, depending on BC incidence, population age distribution, and mammography coverage.

Conclusions: SFM every 2 years for all women starting between the ages of 40 and 49 would be a cost-effective strategy. Taking into account regional specificities, age-targeted FFDM is one option to improve the outcomes of BC patients in an emerging country.

Introduction

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of cancer among females, accounting for 23% of total cancer diagnoses and 14% of overall cancer deaths [1]. Moreover, BC is now the leading cause of cancer-related death among females in developing countries, a shift from the previous decade when cervical cancer was the most common cause of cancer-related death. Although cancer incidences and patterns differ according to level of human development, female BC is the only type of cancer that is common in all regions of the world. Thus, the global control of BC through both early detection and primary prevention is a high priority [2]. Specifically in the context of this study, there is a high incidence of BC in the female population in Brazil with more than 50 new cases diagnosed per 100,000 women every year [3].

Major advances in the early diagnosis of some cancers and a better understanding of the pathogenesis of the disease have led to risk reduction and prevention strategies. These advances as well as improvements in therapy have all contributed to declines in cancer-related death rates [4]. However, these successes have come with substantial increases in cost, causing a serious financial burden on patients, families, and society at large [5]. Currently, the most effective method for preventing premature mortality and morbidity due to BC is the increased use of screening programs and adjuvant therapies [6]. In particular, effective early detection strategies are preferred to adjuvant therapies because they result in less morbidity.

For the past 30 years, conventional screen-film mammography (SFM) has been the method of choice for the radiological evaluation of the breast [7]. The demonstration of the efficacy of mammography in reducing BC mortality by approximately 15% in younger women (<50

years) [8] led to recommendations in some countries to introduce routine screening programs for this subgroup [9]. However, considerable controversy over whether screening is effective for women aged 40–49 years has halted the adoption of a broad screening approach. Further, because SFM has lower sensitivity mainly due to the greater breast density and higher rates of tumor growth in younger women [10], full-field digital mammography (FFDM) has been shown to be superior to SFM in this subgroup [11–13].

FFDM is based on a different technology, in which each exposure produces a digital image [14]. Although BC age-targeted screening (digital for women <50 years) is reasonably cost-effective in the US [15], no studies of the cost-effectiveness of FFDM screening in younger women have yet been carried out in middle-income countries. The objective of this study is thus to explore the cost-effectiveness of population-based BC screening using different strategies for women aged 40–49 years in the Brazilian public health system.

Material and Methods

Mathematical Model

The developed mathematical model was constructed using decision analysis software (TreeAgePro2009 Suite, release 1.0.2, Tree Age Software, Inc., Williamstown, MA). Specifically, a Markov model was used to compare populations of young women in Brazil. The structure of the model (**Figure 1**) is similar to other models used for BC screening programs and characterizes the complexity of the natural history of the disease (e.g., invasive stages are defined following the tumor–node–metastasis classification [16]) [17–19].

In the real world, women diagnosed with BC have a relatively high risk of developing a new cancer or a recurrent disease. Women who develop a recurrent disease will create extra cost and utilities for the state in line with the basal risk of recurrence of the higher Markov state.

The microsimulation approach with a cycle length of 1 year with half-cycle correction was chosen for this study. BC incidence, mammography sensitivity, mortality, and relative survival rate were modeled as time-dependent transition probabilities.

We considered the following seven BC screening strategies for women aged 40–49 years: (A) usual care; (B) annual SFM; (C) SFM every 2 years; (D) annual FFDM; (E) FFDM every 2 years; (F) “age-targeted digital” (i.e., annual FFDM for the 40–49 age group and annual SFM for the 50–69 age group); and (G) “age-targeted digital” (annual FFDM for the 40–49 age group and SFM every 2 years for the 50–69 age group). These strategies were based on the findings of previous studies [9, 20] and they included the current status of the Brazilian public health system (Strategy A “no formal BC screening” as the base case). According to DATASUS, the Brazilian public health system database, the annual utilization of SFM is approximately 17.5% in women above 50 years [21].

To determine whether the increased costs of screening strategies are warranted by health gains compared with usual care, we assessed the cost-effectiveness of these seven screening strategies from a public healthcare perspective. The time horizon covered the full lifetimes of the sample population from age 40 onward. Mammography screening stops after 69 years as recommended by the Brazilian National Cancer Institute (INCA) [22]. The starting age for the microsimulation ranged from 40 to 49 years based on the Brazilian population census [23].

Model Calibration

Data on age-dependent cancer incidence were obtained from the Population-based Cancer Registry in Brazil [24]. The clinical-stage distributions for usual care and screening strategies were used from INCA [25] and from the literature, respectively. **Table 1** presents the main parameters used in the model.

Transitions to Markov states are governed by the rate of incidence, clinical-stage distribution data, and sojourn time. We modeled for an increase in the incidences of *in situ* carcinomas through the introduction of screening mammography [26]. Ten years after the introduction of these screening programs, ductal carcinoma in situ (DCIS) incidence rates were assumed to have stabilized.

Moreover, evidence of better prognostic screening compared with the prescreening era for *in situ* cancer cases was incorporated into our model [27], while overdiagnosis was adjusted for confounding and lead time bias according to the findings of Smith and Duffy [28]. The risks and benefits of screening schedules were also adapted from Mandelblatt et al. [29]. BC prognosis subgroups were then determined for advanced disease status: Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, and triple negative [30]. Screened BC has been shown to have independently lower mortality rates compared with non-screened BC [31]. Finally, we also adjusted BC recurrence risk based on BC subgroup, exposure to adjuvant/palliative chemotherapy, adjuvant/palliative trastuzumab, and adjuvant/palliative endocrine therapy based on previous findings [32–37].

Patterns of stage-specific treatments were adapted from DATASUS and from the literature. For DCIS, two treatments were possible: surgery with or without radiotherapy [38–40]. For invasive BC, four treatments were possible: surgery, anti-HER2 adjuvant biologic therapy, radiotherapy chemotherapy, and endocrine therapy. The last three treatments could be used in an adjuvant as well as in a palliative setting, while anti-HER2 therapy was only allowed in adjuvant stage 2 and 3 settings for HER2-positive patients for 1 year [32]. Further, the sensitivity of the mammography in the base case was adapted from Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) data [41]. The BCSC database was chosen because it is the largest source of effectiveness data from population screening using both film and digital technology.

The deployment of an FFDM screening program may cause higher recall rates compared with an SFM-based program [42]. For the first round of screening in the present study (prevalence screening), recall rates were 4.29% and 3.41% for FFDM and SFM, respectively. For the second round (incidence screening), recall rates were 1.69% and 1.01% [42]. We assumed that all recalled women would undergo another mammography and/or ultrasound. Approximately 5% and 3% of the recalled women underwent fine needle aspiration and surgical biopsy, respectively [43].

All death rates were adapted from the Brazilian Institute of Geography and Statistics Census (2010) and BC deaths were calibrated based on the Mortality Information System of Brazil [44].

We tested whether the model was calibrated according to the life expectancy of Brazilian women [23]. The model does not include input parameters for life expectancy, which is estimated indirectly as a function of the parameters for relapse rates, progression, and

overall and BC deaths. Thus, the life expectancy of Brazilian women was defined as an appropriate parameter to validate the model in Brazil. **Figure 2** presents the life expectancy predicted in the model at a 95% confidence interval.

Screening and Participation Rates

There is no formal screening activity in Brazil (despite some isolated initiatives at a regional level). Therefore, opportunistic screening is considered to be usual care in the Brazilian public health system. DATASUS shows that approximately 18% of women above 40 have undergone SFM [21]. Our prospective cohort achieved a similar opportunistic screening rate of approximately 24% [45]. Finally, annual participation rates ranged from 18% to 70%.

Costs and Health Outcomes

Table 1 presents the costs and utilities applied in the model. Total costs consist of the costs of primary care consultancy, mammography screening, additional work-up exams (when required), cancer diagnostic procedures (images, biopsy, pathology), cancer staging (images), cancer treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy, anti-HER2, and endocrine therapy), and cancer follow-up. Costs were obtained from DATASUS [21] and the BC database of resource utilization in the public healthcare system in Brazil [46]. All costs are expressed in 2010 Brazilian Real (US\$ 1 = R\$ 1.67). Quality-adjusted life years (QALYs) were estimated based on the patient's SF-6D scores [46, 47].

Base Case Analysis

Using a set of natural history input parameters, we calculated the expected costs and effectiveness of each strategy in base case and sensitivity analyses. The costs and effects of each simulated screening program were then assessed. Future costs and health effects (e.g., life years and utilities losses) were discounted at a rate of 5% according to the Brazilian Guidelines for Health Technology Assessment [48]. After ranking them in order of increasing costs and eliminating all dominant strategies (greater cost and fewer benefits than any other combination of strategies), we calculated incremental cost-effectiveness ratios (ICERs).

Since there is no recommended threshold to determine whether an intervention is cost-effective in Brazil [48], we adapted the recommendations of the World Health Organization, which suggests that a cost-effective intervention would avert one additional disability-adjusted life year for less than three times average per capita GDP [49]. We assumed that society's willingness to pay (WTP) for one additional disability-adjusted life year was equivalent to its WTP for one QALY. This approach has been used in previous economic evaluations performed in Brazil and in other middle-income countries [50–53]. Programs that were more costly and less effective than other programs were immediately ruled out as inefficient (i.e., according to the simple dominance principle). The remaining programs constituted the frontier of efficient screening programs.

Sensitivity Analysis

To assess uncertainty in the model, one-way, scenario, and probabilistic sensitivity analyses were conducted. In one-way sensitivity analysis, the key parameters were varied using minimum and maximum values, as shown in **Table 1**. A probabilistic sensitivity analysis was also performed to explore joint uncertainty across parameters. By sampling the distribution of the model parameters, we generated 10,000 estimates for the costs and effects of each strategy. These estimates were plotted on a cost-effectiveness plane and cost-effectiveness acceptability curves were used to depict the level of uncertainty for the optimal strategy at different WTP thresholds for an additional QALY [54].

Results

Base Case Analysis

In the base case analysis, with a simulated cohort starting at 40 years, we found that the mean survival period (adjusted for quality) for usual care was 14,498, at a lifetime cost of R\$ 2,075. All other screening strategies were associated with higher QALYs and additional costs. **Table 2** presents the ICER results for the base case analysis. The discounted QALYs for the seven strategies were similar to those found in previous BC screening studies, while the differences between these strategies were small [15, 19]. However, there were greater differences in terms of expected lifetime costs.

Thus, the costs and effectiveness of the strategies were considered to identify which strategy represented better value for money. **Figure 3** and **Table 2** show that usual care (Strategy A) was the cheapest but least effective strategy. Adopting SFM every 2 years

(Strategy C) was slightly more costly but also more effective, yielding an ICER of R\$ 1,509 per QALY gained. The next best alternative also adopted SFM, but now annually (Strategy B), which was cost-effective at an additional R\$ 13,131 per QALY gained. FFDM annual screening (Strategy E) was dominated by Strategy F, which is an age-targeted option, with FFDM used annually until 49 years and SFM annually from 50 to 69 years. For younger women (< 50 years), this is the most effective strategy. With an ICER of R\$ 30,520, Strategy F could also be considered to be a cost-effective strategy for an emerging country such as Brazil.

Sensitivity Analysis

In the one-way sensitivity analysis, the ranking of the seven strategies remained unchanged for most model parameters. The results were most sensitive to changes in the coverage of opportunistic screening under usual care (Strategy A). At a coverage rate of approximately 30%, SFM every 2 years showed cost savings. Although the discount rate and BC incidence seemed to play an important role in determining the magnitude of ICERs, they did not change the order of the strategies that composed the cost-effectiveness frontier.

Figure 4 presents the range of ICERs according to BC incidence, age distribution, and mammography coverage by Brazilian region [24, 55]. In regions that have a lower BC incidence (e.g., Belem and Cuiaba city), ICERs have a higher probability of not being cost-effective (R\$ 257,889 and R\$ 49,362, respectively). On the contrary, for regions that have a higher BC incidence (e.g., São Paulo and Recife), the ICER is approximately R\$ 21,000. The best scenario was in Porto Alegre, with an ICER of R\$ 15,300.

Figure 5 reports the results of the probabilistic sensitivity analysis. By adopting the threshold suggested by the Commission for Macroeconomics in Health for cost-effectiveness interventions (R\$ 17,869/QALY), and by considering both SFM strategies (annual and every 2 years), we found a high probability that SFM is a cost-effective approach for the Brazilian public health system (approximately 70% of the simulations). Moreover, at a much lower ICER of R\$ 6,000/QALY, SFM every 2 years was cost-effective in more than 95% of the simulations.

Nonetheless, it is important to recognize that FFDM is increasingly used by institutions in Brazil. When we consider a cost-effective threshold of three times national GDP (R\$ 53,607/QALY), we found a high probability that an age-targeted strategy (e.g., Strategy F) would be cost-effective (approximately 60% of the simulations). Considering a WTP of R\$ 20,000/QALY, 10% of the simulations with Strategy F would be considered to be cost-effective. In the case of a WTP of R\$ 100,000/QALY, this figure grew to 70% of the simulations.

Discussion

BC incidence varies considerably throughout the world; indeed, age-standardized incidence is approximately fourfold higher in high-income countries in North America and Western Europe compared with countries that have a lower per capita income [56]. A strong correlation between the age-standardized incidence of BC and average GDP per capita has been demonstrated [57]. However, in many low- and middle-income countries, incidence is increasing faster than that in developed nations, where incidence is already high [58].

In many Western countries, mammography screening has become the standard of care for the early detection of BC. Despite its widespread use, however, mammography is a far from a perfect means of early detection. Several limitations have been recognized, such as in the areas of false positive results, ethnic and biological differences, social and cultural barriers, and the harm-to-benefit ratio [59]. Some studies have demonstrated that SFM can be cost-effective in Western countries ($<US\$ 50,000/QALY$) [15, 18, 60], whereas its benefit is more questionable in low- and middle-income countries [19, 61, 62].

Our Markov model shows that using SFM to screen for BC is a cost-effective strategy for the public health system in Brazil, a middle-income country. Considering the cost-effective threshold given by Brazil's GDP per capita, SFM every 2 years is the strategy that has the best cost-effectiveness profile (ICER below the threshold and high probability of being cost-effective in the probabilistic sensitivity analysis). Gains in QALYs are likely to occur due to the earlier diagnostic stage of BC in women, which compensates for the additional cost of mammography screening, medical consultations, false positive results, the increase in the incidence of DCIS after the screening program has been deployed, and the overdiagnosis of cancer cases. This BC treatment strategy allows for a better cure rate and lower expenses and health resource utilization [63–68].

An important strength of our model is the use of the BC database, which reflects the standards of care in disease management. The base case reflects the life expectancy of Brazilian women, and QALYs were estimated from BC patients. QALYs for a healthy state were calculated based on the Brazilian population [47].

According to a recent government estimate, Brazil has enough mammography devices to cover more than 70% of Brazilian women aged above 50 years [55]. Further, the country has

deployed a program to improve the quality of mammograms in the Brazilian public health system [69]. This adequate screening capacity along with a quality program and cost-effective data make the adoption of a national BC screening program feasible and desirable in Brazil. In this study, we demonstrate that a BC film-screening program every 2 years is a cost-effective strategy.

Regarding digital mammography screening strategies, annual screening by FFDM (Strategy E) was dominated by Strategy F (age-targeted screening). As presented in **Figure 4**, there was great variability in ICERs across the country, mainly related to local BC incidence. This finding suggests the importance of recognizing that for a large heterogeneous country as Brazil regionalized health policy must be considered by decision makers. For instance, in the north, digital mammography screening should not be recommended due to unfavorable cost-effectiveness. By contrast, in the southeast and south of the country, where BC incidences are higher, a digital age-targeted screening program could be considered to be a good investment in terms of value of money.

Moreover, if we consider that most mammography machines in public institutions are obsolete (>8 years old), the acquisition of replacement equipment is crucial. Thus, health policies that incentivize the acquisition of digital technology devices must be discussed for those regions with high BC incidence (mainly the southeast, south, and some areas of the northeast). In our view, this implementation should be gradual in order to minimize the budget impact from a short-term perspective, but it would allow the public system to move towards more modern technology. Although the main advantage of FFDM is seen for younger women (<50 years), other potential benefits of digitalization could be anticipated,

such as the possibility of teleradiology and the more reliable retrieval of exams for future comparisons.

Our model estimates of incremental QALYs are similar to those reported in previous studies in high-income countries [15, 18, 60], and we draw similar conclusions about the advantages of BC screening in the younger population. To the best of our knowledge, however, this is the first cost-effectiveness analysis that focuses on age-targeted digital mammography screening for women above 40 years in low- and middle-income countries and that presents a feasible strategy for an emerging country. We believe that these results can be adapted to other emerging countries with similar BC incidence rates and public healthcare structures.

In conclusion, SFM every 2 years for all women starting between the ages of 40 and 49 would be a cost-effectiveness strategy to be incorporated by the Brazilian public healthcare system. Taking into account regional specificities, age-targeted digital screening is one option to improve the outcomes of BC patients in an emerging country.

References

1. Jemal A et al (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61(2):69–90.
2. Bray F et al (2012) Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 13(8):790–801.
3. INCA (2008) Estimativa da incidência de Câncer para 2008 no Brasil e nas cinco Regiões.
4. Jemal A et al (2008) Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58(2):71–96.
5. Meropol NJ et al (2009) American Society of Clinical Oncology guidance statement: the cost of cancer care. *J Clin Oncol* 27(23):3868–3874.
6. Berry DA et al (2005) Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 353(17):1784–1792.
7. Tabar L, Dean PB (2008) Thirty years of experience with mammography screening: a new approach to the diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res* 10 Suppl 4:S3.
8. Nelson HD et al (2009) Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151(10):727–737, W237–242.
9. Schopper D, de Wolf C (2009) How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 45(11):1916–1923.
10. Buist DS et al (2004) Factors contributing to mammography failure in women aged 40–49 years. *J Natl Cancer Inst* 96(19):1432–1440.
11. Souza FH et al (2012) Full-Field Digital Mammography is not more accurate than Screen-Film Mammography in Population Screening: a Systematic Review and Meta-Analysis (to be submitted).
12. Pisano ED et al (2008) Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 246(2):376–383.
13. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A (2007) Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology* 244(3):708–717.
14. Tice JA, Feldman MD (2008) Full-field digital mammography compared with screen-film mammography in the detection of breast cancer: rays of light through DMIST or more fog? *Breast Cancer Res Treat* 107(2):157–165.
15. Tosteson AN et al (2008) Cost-effectiveness of digital mammography breast cancer screening. *Ann Intern Med* 148(1):1–10.
16. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (2010) *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*, 7th edn. Springer-Verlag, New York.
17. van Oortmarssen GJ et al (1990) A model for breast cancer screening. *Cancer* 66(7):1601–1612.
18. Szeto KL, Devlin NJ (1996) The cost-effectiveness of mammography screening: evidence from a microsimulation model for New Zealand. *Health Policy* 38(2):101–115.
19. Rojnik K et al (2008) Probabilistic cost-effectiveness modeling of different breast cancer screening policies in Slovenia. *Value Health* 11(2):139–148.
20. Calonge N et al (2009) Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 151(10):716–726, W–236.
21. Ministério_Saúde_Brasil, DATASUS (2011). www2.datasus.com.gov.
22. INCA (2007) *Mamografia: da prática ao controle. Recomendações para profissionais de saúde*. Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brazil.
23. IBGE (2010) *XII Censo Demográfico*. IBGE, Editor, Brazil.
24. INCA (2010) *Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional, C.d.P.e. Vigilância*, Editor 2010, Ministério da Saúde: Rio de Janeiro, Brazil.

25. INCA (2011) Panorama da Assistência Oncológica no Sistema Único de Saúde a partir das Informações do Integrador RHC, D.d.I.e.A.d. Situação. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Rio de Janeiro, Brazil.
26. Kerlikowske K (2010) Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:139–141.
27. Ernster VL et al (2000) Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 160(7):953–958.
28. Smith RA, Duffy S (2011) Overdiagnosis in breast cancer screening: methodological considerations of current estimates. *Supplement to Cancer Research* 71(24):658.
29. Mandelblatt JS et al (2009) Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 151(10):738–747.
30. Kennecke H et al (2010) Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 28(20):3271–3277.
31. Mook S et al (2011) Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 103(7):585–597.
32. Perez EA et al (2011) Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 29(25):3366–3373.
33. Hortobagyi GN (1998) Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339(14):974–984.
34. Mauri D et al (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 98(18):1285–1291.
35. Mouridsen H et al (2003) Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 21(11):2101–2109.
36. Mouridsen H et al (2001) Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19(10):2596–2606.
37. Slamon DJ et al (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11):783–792.
38. Wapnir IL et al (2011) Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 103(6):478–488.
39. Baxter NN et al (2004) Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 96(6):443–448.
40. Meijnen P et al (2008) Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 15(1):235–243.
41. Kerlikowske K et al (2011) Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med* 155(8):493–502.
42. Bluekens AM et al (2010) Consequences of digital mammography in population-based breast cancer screening: initial changes and long-term impact on referral rates. *Eur Radiol* 20(9):2067–2073.
43. Moss SM et al (2006) Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 368(9552):2053–2060.
44. DATASUS (2000) Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) 1996-2000. Ministério da Saúde, Brazil.

45. Marchi AA, Gurgel MS (2010) Adherence to the opportunistic mammography screening in public and private health systems. *Rev Bras Ginecol Obstet* 32(4):191–197.
46. Souza FH (2012) Artigo 2 da tese. Estimativa dos Custos do Câncer de Mama e Medidas de Qualidade de Vida das pacientes com a doença em diferentes estágios no Sistema Único de Saúde.
47. Cruz LN (2010) Medidas de Qualidade de Vida e Utilidade em uma Amostra da População de Porto Alegre, in *Epidemiologia*. UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
48. Ministério_Saúde_Brasil (2009) Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, T.e.I.E. Secretária de Ciência. Ministério da Saúde, Brazil.
49. World Health Organization (2001) Commission on macroeconomics and health: investing in health for economic development. World Health Organization, Geneva.
50. Goldie SJ et al (2007) Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 25(33):6257–6270.
51. Goldie SJ et al (2008) Mathematical models of cervical cancer prevention in the Asia Pacific region. *Vaccine* 26 Suppl 12:M17–29.
52. Vanni T, Legood R, White RG (2010) Calibration of disease simulation model using an engineering approach. *Value in Health* 13(1):157.
53. Vanni T et al (2012) Cervical cancer screening among HIV-infected women: an economic evaluation in a middle-income country. *Int J Cancer* 131(2):E96–104.
54. Barton GR, Briggs AH, Fenwick EA (2008) Optimal cost-effectiveness decisions: the role of the cost-effectiveness acceptability curve (CEAC), the cost-effectiveness acceptability frontier (CEAF), and the expected value of perfection information (EVPI). *Value in Health* 11(5):886–897.
55. MS B (2011) Avaliação do funcionamento dos mamógrafos no âmbito do Sistema Único de Saúde - Grupo Nacional Força Tarefa, D.N.d.A.d. SUS, Editor.
56. Legorreta AP et al (1996) Cost of breast cancer treatment. A 4-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 156(19):2197–2201.
57. Lilliu H et al (2002) Cost of treatment and follow up of breast cancer: a retrospective assessment in a comprehensive cancer centre. *Bulletin du Cancer* 89(6):635–642.
58. Cody B (1996) An ethnohistory of a granny midwife. *J Transcultural Nurs* 8(1):13–18.
59. Lu W et al (2012) Safety and cost-effectiveness of shortening hospital follow-up after breast cancer treatment. *Brit J Surg* 99(9):1227–1233.
60. Lindfors KK, Rosenquist CJ (1995) The cost-effectiveness of mammographic screening strategies. *JAMA* 274(11):881–884.
61. Okonkwo, Q.L et al (2008) Breast cancer screening policies in developing countries: a cost-effectiveness analysis for India. *J Natl Cancer Inst* 100(18):1290–1300.
62. Jakubowski AA et al (1996) Phase I study of continuous-infusion recombinant macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic melanoma. *Clin Can Res* 2(2):295–302.
63. Butler JR, Furnival CM, Hart RF (1995) Estimating treatment cost functions for progressive diseases: a multiproduct approach with an application to breast cancer. *J Health Econ* 14(3):361–385.
64. Hillner BE (1996) Economic and cost-effectiveness issues in breast cancer treatment. *Semin Oncol* 23(1 Suppl 2):98–104.
65. Cady B (1996) Cost-effective preoperative evaluation, operative treatment, and postoperative follow-up in the breast cancer patient. *Surg Clin North Am* 76(1):25–34.
66. Legorreta AP et al (1996) Cost of breast cancer treatment. A 4-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 156(19):2197–2201.
67. Lilliu H et al (2002) Cost of treatment and follow up of breast cancer: a retrospective assessment in a comprehensive cancer centre. *Bull Cancer* 89(6):635–642.
68. Lu W et al (2012) Safety and cost-effectiveness of shortening hospital follow-up after breast cancer treatment. *Br J Surg* 99(9):1227–1233.

69. INCA (2009) Programa de Qualidade em Mamografia - PQM. http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view.asp?ID=2032.
70. Perry N et al (2006) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
71. Kerlikowske K et al (2011) Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med* 155(8):493–502.
72. Hassett MJ et al (2006) Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98(16):1108–1117.
73. INCA (2009) O Câncer de Mama no Brasil - Situação Epidemiológica e rastreamento, in Encontro internacional sobre rastreamento de câncer de mama. Rio de Janeiro, Brazil.
74. Martins E, Freitas R Jr, Curado MP (2009) Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region. *Rev Bras Ginecol Obstet* 315(5):5.
75. Hirsch A et al. (2011) Management of locoregional recurrence of breast cancer after breast conserving therapy - UpToDate.
76. Hirsch A et al (2011) Management of locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy - UpToDate.
77. Wapnir IL et al (2006) Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 24(13):2028–2037.
78. de Oliveira B et al (2009) Sobrevida de Pacientes com Câncer no Estado de São Paulo: Seis Anos de Seguimento pelo Registro Hospitalar de Câncer, F.O.d.S.P.-. FOSP, Secretária de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, Brazil.
79. Peto R et al (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379(9814):432–444.
80. Dowsett M et al (2010) Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 28(3):509–518.

Decision Tree

Markov Model

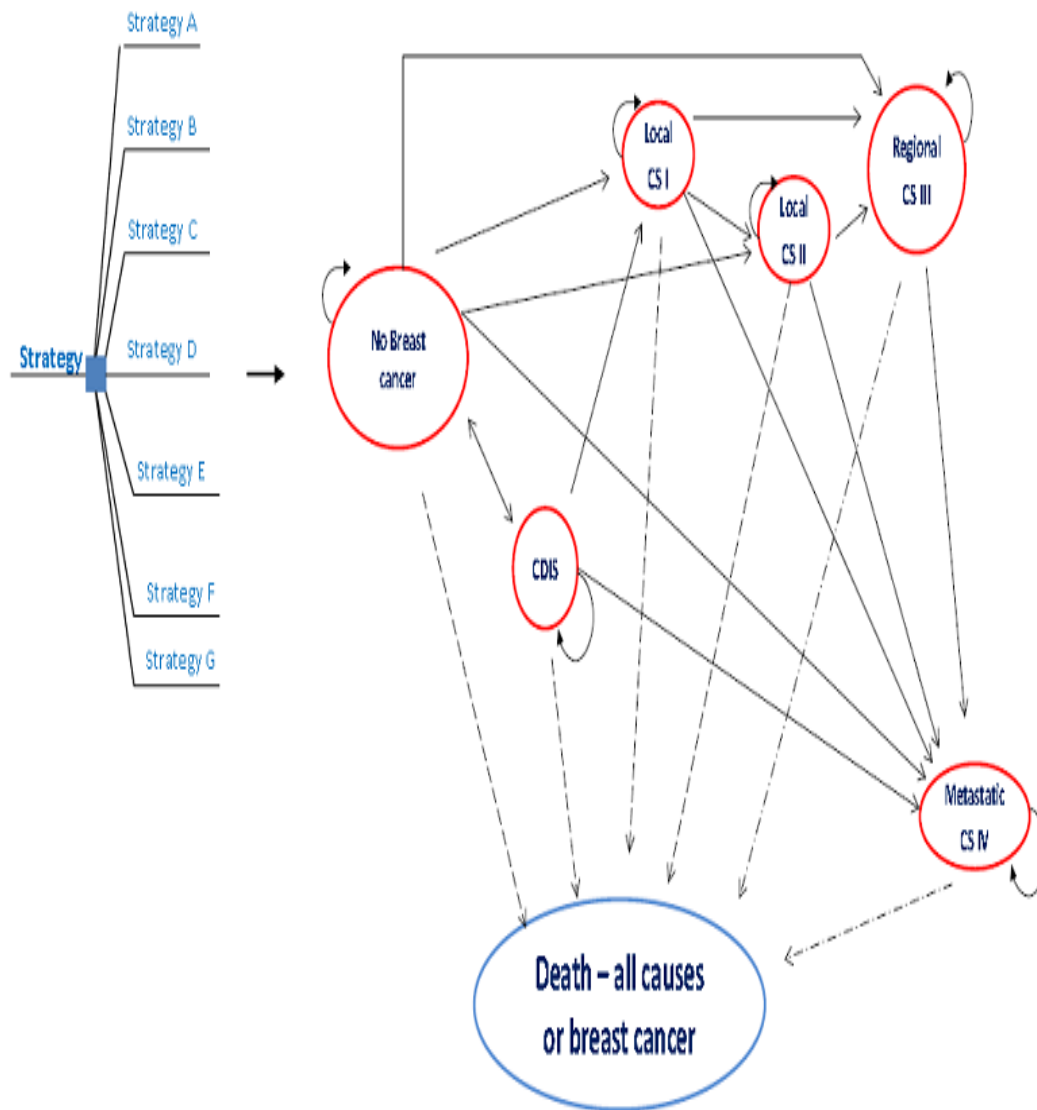


Figure 1. The disease process model for breast cancer

CS: clinical stage; Hormone/HER2 status and molecular subtype are tracked in the first invasive cancer health state (CS I, II, III or IV)

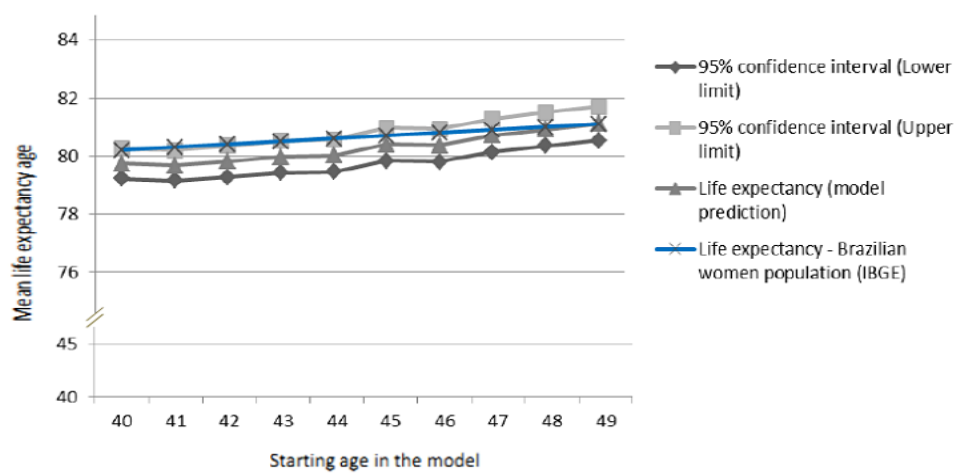


Figure 2. Model predicted life expectancy and 95% confidence interval for women 40 years and older, and estimates from the Brazilian Institute of Geography and Statistics Census.

Table 1. Main parameters used in the base case and sensitivity analyses

Variables	Screening test performance			Distribution/comments	Reference
	Mean	Minimum	Maximum		
Mammography coverage	18%	10%	30%	Uniform	[21]
Mammography coverage ^{II}	70%	55%	85%	Uniform	[70]
Sensitivity of SFM (40–49 years)	76%	60%	85%	Effectiveness data from large population	[71]
Sensitivity of FFDM (40–49 years)	82%	65%	90%	Effectiveness data from large population	[71]
Sensitivity of SFM (50–59 years)	85%	65%	90%	Effectiveness data from large population	[71]
Sensitivity of FFDM (50–59 years)	80%	65%	90%	Effectiveness data from large population	[71]
Sensitivity of SFM (60–69 years)	83%	65%	90%	Effectiveness data from large population	[71]
Sensitivity of FFDM (60–69 years)	90%	65%	95%	Effectiveness data from large population	[71]
Treatment complication (yearly) - Chemotherapy	16%	10%	20%	Resource utilization database	[72]
Treatment complication (yearly) – Endocrine therapy	5%	1%	10%	Resource utilization database	[72]

Overdiagnosis	5%	0	30%	Systematic review estimate	[28]
---------------	----	---	-----	----------------------------	------

Cancer stage distribution

	Mean	CI* 95%		
DCIS (clinical diagnostic)	6.1%	4.9–7.3%	Beta (a=97; b=1494)	[73, 74]
State 1 (clinical diagnostic)	14%	13.1–16.6%	Beta (a=232; b=1329)	[73, 74]
State 2 (clinical diagnostic)	38.6%	36.5–40.5%	Beta (a=915; b=1455)	[73, 74]
State 3 (clinical diagnostic)	34.7%	32.4–37.1%	Beta (a=546; b=1028)	[73, 74]
State 4 (clinical diagnostic)	10.8%	NA	Complementary	[73, 74]
CDIS (screening diagnostic)	6.1%	NA	Dynamic range ^j	[71]
State 1 (screening diagnostic)	58% ^x	NA	Effectiveness data from large population	[71]
State 2 (screening diagnostic)	32.4% ^x	NA	Effectiveness data from large population	[71]
State 3 (screening diagnostic)	8.3% ^x	NA	Effectiveness data from large population	[71]
State 4 (screening diagnostic)	1.3% ^x	NA	Effectiveness data from large population	[71]

	Transition probabilities				
BC Recurrence	Mean	Range	Local	Regional/systemic	
CDIS	0.008/y	0.002–0.014/y	50–98%	2–50%	[39, 40]
Stage 1	0.030/y	NA	16–47%	53–84%	[75, 76]
Stage 2	0.087/y	NA	19–56%	44–81%	[77]
Stage 3	0.283/y	0,11–0,28/y	19–56%	19–56%	[77]
BC Death	Mean	Range			
CDIS	0.002/y	0.002–0.003/y			[27]
Stage 1	0.009/y	NA			[78]
Stage 2	0.031/y	NA			[78]
Stage 3	0.090/y	NA			[78]
Stage 4	0.270/y	0.20–0.34			[78]

	Relative risk			Distribution/comments	
	Mean				
Adjuvant Taxane chemotherapy ^S	0.86			Log-Normal ($\mu=-0.15$; $s=0.07$)	[79]
Adjuvant Aromatase inhibitor ^{S¶}	0.82			Log-Normal ($\mu=-0.20$; $s=0.12$)	[80]
Adjuvant Trastuzumab therapy ^{S‡}	0.61			Log-Normal ($\mu=-0.49$; $s=0.06$)	[32]
Screening vs. non-screening cancer cases ^F	0,62			Log-Normal ($\mu=-0.48$; $s=0.12$)	[31]
Advanced disease - Luminal A vs. Luminal B [¥]	1.42			Log-Normal ($\mu=0.34$; $s=0.12$)	[30]
Advanced disease - Luminal A vs. HER2+ [¥]	1.90			Log-Normal ($\mu=0.64$; $s=0.11$)	[30]
Advanced disease - Luminal A vs. Triple negative [¥]	1.62			Log-Normal ($\mu=0.48$; $s=0.11$)	[30]
	Relative odds ratio			Distribution/comments	
	Mean				
Diagnostic cancer downstage (FFDM under 50 years)	0.54			Log-Normal ($\mu=-0.654$; $s=0.307$)	[11]
	Mean	Minimum	Maximum		
Discount rate	5%	0%	10%	Brazilian Health Economic Guidelines	[48]

	Costs (Brazilian Real)				
	Mean	Minimum	Maximum		
Medical visit	10	5	25	DATASUS	[21]
FFDM	68	45	90	Estimated"	[46]
SFM	45	30	60	DATASUS	[21]
Biopsy	429	150	700	Gamma ($\alpha=14.93$; $\lambda=0.03$)	[46]
Recall SFM	152	50	250	Aggregate costs	[46]
Recall FFDM	197	100	300	Aggregate costs	[46]
Staging early BC ^Y	509	250	750	Gamma ($\alpha=3.09$ $\lambda=0.01$)	[46]
Staging locally and advanced cancer ^D	592	200	800	Gamma ($\alpha=2.52$ $\lambda=0.04$)	[46]
Invasive cancer stage 1 (first year)	6,502	2,500	11,500	Aggregate costs	[46]
Invasive cancer stage 2 (first year)	15,610	6,500	24,500	Aggregate costs	[46]
Invasive cancer stage 3 (first year)	18,638	9,500	27,500	Aggregate costs	[46]
Invasive cancer stage 4 (first year)	12,452	6,500	20,500	Aggregate costs	[46]

Invasive cancer stage 1 (≥ 2 year)	602	200	1,000	Aggregate costs	[46]
Invasive cancer stage 2 (≥ 2 year)	677	200	1,200	Aggregate costs	[46]
Invasive cancer stage 3 (≥ 2 year)	742	200	1,600	Aggregate costs	[46]
Invasive cancer stage 4 (≥ 2 year)	12,439	4000	20,000	Aggregate costs	[46]

Utilities

	Mean	CI* 95%		
Healthy woman	0.800	NA	South of Brazil population [^]	[47]
Healthy woman – false positive mammography	0.795	NA	Estimated [^]	[47]
Non metastatic BC ^c – follow-up	0.772	0.63–0.90	Normal distribution	[46, 47]
Early BC ^c – Adjuvant Endocrine Therapy	0.762	0.62–0.91	Normal distribution	[46, 47]
Early BC ^c – Adjuvant Chemotherapy	0.739	0.61–0.87	Normal distribution	[46, 47]
Clinical Stage 3 – Adjuvant Endocrine Therapy	0.760	0.59–0.95	Normal distribution	[46, 47]
Clinical Stage 3 – Adjuvant Chemotherapy	0.700	0.63–0.78	Normal distribution	[46, 47]

Clinical Stage 4 – Advanced disease	0.680	0.57–0.80	Normal distribution	[46, 47]
-------------------------------------	-------	-----------	---------------------	----------

^{||} Screening strategies; NA: not applicable; ^J time and screening coverage-dependent (increase in the DCIS rate with the introduction of the screening program); ^X relative to invasive cancer (excluding DCIS); ^S Relative risk of BC death in clinical stage 2 and 3 patients; [¶] hormone-positive patients; [†] HER2-positive patients; ^F Relative risk of BC death; [¥] Relative risk of BC death in advanced disease (stage 4) according to prognostic subtype; ["] Plausible estimate 50% above SFM reimbursement value; ^Y clinical stages 1 and 2; ^D clinical stages 3 and 4; ^{*} confidence interval; [^] Porto Alegre city; [\] Considering the mean of non-metastatic BC utility (0.77) and a false positive as a 2-month period of disutility ($0.80 - 0.77 = [(0.03) * (0.16 \text{ year}) = 0.005]$ à $0.80 - 0.005 = 0.795$; ^c *in situ*, stage 1, stage 2, and stage 3 patients

Table 2. Base case incremental cost-effectiveness results

Strategy	Discounted costs (Brazilian Real)	Discounted effect (QALY)	Order of non-dominated strategies	ICER (R\$/QALY)
Strategy A - Usual care	2,075	14,498	1	---
Strategy B - SFM annual	2,318	14,546	3	13,131
Strategy C – SFM every 2 years	2,125	14,532	2	1,509
Strategy D – FFDM annual	2,564	14,548		
Strategy E – FFDM every 2 years	2,259	14,533		
Strategy F – FFDM (<50) and SFM (50–69) annual	2,393	14,549	4	30,520
Strategy F – FFDM annual (<50) and SFM (50–69) every 2 years	2,254	14,538		

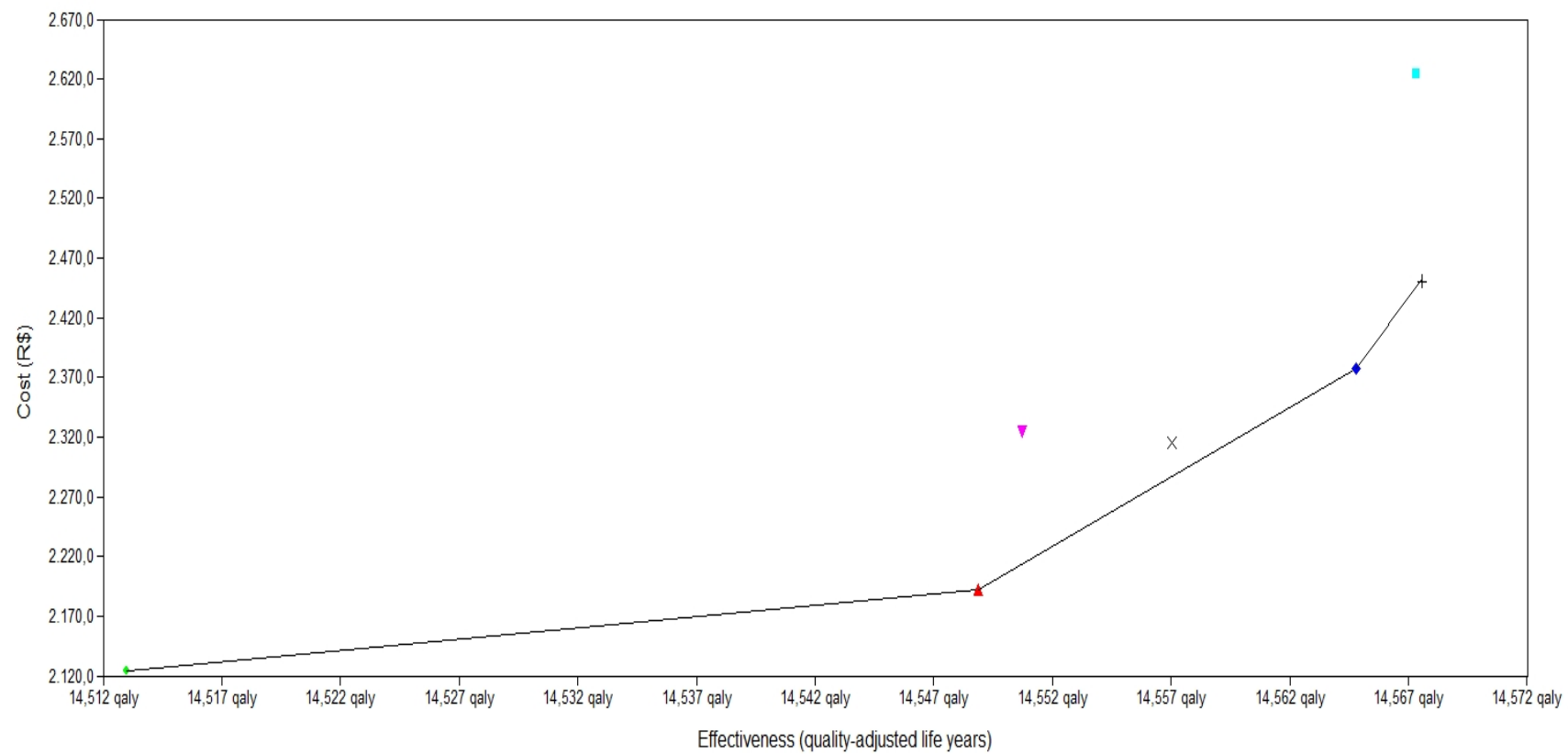


Figure 3 - Cost-Effectiveness plane (base-case)

• usual care ▲ SFM every 2 y ▼ FFDM every 2 y × FFDM anual 40-49 followed SFM every 2y ◆ SFM anual + FFDM anual 40-49 followed SFM anual ■ FFDM anual

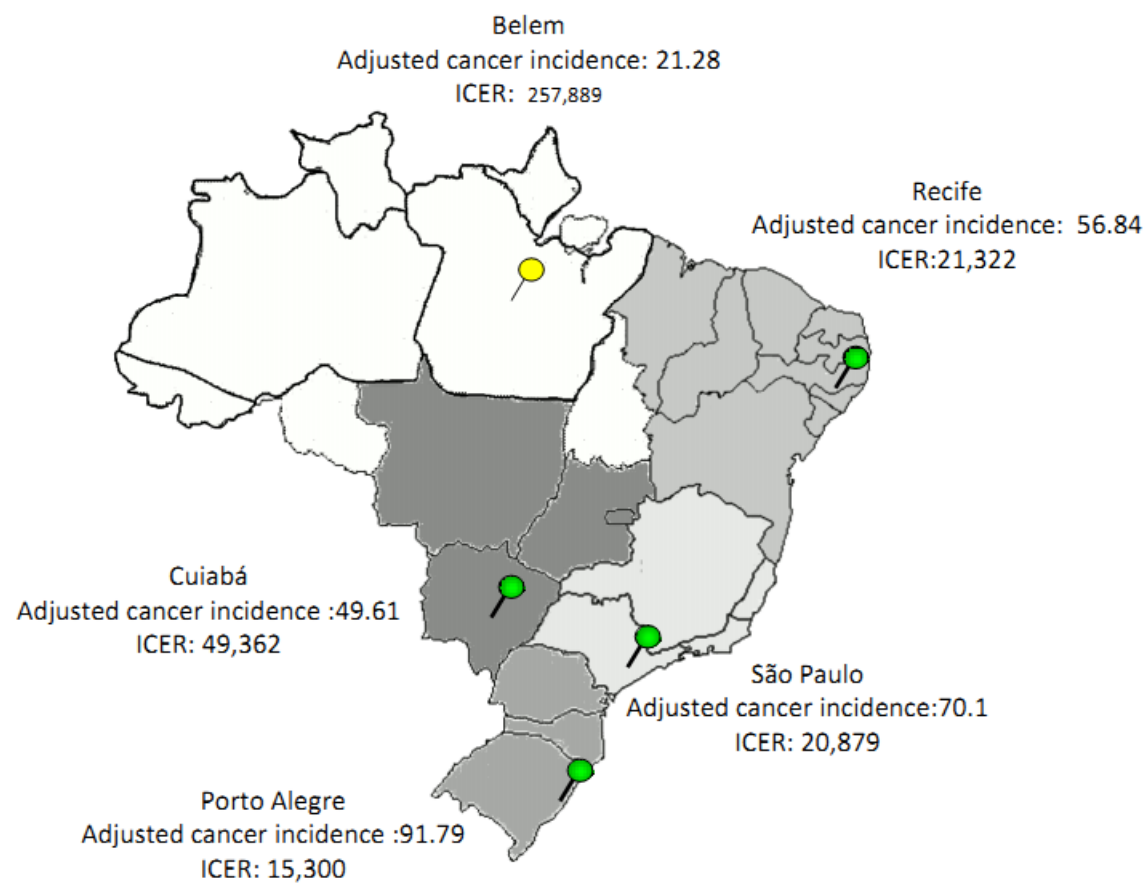


Figure 4. Sensitivity analysis. Shown is the range of the incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) as a result of varying parameters and assumptions for screening strategy (breast cancer incidence, populational age distribution and mammography coverage) SFM anual versus FFDM anual 40-49y followed SFM anual 50-69y

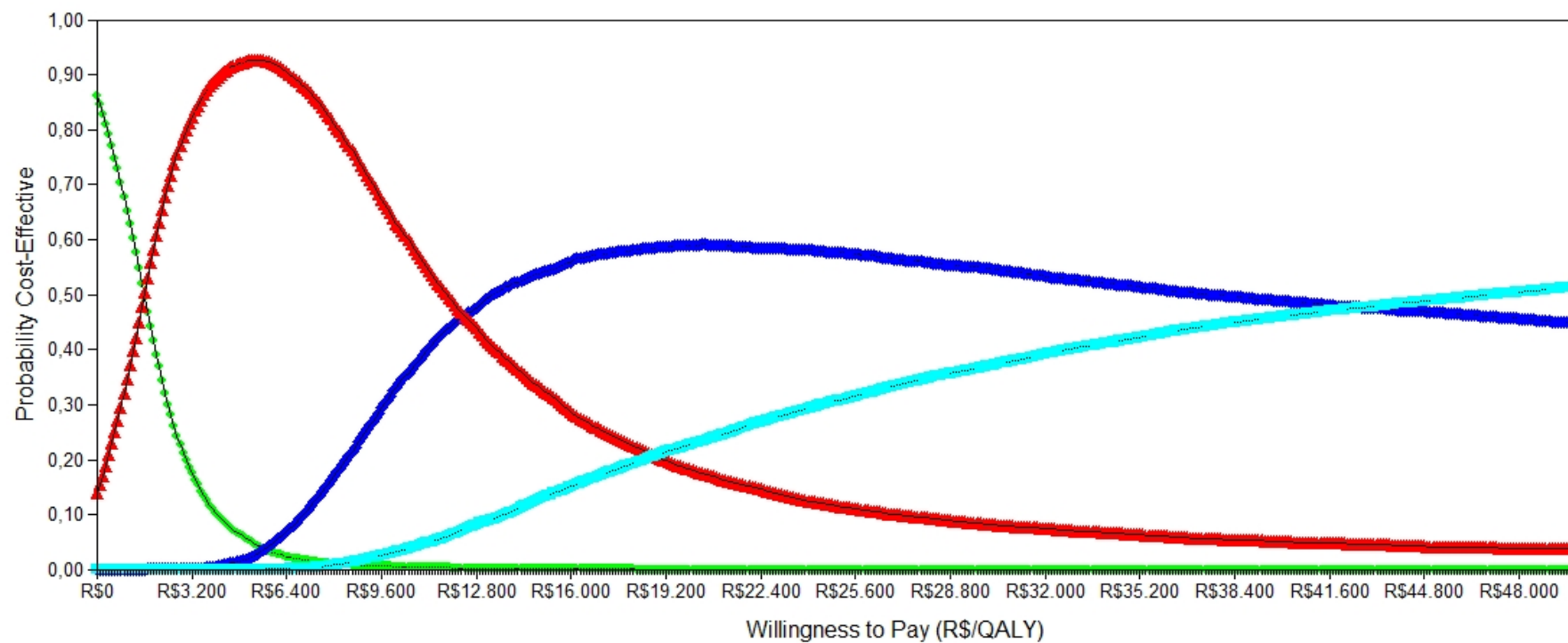


Figure 5. Cost-effectiveness acceptability curve (dominated strategies not shown)

● usual care ◆ SFM anual ▲ SFM every 2 y ■ FFDM anual 40-49y folowed SFM anual 50-69y

10.CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

- I** A mamografia digital tem acurácia diagnóstica muito semelhante à mamografia com filme nas mulheres a partir de 50 anos.
- II** A mamografia digital tem maior acurácia quando comparada a mamografia com filmes nas mulheres de 40 a 49 anos.
- III** O câncer de mama continua sendo diagnosticado em estádios avançados (estádio clínico III e IV) no Brasil em mais de 40% dos casos, mesmo em hospitais terciários de referência.
- IV** Os custos do câncer de mama são elevados no Brasil para o SUS. O primeiro ano do diagnóstico acarreta maiores gastos para os estádios não metastáticos. Os custos mais elevados ocorrem nos estádios III e IV.
- V** Os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) nas mulheres brasileiras com câncer de mama variou conforme o estágio da doença (quanto maior o estágio, menor o AVAQ) e a realização de tratamento sistêmico na data da entrevista (quimioterapia ou terapia endócrina).
- VI** O rastreamento mamográfico com filme a cada 2 anos é uma estratégia altamente custo-efetiva independente da idade da mulher (a partir dos 40 anos) em comparação com o padrão atual no Brasil de rastreamento de oportunidade. A razão incremental de custo-efetividade (RCEI) foi menor de R\$ 2.000 por AVAQ.
- VII** O rastreamento mamográfico com filme anual é mais eficaz e mais caro quando comparado a estratégia com filme a cada 2 anos. Apesar do custo maior, essa pode ser considerada uma estratégia também custo-efetiva para um país emergente como o Brasil. A RCEI encontrada foi menor de R\$ 15.000 por AVAQ.

- VIII** Estratégias de rastreamento que incluem a mamografia digital não foram custo efetivas na população de mulheres com mais de 50 anos. A RCEI encontrada foi maior de R\$ 89.000 por AVAQ.
- IX** A estratégia que incluiu a mamografia digital anual dos 40 aos 49 anos, seguido de mamografia com filme anual dos 50 aos 69 anos foi a mais eficaz e também a mais custosa quando consideramos iniciar o rastreamento populacional nas mulheres entre 40-49 anos. Comparando essa estratégia com a estratégia de mamografia com filme anual dos 40 aos 69 anos, a RCEI encontrada foi aproximadamente de R\$ 30.000 por AVAQ. A análise de sensibilidade sugeriu que essa estratégia não é custo-efetiva em locais onde a incidência ajustada para o câncer de mama é menor de 50 casos por 100 mil (RCEI maior de R\$ 49.000 por AVAQ).
- X** O rastreamento mamográfico organizado é custo-efetivo no Brasil e os gestores públicos deveriam considerar a implantação de políticas públicas de identificação precoce do câncer de mama neste País.

11.ANEXOS

a) Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

A coleta de dados para o artigo 2 foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP nº 09649) e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (CEP nº 021/10).

b) **Ficha de elegibilidade dos estudos e de extração dos dados para a revisão sistemática (Artigo 1)**

FICHA DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS E DE EXTRAÇÃO DADOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA	
1) FICHA DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA	
Data:	Revisor:
Título:	
Autor:	Referência:
• É estudo de revisão da literatura? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto Se sim, exclusão.	
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
• Estudo clínico, de coorte ou transversal? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto • Estudo de rastreamento de base populacional? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto • Usa como referência-padrão exame anatomopatológico ou citológico? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto • Avalia ambas as técnicas de mamografia (digital e filme) no mesmo estudo? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto	
Todas as respostas para as perguntas acima devem ser SIM. Respostas incertas devem ser discutidas com demais revisores, se houver possibilidade de elegibilidade do estudo.	
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
• Estudo em população de alto risco para câncer de mama/ovário? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto • Estudo com menos de 10 participantes? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto • Estudo que avalia <u>somente</u> qualidade ou quesitos de técnica de imagem? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto • Estudo que avalia <i>computer-aided detection</i>? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto	
Todas as respostas para as perguntas acima devem ser NÃO. Respostas incertas devem ser discutidas com demais revisores, se houver possibilidade de elegibilidade do estudo.	
ELIGIBILIDADE	
• O estudo deve ser: ☐ Incluído ☐ Excluído ☐ Discutir equipe	

2) FICHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS – ESTUDOS CLÍNICOS E COORTES

SOMENTE PARA ESTUDOS CLÍNICOS

- As mulheres foram alocadas aleatoriamente para os testes diagnóstico?

Sim
Não
Indeterminado

- Como foi o processo de alocação?

Adequado (A)
Incerto (B)
Inadequado (C)

Geração do sigilo da alocação

CATEGORIA	GERAÇÃO DE SIGILO
A	Significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração sequencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado on-line; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização).
B	Significa: que o processo de alocação é incerto, isto é não foi descrito, mas é mencionado no texto que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não quantificando o tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).
C	Significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; data de nascimento; dias da semana)

SOMENTE PARA ESTUDOS DE COORTE

- Que tipo de técnica amostral foi utilizada?

☐ Probabilística ou toda população alvo do local ☐ Não probabilística ☐ Incerta

o Se não probabilística, houve inclusão consecutiva das participantes? ☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto

- Foi mostrada tabela com dados gerais das populações das 2 técnicas radiológicas? Houve diferenças sócio-demográficas entre o grupo que realizou mamografia com filme em relação ao exame digital?

☐ Sim ☐ Não ☐ Todas fizeram ambos exames ☐ Incerta

PARA AMBOS ESTUDOS – CLÍNICOS E DE COORTE

- Elxo temporal: ☐ Prospectivo ☐ Retrospectivo ☐ Transversal ☐ Incerto

- Intervalo entre os exames: _____ meses

- Período de recrutamento de pacientes: _____ meses

- A rodada de rastreamento que melhor se enquadra no estudo é:

☐ Rastreamento prevalência ambas técnicas (1ª rodada de mamografia)
☐ Rastreamento de incidência ambas técnicas (2ª rodada de mamografia)
☐ Rastreamento de incidência mamografia filme e de prevalência mamografia digital
☐ Rastreamento de prevalência mamografia filme e de incidência mamografia digital
☐ Não definida

Participantes e centros

- Os testes diagnósticos foram avaliados na população de mulheres saudáveis e sem queixas mamárias?
☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado
- Foram incluídas mulheres com queixas mamárias? ☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado
 - Se sim, qual o percentual?
Obs: % > 20% = extrusão do estudo %
- Qual o nº de participantes? Qual o nº de perdas?
Responder NR, se não relatado. Responder NR, se não relatado. Especificar se for perda de exames ao invés de pacientes
- Qual o nº de mamografias total realizadas?
 - Qual o nº de mamografias filme/digital?
- É possível definir 2 grupos de comparação entre mamografia com filme e digital?
☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado
- Estudo foi conduzido em: ☐ Centro único ☐ ≥ 2 centros - Nº ☐ Indeterminado
- Foi realizado busca ativa de pacientes para o estudo (ex. cartas, telefonemas)?
☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado

Comentário

- Relação nº exame mamografias – filme para digital → ____:____
(exemplo: 1:1; 2:1; 3:1; 1:2, etc.)
- Incidência mamográfica: ☐ 2 incidências padrão (CC e MLO) ☐ outra(s) incidência(s) ☐ Indeterminado

Características demográficas e fatores de risco

- | | (n) | (%) |
|--------------------------------------|-----|-----|
| • Idade média (±DP) (anos): | | |
| • Primeira mamografia | | |
| • Terapia de reposição hormonal | | |
| • História pessoal de câncer de mama | | |
| • Forte HF de câncer de mama* | | |
| • HF câncer de mama | | |
| • Obesidade/sobrepeso | | |
| • Outras | | |

* múltiplos casos de câncer de mama ou ovário na família antes dos 50 anos/ câncer de mama e ovário em uma mesma paciente/ câncer de mama masculino/ câncer de mama bilateral.
 Se não relatado no artigo = preencher com NR.

Radiologistas

- Os radiologistas tinham experiência e/ou treinamento e/ou certificação em laudos mamográficos?
☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado

- Os radiologistas receberam treinamento prévio em mamografia digital?
☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado

Comentário:

- Quantos radiologistas participaram do estudo?

Responder NR, se não relatado.

- Quantos radiologistas revisavam o mesmo exame?

Responder NR, se não relatado.

- A revisão era realizada de forma independente?

☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado ☐ Não se aplica

- Todos radiologistas realizavam ambos métodos de mamografia?

☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado

Teste Referência

- Quantos patologistas participaram do estudo?

Responder NR, se não relatado.

- Quantos patologistas revisavam o mesmo exame?

Responder NR, se não relatado.

- A revisão era realizada de forma independente?

☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado ☐ Não se aplica

- Para os casos com mamografia normal/benigna (exame negativo), houve seguimento clínico para minimizar o viés de verificação (work up bias)?

☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado

- Se SIM, de quanto tempo foi o seguimento mínimo?

meses

Escore de Interpretação da Mamografia

- Foi utilizado o BIRADS?

☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado

- Se SIM,

- Qual(is) o(s) escore(s) a partir do qual se indicou investigação para câncer?

☐ BIRADS 0 ☐ BIRADS 3 ☐ BIRADS 4 ☐ BIRADS 5 ☐ Indeterminado

- Foi utilizada escala de 1 a 5 pontos?

☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado

- Se SIM,

- Qual(is) o(s) escore(s) a partir do qual se indicou investigação para câncer?

☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ Indeterminado

1=definitivamente não maligno, 2=provavelmente não maligno, 3=indeterminado, 4=provavelmente maligno, 5=definitivamente maligno.

- Foi utilizada escala de 1 a 7 pontos?

☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado

- Se SIM,

- Qual(is) o(s) escore(s) a partir do qual se indicou investigação para câncer?

☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ Indeterminado

1=definitivamente não maligno, 2=quase definitivamente não maligno, 3=provavelmente não maligno, 4=pode ser maligno, 5=provavelmente maligno, 6=quase definitivamente maligno, 7=definitivamente maligno.

- Foi utilizado outra escala?
 - ☐ Sim
 - ☐ Não
 - ☐ Indeterminado
- Se SIM, qual?
- Qual(is) os critérios utilizados para indicação de investigação para câncer? Comente.

Procedimentos de Diagnóstico

- Nos casos de suspeita de câncer, a abordagem diagnóstica foi a mesma em ambos os métodos mamográficos (digital v filme)?
 - ☐ Sim
 - ☐ Não
 - ☐ Indeterminado

Comentário

- No mínimo quantos radiologistas participavam dos casos discordantes para a chegada no consenso (contar todos radiologistas, incluir o(s) que fiz(eram) o laudo inicial?
 - ☐ 2
 - ☐ 3
 - ☐ 4
 - ☐ ≥ 5
 - ☐ Não se aplica
 - ☐ Indeterminado
- Para a decisão de consenso, os radiologistas tinham informações adicionais do caso em relação aos radiologista(s) que fe(l)z(eram) o primeiro laudo? (ex. exames prévio, informações clínicas, etc.)
 - ☐ Sim
 - ☐ Não
 - ☐ Não se aplica
 - ☐ Indeterminado
- Os casos inicialmente suspeitos, que após reavaliação radiológica foram reconsiderados como "não suspeitos", entraram no cálculo de sensibilidade, taxa de "recall" e demais medidas de acurácia como "casos positivos"?
 - ☐ Sim
 - ☐ Não
 - ☐ Não se aplica
 - ☐ Indeterminado
- Qual o nº de casos reconsiderados de suspeitos para não suspeitos?

Responder NR, se não relatado.
- Os casos de câncer foram confirmados por exame anatomopatológico ou citológico?
 - ☐ Sim
 - ☐ Não
 - ☐ Indeterminado

DADOS PARA CÁLCULOS DOS DESFECHOS

TABELAS 1. PARÂMETROS GERAIS

SENSIBILIDADE/ ESPECIFICIDADE/ VALOR PREDITIVO POSITIVO/ VALOR PREDITIVO NEGATIVO/ PREVALÊNCIA

Tabela 1.1. Mamografia Filme

<i>Mamografia</i>	<i>Doença presente</i>	<i>Doença Ausente</i>	<i>Total</i>
Suspeita*			
Normal			
Total			

Tabela 1.2. Mamografia Digital

<i>Mamografia</i>	<i>Doença presente</i>	<i>Doença Ausente</i>	<i>Total</i>
Suspeita*			
Normal			
Total			

* critério que cada estudo utilizou para indicar investigação adicional.

CÁLCULO DOS PARÂMETROS GERAIS

Brutos

Sensibilidade	SFM =	=	%	Sensibilidade	FFDM =	=	%
Especificidade	SFM =	=		Especificidade	FFDM =	=	
VPP	SFM =	=		VPP	FFDM =	=	
VPN	SFM =	=		VPN	FFDM =	=	
Taxa de recall	SFM =	=		Taxa de recall	FFDM =	=	
Prevalência	SFM =	=			FFDM =	=	

Ajustados*

Sensibilidade (aj)	SFM =	=	%	Sensibilidade (aj)	FFDM =	=	%
Especificidade(aj)	SFM =	=		Especificidade(aj)	FFDM =	=	
VPP (aj)	SFM =	=		VPP (aj)	FFDM =	=	
VPN (aj)	SFM =	=		VPN (aj)	FFDM =	=	
Taxa de recall (aj)	SFM =	=		Taxa de recall (aj)	FFDM =	=	
Prevalência (aj) =							

* ajustado por nº de casos acompanhados por pelo menos 12 meses (padrão-ouro para casos com mamografia normal/negativa e sem biópsia).

CÁLCULO DA TAXA DE DETECÇÃO DE CÂNCER GERAL(TDCG)

$TDCG = \frac{n^\circ \text{ câncer diagnosticado pela mamografia alterada}}{n^\circ \text{ total de mamografias}}$

TDCG SFM =	=	x 100 =	%
TDCG FFDM =	=	x 100 =	%

TABELA 2. TAXA DE DETECÇÃO DE CÂNCER COM BIÓPSIA (TDCB)

TDCB = nº biópsias com câncer
nº total de biópsias

<i>Mamografia Filme</i>	<i>Biópsia %</i>	<i>Mamografia Digital</i>	<i>Biópsia %</i>
Câncer invasor		Câncer invasor	
<i>Câncer in situ*</i>		<i>Câncer in situ*</i>	
Alto risco**		Alto risco**	
Benigno***		Benigno***	
Total		Total	

* não lobular, se não se pode classificar NR = não reportado; ** lobular in situ e hiperplasia ductal ou lobular atípica; *** adenoma normal, sem risco aumentado de câncer de mama.

ANÁLISE DE SUBGRUPOS

- Foi realizada análise de subgrupo e/ou é possível fazê-la com os dados publicados?

☐ Sim☐ Não☐ Indeterminado

Se não ou indeterminado, pule para próximo item (reprodutibilidade de mamografia).

- Marque os subgrupos analisados:

☐ Idade☐ Mamas densas☐ Pré-menopausa☐ Raça. Qual? _____☐ Câncer in situ☐ Outro. Qual? _____

PARÂMETROS DE SUBGRUPO – SE APLICÁVEL

SUBGRUPO 1: _____

<i>Mamografia Filme</i>	<i>Doença presente</i>	<i>Doença ausente</i>	<i>Total</i>	<i>Mamografia Digital</i>	<i>Doença presente</i>	<i>Doença ausente</i>	<i>Total</i>
Total				Total			

SUBGRUPO 2: _____

<i>Mamografia Filme</i>	<i>Doença presente</i>	<i>Doença ausente</i>	<i>Total</i>	<i>Mamografia Digital</i>	<i>Doença presente</i>	<i>Doença ausente</i>	<i>Total</i>
Total				Total			

SUBGRUPO 3: _____

<i>Mamografia Filme</i>	<i>Doença presente</i>	<i>Doença ausente</i>	<i>Total</i>	<i>Mamografia Digital</i>	<i>Doença presente</i>	<i>Doença ausente</i>	<i>Total</i>
Total				Total			

Comentário

Descrição dos casos de câncer de intervalo

- Foi reportado casos de câncer de intervalo?
☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado
- Se sim, quantos casos foram reportados? _____
- Se possível,
 - quantos eram ductal *in situ*? _____
 - coloque abaixo o tempo decorrido em meses do rastreamento até o diagnóstico do câncer:
(exemplo: 3 casos - 3,6, 12 meses)

_____ meses

Importância dos resultados e desfechos calculados

- Os resultados do estudo são importantes?
☐ Sim ☐ Não ☐ Indeterminado
- Quais desses parâmetros foram calculados ou foi possível calcular?
 - ☐ Sensibilidade ☐ Especificidade ☐ Valor preditivo positivo ☐ Valor preditivo negativo
 - ☐ Taxa de recall ☐ Acurácia ☐ Curva ROC ☐ Taxa detecção de câncer
 - ☐ Número necessário para rastrear ☐ Nenhum parâmetro foi calculado

c) **Avaliação de Qualidade Metodológica dos Estudos (Adaptado do QUADAS para o Artigo 1)**

**AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO
ADAPTADO DO QUADAS**

Item		Sim	Não	Incerto
1	O espectro de participantes foi representativo das mulheres que irão receber o exame na prática?	()	()	()
2	Os critérios de seleção foram claramente descritos?	()	()	()
3	O tempo entre a realização do teste índice e da referência padrão é adequado suficiente para que a condição alvo não se altere entre os dois testes?	()	()	()
4	Toda a amostra ou uma seleção aleatória da amostra receberam verificação usando a referência padrão de diagnóstico e/ou houve seguimento de pelo menos 12 meses das pacientes para confirmar a não existência da doença?	()	()	()
5	As mulheres receberam a mesma referência padrão independente do resultado do teste índice?	()	()	()
6	A referência padrão é independente do teste índice (o teste índice não faz parte da referência padrão)?	()	()	()
7	A execução do teste índice foi descrita em suficiente detalhe para permitir replicação do teste?	()	()	()
8	A execução da referência padrão foi descrita em suficiente detalhe para permitir replicação do exame ou é um teste diagnóstico de uso na rotina já bem estabelecido?	()	()	()
9	O teste índice foi interpretado sem o conhecimento do resultado da referência padrão?	()	()	()
10	A referência padrão foi interpretada sem o conhecimento do resultado do teste índice?	()	()	()
11	Estava disponível as mesmas informações clínicas quando os resultados dos testes foram interpretados e quando os testes são usados na prática?	()	()	()
12	Foram relatados resultados incertos/intermediários dos testes?	()	()	()
13	Foram relatadas as perdas do estudo?	()	()	()
14	Foram explicadas as perdas do estudo?	()	()	()

Espectro Ideal das participantes: mulheres saudáveis e assintomáticas para queixas mamárias da comunidade; média etária das participantes maior que 40 anos; risco médio para câncer de mama; idealmente, pacientes com alto risco por história familiar não devem participar dos estudos. Aceita-se percentual de mulheres de alto risco 10% em toda amostra. | **FFDM:** Full-field Digital Mammography, mamografia digital. | **Referência padrão:** exame anatomopatológico ou citológico confirmatório de câncer de mama invasor ou in situ. | **Rastreamento de Incidência:** quando a população já realizou nos últimos 12 a 24 meses uma mamografia, independente de qual método mamográfico foi utilizado (filme ou digital). | **Rastreamento de prevalência:** quando é a primeira mamografia de rastreamento da população. | **SFM:** ScreenFilm Mammography, mamografia com filme. | **Testes índices:** (1) mamografia convencional com filme. (2) mamografia digital = mamografia com aquisição, processamento, visualização e armazenamento do exame por meio digital.

Parâmetros:

Sensibilidade = nº casos câncer detectado pela mamografia / total de casos de câncer | **Especificidade** = nº casos sem câncer detectado pela mamografia / total de casos sem câncer | **Valor preditivo positivo (VPP)** = nº casos câncer detectado pela mamografia alterada / nº total mamografias alteradas

Valor preditivo negativo (VPN) = nº casos sem câncer com mamografia normal / nº total de mamografias normais | **Taxa de detecção de câncer (TDC)** = nº casos câncer detectado pela mamografia / nº total de mamografias | **Taxa de detecção de câncer após biópsia (TDCB)** = nº casos câncer do rastreamento / nº total de biópsias (exclusão câncer intervalo) | **Taxa de recall (TR)** = nº mamografias alteradas que fez investigação diagnóstica / nº total de mamografias

Prevalência bruta = nº total de casos de câncer / nº total de mulheres rastreadas | **Prevalência ajustada** = nº total de casos de câncer / nº total de mulheres rastreadas e seguidas por pelo menos 12 meses.

d) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Artigo 2)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

MAMOGRAFIA DIGITAL EM COMPARAÇÃO COM MAMOGRAFIA CONVENCIONAL NO RASTREAMENTO DE CÂNCER DE MAMA NO BRASIL:
ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE SOB A PERSPECTIVA DO SUS

ESTUDO CLÍNICO E DO CUSTO DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL

NOME DO INVESTIGADOR: FABIANO HAHN SOUZA

NÚMERO DE TELEFONE: (51) 3359-7880

Prezada paciente:

Você está sendo convidada para participar deste estudo observacional (um tipo de pesquisa). As informações a seguir descrevem o estudo e seu papel como possível participante. Este documento, termo de consentimento livre e esclarecido, possui esse nome, pois você só deve decidir participar depois de ler e entender este folheto e só depende de sua vontade de participar. Este termo explica o estudo, o seu papel nele, os riscos e as vantagens de participar do mesmo, para ajudá-la a decidir se quer participar. O pesquisador irá responder a todas as perguntas que você possa ter sobre este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e sobre o estudo. Portanto, leia essas informações com cuidado e faça qualquer pergunta que considere necessária sobre o estudo.

Você recebeu o diagnóstico de câncer de mama dos seus médicos e atualmente está em tratamento ou em acompanhamento médico para a sua doença. Você já passou por todos ou alguns dos seguintes exames/procedimentos para que o diagnóstico do seu câncer tenha sido confirmado e seu tratamento da doença tenha iniciado (mamografias, biópsias, exames de Raio-X, exames de ecografia/ultrassom, exame de tomografia, cirurgia da mama, sessões de quimioterapia e/ou radioterapia e/ou uso de medicações como o tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano entre outros). Cada paciente fará os exames e procedimentos citados anteriormente conforme a situação da sua doença. Exemplo, uma mulher pode precisar somente de ter realizado a mamografia, a biópsia (retirada de um “pedacinho” do tumor para diagnóstico) e fazer uma pequena cirurgia, enquanto que outra paciente possa ter que além desses procedimentos citados, também necessitar de realizar sessões de quimioterapia. Então é como se fala, “cada caso é um caso”. Nós queremos entender como cada paciente com câncer de mama no Brasil está recebendo seu tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), como o tempo da fila de espera até a cirurgia, ou início do tratamento de radioterapia por exemplo. Essas informações serão importantes para melhorar o atendimento futuro do SUS. Além disso, também estamos interessados em compreender como a doença impacta no “seu bolso”, ou seja, quanto dinheiro você e sua família gastam com os deslocamentos até o hospital, os gastos com medicações, e outras despesas relacionadas com o câncer de mama.

OBJETIVOS DO ESTUDO

O estudo tem por objetivos:

- Avaliar como está sendo as etapas do seu tratamento de cancer de mama no HCPA;

- Avaliar os seus gastos com deslocamentos seu e de seus familiares até o hospital, gastos com medicações e outros itens relacionados com o câncer de mama.
- Avaliar como estão sendo usados os recursos de saúde do SUS na doença câncer de mama no Brasil. Como recursos de saúde entendemos como os médicos, enfermeiros, hospitais estão utilizando o dinheiro do SUS para dar tratamento a você e outras pacientes.

DA NÃO OBRIGATORIEDADE EM PARTICIPAR DO ESTUDO

- **DESDE JÁ QUERÍAMOS DEIXAR BEM CLARO QUE VOCÊ NÃO É OBRIGADA A PARTICIPAR DESSE ESTUDO. CASO OPTE POR NÃO PARTICIPAR, VOCÊ NÃO TERÁ NENHUM PREJUÍZO EM RELAÇÃO A CONTINUIDADE DO SEU TRATAMENTO AQUI NO HOSPITAL. VOCÊ TAMBÉM NÃO PRECISA DAR SATISFAÇÃO PARA NÓS DO PORQUÊ ESCOLHEU EM NÃO ENTRAR NESSE ESTUDO.**

ANDAMENTO DO ESTUDO

SE VOCÊ CONCORDAR EM PARTICIPAR DO ESTUDO, pediremos que você responda de 1 a 2 questionários que serão explicados e aplicados pelos pesquisadores do estudo. O tempo estimado para completar as respostas será de 20 minutos. Sua participação se dará somente no dia de hoje. Além disso, poderemos precisar de informações adicionais que estão no seu prontuário médico do HCPA.

RISCOS E DESCONFORTOS

Este é um estudo de observação com aplicação de questionário(s).

Os riscos associados a esse estudo são muitíssimo baixos por se tratar de um estudo com APENAS PERGUNTAS E RESPOSTAS. NÃO HAVERÁ NENHUM PROCEDIMENTO MÉDICO ADICIONAL ALÉM DOS JÁ PROGRAMADOS PELA SUA EQUIPE DE SAÚDE.

EM CASO DE DANOS ASSOCIADOS AO ESTUDO

Em caso de danos associados ao estudo de pesquisa:

ESTIMAMOS QUE NÃO HAVERÁ NENHUM DANO POSSÍVEL RELEVANTE PARA A SUA SAÚDE COM A SUA PARTICIPAÇÃO NO PRESENTE ESTUDO, POIS TRATA-SE SOMENTE DE PERGUNTAS E RESPOSTAS A RESPEITO DO SEU PROBLEMA DE SAÚDE. Se você sofrer algum dano físico e/ou psicológico como resultado direto de uma atividade específica deste estudo, os cuidados médicos para tratar o dano serão prestados a você sem nenhum custo. Assinando este documento, você não perderá nenhum direito legal, incluindo o direito de procurar obter indenização por algum dano.

PROTEÇÃO DOS DADOS OBTIDOS ATRAVÉS DO ESTUDO

Proteção dos dados obtidos através do estudo:

As informações obtidas através dos questionários realizados serão comparadas com as de outros pacientes no mesmo estudo e utilizadas para análise dos resultados. Somente as informações serão utilizadas, sendo que o seu nome e as suas informações pessoais não serão identificados, mantendo-se a confidencialidade. Poderão vir a ser consultados anonimamente por autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente com a equipe da pesquisa responsável por este estudo, que deverá observar o devido sigilo profissional. Também poderemos utilizar informações contidas no seu prontuário médico do HCPA.

Pediríamos, também, que caso você concorde em participar deste estudo, assine o documento em anexo, de acordo com a norma, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, datada de outubro de 1996, que assegura a proteção dos pacientes envolvidos em pesquisa biomédica. Antes da assinatura desse documento, que chamamos de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, nós vamos ler esse documento com você. Nossa equipe explicará para você todos os detalhes desse termo e tirará todas as suas dúvidas que porventura surjam antes de você assinar esse documento. Para você entender, somente após o entendimento total desse documento, você poderá entrar nessa pesquisa.

Este estudo biomédico foi submetido ao Comitê de Ética desta Instituição que garantiu sua aprovação quanto ao conteúdo ético deste trabalho.

Caso você precise entrar em contato conosco, você poderá ligar para o seguinte telefone: (51) 33597888.

Se você quiser conversar conosco pessoalmente, ligue para o número de telefone acima de segunda-feira a sexta-feira das 9 às 12 horas para agendarmos um encontro.

Atenciosamente,

Fabiano Hahn Souza
Investigador principal do estudo

CRM 122.496 SP

Eu, abaixo assinado, _____,

Confirmando que fui informado pelo pesquisador _____,

Quanto aos objetivos desse estudo e apresso, pois, meu livre consentimento para participar deste estudo. A qualquer momento, posso optar por abster-me dele sem motivo especial e sem qualquer prejuízo aos cuidados que tenho direito de receber. Autorizo também os pesquisadores a utilizarem informações médicas do meu prontuário do HCPA.

(assinatura do paciente)

Data: ____/____/____

(Pesquisador)

Data: ____/____/____

Assinatura do paciente, com a assinatura do médico, com dizeres "lido e aprovado" escritos acima da mesma, à mão.

(assinatura da 1ª testemunha)

Data: ____/____/____

(assinatura da 2ª testemunha)

Data: ____/____/____

Assinatura das testemunhas (se necessário): nome, sobrenome e posição com os dizeres "lido e aprovado", escritos acima da mesma, à mão.

e) **Ficha de entrevista para a coleta de dados com as pacientes (Artigo 2)**

FICHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E ECONÔMICOS DAS PACIENTES

Data: ____/____/____ Entrevistador: _____ ICESP

Registro hospitalar: _____ Nome da paciente (iniciais): _____ Paciente nº: _____

Critério de Inclusão		
1. Capacidade de ler e entender o TCLE?	() Sim	() Não
2. TCLE assinado após discussão das dúvidas e esclarecimentos com o pesquisador?	() Sim	() Não
3. Diagnóstico confirmado de câncer de mama há pelo menos 6 meses por exame anatomopatológico ou citológico?	() Sim	() Não
4. Estadiamento inicial documentado no prontuário?	() sim	() não
5. Todo seguimento médico do câncer de mama nessa instituição?	() sim	() não
Crítérios de Exclusão		
1. Abandono do seguimento clínico > 12 meses?	() Sim	() Não
2. Problemas psiquiátricos graves?	() Sim	() Não
3. Em vigência de complicações aguda da doença e/ou tratamento?	() Sim	() Não

ELEGIBILIDADE

- Paciente é elegível*?

☐ Sim

☐ Não

* Para ser elegível deve ter todas respostas "sim" nos critérios de inclusão e todas "não" nos critérios de exclusão.

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Data nascimento: ____/____/____

Estado civil: ☐ Casada ☐ Separada ☐ Viúva ☐ Solteira

Raça/cor: ☐ Branca ☐ Preta ☐ Amarela ☐ Parda ☐ Indígena

Cidade: _____ Estado: _____

Profissão/ocupação: _____

ESCOLARIDADE

Sabe ler e escrever ?

☐ Sim☐ Não

Quantos anos de estudo (não contar séries repetidas)?

SITUAÇÃO ATUAL DA PACIENTE☐ SEGUIMENTO CLÍNICO DE DOENÇA NÃO METASTÁTICA☐ SEGUIMENTO CLÍNICO DE DOENÇA METASTÁTICA☐ EM TRATAMENTO ADJUVANTE/ NEOADJUVANTE☐ EM TRATAMENTO PALIATIVO☐ SUPORTE CLÍNICO – FASE FINAL DE VIDA**AValiação DO DIAGNÓSTICO INICIAL E MANEJO DOS ESTÁDIOS ZERO A III**

1. Tempo de acompanhamento na Instituição. Data de início (1ª consulta): ____/____/____
2. História familiar de câncer de mama e/ou ovário (pais, filhas, irmãs, avós): () Sim () Não Quantos? ____
3. Data da biópsia diagnóstica: ____/____/____
4. AP: () CDI () CLI () Outros
5. Grau histológico: () I () II () III () Não disponível/incerto
6. Receptores de estrógeno: () Positivo () Negativo
7. Receptores de progesterona: () Positivo () Negativo
8. HER2/oncoproteína c-erbB2: () Positivo () Negativo
9. Ki67: ____% () Não disponível

10. Estadiamento inicial clínico – T____N____M____
- a. Mama() direita () esquerda () bilateral
- b. Estadiamento:() zero () Ia/Ib () Ic () II () III () IV () Não disponível

11. Estadiamento inicial patológico – T____N____M____
- a. Mama() direita () esquerda () bilateral
- b. Estadiamento:() zero () Ia/Ib () Ic () II () III () IV () Não disponível

SINAIS E SINTOMAS SISTÊMICOS DA DOENÇA NO DIAGNÓSTICO

12. A paciente apresentava algum dos sinais/sintomas no diagnóstico?
- () Assintomática e/ou () Nódulo mamário.
- () Outros: ____/____/____

EXAMES DE ESTADIAMENTO INICIAL

13. Foi realizado exames de estadiamento para paciente assintomática?

() sim. () não.

Se sim, marque os exames abaixo solicitados:

Quais? () Rx tórax () US abdominal () CT abdominal () CT torax
() Cintilografia óssea () Série Rx óssea () Mamografia
() US mamário () RMN mamária () PET-CT

Caso tenha Estadiamento clínico inicial IV, PULE para ANEXO II.

TRATAMENTO INICIAL - CIRURGIA

14. Cirurgia para retirada do tumor? () sim () não

Data cirurgia: _____ Tipo: () Mastectomia () Quadrantectomia () Outra: _____

() Esvaziamento axilar () Linfonodo sentinela () Não avaliada () Não disponível

TRATAMENTO INICIAL – QUIMIOTERAPIA (NEO)ADJUVANTE

15. Quimioterapia? () não () sim → () neoadjuvante () adjuvante

Protocolo 1. _____

Data início: _____

Data término: _____ N° ciclos: _____

Internações hospitalares: () não () sim → Quantas internações? _____

Internação 1 - n° dias: _____

Internação 2 - n° dias: _____

Internação CTI/UTI: () não () sim → Internação 1 - n° dias: _____

Internação 2 - n° dias: _____

Protocolo 2. _____

Data início: _____

Data término: _____ N° ciclos: _____

Internações hospitalares: () não () sim → Quantas internações? _____

Internação 1 - n° dias: _____

Internação 2 - n.º dias: _____

Internação CTI/UTI: () não () sim → Internação 1 - n.º dias: _____

Internação 2 - n.º dias: _____

TRATAMENTO INICIAL – HORMONIOTERAPIA (NEO)ADJUVANTE

16. Hormonioterapia: () não () sim → () neoadj () adj

Data início: _____ Esquema de medicação(ões): _____

Data término: _____

TRATAMENTO INICIAL – RADIOTERAPIA ADJUVANTE

17. Radioterapia adjuvante? () sim () não

Serviço: _____

Data início: _____ Data término: _____ N.º frações: _____ Dose: _____ Gy

Foi realizado *Boost* em área tumoral? () sim () não

Campos: () Mama () Plastrão () Axila () Fossa supraclav. () Outro: _____

UTILIZAÇÃO DE RECURSOS

SE PACIENTE COM DOENÇA METASTÁTICA ATUALMENTE → PULAR PARA ANEXO II

Quando foi a sua última consulta? ____/____/____

Nos últimos 12 meses a senhora trabalha ou trabalhou?

() Sim () Não

Se sim, Em qual atividade? _____

Com carteira assinada? () Sim () Não

Qual seu último salário? R\$ _____

Qual o tempo médio de deslocamento até o hospital/clínica? _____ (minutos)

Quanto tempo em média a senhora permanece no hospital/clínica? _____ (minutos)

Quem usualmente acompanha a senhora até o hospital/clínica?

() Filha(o) () Irmã(o) () Neta(o) () Esposo/companheiro () Cunhada(o)

() Genro/nora () Amiga(o) () Vem sozinha () Outro: _____

A pessoa que usualmente lhe acompanha ao hospital/clínica, está trabalhando?

() Sim () Não

Se sim, Em qual atividade? _____

Com carteira assinada? () Sim () Não

Qual seu último salário? R\$ _____

Quando essa pessoa vem com a senhora à consulta ela:

Deixa de trabalhar e () abona falta ou () falta e é descontado do salário
ou () Está de folga/férias

Qual o transporte utilizado até o hospital/clínica?

() Prefeitura/estado () Ônibus () Metrô/Trem

() Carro próprio () Táxi () A pé

() Outro: _____

Quanto custa(ria) transporte domicílio até hospital? R\$ _____

Em relação ao último ano, desde _____ (mês corrente) do ano passado até agora:

Quantas consultas médicas fez devido ao câncer?

□□ consultas

□□ não relacionadas ao câncer

Quantas vezes precisou de atendimento de urgência ou emergência?

□□ relacionados ao câncer

□□ não relacionadas ao câncer. Motivo: _____

Quantas vezes o paciente esteve internado desde _____ (mês corrente) do ano passado?

1. □□ vezes

CID 10

2. Motivo _____

No último mês, quanto foi gasto com tratamento, exames e medicamentos para o câncer?

R\$ □□□□,00 tratamento do câncer

R\$ □□□□,00 outros tratamentos

O paciente deixou de trabalhar por causa do câncer?

() Não, continua trabalhando normalmente

() Em parte, passou a trabalhar meio expediente

() Parou de trabalhar temporariamente (por □□ meses)

() Parou de trabalhar definitivamente

() Não trabalho/sou aposentado/estou desempregado

ANEXO II - Subprojeto 1.

FICHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E ECONÔMICOS DAS PACIENTES COM DOENÇA ESTÁDIO IV OU COM RECIDIVA SISTÊMICA

Essa ficha deve ser preenchida somente para as pacientes com EC IV ou com recidiva da doença.

INFORMAÇÃO DA RECIDIVA

1. Data da 1ª recidiva: _____
2. Marque os sítios de doença na 1ª recidiva:

Locoregional:

Mama ☐ homolateral ☐ contralateral
Axila ☐ homolateral ☐ contralateral
Fossa ☐ homolateral ☐ contralateral

Óssea:

☐ crânio ☐ col.cervical
☐ col.torácica ☐ lombar
☐ bacia dir ☐ baci esq
☐ coxo-fem dir ☐ coxo-fem esq
☐ arcos costais ☐ umero dir ☐ umero esq

Pulmão:

☐ doença pouco volumosa parênquima (≤ 4 nódulos com ≤ 2 cm)
☐ doença volumosa parênquima
☐ linfangite

Fígado:

☐ doença que acomete $\leq 30\%$ do parênquima
☐ doença que acomete $> 30\%$ do parênquima

Sistema Nervoso Central:

☐ ≤ 3 nódulos potencialmente operáveis
☐ > 3 nódulos sem sintomas
☐ > 3 nódulos com sintomas neurológicos

TRATAMENTO DA RECIDIVA E UTILIZAÇÃO DE RECURSOS EM SAÚDE

3. Qual tratamento foi realizado:

☐ Cirurgia. Data: _____ Descrição: _____
Objetivo: ☐ paliativo ☐ intenção curativa

- () RT1 Data início: _____ Local: _____ Nº sessões: __ Dose/dia: __ cGy
Data fim: _____
- () RT2 Data início: _____ Local: _____ Nº sessões: __ Dose/dia: __ cGy
Data fim: _____
- () RT3 Data início: _____ Local: _____ Nº sessões: __ Dose/dia: __ cGy
Data fim: _____
- () QT1 Data início: _____ Nome: _____
Data fim: _____ Nº sessões: _____
- () QT2 Data início: _____ Nome: _____
Data fim: _____ Nº sessões: _____
- () QT3 Data início: _____ Nome: _____
Data fim: _____ Nº sessões: _____
- () HT1 Data início: _____ Nome: _____
Data fim: _____
- () HT2 Data início: _____ Nome: _____
Data fim: _____

UTILIZAÇÃO DE RECURSOS

USO RECURSOS

Quando foi a sua última consulta? ____/____/____

Nos últimos 12 meses a senhora trabalha ou trabalhou?

() Sim () Não

Se sim, Em qual atividade? _____

Com carteira assinada? () Sim () Não

Qual seu último salário? R\$ _____

Qual o tempo médio de deslocamento até o hospital/clínica? _____ (minutos)

Quanto tempo em média a senhora permanece no hospital/clínica? _____ (minutos)

Quem usualmente acompanha a senhora até o hospital/clínica?

() Filha(o) () Irmã(o) () Neta(o) () Esposo/companheiro () Cunhada(o)
() Genro/nora () Amiga(o) () Vem sozinha () Outro: _____

A pessoa que usualmente lhe acompanha ao hospital/clínica, está trabalhando?

() Sim () Não

Se sim, Em qual atividade? _____

Com carteira assinada? () Sim () Não

Qual seu último salário? R\$ _____

Quando essa pessoa vem com a senhora a consulta ela:

Deixa de trabalhar e () abona falta ou () falta e é descontado do salário
ou () Está de folga/férias

Qual o transporte utilizado até o hospital/clínica?

() Prefeitura/estado () Ônibus () Metrô/Trem
() Carro próprio () Táxi () A pé
() Outro: _____

Quanto custa(ria) transporte domicílio até hospital? R\$ _____

Em relação ao último ano, desde _____ (mês corrente) do ano passado até agora:

Quantas consultas médicas fez devido ao câncer?

____ consultas

____ não relacionadas ao câncer

Quantas vezes precisou de atendimento de urgência ou emergência?

____ relacionados ao câncer

____ não relacionadas ao câncer. Motivo: _____

Quantas vezes o paciente esteve internado desde _____ (mês corrente) do ano passado?

3. ____ vezes

CID 10

4. Motivo _____

No último mês, quanto foi gasto com tratamento, exames e medicamentos para o câncer?

R\$ _____,00 tratamento do câncer

R\$ _____,00 outros tratamentos

O paciente deixou de trabalhar por causa do câncer?

() Não, continua trabalhando normalmente

() Em parte, passou a trabalhar meio expediente

() Parou de trabalhar temporariamente (por ____ meses)

() Parou de trabalhar definitivamente

() Não trabalho/sou aposentado/estou desempregado

MEDICAÇÕES

Nome	Posologia	Via	Fornecida?	Custo p/paciente
M1: _____	Pl: _____	Vl _____	() Sim () Não	R\$ _____
M2: _____	Pl: _____	Vl _____	() Sim () Não	R\$ _____
M3: _____	Pl: _____	Vl _____	() Sim () Não	R\$ _____
M4: _____	Pl: _____	Vl _____	() Sim () Não	R\$ _____
M5: _____	Pl: _____	Vl _____	() Sim () Não	R\$ _____
M6: _____	Pl: _____	Vl _____	() Sim () Não	R\$ _____

f) Questionário SF36 – Short Form Health Survey (Artigo 2)

1 - Em geral você diria que sua saúde é: (Circule uma)

Excelente 1
 Muito Boa 2
 Boa 3
 Ruim 4
 Muito Ruim 5

2 - Comparada há 1 ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora? (Circule uma)

Muito melhor agora do que há um ano atrás 1
 Um pouco melhor agora do que há um ano atrás 2
 Quase a mesma de um ano atrás 3
 Um pouco pior agora do que há um ano atrás 4
 Muito pior agora do que há um ano atrás 5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? (circule um número em cada linha)

ATIVIDADES	Sim dificulta muito	Sim dificulta um pouco	Não dificulta de modo algum
a - Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como: correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b – Atividades moderadas, tais como: mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c - Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d - Subir vários lances de escada	1	2	3
e – Subir um lance de escada	1	2	3

ATIVIDADES	Sim dificulta muito	Sim dificulta um pouco	Não dificulta de modo algum
f – Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g – Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h – Andar vários quarteirões	1	2	3
i – Andar um quarteirão	1	2	3
j – Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4– Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física? **(circule um número em cada linha)**

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

5 – Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)? **(circule um número em cada linha)**

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2

	Sim	Não
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6 – Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo? **(Circule uma)**

De forma nenhuma 1
 Ligeiramente 2
 Moderadamente 3
 Bastante 4
 Extremamente 5

7 – Quanta dor no corpo você teve durante **as últimas 4 semanas**? **(Circule uma)**

Nenhuma 1
 Muito Leve 2
 Leve 3
 Moderada 4
 Grave 5
 Muito Grave 6

8 – Durante **as últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)? **(Circule uma)**

De maneira alguma 1
 Um pouco 2
 Moderadamente 3
 Bastante 4
 Extremamente 5

9 – Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as últimas 4 semanas. **(Circule um número para cada linha)**

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Por quanto tempo você se sente cheio de vigor, força, e animado?	1	2	3	4	5	6

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
b) Por quanto tempo se sente nervosa(o) ?	1	2	3	4	5	6
c) Por quanto tempo se sente tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Por quanto tempo se sente calmo ou tranquilo	1	2	3	4	5	6
e) Por quanto tempo se sente com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Por quanto tempo se sente desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Por quanto tempo se sente esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Por quanto tempo se sente uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Por quanto tempo se sente cansado?	1	2	3	4	5	6

10 – Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a **sua saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)? **(Circule uma)**

- Todo o tempo 1
 A maior parte do tempo 2
 Alguma parte do tempo 3
 Uma pequena parte do tempo 4
 Nenhuma parte do tempo 5

11 – O quanto verdadeiro ou **falso** é cada uma das afirmações **(Circule um número em cada linha)**

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

- g) **Modelo de Markov – Rastreamento Câncer de Mama – Calibração e Validação (Artigos 3 e 4)**

Sumário

1. Abreviaturas & Siglas.....	página 168
2. Glossário.....	página 169
3. Tabelas e Figuras.....	página 170
4. Introdução.....	página 171
5. Materiais & Métodos.....	página 172
a. Visão Geral do Modelo.....	página 172
i. Perspectiva do Modelo.....	página 172
ii. Horizonte temporal.....	página 172
iii. Abordagem para Modelagem.....	página 172
iv. Ciclo de Markov.....	página 172
v. Idade de entrada.....	página 172
vi. Término do rastreamento.....	página 172
vii. Taxa de desconto.....	página 172
viii. Estratégias de rastreamento estruturadas.....	página 172
ix. Análise de sensibilidade.....	página 173
b. Parâmetros – Clínico/Epidemiológico.....	página 174
i. Mamografia Rastreamento – % de utilização regular no Brasil.....	página 174
ii. Distribuição etária.....	página 175
iii. Risco de câncer de mama & óbito por causa geral.....	página 175
iv. Probabilidade de <i>Overdiagnosis</i>	página 176
v. Subtipos de câncer de mama.....	página 177
vi. Ajuste da incidência do câncer de mama com o rastreamento.....	página 178
vii. Ajuste do risco de morte câncer de mama rastreado vs clínico.....	página 178
viii. Risco de morte câncer de mama.....	página 178
ix. Acurácia diagnóstica.....	página 181
x. Estadiamento.....	página 182
xi. Adesão ao tratamento endócrino.....	página 183
xii. Tratamentos e probabilidades de recidiva do CDIS.....	página 183

xiii.	Tratamentos e probabilidades de recidiva do EC I, II e III.....	página 184
xiv.	Complicações do tratamento.....	página 186
xv.	Tratamentos do CM no EC IV.....	página 186
c.	Parâmetros – Custos.....	página 187
i.	Metodologia & Base de Dados.....	página 187
ii.	Procedimentos diagnósticos e seguimento clínico das mulheres...	página 188
iii.	Procedimentos terapêuticos e complicações.....	página 190
iv.	Custos indiretos.....	página 192
v.	Custos agregados dos estados de saúde do CM.....	página 195
d.	Parâmetros – Utilidades.....	página 196
6.	Resultados.....	página 196
i.	Cenário 1 – Rastreamento dos 50-69 anos.....	página 199
ii.	Cenário 2 – Rastreamento dos 40-49 anos.....	página 202
7.	Validação do Modelo.....	página 204
8.	Considerações Finais.....	página 208
9.	Referências Bibliográficas.....	página 207

1. Abreviaturas & Siglas [link p/above](#)

Adj: Adjuvante

APAC: Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade pelo SUS

c_AP_IMH: custo do anatomopatológico e imunohistoquímica

c_cm: custo de uma consulta médica

c_cm1ano: custo consultas médicas em 1 ano

c_complica_HT: custo das complicações da hormonioterapia

c_complica_QT: custo das complicações da quimioterapia adjuvante

c_cx_EC_I: custo da cirurgia do EC I

c_cx_EC_II: custo da cirurgia do EC II

c_cx_EC_III: custo da cirurgia do EC III

c_ECI_II: custo do estadiamento e/ou reavaliação com imagem dos EC I e II

c_ECIII_IV: custo do estadiamento e/ou reavaliação com imagem dos EC III e IV

c_gastos30d: custo com gastos *out of pocket* nos últimos 30 dias

c_HT_EC_I: custo da hormonioterapia no EC I

c_MMG: custo da mamografia

c_overdx: custo do *overdiagnosis*

c_QTadj_EC_I: custo da quimioterapia adjuvante no EC I

c_QTadj_EC_II: custo da quimioterapia adjuvante no EC II

c_QTadj_EC_III: custo da quimioterapia adjuvante no EC III

c_recall_bx_cx: custo da biopsia cirúrgica durante o *recall*

c_recall_FNAC: custo do aspirado com agulha fina durante o *recall* para citologia

c_RTadj_ECI: custo da radioterapia adjuvante no EC I

c_RTadj_ECII: custo da radioterapia adjuvante no EC II

c_RTadj_ECIII: custo da radioterapia adjuvante no EC III

c_social: custo social

c_transp_RT_adj: custo do transporte durante a RT adjuvante

c_transporte: custo do transporte até instituição de saúde

CDI: Carcinoma ductal invasor de mama

CDIS: Carcinoma ductal *in situ* de mama

CM: Câncer de mama

CMm: Câncer de mama metastática

CMTN: Câncer de mama triplo negativo

DP: Desvio-padrão

dp: Distribuição de Probabilidade

dp_prev_RTadj_EC_I: Distribuição de probabilidade prevalência RT adjuvante EC I

EA: Esvaziamento axilar

EC: Estadiamento clínico

ECMA: Exame clínico da mama alterado

ECMN: Exame clínico da mama normal

FN: Falso negativo

FP: Falso positivo

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HT: Hormonioterapia

IA: Inibidor da aromatase

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

INCA: Instituto Nacional do Câncer do Brasil

MD: Mamografia digital
MF: Mamografia com filme
MMG_tipo: tipo da mamografia (filme ou digital)
MRM: Mastectomia radical modificada
MRP-CM: Modelo de Rastreamento Populacional de Câncer de Mama
MS: Ministério da Saúde do Brasil
NHS: Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido
QT: Quimioterapia antineoplásica
RCBP: Registro de Câncer de Base Populacional
RHC: Registro Hospitalar de Câncer
RT: Radioterapia
SNC: Sistema nervoso central
SUS: Sistema Único de Saúde
TR: Taxa de *recall* ou rechamada
Usual care: estratégia não estruturada que encontramos atualmente no SUS, onde a maioria das mulheres que realizam mamografia de rastreamento de oportunidade e sem uma periodicidade nem acompanhamento formal dos gestores de saúde pública.
VN: Verdadeiro negativo
VP: Verdadeiro positivo

2. Glossário [link p/above](#)

Complicação grave (QT ou HT): são complicações clínicas relacionadas ao tratamento de QT ou HT que levam a paciente a emergência ou internação hospitalar.

Custo *out of pocket*: aqueles que a paciente/mulher necessitou fazer com seus próprios recursos financeiros e que não foram reembolsados pelo Sistema de Saúde.

Lead time bias: é o tempo entre a detecção da doença pelo teste diagnóstico e sua apresentação clínica usual.

Taxa de *recall* ou rechamada: é o número de mulheres reconvocada para novos exames (mamografia, ecografia, etc) do total de mulheres que participaram do rastreamento.

Overdiagnosis: é o diagnóstico do CM por rastreamento, o qual nunca iria se transformar em um CM sintomático no período de vida da mulher se o rastreamento não tivesse sido realizado.

Overtreatment: é o tratamento realizado para os casos de *overdiagnosis*.

Usual care: Cuidado padrão atual da mulher brasileira após os 40 anos.

3. Figuras e Tabelas [link p/acima](#)

Figura 1. Visão Geral do MRP-CM	171
Figura 2 - Análise de Custo-Efetividade – 500 mil simulações – 50-69 anos	198
Figura 3 - Curva de Aceitabilidade - Todas as estratégias - Idade 50-69 anos.....	200
Figura 4 - Análise de Custo-Efetividade – Idade 40-49 anos.....	202
Figura 5 - Curva de Aceitabilidade - Idade 40-49 anos	203
Figura 6. Correlations of official Brazilian women mean life expectancy according to the start age in the model. Base-case. IBGE: Brazilian Institute of Geography and Statistics.....	205
Tabela 1 - Análise de Sensibilidade Probabilística – Univariada.....	173
Tabela 2 - Distribuição etária das mulheres elegíveis para o rastreamento mamográfico no Brasil	175
Tabela 3- Probabilidade de incidência de CM/ano conforme a idade em Porto Alegre[9].....	176
Tabela 4 - Probabilidade de morte por causa geral/por ano conforme a idade da mulher – População brasileira feminina – IBGE [2]	176
Tabela 5 Comparação da estimativa do percentual da incidência dos subtipos de CM conforme critérios de imunohistoquímica	178
Tabela 6 - Comparação da probabilidade de TR conforme idade e tipo de MMG[54].....	181
Tabela 7 - Sensibilidade do Exame Mamográfico de Rastreamento [55] ^k	182
Tabela 8 Percentual de Estadiamento do CM não rastreado no Brasil	182
Tabela 9 - Percentual de Estadiamento do CM rastreado	182
Tabela 10 - Padrão de Tratamento e Recidiva do CDIS <i>ver detalhes dos custos do CDIS abaixo</i>	183
Tabela 11 - Padrão de Tratamento do CDI não metastático link p/acima	184
Tabela 12 - Risco de Recidiva conforme Estágio Clínico e Idade ou Tempo no EC.....	185
Tabela 13- Exemplos de casos clínicos da utilização dos parâmetros da <i>Tabela 10</i>	185
Tabela 14 - Padrões de metástases [¶] e tratamentos conforme subtipo de CM – 12 meses.....	187
Tabela 15 Custos (R\$) do diagnóstico inicial e manejo do CM conforme EC.....	195
Tabela 16 Custos das pacientes com CM nos ciclos subsequentes conforme EC	196
Tabela 17 - Utilidade utilizadas conforme estados de saúde	196
Tabela 18 - Análise de Custo-Efetividade das Estratégias de Rastreamento Mamográfico Populacional (3 50 anos) – 500 mil simulações.....	197
Tabela 19 - Análise de Custo-Efetividade das Estratégias de Rastreamento Mamográfico Populacional (3 50 anos) - Exclusão das estratégias dominadas (simples ou estendida) - 500 mil simulações.....	198
Tabela 20- Disposição a Pagar e Probabilidade da Estratégia Ótima - Idade 50 a 69 anos*	200
Tabela 21 - Análise de Custo-Efetividade das Estratégias de Rastreamento Mamográfico Populacional – Exclusão das estratégias dominadas (simples ou estendida) - Idade 40-49 anos	201
Tabela 22 - Disposição a Pagar e Probabilidade da Estratégia Ótima - Idade 40 a 49 anos* ...	204
Tabela 23 - Taxas de Incidência do Câncer de Mama - Esperado e Observado	205
Tabela 24 - Estadiamento dos Casos de CM – Usual Care versus MF anual.....	206
Tabela 25 - Casos de CM Diagnóstico clínico – 100 mil microsimulações.....	206

4. Introdução [link p/above](#)

Modelos de microsimulação simulam a história individual usando regras estocásticas que descrevem transições entre estados de saúde específicos. A calibração é o processo associado com as escolhas das probabilidades de transição que reproduzem os dados observados ou esperados. Os dados de calibração incluem os resultados de estudos clínicos randomizados, epidemiológicos e estudos observacionais. Alguns parâmetros de calibração podem ser baseados em opinião de especialistas. Uma vez o modelo estando calibrado, ele pode ser utilizado como informação relevante para a tomada de decisões em saúde gerando previsões através de vários cenários possíveis, incluindo cenários difíceis ou mesmo impossíveis de avaliar em contextos de vida real. Dessa forma, os modelos de microsimulação são métodos poderosos que sistematicamente combinam evidência de varias fontes e fornece informações críticas para os gestores da área de saúde.

Nós descrevemos um novo modelo de microsimulação (Figura abaixo) fornece estimativas de efetividade de diferentes programas de rastreamento de câncer de mama (CM) no Brasil, oferecendo *insights* além daqueles gerados pelos estudos randomizados ou observacionais. Os ciclos de Markov foram contados em anos.

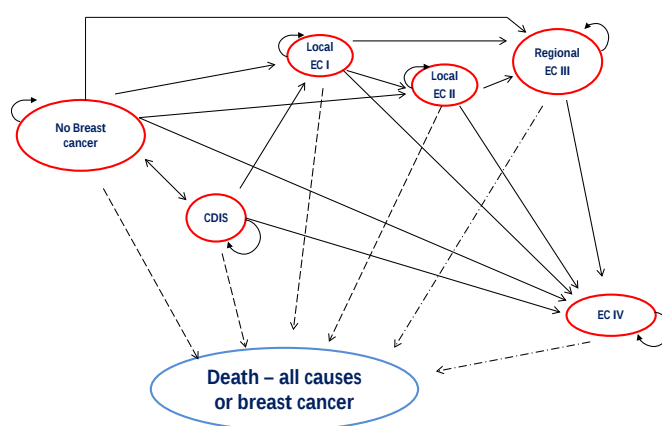


Figure 1. The disease process model for breast cancer

Figura 1. Visão Geral do MRP-CM

O objetivo é descrever amplamente como nosso modelo foi construído e prover exemplo do tipo de informação necessária para avaliar o modelo, incluindo a estrutura e parâmetros do modelo, dados e métodos usados para calibração e validação do modelo. Para facilitar a comparação com outros modelos de rastreamento de CM, reportamos resultados básicos do modelo, incluindo taxas anuais de transição entre os vários estados de saúde e o tempo de permanência entre outros. Concluímos com uma simples aplicação do Modelo de Rastreamento Populacional de CM (MRP-CM) para avaliando o impacto na incidência, história natural e mortalidade do CM com o rastreamento um Programa Estruturado de Rastreamento Mamográfico no Brasil versus o padrão atual de mamografia de oportunidade.

5. Materiais e Métodos [link p/acima](#)

a. Visão Geral do Modelo [link p/acima](#)

Desenvolvemos o MRP-CM para explorar as tendências de incidência e mortalidade, e comparar a efetividade de diferentes estratégias de rastreamento populacional de CM. O MRP-CM é baseado na sequência carcinoma *in situ*-carcinoma invasor e invasor-invasor. Assumimos que todas as neoplasias invasoras iniciam no estágio zero ou I e evoluem ao longo dos estágios clínicos I a IV conforme sua história natural do seu subtipo histológico (ex. tumores HER2 positivos tem pior evolução quando comparados com tumores que expressam receptores hormonais positivos). O modelo seguiu as Diretrizes Metodológicas do MS para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde[1]. A distribuição etária na entrada da simulação seguiu a da população feminina do Brasil dos 40 aos 69 anos[2]. Nas estratégias de rastreamento populacional, os exames mamográficos foram modelados para idade limite de 69 anos conforme recomendação do INCA [3]. A partir dos 70 anos, as mulheres seguiam rastreamento de oportunidade (*usual care*) a critério do seu médico.

- i) Perspectiva do Modelo: SUS como órgão comprador de serviços [link p/acima](#)
- ii) Horizonte temporal: ciclo de vida das pacientes [link p/acima](#)
- iii) Abordagem para Modelagem: História natural do CM [link p/acima](#)
- iv) Ciclo de Markov: 1 ano [link p/acima](#)
- v) Idade de entrada: a partir dos 40 até 65 anos, seguindo a distribuição proporcional da população brasileira [link p/acima](#)
- vi) Término do rastreamento: após os 69 anos [link p/acima](#)
- vii) Taxa de desconto: 5% ao ano para custos e desfechos em saúde [link p/acima](#)
- viii) Estratégias de rastreamento estruturadas [link p/acima](#)
 - **Estratégia 1**: usual care [detalhes below](#)
 - **Estratégia 2**: Mamografia com filme anual
 - **Estratégia 3**: Mamografia com filme bianual
 - **Estratégia 4**: Mamografia digital anual

- **Estratégia 5:** Mamografia com digital bianual
- **Estratégia 6:** Mamografia digital até os 49 anos e com filme anual dos 50 aos 69 anos
- **Estratégia 7:** Mamografia digital até os 49 anos e com filme bianual dos 50 aos 69 anos

ix) **Análise de sensibilidade** [link p/acima](#)

Análise de sensibilidade univariada foi realizada variando as seguintes variáveis individualmente sobre a variação indicada na **Tabela 1**; custos médicos diretos do CM, custos do programa de rastreamento, taxas de incidência de CM, disutilidade dos estados de saúde e CM. Também avaliamos o *overdiagnosis* de 0 a 30%.

Realizamos uma análise de sensibilidade assumindo uma maior ou menor disutilidade em relação aos resultados falso positivos da mamografia. Embora não exista evidência consistente que a mamografia por si está associado com uma perda de qualidade de vida, alguns artigos sugerem que exames falso positivos podem aumentar significativamente a ansiedade das mulheres.

Também foi realizado análise de 2ª ordem para os cenários descritos [abaixo](#).

Tabela 1 - Análise de Sensibilidade Probabilística – Univariada

Parâmetro	Intervalo	Mínimo	Máximo	Parâmetro do Modelo
% participação (rastreamento)	0,05	0,55	0,85	Uniforme min=0,65; Max=0,75
% participação (usual care)	0,05	0	0,30	Uniforme min=0,15; Max=0,205
Custo consulta	10	5	25	10
Custo da MD	12,50	42,50	117,50	67,50
Custo da MF	10	25	65	45
Custo do AP e imunohistoquímica	130	169	689	Gama ($\alpha=14,93$; $\lambda=0,0348$; $VE^*=429,02$)
Custo do <i>recall</i> MF	50	52,04	252,04	($VE^* = 152,04$) - Vide fórmula
Custo do <i>recall</i> MD	50	97,04	297,04	($VE^* = 197,04$) - Vide fórmula
Custo do EC I (diagnóstico e manejo inicial)	2.000	2.500	11.500	($VE^* = 6.502,40$) - Vide fórmula
Custo do EC II (diagnóstico e manejo inicial)	3.000	6.500	24.500	($VE^* = 15.610$) - Vide fórmula
Custo do EC III (diagnóstico e manejo inicial)	3.000	9.500	27.500	($VE^* = 18.638$) - Vide fórmula
Custo do EC IV (diagnóstico e manejo inicial)	3.000	6.500	20.500	($VE^* = 12.452$) - Vide fórmula
Custo do seguimento EC I - ($\geq 2^\circ$ ciclo)	200	200	1.000	($VE^* = 602,30$) - Vide fórmula
Custo do seguimento EC II - ($\geq 2^\circ$ ciclo)	200	200	1.200	($VE^* = 677,14$) - Vide fórmula
Custo do seguimento EC III - ($\geq 2^\circ$ ciclo)	200	200	1.600	($VE^* = 741,82$) - Vide fórmula
Custo EC IV ($\geq 2^\circ$ ciclo)	2.000	4000	20.000	($VE^* = 12.439$) - Vide fórmula
Custo social	1.000	500	4.500	1.469
Distribuição etária				
Downstage MD vs MF (<50 anos)	0,10	0,65	1	Lognormal ($m=-0,654$; $s=0,307$)
Incidência CM				
RR morte CM rastreado	0,15	0,50	1	Lognormal ($m=-0,4780$; $s=0,1171$)

Sensibilidade MD				
Sensibilidade MF				
Sensibilidades MF e MD iguais ≥50 anos	---	---	---	
Custo do Trastuzumabe adjuvante	5.000	10.000	40.000	28.185,71
Custo complicação HT	3.000	3.000	18.000	
Custo complicação QT	3.000	3.000	24.000	
Taxa de desconto	0,02	0	0,10	Uniforme min=0; Max=0,10
Taxa aumento CDIS				
Overdiagnosis	0,15	0	0,30	0,05

*Valor esperado em 500 mil simulações;

b. Parâmetros do Modelo – Clínico/Epidemiológico [link p/acima](#)

i. Mamografia Rastreamento – Percentual de utilização regular no Brasil - [link p/acima](#)

O rastreamento mamográfico do CM é uma tarefa multidisciplinar e complexa. Para atingir-se o objetivo de redução da morbi-mortalidade é necessário que uma grande parcela da população de mulheres alvo seja submetida regularmente ao exame mamográfico em um programa de rastreamento populacional. As recomendações internacionais recomendam que cerca de 70% ou mais da população alvo participe dos programas de rastreamento. O nível ideal seria uma taxa de participação maior de 75% segundo o Guia Europeu para Qualidade no Rastreamento e Diagnóstico de CM [4].

No Brasil, não existe um programa nacional organizado de rastreamento populacional. O Ministério da Saúde (MS) recomenda o exame clínico das mamas a partir dos 40 anos e a mamografia para as mulheres entre 50 e 69 anos, com intervalo máximo de dois anos entre os exames[5]. A Lei Nº 11.664, de 29 de abril de 2008 e que entrou em vigor um ano após sua publicação garante a todas as mulheres com mais de 40 anos o acesso ao exame mamográfico. O parágrafo III da Lei 11.664 cita:

*“III – a realização de exame mamográfico a **todas as mulheres** a partir dos 40 (quarenta) anos de idade”;*

O INCA não reconhece a Lei como sendo uma obrigação do SUS. O Instituto defende a posição que todas as mulheres brasileiras têm o direito de fazer o exame mamográfico a critério médico. Dessa forma, o INCA interpreta a Lei 11.664 de forma restritiva e suporta a posição de mamografia diagnóstica ou rastreamento oportunidade, pois posiciona a realização do exame dos 40 aos 50 anos a critério médico.

Controvérsias a parte, dados do SISMA de junho 2009 a março 2010 indicam que 45% das mamografias de rastreamento realizadas no Brasil foi na faixa etária abaixo dos 50 anos [6]. Não há dados oficiais de qual é o percentual de mulheres que fazem mamografia regularmente no país. Para estimarmos o percentual de mulheres que tem acesso a mamografia no SUS utilizamos os dados populacionais do IBGE para a cidade de Porto Alegre e o número de exames mamográficos de rastreamento do DATASUS de 2010 para a cidade de Porto Alegre.

$$\begin{aligned} \text{Cobertura de MMG Porto Alegre (\%)} &= \\ \text{Nº MMG Rastreamento (40-69 anos)/Nº População Mulheres (40-69 anos)} &= \\ 35.757/201.421 &= 17,75\% \end{aligned}$$

Com base na prevalência de 17,75% de mamografia de oportunidade no SUS é que estimamos o parâmetro de base no SUS para o modelo. Assumimos uma distribuição uniforme com variação de 15 a 20,5% para a estratégia “usual care”. O “usual care” é o estado atual do SUS, onde

os exames mamográficos são solicitados pelos médicos sem um programa estruturado de rastreamento.

Esta estimativa de cobertura mamográfica de oportunidade anual é sujeita a críticas. Todavia por não termos um programa estruturado de rastreamento populacional, o número de mulheres no SUS que realizam mamografia regularmente não deve ser elevado. No Canadá, onde o rastreamento populacional foi instituído há mais de 20 anos, a cobertura nacional do rastreamento na população alvo (50-69 anos) era de somente 34% em 2003 [7]. No Brasil, o único trabalho prospectivo que tentou fazer essa estimativa avaliou a adesão das mulheres ao exame de rastreamento a cada 24 meses no sistema público e privado. Em 5 anos, somente 24,5% das mulheres do SUS aderiram ao rastreamento a cada 2 anos. Provavelmente essa estimativa seja otimista, visto que houve mais de 30% de perda da amostra das pacientes entrevistadas pelo SUS [8].

Parâmetros para o modelo

Caso Base (*Usual Care*) à dp uniforme (mínimo: 0,15 e máximo: 0,205)

Estratégias de Rastreamento à dp uniforme (mínimo: 0,65 e máximo: 0,75) [4]

ii. Distribuição etária [link p/sumário acima](#)

A idade de entrada da mulher saudável no modelo foi adaptada das estimativas do Censo 2010 para população feminina no Brasil [2].

Tabela 2 - Distribuição etária das mulheres elegíveis para o rastreamento mamográfico no Brasil

Faixa etária (anos)	Distribuição da Probabilidade de entrada no Programa
40-44	0,237
45-49	0,211
50-54	0,188
55-59	0,148
60-64	0,120
65-69	0,096

iii. Risco de câncer de mama & óbito por causa geral [link p/acima](#)

Utilizamos os dados de incidência do Registro de Câncer de Base Populacional de Porto Alegre[9]. Todas as mulheres são híginas na entrada do modelo. A probabilidade de incidência de câncer aumenta com a idade. A probabilidade de a mulher permanecer hígida depende da incidência de câncer e taxa anual de mortalidade geral conforme a idade. Foram utilizados os dados do IBGE para o cálculo anual de mortes geral conforme a idade[2]. A tabela 2 mostra a probabilidade de morte por causa geral.

Tabela 3- Probabilidade de incidência de CM/ano conforme a idade em Porto Alegre[9]

Idade (anos)	Probabilidade CM (%)
40	0,15
45	0,23
50	0,27
55	0,35
60	0,35
65	0,39
70	0,39
75	0,46
80	0,46
85+	0,41

Tabela 4 - Probabilidade de morte por causa geral/por ano conforme a idade da mulher – População brasileira feminina – IBGE [2]

Idade (anos)	Probabilidade Morte causa geral (%)
40	0,20
45	0,28
50	0,42
55	0,62
60	0,92
65	1,38
70	2,10
75	3,26
80+	5,10

iv. **Probabilidade de casos de CM que não teriam repercussão clínica (overdiagnosis)** [link p/acima](#)

Os casos de CM que não seriam diagnosticados nem teriam repercussão clínica para a paciente caso não tivesse sido submetida a mamografia de rastreamento são chamados de “*overdiagnosis*”. As estimativas variam dependendo dos estudos, se houve ajuste para *lead-time bias* ou não. Estudos que ajustam para o *lead time bias* costumam ter incidência menor de *overdiagnosis* do que estudos que não levam em conta isso (5% versus cerca de 30%). Muitas das críticas do rastreamento mamográfico vem dos casos de *overdiagnosis* que levam o um tratamento

desnecessário (*overtreatment*). Na prática, há mais custos para o sistema, a paciente é exposta aos riscos de tratamentos desnecessários e tem uma pior qualidade de vida com o diagnóstico do CM.

Para o modelo, assumimos que somente os CM diagnosticados pelo da mamografia é que teriam probabilidade de ser um *overdiagnosis*. Pela lógica, somente estágio zero e um (assintomáticas) estavam em risco, visto que tumores maiores dificilmente iriam regredir ou não se manifestar clinicamente.

O *overdiagnosis* foi ajustado conforme a presença ou ausência dos seguintes fatores:

- o Taxa de incidência do *overdiagnosis* – probabilidade= 0,05 [10]
- o Diagnóstico por mamografia de rastreamento ou não
- o Intervalo do rastreamento

As pacientes com *overdiagnosis* não morrem do CM e, portanto retornavam ao estado de saúde hígida. A utilidade e os custos eram ajustados como sendo do EC zero ou um respectivamente.

v. **Definição dos subtipos moleculares de câncer de mama** [link p/acima](#)

O CM é uma doença heterogênea, e por perfil de expressão gênica podemos classificar a doença em cinco grandes subtipos biologicamente distintos: luminal A, luminal B, HER2 positivo, o tipo basal e o tipo normal [11-13]. Esses subtipos moleculares têm possuem prognóstico e resposta aos tratamentos diferentes. O subtipo HER2 positivo e o tipo basal têm o pior prognóstico e dentro dos tumores que expressam receptor de estrógeno, o luminal B tem pior prognóstico comparado ao luminal A. Estudos de seguimento tem mostrado que esses resultados estão sendo confirmados em diversas séries de pacientes e plataformas gênicas [14-16].

As implicações para o modelo de custo efetividade são importantes, visto que pacientes com pior prognóstico terão evolução mais desfavorável e utilizaram recursos de saúde de forma diferente aos subtipos mais indolentes. O padrão de metástases é diferente entre os subgrupos moleculares [17] e o risco de morte por CM foi maior na análise multivariada de Cox nos subtipos luminal B, HER2 positivo e tipo basal quando comparados com o luminal A [18]. O perfil da imunohistoquímica do tipo molecular tipo basal não expressa receptor hormonal (estrógeno e progesterona) nem HER2, sendo denominado de triplo negativo. A correlação tipo molecular tipo basal e triplo negativo são de cerca de 75% [19, 20].

Atualmente, os testes moleculares ainda são caros e não estão validados para uso clínico do oncologista. Todavia, na prática de clínica muitos oncologistas estão classificando suas pacientes usando o método de imunohistoquímica para receptor de estrógeno/ progesterona, HER2 e Ki67. Alguns autores validaram esses perfis de imunohistoquímica como *surrogate* para a classificação gênica[17, 18, 21, 22]. Adaptamos a definição utilizada no trabalho de Kennecke e colaboradores [17]:

- o Luminal A: RH + e ki67 <20%
- o Luminal B: RH +, HER2 + e ki67 <20%
RH +, HER2 – e ki67 ³ 20%
- o HER2 +: RH – e HER2 +
HER2 + e ki67 ³ 20%, independente do RH
- o Tipo basal^o: RH – e HER2 –

^o Triplo negativo

A tabela 3 mostra o percentual de incidência dos subtipos de CM conforme dados de um grande estudo populacional canadense com mais de 3700 casos de CM [17]. Foram utilizados os dados da base de dados de pacientes com CM coletado do HCPA e do ICESP [23].

Tabela 5 Comparação da estimativa do percentual da incidência dos subtipos de CM conforme critérios de imunohistoquímica

Subtipo	Kennecke[17]	Observado no Modelo ^Y
Luminal A	44	44,7-45,3
Luminal B	24	27,9-28,2
HER2 positivo	13,7	10,9-11,4
Triplo Negativo	18,3	15,4-15,9

^Y Variações dos Parâmetros após 3 simulações 200 mil indivíduos da estratégia "usual care"

vi. Ajuste da incidência de câncer de mama com a introdução de Programas de Rastreamento Populacional [link p/acima](#)

Com a introdução de Programas de Rastreamento Populacional, há um grande aumento da incidência de *carcinoma ductal in situ*. No período de 1983 a 2003, o aumento foi de 500% e 290% na faixa etária maior e menor de 50 anos respectivamente [24].

Na estratégia "usual care" a taxa de crescimento foi assumida como sendo zero. Para o cálculo desse aumento foi considerada uma taxa de crescimento anual, o intervalo do rastreamento e a idade da paciente. A taxa de crescimento anual foi calculada a partir da incidência projetada após 20 anos da introdução do programa de rastreamento.

vii. Ajuste do risco de morte por câncer conforme a estratégia de detecção da doença (câncer rastreado versus detecção clínica) [link p/acima](#)

A mortalidade por CM tem diminuído nas últimas décadas por causa da introdução do rastreamento mamográfico e do uso das terapias sistêmicas adjuvantes [25-32]. Vários estudos têm mostrado que o rastreamento do CM leva a uma redução da mortalidade em toda população[33-36]. Todavia, não está totalmente claro quanto o método de detecção afeta o prognóstico individual das pacientes e se o método de detecção deve ser utilizado como fator prognóstico.

CM detectado pela mamografia de rastreamento são frequentemente diagnosticados em estágios precoces do que aqueles que a paciente tem sinais ou sintomas da doença[37-42]. Este desvio do estágio no diagnóstico é reflexo do chamado viés de *lead-time* relacionado ao rastreamento (o tempo entre a detecção do tumor pela mamografia e o momento que o tumor seria detectado na ausência do rastreamento) [43, 44]. Recentemente foi publicada uma coorte populacional da Holanda com mais de 2500 casos de carcinoma invasor de mama (CDI) que mostrou que a detecção do CM pelo rastreamento mamográfico é um fator de prognóstico independente[45]. Dessa forma, o CDI detectado pela estratégia de rastreamento mamográfico tem um melhor prognóstico quanto comparado com o CDI detectado clinicamente. Esse parâmetro foi incorporado no modelo (ver abaixo).

viii. Risco de óbito por câncer de mama [link p/acima](#)

Para o Estádio Zero, I, II e III, as curvas de sobrevida da simulação foram comparadas com os dados de sobrevida do RHC da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Em CM do período de 2000 a 2005 foram incluídas 27.023 casos [46]. Quanto maior o estadiamento maior o risco de a paciente morrer da doença.

O câncer diagnosticado nas estratégias de rastreamento pela mamografia (casos verdadeiros positivos) possui um melhor prognóstico e menor risco de óbito por câncer comparado aos tumores detectados clinicamente [45].

Estádio Zero (CDIS): A história natural do CDIS é incerta[24, 47]. A grande maioria das pacientes fica curada da doença. A literatura relata alguns óbitos de pacientes com CDIS. É provável que a grande maioria desses óbitos seja por câncer ductal invasor que foi erroneamente diagnosticado como CDIS ao exame anatomopatológico. De qualquer forma, como na prática existem essas poucas pacientes que são reportadas como óbitos relacionados a CDIS, nós inserimos esse parâmetro no modelo.

Conforme discutido no tópico “Ajuste da incidência de CM com a introdução de Programas de Rastreamento Populacional”, há um aumento da incidência de CDIS após a introdução de programas estruturados de rastreamento. Dessa forma, os casos de CDIS diagnosticados com mamografia tendem a ter um melhor prognóstico quando comparados com casos de CDIS pré-uso da mamografia. A mortalidade para CDIS utilizada no modelo leva em conta se o caso foi diagnosticado no programa de rastreamento ou não. A mortalidade em 10 anos foi de **3,4%** e **1,9%** para os casos diagnosticados sem e com estratégia de rastreamento respectivamente [48]. Esses valores foram ajustados para ciclos de 1 ano. Assumimos que a paciente com CDIS estava curada da doença e que a probabilidade de morte por CM (CDIS) é zero após 10 anos do diagnóstico.

Estádio I: A grande maioria das pacientes é curada da doença. A probabilidade de morte pelo CM foi **0,009/ano** [46]. Assumimos que a paciente com CDI EC I esta curada da doença e que a probabilidade de morte por CM é zero após 20 anos do diagnóstico.

Estádio II: A grande maioria das pacientes é curada da doença. A probabilidade de morte pelo CM foi **0,03057/ano** [46]. Assumimos que a paciente com CDI EC I esta curada da doença e que a probabilidade de morte por CM é zero após 20 anos do diagnóstico.

Estádio III: A maioria das pacientes não é curada da doença. A probabilidade de morte pelo CM foi **0,09/ano** [46]. Assumimos que a paciente com CDI EC I esta curada da doença e que a probabilidade de morte por CM é zero após 20 anos do diagnóstico.

A probabilidade de morte por câncer nos estádios I, II e III foi ajustada conforme a presença ou ausência dos seguintes fatores:

- Terapia endócrina adjuvante (se RH positivo)
 - Tamoxifeno: amplamente disponível para as pacientes do Estado de São Paulo no período de 2000-2005 [46]
 - Inibidor da aromatase^Y: RR=0,82 (distribuição Log-Normal)[49]

^Y Após 3 anos de tamoxifeno adjuvante (Regime de "Switch"). Figura 6 (B) *Mortality without recurrence*.
Parâmetros da distribuição Log-Normal: Média log= -0,1985 e DP log=0,1191
- Terapia adjuvante com quimioterapia (QT)
 - Antraciclina: amplamente disponível para as pacientes do Estado de São Paulo no período de 2000-2005 [46]
 - Terapia adjuvante com taxano (estádios II e III): RR=0,86 (distribuição Log-Normal) [50]

Parâmetros da distribuição Log-Normal: Média de log=-0,1508 e DP log= 0,0726
- Terapia adjuvante com trastuzumabe (estádios II e III) – se HER2 positivo
 - RR=0,61 (distribuição Log-Normal) [51]

Parâmetros da distribuição Log-Normal: Média de log= -0,4943 e DP de logs= 0,0572
- Câncer diagnosticado por mamografia de rastreamento (verdadeiro positivo)[¶]
 - RR=0,62 [45]

Parâmetros da distribuição Log-Normal: Média de log= -0,4780 e DP de logs= 0,1171; [¶]Aplicado também no CDIS rastreado[48] [Vide racional teórico acima](#).

Estádio IV: A grande maioria das pacientes morre do CM. A probabilidade de morte basal foi estimada a partir do subtipo luminal A (de melhor prognóstico). A probabilidade de morte anual por CM foi ajustada da curva de sobrevida do artigo canadense em **0,27/ano** [17]. A probabilidade de morte por câncer nos estádios IV foi ajustada conforme a presença ou ausência dos seguintes fatores:

- Subtipo do CM (Luminal A, Luminal B, HER2 positivo, triplo negativo) [17]
 - Luminal A: parâmetro de base = 1
 - Luminal B: RR=1,42 (distribuição Log-Normal)

Parâmetros da distribuição Log-Normal: Média de log= 0,3436 e DP de logs= 0,1217
 - HER2 positivo: RR=1,90 (distribuição Log-Normal)

Parâmetros da distribuição Log-Normal: Média de log= 0,6366 e DP de logs= 0,1090
 - Triplo negativo: RR= 1,62 (distribuição Log-Normal)

Parâmetros da distribuição Log-Normal: Média de log= 0,4824 e DP de logs= 0,1075
- Terapia endócrina paliativa (se RH positivo)
 - Tamoxifeno: amplamente disponível no período de 1986-1992 no Canadá [17]
 - Inibidor da aromatase: RR= 0,87 (distribuição Log-Normal) [52]

Parâmetros da distribuição Log-Normal: Média de log= -0,1393 e DP de logs= 0,0335

- Câncer diagnosticado por mamografia de rastreamento (verdadeiro positivo) (vide Estádios I, II e III)

ix. **Parâmetros de Acurácia Diagnóstica do CM** [link p/acima](#)

Todas as mulheres na entrada do modelo são híginas. As mulheres de alto risco para desenvolver CM foram excluídas da presente simulação. A mulher hígina tinha três possibilidades iniciais no modelo ao final do ciclo de Markov: manter-se hígina, ter diagnóstico de CM ou morrer de causa geral.

A mulher que continuava hígina poderia seguir o caminho do VN/ECMN ou FP/ECMA. A probabilidade de FP depende de vários fatores:

- Prevalência da mamografia: fator mais importante. Quanto maior, maior a probabilidade de FP;
- Intervalo do rastreamento: rastreamento bianual tem menor probabilidade de FP comparando com o anual. Relativamente aos FP do rastreamento anual, o bianual tem 45% menos probabilidade de FP [53];
- Taxa de *recall* (TR): depende da idade e do tipo de mamografia (MF v MD). A MD tem maior probabilidade de rechamada [54]. Veja os valores na tabela 4 abaixo.

Tabela 6 - Comparação da probabilidade de TR conforme idade e tipo de MMG[54]

Idade (anos)	MF	MD
40-49	0,0280	0,0410
³ 50	0,0101	0,0169

A probabilidade de VN é complementar a FP ($1 - FP = VN$).

A mulher diagnosticada com câncer poderia seguir o caminho do FN/ECMA ou VP. A probabilidade de VP depende dos fatores:

- Prevalência da mamografia: quanto maior, maior a probabilidade de VP;
- Intervalo do rastreamento: rastreamento bianual tem menor probabilidade de VP comparando com o anual. Relativamente aos VP do rastreamento anual, o bianual tem cerca de 20% menos probabilidade de VP [53];
- Sensibilidade: depende da idade (vide [Tabela 7](#)). Utilizamos a sensibilidade do caso base da MF [55];

Fórmula para o cálculo da probabilidade de VP =
sensibilidade*Prevalência MMG*Intervalo Rastreamento

A probabilidade de FN é complementar a VP ($1 - VP = FN$).

Tabela 7 - Sensibilidade do Exame Mamográfico de Rastreamento [55]^k

Idade	MF
40-49	0,756
50-59	0,851
60-69	0,83
³ 70	0,846

^k Foram escolhidos, pois os valores refletem prática clínica (dados de efetividade)

x. **Estadiamento inicial do CM e aplicação resultados da meta-análise da acurácia da MD vs MF [56] a favor das mulheres jovens (<50 anos)** [link p/acima](#)

A distribuição do estadiamento dos tumores clínicos não rastreados (FN/ECMA) foi adaptada dos dados da FOSP/INCA (CDI) do Registro Hospitalar de Câncer [57] e do Registro Populacional de Câncer de Goiânia (CDIS) [58]. A tabela 6 mostra alguns dados sobre o estadiamento inicial do CM de diferentes fontes no Brasil e os parâmetros utilizados no modelo.

Tabela 8 Percentual de Estadiamento do CM não rastreado no Brasil

Estadiamento	FOSP [57]	INCA [57]	Goiânia ^o [58]	GEBECAM [59]	Modelo ^l
Zero	4	6	6,1	2,9	6,1
I	13	18	52,4	20,2	14
II	36	40	^o	46,8	32,7
III	35	27	35,2	24,6	36,4
IV	12	9	6,3	5,5	10,8
Nº Total	32.959	9.954	1.604 ^o	4912	NA
Comentário	RHC	RHC	RCBP	Estudo Transversal	

^oPeríodo 1999-2003; ^lDistribuição beta estimada a partir das referências [57, 58]. ^o Estádio II – casos reportados como EC I e II (Localizado); NA: não se aplica

A distribuição do estadiamento dos tumores detectados pelo rastreamento mamográfico (VP) foi adaptada de artigos de rastreamento populacional. O percentual de CDIS aumentou ao longo do tempo após a introdução do rastreamento populacional conforme ajuste descrito na sessão acima “Ajuste da incidência de câncer de mama com a introdução de Programas de Rastreamento Populacional” [24]. O estadiamento do CDI rastreado foi estimado através dos resultados da maior coorte populacional de rastreamento de CM que avalia MF e MD. A tabela 7 mostra os valores do estudo [55] e as estimativas para o modelo.

Tabela 9 - Percentual de Estadiamento do CM rastreado

Estadiamento	BCSC-MD [55]	BCSC-MF [55]	BCSC sem CDIS ^o	Modelo ^l
Zero	25,6	24,7	^o	^o
I	42,5	44,6	58,1	58
II	26,2	22,4	32,4	32,4
III	5,1	7,3	8,3	8,3
IV	0,7	1,1	1,2	1,3

^o Média dos percentuais da MF e MD.¹ As estimativas percentuais foram ajustadas sem CDIS. Calculou a média dos valores da MD e MF no estudo para chegar a probabilidade de base dos EC I, II, III e IV.² Cálculo da probabilidade de CDIS aumenta ano a ano após a introdução de um programa estruturado de rastreamento populacional para CM [24]. Temos a probabilidade do CDIS e a probabilidade complementar do CDI. Os valores da tabela 6 do modelo são exclusivos de CDI.

O percentual do EC I é calculado como probabilidade complementar (#). A literatura e os dados da meta-análise que realizamos mostram uma melhor acurácia diagnóstica da MD para mulheres jovens (< 50 anos) em comparação da MF. Vide abaixo. Nós assumimos para a modelagem que nas mulheres com menos de 50 anos e na estratégia com MD, teríamos uma redução da chance de diagnóstico do EC II e III de 48% (OR=0,52; IC95%: 0,28-0,95; efeitos randômicos) Essa estimativa é baseada nos resultados da nossa meta-análise sobre acurácia da MD versus MF [56]. As poucas pacientes rastreadas e no EC IV, não sofreram redução de risco para o estadiamento. Entende-se que essa população apresenta uma biologia tumoral agressiva e que a MD não consegue fazer o *downstage* diagnóstico em relação a MF.

xi. Adesão ao terapia endócrina

Vários estudos mostram uma queda de adesão ao longo do tempo com o uso da terapia endócrina adjuvante no CM inicial [60-64]. Dessa forma, utilizamos os seguintes dados para ajustar a adesão das pacientes: Primeiro ano (100%), segundo ano (83%), terceiro ano (68%), quarto ano (61%) e quinto ano (50%). Os dados foram adaptados de Partridge e colegas [61].

xii. Tratamento do CDIS [link p/acima](#)

O tratamento cirúrgico do CDIS vem mudando de padrão. Está tendo uma queda do número de mastectomia e esvaziamentos axilares e aumento de setorectomias nas mulheres com esse diagnóstico [65]. O tipo de tratamento cirúrgico é importante, pois ele altera os padrões de recidiva da doença. No modelo utilizamos dados da literatura para estimar os tratamentos das mulheres e suas respectivas chances de recidiva. A tabela abaixo mostra os parâmetros.

Tabela 10 - Padrão de Tratamento e Recidiva do CDIS [ver detalhes dos custos do CDIS abaixo](#)

Cirurgia	p* Cirurgia	p* Recidiva local ¹	p* Recidiva Contralateral ¹	p* Recidiva Sistêmica	Referências
Mastectomia+EA	0,084	0,0020	0,0050	0,002	[65, 66]
Mastectomia simples	0,196	0,0020	0,0050	0,002	[65, 66]
Setorectomia + EA	0,331	0,0062	0,0050	0,002	[65, 67]
Setorectomia simples	0,389	0,0142	0,0050	0,002	[65, 67]

*Probabilidade; ¹ Assumiu-se que 50% das recidivas locais e contralaterais são de CDIS e 50% são de CDI.

O tratamento radioterápico foi realizado somente nas pacientes que realizaram setorectomia. As pacientes com CDIS não receberam tamoxifeno para redução de risco secundário de câncer de mama ipsi ou contralateral, visto que essa prática não é padrão no SUS. Não há indicação de QT sistêmica nessa população.

As recidivas do CDIS podem ser locais (CDIS ou CDI EC I) ou sistêmicas (EC IV). As recidivas sistêmicas são muito raras no CDIS, mas estão descritas na literatura [48]. Ver [0,009/ano](#) CDIS.

xiii. Tratamentos e probabilidades de recidiva do EC I, II e III [link p/acima](#)

Tratamento

O CDI precoce, EC I tenta a ser tratado com setorectomia com EA em comparação com o com o EC II e III. Para o modelo, utilizamos os dados coletados das pacientes com CM do HCPA e do ICESP [23]. As estimativas de receptores hormonais e HER2 foram extraídas dos dados do Estudo Amazonas do GEBECAM [59]. O Ki67 e a prevalência de QT adjuvante foram também extraídos da base de dados HCPA/ICESP[23]. As pacientes com receptores hormonais positivas recebiam cinco anos de **terapia endócrina (HT)**. Paciente com EC I de CM eram tratadas somente tamoxifeno por tratar-se de população com melhor prognóstico. As mulheres com EC II e III eram tratadas com três anos de tamoxifeno e dois anos de inibidor da aromatase [49]. A adesão à terapia endócrina diminuía ao longo do tempo ([link p/ acima](#)). Consideramos como padrão de tratamento quatro ciclos de QT baseada em **antraciclina** (ex. Protocolo AC ou FAC) para aquelas pacientes que foram indicadas o tratamento sistêmico. Pacientes com EC II e III que tiveram indicação de QT sistêmica também receberam quatro ciclos de QT adjuvante com **taxano** após a QT baseada em antraciclina. A adição de taxano nessa população diminuiu a mortalidade e a recorrência do CM [50]. As mulheres com CM com EC II e III e HER2 positivas receberam **trastuzumabe** adjuvante por 12 meses. Assim como a adição de taxano, o uso de trastuzumabe reduziu a mortalidade e a recidiva de CM nesse subgrupo [51].

Tabela 11 - Padrão de Tratamento do CDI não metastático [link p/acima](#)

EC	Setor*	MRM*	RT Adj ^{*,II}	QT adj ^{*,II}	QT Adj Taxano ^{*,II}	HT Adj TMX**	HT Adj IA***	Trastuzumabe Adj. **	Ref.
I	0,89	0,11	0,78	0,33	0	0,80	0	0	[23, 59]
II	0,33	0,67	0,53	0,68	0,68	0,80	0,49	0,20	[23, 59, 61]
III	0,33	0,67	0,62	0,85	0,85	0,80	0,49	0,20	[23, 59, 61]

*Referência [23]; **Referência [59]; ***Referência [61]; ^{II}Distribuição binomial;

Recidivas de CDI

Os CDIs podem apresentar dois tipos de recidivas: locais/contralaterais e as regionais/sistêmicas. As locais (mama ipsilateral) e as contralaterais são recidivas por definição passíveis de cura com tratamento cirúrgico. Consideramos as recidivas contralaterais como sendo um novo CM. Em relação às recidivas ipsilaterais, a literatura distingue duas possibilidades: persistência da doença primária (quando a doença primária não foi totalmente eliminada) e recidiva propriamente dita (novo CM). Para fins do modelo, consideramos tanto a persistência quanto a recorrência como sinônimos.

O modelo não permite que as pacientes migrem de EC maiores para menores (ex. não é permitido que a paciente em EC III transite para EC zero, I ou II ou paciente EC II vá para EC zero ou I). A paciente pode apresentar recorrência para estádios menor. Nesse caso, os custos da recidiva local curável são contabilizados, mas permanecerá no estado de saúde maior, pois o risco de morte por CM deve permanecer o do estágio maior. Assumimos que as recorrências locais de CDI ocorreram no EC II para fins de contabilização da utilização dos recursos de saúde. Então as recorrências das pacientes nos EC I, II e III serão contadas como sendo para o EC II.

As pacientes com EC I, EC II ou EC III podem apresentar as seguintes recorrências: local/contralateral (CDIS ou CDI EC II), regional (EC III) ou sistêmica (EC IV). A diferença será no risco absoluto de recidiva aumentar do EC I para o EC III. A

Tabela 12 mostra os parâmetros utilizados no modelo.

Tabela 12 - Risco de Recidiva conforme Estágio Clínico e Idade ou Tempo no EC

EC	Idade	Tempo EC	pRec ^g	Local [68-71] ^h	Reg/Sistêmica	Local CDI [70] ^y	Local CDIS	Regional ^c	Sistêmica
I	<50	---	0,038 ^[69]	Setor:0,31-0,47 MRM:0,16-0,31	#	0,85±0,02	#	0,06 [70, 71]	#
I	³ 50	---	0,030 ^[69]	Setor:0,38-0,56 MRM:0,19-0,38	#	0,85±0,02	#	0,06 [70, 71]	#
II	<50	---	0,099 ^[69]	Setor:0,31-0,47 MRM:0,16-0,31	#	0,85±0,02	#	0,16 [72]	#
II	³ 50	---	0,087 ^[69]	Setor:0,38-0,56 MRM:0,19-0,38	#	0,85±0,02	#	0,16 [72]	#
III	<50	0-3	0,283 ^[73]	Setor:0,31-0,47 MRM:0,16-0,31	#	0,85±0,02	#	0,16 [72]	#
III	³ 50	0-3	0,283 ^[73]	Setor:0,38-0,56 MRM:0,19-0,38	#	0,85±0,02	#	0,16 [72]	#
III	<50	3-5	0,220 ^[73]	Setor:0,31-0,47 MRM:0,16-0,31	#	0,85±0,02	#	0,16 [72]	#
III	³ 50	3-5	0,220 ^[73]	Setor:0,38-0,56 MRM:0,19-0,38	#	0,85±0,02	#	0,16 [72]	#
III	<50	>5	0,110 ^[73]	Setor:0,31-0,47 MRM:0,16-0,31	#	0,85±0,02	#	0,16 [72]	#
III	³ 50	>5	0,110 ^[73]	Setor:0,38-0,56 MRM:0,19-0,38	#	0,85±0,02	#	0,16 [72]	#

^g Probabilidade absoluta de recidiva/ano; ^h Distribuição uniforme; # = Probabilidade complementar; ^y Distribuição beta; ^c Assumido ser igual para Setor e MRM

Tabela 13- Exemplos de casos clínicos da utilização dos parâmetros da

Tabela 12

Descrição do caso clínico	pRec total ^c	Recidiva local CDIS	Recidiva local CDI	Recidiva regional	Recidiva sistêmica
EC I, 44 anos, Setorectomia	3,80%	0,22%	1,26%	0,14%	2,18%
EC I, 66 anos, Mastectomia	3%	0,21%	1,20%	0,10%	1,49%
EC II, 56 anos, Setorectomia	8,70%	0,61%	3,48%	0,74%	3,87%
EC II, 58 anos, Mastectomia	8,70%	0,37%	2,09%	1%	5,24%
EC III, 43 anos, Setor, 2º ano ^y	28,30%	1%	5,65%	3,46%	18,19%
EC III, 46 anos, Setor, 4º ano ^y	22%	0,78%	4,39%	2,69%	14,14%

^c Probabilidade total de recidiva (local + regional + sistêmica); ^y Ano de seguimento

xiv. **Complicações do tratamento** [link sumário acima](#) e custos [abaixo](#)

As complicações cirúrgicas, radioterápicas e terapias hormonais graves não são muito comuns. As estimativas de mortalidade por CM captam os eventos adversos sérios fatais (ver [Risco de óbito por câncer de mama](#) [link p/acima](#)).

A quimioterapia (ver detalhes [QT](#) ou [Custo complicação QT](#) [link p/ figura](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

) é um tratamento com riscos de complicação aguda bem estabelecida. A maioria dos dados sobre complicações graves de quimioterapia em CM vem de estudos clínicos. Um estudo americano com mais de 12 mil pacientes, avaliou esses eventos graves no contexto de prática clínica e mostrou que as pacientes recebendo quimioterapia têm maiores taxas de complicações e mais tempo de internação quando comparadas com pacientes que não estão em quimioterapia. Nesse estudo, os autores encontraram incidência de complicações graves maiores que as que costumam ser reportados nos estudos clínicos [74]. Somando as causas de internações do estudo, o número de eventos graves requerendo hospitalização foi de 16%. Na nossa coleta de dados encontramos 20% (3/15 pacientes) de complicações de quimioterapia adjuvante que requereu internação [23]. Todavia, foram poucas pacientes, e nem sempre essa informação é confiável em um estudo retrospectivo como o nosso que não foi focado somente na utilização de recursos de internação. Dessa forma, utilizamos o parâmetro de 16% como parâmetro no modelo (dp binomial 0,16; n=1). Em média a paciente permanecia cinco dias internada (dp gama $\mu=5$; DP=1,2) [74].

A terapia endócrina (ver detalhes - [HT](#)) é um tratamento de menores riscos de complicações em comparação com a quimioterapia. O mesmo estudo acima avaliou os eventos graves no contexto de prática clínica de complicações não relacionadas à QT. Assumimos que essas complicações graves eram da terapia endócrina. O parâmetro utilizado foi de 5% (dp binomial 0,05; n=1). Em média a paciente permanecia três dias internada (dp gama $\mu=3$; DP=1) [74].

A terapia com trastuzumabe adjuvante aumenta a sobrevida das pacientes HER2 positivas (ver detalhes do [trastuzumabe](#)). Sabidamente a complicação mais temida é a cardiotoxicidade [51, 75-79]. Ajustamos a incidência de insuficiência cardíaca sintomática (ICC) para aquelas pacientes que receberam o trastuzumabe adjuvante no modelo com base em 4 anos de seguimento clínico de mais de 3200 pacientes que receberam o trastuzumabe na adjuvância [51]. A probabilidade para paciente ter ICC após a utilização do trastuzumabe foi de 0,01/ano [link p/ detalhes custo ICC abaixo](#).

xv. **Tratamentos do CM no EC IV** [link sumário acima](#)

Os subtipos de CM possuem diferentes prognósticos, padrões de metástases e utilização de recursos de saúde. O tratamento das pacientes com CM metastáticas foi adaptado conforme a descrição de subtipos na sessão “[Definição dos subtipos moleculares de câncer de mama](#) [link p/acima](#)”

De modo geral, a cirurgia mamária tem um papel menos importante na doença metastática em comparação a doença localizada. Há controvérsia se o tratamento locoregional melhora o prognóstico das pacientes com doença a distância[80-83]. Os estudos favoráveis são observacionais e por questões metodológicas estudos randomizados serão muito difíceis de serem realizados. Na prática clínica, costuma-se indicar tratamento locoregional para controle paliativo local da doença. Na nossa base de dados, 25% das pacientes realizaram procedimento cirúrgico na presença de doença à distância. Pacientes com metástases ósseas receberam bifosfonato por até três anos para minimizar eventos ósseos. As pacientes com doença em SNC foram submetidas a RT do SNC.

O tempo da exposição à QT e HT paliativa ao longo de 12 meses (1 ciclo de Markov) também foi ajustado com base nos dados de utilização de recurso das pacientes do banco de dados do ICESP/HCPA [23]. Pacientes com subtipo luminal A, tinham maior exposição proporcional a HT em comparação aos demais subtipos e a paciente com triplo negativo nenhuma exposição à HT paliativa.

As pacientes com subtipos mais agressivos (HER2+ e CMTN) apresentaram mais internações hospitalares e visitas a emergência quando comparadas com os subtipos luminais. A tabela abaixo mostra as semelhanças e diferença entre os subtipos de CM.

Tabela 14 - Padrões de metástases[¶] e tratamentos conforme subtipo de CM – 12 meses
(Caso base - 100 mil microssimulações)

Subtipo	Nº CM(%)	Cx	RTpal	Osso ^{¶¶}	Fígado	Pulmão	SNC ^{¶¶}	Nº reav ^{¶¶}	Urgência CM ^c	Internações Hospitalares ^c	QT/HT (%) [¶]
Lum. A	5.431 (44,8)	---	---	0,62	0,27	0,22	0,07	2	0,38	0,42	0,20/0,80
Lum. B	3.381 (27,9)	---	---	0,66	0,30	0,28	0,09	2	0,38	0,42	0,42/0,58
HER2+	1.360 (11,2)	---	---	0,57	0,43	0,43	0,27	3	0,67	0,52	0,83/0,17
TN	1.957 (16,1)	---	---	0,37	0,19	0,38	0,24	3	0,67	0,52	1/0
Todos	12.129 (100)	0,25	0,30	0,58	0,28	0,29	0,13	---	---	---	---

[¶] Os padrões de metástases são muito semelhantes ao artigo de Kennecke e colaboradores [17]. ^{¶¶} Submetidos a terapia com bifosfonato; ^{¶¶} Submetidos a RT SNC. ^{¶¶} Nº de reavaliações por imagem por ano. Estimado da base de dados HCPA/ICESP. Assumido que 12 meses de HT equivaleria a 2 reavaliações e que 12 meses de QT equivaleria a 3. Exemplo estimativa HER2+: $0,83 \times 3 + 0,17 \times 2 = 2,85$ arredonda para 3. ^c Percentual de pacientes atendidas em urgência/ emergência ou internadas por causa do CM metastático em 12 meses. N=26 Luminais e N=21 HER2/CMTN. [¶] Pacientes RH+, sem metástases fígado e pulmão iniciaram tratamento paliativo com HT ao invés de QT.

c. Parâmetros do Modelo – Custos [voltar sumário acima](#)

i. Metodologia & Base de Dados

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo que estimou a utilização e valoração dos recursos de saúde, do diagnóstico do CM no SUS. As entrevistas ocorreram nos ambulatórios de oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo de agosto de 2010 a janeiro de 2011. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambas as Instituições.

Para o estudo, foram convidadas a participar as pacientes com diagnóstico de câncer de mama há pelo menos 6 meses e que tivessem o histórico clínico da doença completo, independente do estadiamento inicial e anatomopatológico confirmando a patologia. Maior detalhe do estudo, vide em Souza e colaboradores [23].

A maioria dos valores dos exames e procedimentos foi extraída da tabela de reembolso do DATASUS [84]. Alguns parâmetros de utilização de recursos de saúde foram adaptados de artigos

publicados e serão detalhados nos itens abaixo e citados fonte bibliográfica e método da composição do cálculo do custo. Para fins de visualização, os valores de custos abaixo são os **valores médios**.

ii. Procedimentos diagnósticos e seguimento clínico das mulheres [voltar sumário](#) [acima](#)

Custo da mulher hígida: usual care, MF e MD

Específico para o custo da mulher hígida – **usual care** – R\$ 18 [link p/gráfico](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

- Uma consulta médica/ano: R\$ 10 [84]
- Uma MF [84] x Prevalência MF *usual care*: R\$ 45 * 0,1775 = R\$ 8
- dp gama (n=18; DP=10)^Y

Específico para o custo da mulher hígida – Rastreamento MF – R\$ 41,50 [link p/gráfico](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

- Uma consulta médica/ano: R\$ 10 [84]
- Uma MF [84] x Prevalência MF *usual care*: R\$ 45 * 0,70 = R\$ 31,50
- dp gama (n=41,50; DP=10)^Y

Específico para o custo da mulher hígida – Rastreamento MD – R\$ 57,25 [link p/gráfico](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

- Uma consulta médica/ano: R\$ 10 [84]
- Uma MD x Prevalência MF *usual care*: R\$ 67,50^{II} * 0,70 = R\$ 47,25
- dp gama (n= 57,25; DP=15)^Y

Comum para **todas** as estratégias: *usual care*, MF, MD

- Custo do transporte para consulta médica: custo de ida e volta. R\$ 12 por visita [vide below](#)

Comum para as estratégias a **cada 2 anos**: MF e MD

- Correção para menos, visto que a estratégia é a cada 2 anos. Multiplica o custo por 0,55 [53].

^Y O DP foi assumido; ^{II} O SUS não tem tabela de reembolso para a MD. Os valores de reembolso da MD na prática de operadoras de saúde tanto no Brasil quanto em outros países são de 28 a 46% mais caras que a MF. Estimamos no modelo um valor 50% acima da MD. Esse parâmetro foi avaliado na análise de sensibilidade.

Custo do *recall*

Foi baseado no Estudo do NHS com mais de 17 mil mulheres jovens que realizaram rastreamento. O convite para a entrada no programa de rastreamento era dos 39 aos 41 anos [85]. Esse estudo tem um seguimento mediano de mais de 10 anos. Pelo menos 23% das mulheres jovens (N=3913). Noventa e dois por cento só precisaram repetir a mamografia (N=3616), cerca de 4% (N=171) realizaram também citologia, cerca de 2% (N=90) precisaram de biopsia cirurgia e 1% (N=36) foram submetidas a citologia e biopsia cirúrgica. O cálculo do custo do *recall* segue abaixo – valores DATASUS, exceto quando indicado:

Custo do *recall* (Falso Positivo) – MF - R\$ 152,04

- MF rastreamento (100%): R\$ 45 * 1 = R\$ 45
- Nova MF (100%): R\$ 45 * 1 = R\$ 45

- Punção agulha fina para citologia (4%+1%): R\$ 33,24 * 0,05 = R\$ 1,66
- Biópsia cirúrgica: R\$ 545,93 * 0,03 (2%+1%) = R\$ 16,38
- Ambos os procedimentos (cito e biópsia) (1%): contado acima
- Duas consultas médicas (ver resultado das 2 MFs): R\$ 10 * 2 = R\$ 20
- Custo do transporte para consulta médica: custo de ida e volta. R\$ 12 por visita x 2 = R\$ 24 - *vide [abaixo](#)*

Custo do **recall** (Falso Positivo) – MD - R\$ 197,04

- Idem ao acima, exceto o custo da mamografia
- MF rastreamento (100%): R\$ 45 * 1 = R\$ 67,50
- Nova MF (100%): R\$ 45 * 1 = R\$ 67,50

Custo do diagnóstico anatomopatológico/imunohistoquímico – R\$ 429,02 *link p/gráfico* Erro! Fonte de referência não encontrada.

Foi baseado nos valores do DATASUS e na base de dados das pacientes [23] com CM (N=157) segundo o percentual de cada exame que tinham sido submetidas para o diagnóstico da neoplasia. Assumido que 70% das pacientes realizam mamografia e ecografia mamária durante o processo de diagnóstico.

Nas recidivas, novos procedimentos diagnósticos são realizados.

- Ecografia mamária diagnóstica: R\$ 24,20 – 70% das paciente
- Mamografia diagnóstica: R\$ 45 – 70% das pacientes
- Punção biópsia: R\$ 68,43 – 100% das pacientes
- Anatomopatológico: R\$ 24 – 100% das pacientes
- Imunohistoquímica: R\$ 92 para cada marcador. O padrão atual para o diagnóstico do CM é termos a informação dos seguintes marcadores: receptor de estrogênio, receptor de progesterona, HER2 e Ki67. Na base de dados o percentual de teste de cada marcador foi de 100% para estrogênio e progesterona, 89% para HER2 e 52% para Ki67.
- dp gama ($m=429,02$; $DP=109,93$)

Custo individual e percentual realizado pelas pacientes dos exames de estadiamento

Exame	Valor unitário[84] – R\$	nº que fez exame/Total (%) [23]
· Raios-X de tórax:	R\$ 9,50	140/156 (90)
· Ecografia abdominal:	R\$ 24,50	115/157 (73)
· Tomografia abdominal:	R\$ 138,63	59/157 (38)
· Tomografia pulmonar:	R\$ 136,41	62/156 (40)
· Cintilografia óssea	R\$ 190,99	137/157 (87)
· Série óssea (Raios-X):	R\$ 140,48	24/157 (15)
· Mamografia filme diagnóstica	R\$ 45	144/157 (92)
· Ecografia mamária:	R\$ 24,20	102/157 (65)
· Ressonância mamária:	R\$ 268,75	55/157 (35)
· PET-CT	---	2/157 (1)

Custo dos exames de estadiamento clínico do EC I e II – R\$ 509,28 *link p/gráfico* Erro! Fonte de referência não encontrada.

- N=56 pacientes
- dp gama ($m=509,28$; $DP=289,91$)

Custo dos exames de estadiamento clínico do EC III e IV – R\$ 591,65 *link p/gráfico* Erro! Fonte de referência não encontrada.

- N=61 pacientes
- dp gama (n=591,65; DP=372,92)

iii. Procedimentos terapêuticos e complicações [voltar sumário acima](#)

Custo – procedimentos terapêuticos (Tabela SUS)

Procedimento	R\$ [84]
· MRM + EA	892,45
· MRM simples	600,28
· Setorectomia + EA	358,20
· Radioterapia adjuvante	1062 ^I
· Radioterapia paliativa, exceto SNC	846,95 ^I
· Radioterapia SNC	1137,86 ^I
· Quimioterapia neoadjuvante	1400
· Quimioterapia adjuvante EC I	571,50
· Quimioterapia adjuvante, exceto EC I	800
· Trastuzumabe adjuvante 12 meses – EC II e III	28185,71 ^Y
· Hormonioterapia adjuvante/mês	79,95
· Hormonioterapia - Tamoxifeno/ano	935,40
· Hormonioterapia – Inibidor da aromatase/ano	1492,85 ^{II}
· Hormonioterapia (1ª linha)	79,95
· Hormonioterapia (2ª linha)	330,85
· Inibidor da osteólise/ mês	449,50
· Inibidor da osteólise/ ano	2836,61 ^Q

^I Estimado a partir do DATASUS; ^Y Ainda sem reembolso oficial pelo SUS. Estimativa para mulher de 65 kg, ajustando para adesão de 74% em 12 meses conforme estudo pivô e com 50% de desconto para compra pública [51, 75]. ^{II} Aplicado 35% de desconto em cima do valor inferior de genérico; ^Q Ajustado para adesão de 54% em 12 meses conforme dados do estudo pivô [86] Máximo permitido de três anos de tratamento com bifosfonado.

Custo da cirurgia conforme estágio clínico

Custo da cirurgia estágio clínico I – **R\$ 417,56** [link p/gráfico](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

- 89% das pacientes realizaram setorectomia
- dp gama (n=417,56; DP=178,08)

Custo da cirurgia estágio clínico II – **R\$ 706,66** [link p/gráfico](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

- 64% das pacientes realizaram MRM+EA
- dp gama (n=706,66; DP=254,42)

Custo da cirurgia estágio clínico III - **R\$ 718,82** [link p/gráfico](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

- 67,5% das pacientes realizaram MRM+EA
- dp gama (n=718,82; DP=253,42)

Custo da radioterapia adjuvante

O cálculo da RT foi baseado no valor estimado do tratamento multiplicado pelo percentual de pacientes que realizaram RT adjuvante conforme o estágio clínico.

- EC I – R\$ 1062 x 0,78 = 826,23
- EC II – R\$ 1062 x 0,53 = 552,24
- EC III – R\$ 1062x 0,625 = 663,75

Custo da radioterapia paliativa

O cálculo da RT foi baseado no valor estimado do valor adjuvante e ajustado pelo número médio de sessões da RT paliativa (22 sessões paliativas/ 28 sessões adj @80% comparada às sessões da adjuvância). Foram consideradas 10 sessões para RT SNC e assumimos um que o valor seria multiplicado por 3 para ajustar o valor de logística (transporte, paciente dependente, acompanhante).

- RT paliativa, exceto SNC – R\$ 1062 x 0,80 = 826,23
- RT SNC – R\$ 1062 x 0,35 = 379,29 x 3 (fator ajuste) = R\$ 1137,85

Custo da quimioterapia adjuvante

O cálculo dos custos da QT adjuvante levou em conta o percentual de pacientes que recebeu QT adjuvante, o tempo médio de adjuvância (em meses arredondados para cima se $\geq 0,5$ e para baixo se $< 0,5$) e valor da APAC (EC e tipo QT – adjuvância versus neoadjuvância).

Exemplo: paciente recebeu 3,4 meses de QT neoadjuvante; arredonda o valor para 3 meses e multiplica-se por R\$ 1400 (ver [acima](#)) = 3 x 1400 = R\$ 4200.

Custo da QT adjuvante – EC I – R\$ 1180 [link p/gráfico](#) Erro! Fonte de referência não encontrada.

- Como tínhamos poucos pacientes na base de dados para a estimativa desse cálculo (N= 9) e o DP ficou amplo, usamos a dp triangular. Cerca de ⅓ foram submetidas a QT e ⅔ somente HT ou observação;
- dp triangular (Menor= zero; provável= 685; máximo= 2857)

Custo da QT adjuvante – EC II – R\$ 4393,75 [link p/gráfico](#) Erro! Fonte de referência não encontrada.

- N=47
- dp gama (a=5,12; I =0,0011);

Custo da QT adjuvante – EC III – R\$ 5774,36 [link p/gráfico](#) Erro! Fonte de referência não encontrada.

- N=48
- dp gama (a=9,51; I =0,0016);

Custo da quimioterapia paliativa – R\$ 4365,90 [link p/gráfico](#) Erro! Fonte de referência não encontrada.

Vide método cálculo [above](#)

- N=69
- dp gama (a=2,93; I =0,0007);

Custo das complicações (QT e HT) [ver detalhes acima](#)

Os custos avaliados no modelo foram de complicações graves [\(vide definição acima\)](#) tanto da QT quanto da HT. O custo da visita à emergência e as diárias de internação foram adaptadas do ICESP [23, 74, 87].

- Visita à emergência (até 24 h): R\$ 694,82
- Internação hospitalar: R\$ 1098,13
- Incidência de complicação grave QT: 0,16*
- Dias complicação QT: a=17,36; I =3,47^y [link p/ figura](#) Erro! Fonte de referência não encontrada.
- Incidência de complicação grave HT: 0,05*

· Dias complicação HT	a=9; I =3 ^Y	link p/ figura	Erro! Fonte de referência não encontrada.
· Manejo ICC sintomática do trastuzumabe	R\$ 10628,98	link p/ detalhes <u>abaixo</u>	
· Incidência de ICC pelo trastuzumabe	0,01	link p/ detalhes <u>acima</u>	

*dp binomial; ^Y dp gama

Custo complicação QT [link p/ figura](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

= incidência complicações QT x custo dos dias da internação por complicação QT

Custo complicação HT [link p/ figura](#) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

= incidência complicações HT x custo dos dias da internação por complicação HT

Custo da ICC

O custo da ICC foi adaptado do trabalho de Araujo e colaboradores que avaliou o custo da ICC no SUS [87]. O custo da ICC sintomática foi de R\$ 444.445,20 para 70 pacientes (média de R\$ 6349,21/paciente, valores de 2002) [87]; Corrigindo valor para 2010 pelo IPC-A – IBGE, ficamos com R\$ 10.628,98/ paciente sintomático com ICC.

Custo do *overdiagnosis*

Paciente com *overdiagnosis* poderá vir do EC zero (CDIS) ou EC I. Esse paciente terá os custos do seu respectivo EC zero ou I respectivamente. Ver detalhes sobre o cálculo da probabilidade [acima](#) e definição [acima](#).

iv. Custos indiretos [voltar sumário](#) [above](#)

Custo com transporte

Perguntamos para as pacientes durante a entrevista qual eram os custos com o deslocamento até o serviço de saúde. A mediana encontrada foi de R\$ 12 a qual foi utilizado no modelo para o cálculo do transporte com o rastreamento e consultas médicas da mulher hígida.

O tratamento radioterápico demanda muito deslocamento por um período que pode variar de 10 a 30 dias uteis. Dessa forma incorporamos o custo de transporte para as mulheres que foram submetidas a tratamentos radioterápicos. Abaixo segue as estimativas:

· RT adjuvante:	R\$ 12 x 30 deslocamentos = R\$ 360
· RT paliativa geral e SNC:	R\$ 12 x 12 deslocamentos = R\$ 144

Pela complexidade e incerteza de modelarmos os custos com transporte para os demais procedimentos, consultas e tratamentos das pacientes com CM, optamos por não incorporar esses custos.

Custo *out of pocket* – R\$ 125,50

As pacientes com CM responderam quanto tinha sido os gastos (recursos próprios) relacionados com o CM nos últimos 30 dias. A mediana de valor foi de R\$ 125,50 e o valor máximo de R\$915,30. Utilizamos uma distribuição de probabilidade triangular (mínimo= zero; mais provável= R\$ 125,50 e máximo= R\$ 915,30). Essa dp foi incorporada nos ciclos de Markov das pacientes com CM.

Custo social – R\$ 1469

As pacientes com CM e em idade ativa são bastante impactadas pela doença. Na base de dados 38 pacientes deixaram de trabalhar por causa da neoplasia ($38/157 = 24\%$). Excluindo as pacientes do lar e aposentadas, esse percentual chega a 57% ($38/67$). Dessa forma, vê-se que o impacto social da doença para as mulheres e a sociedade é grande.

Estimamos o custo social de forma conservadora como segue abaixo:

- Salário mínimo de 2010: R\$ 510
- Percentual do total de mulheres que deixaram de trabalhar pelo CM: 24%
- Admitindo que essas mulheres deixem de ser produtivas e passam a ganhar benefício previdenciário de 1 salário mínimo mensal, teríamos: $R\$ 510 \times 0,24 = R\$ 122,40/\text{mês}$
- Anualizado, teríamos: $122,40 \times 12 \text{ meses} = R\$ 1469/\text{ano}$

O custo é contado no ciclo de Markov do diagnóstico de CM da paciente e segue sendo contado anualmente para aquelas com menos de 53 anos. Usamos esse ponto, pois em 2010 a média de idade das mulheres brasileiras se aposentarem era de 52 anos.

v. Custos agregados dos estados de saúde das pacientes com câncer de mama [voltar sumário](#) [acima](#)

Introdução

Os custos iniciais com o diagnóstico, estadiamento e tratamentos são maiores. Dessa forma, os custos agregados de saúde dos estágios iniciais (zero, I, II e III) no primeiro ciclo do diagnóstico de CM são maiores comparados aos ciclos subsequentes de Markov. Em cada estado de saúde, isso será detalhado.

Custo Carcinoma ductal in situ – [ver detalhes da história natural do CDIS](#) [acima](#) e do tratamento [acima](#)

- **Custo inicial (1º ciclo de Markov):** composto do tratamento cirúrgico com ou sem radioterapia
 - o c0_CDIS: pode assumir quatro valores distintos conforme o percentual da distribuição do procedimento cirúrgico [ver detalhes](#) [Tabela 10 - Padrão de Tratamento e Recidiva do CDIS](#) [ver detalhes dos custos do CDIS](#) [abaixo](#)

Cirurgia	p [*] Cirurgia	R\$	Total R\$
Mastectomia+EA + AP ^I	0,084	892,45 + 429,02	1321,47
Mastectomia simples + AP ^I	0,196	600,28 + 429,02	1029,30
Setorectomia + EA + RT adj + transporte RT + AP ^I	0,331	358,20 + 1062 + 360 + 429,02	2209,22
Setorectomia simples + AP ^I	0,389	358,20 + 429,02	787,22

^{*}Probabilidade; AP^I=custo do anatopatológico

- **Custo subsequente (demais ciclos de Markov):** assumiu-se um custo de seguimento igual ao custo da mulher hígida [ver detalhes](#) [acima](#).

Custo Carcinoma ductal invasor EC I – [ver detalhes do EC I acima](#)

Custo inicial (1º ciclo de Markov): Valor esperado R\$ 6.502,40 [ver detalhes abaixo](#)

- o Cirurgia EC I
- o RT adjuvante EC I (se indicado)
- o Transporte RT (se indicada RT adjuvante)
- o Exames de estadiamento dos estádios iniciais (EC I e II)
- o Exame anatomopatológico e imunohistoquímico
- o QT adjuvante padrão com antraciclina (se indicado)
- o HT adjuvante com tamoxifeno (se indicado)
- o Consultas médicas
- o Custos *out of pocket*
- o Complicação QT
- o Complicação HT
- o Custo social [ver detalhes acima](#)

· Custo subsequente (demais ciclos de Markov): Valor esperado R\$ 602,30 [ver detalhes abaixo](#)

- o Consultas médicas de seguimento (2 por ano)
- o Custos *out of pocket*
- o HT adjuvante com tamoxifeno ajustado pela adesão até completar o 5º ano de tratamento (se indicado)
- o Complicação HT (se em HT adjuvante)
- o Custo social (se preencher os critérios) [ver detalhes acima](#)

Custo Carcinoma ductal invasor EC II – [ver detalhes do EC II acima](#)

· Custo inicial (1º ciclo de Markov): Valor esperado R\$15.610,16 [ver detalhes abaixo](#)

- o Cirurgia EC II
- o RT adjuvante EC II (se indicado)
- o Transporte RT (se RT adjuvante)
- o Exames de estadiamento dos estádios iniciais (EC I e II)
- o Exame anatomopatológico e imunohistoquímico
- o QT adjuvante padrão com antraciclina (se indicado)
- o QT adjuvante com taxano (se indicado)
- o Trastuzumabe adjuvante (se HER2 positivo)
- o HT adjuvante com tamoxifeno (se indicado)
- o Consultas médicas
- o Custos *out of pocket*
- o Complicação QT
- o Complicação HT
- o Complicação trastuzumabe
- o Custo social [ver detalhes acima](#)

· Custo subsequente (demais ciclos de Markov): Valor esperado R\$677,14 [ver detalhes abaixo](#)

- o Consultas médicas de seguimento (3 por ano)
- o Custos *out of pocket*
- o HT adjuvante com tamoxifeno ajustado pela adesão até completar o 3º ano de tratamento (se indicado)
- o HT adjuvante com inibidor da aromatase ajustado pela adesão no 4º e 5º anos (se indicado)
- o Complicação HT (se em HT adjuvante)
- o Complicação trastuzumabe
- o Custo social (se preencher os critérios) [ver detalhes acima](#)

Custo Carcinoma ductal invasor EC III – [ver detalhes do EC III acima](#)

· Custo inicial (1º ciclo de Markov): Valor esperado R\$ 18.638,38 [ver detalhes abaixo](#)

- o Cirurgia EC III
- o RT adjuvante EC III (se indicado)
- o Transporte RT (se RT adj)
- o Exames de estadiamento dos estádios avançados (EC III e IV)

- o Exame anatomopatológico e imunohistoquímico
- o QT adjuvante padrão com antraciclina (se indicado)
- o QT adjuvante com taxano (se indicado)
- o Trastuzumabe adjuvante (se HER2 positivo)
- o HT adjuvante com tamoxifeno (se indicado)
- o Consultas médicas
- o Custos *out of pocket*
- o Complicação QT
- o Complicação HT
- o Complicação trastuzumabe
- o Custo social [ver detalhes above](#)

· **Custo subsequente (demais ciclos de Markov): Valor esperado R\$ 741,82** [ver detalhes abaixo](#)

- o Consultas médicas de seguimento (3 por ano)
- o Custos *out of pocket*
- o HT adjuvante com tamoxifeno ajustado pela adesão até completar o 3º ano de tratamento (se indicado)
- o HT adjuvante com inibidor da aromatase ajustado pela adesão no 4º e 5º anos (se indicado)
- o Complicação HT (se em HT adjuvante)
- o Complicação trastuzumabe
- o Custo social (se preencher os critérios) [ver detalhes acima](#)

Custo Carcinoma ductal invasor EC IV – [ver detalhes do EC VI](#)

· **Custo inicial – se o diagnóstico for EC IV (1º ciclo de Markov):**

Valor esperado R\$ 12.452,64 [ver detalhes abaixo](#)

- o Cirurgia EC IV
- o RT paliativa, exceto SNC (se indicado)
- o RT SNC (se indicado)
- o Transporte RT (se RT paliativa e/ou SNC)
- o Exames de estadiamento e reavaliações de imagem para acompanhamento da doença
- o Exame anatomopatológico e imunohistoquímico
- o QT paliativo (se indicado)
- o HT paliativo (se indicado)
- o Inibidor da osteólise (se metástases ósseas)
- o Consultas médicas
- o Custos *out of pocket*
- o Visitas à emergência
- o Internações hospitalares relacionadas ao CM
- o Complicação trastuzumabe adjuvante
- o Custo social [ver detalhes above](#)

· **Custo subsequente (demais ciclos de Markov): Valor esperado R\$ 12.439,93**

[ver detalhes below](#)

- o RT paliativa, exceto SNC (se indicado)
- o Transporte RT (se RT paliativa e/ou SNC)
- o Exames de estadiamento e reavaliações de imagem para acompanhamento da doença
- o QT paliativo (se indicado)
- o HT paliativo (se indicado)
- o Inibidor da osteólise (se metástases ósseas)
- o Consultas médicas
- o Custos *out of pocket*
- o Visitas à emergência
- o Internações hospitalares relacionadas ao CM
- o Complicação trastuzumabe adjuvante
- o Custo social [ver detalhes above](#)

Tabela 15 Custos (R\$) do diagnóstico inicial e manejo do CM conforme EC
(Caso base - 100 mil microsimulações)

EC	Nº CM	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	P25	P75	P97, 5	P99,5
CDIS	756	1.414,77	646,44	547,78	1.180,98	2.918,37	826,37	2.130,15	2.448,76	2.845,73
I	2.415	6.502,40	2354,28	1.325,57	5772,08	19.440,99	5.116,45	7.204,45	12.702,16	14.778,15
II	4.380	15.610,16	12.071,71	2.749,95	10.469,80	58.498,24	7.501,09	16.825,86	42.029,22	46.189,90
III	5.541	18.638,38	12.498,96	2.644,56	13.224,64	66.942,54	10.371,38	21.811,94	46.865,33	54.411,97
IV	3.265	12.452,64	13.199,77	3.177,41	8.262,48	105.920	6.476,98	11.992,84	49.929,64	90.116,58

Tabela 16 Custos das pacientes com CM nos ciclos subsequentes conforme EC
(Caso base - 100 mil microssimulações)

EC	Nº CM	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	P25	P75	P97, 5	P99,5
I	2.401	602,30	566,73	30,34	480,02	5.817,89	254,35	779,44	2.060,83	3.940,61
II	3.751	677,14	683,61	75,32	480,46	6.837,30	279,25	844,01	2.554,39	4.847,71
III	4.296	741,82	681,65	76,47	539,03	7.362,70	309,71	997,90	2.645,70	4.724,20
IV	3.149	12.439,93	12.937,47	3106,89	8.260,05	165.027	6.207,67	11.922,34	50.463,41	89.509,68

d. Parâmetros do Modelo – Utilidades [voltar sumário acima](#)

Obtivemos o escore de qualidade de vida pelo instrumento SF-36 [88]. A partir da tese de Cruz [89] foi possível fazer a conversão do escore do SF-36 em uma medida de utilidade (*quality-adjusted life years*). Todas as pacientes entrevistadas (N=157) também responderam ao SF-36 [23]. Utilizamos a utilidade encontrada na população de Porto Alegre para as mulheres híginas do modelo.

A tabela abaixo mostra os detalhes:

Tabela 17 - Utilidade utilizadas conforme estados de saúde

Estado de saúde	Seguimento	Falso Positivo	HT	QT
Hígida	0,80	0,795 ^I	---	---
CDIS ^Y	0,7715±0,0677	---	---	---
I/ II	0,7715±0,0677	---	0,7623±0,0778	0,7392±0,0666
III	0,7715±0,0677	---	0,7604±0,0981	0,7037±0,0388
IV	0,6800±0,0600	---	0,6800±0,0600	0,6800±0,0600

^I Estimada; ^Y Pacientes com overdiagnosis;

6. Resultados [voltar sumário above](#)

O modelo fica com resultados estáveis a partir de 50 mil simulações. Fizemos análise de dois cenários:

- **Cenário 1 (Padrão Atual):** avaliação das estratégias de rastreamento pela situação atual da etária das mulheres no Brasil (entrada no programa dos 50 aos 69 anos);
- **Cenário 2 (Jovens):** avaliação das estratégias de rastreamento com as mulheres entrando no programa dos 40 anos aos 49 anos;

Denominamos o Cenário 1 de padrão atual pois a recomendação do INCA é que o exame mamográfico de oportunidade deveria iniciar a partir dos 50 anos [3]. É praticamente consenso na literatura que a mamografia digital é superior na mulher com menos de 50 anos. Por isso, decidimos fazer uma análise de diferentes estratégias de rastreamento com a incorporação ou não do exame digital na mulher mais jovem. Nesses dois contextos avaliamos qual seria o razão incremental de custo-efetividade da incorporação da mamografia digital como alternativa de rastreamento populacional.

· **Cenário 1 (Padrão Atual): 50 aos 69 anos**

Nesse cenário, partimos do princípio de avaliar o impacto da incorporação ou não da MF com base na distribuição etária da população de mulheres brasileiras. O caso base é o “usual care”. As mulheres tem acesso a seis estratégias estruturadas citadas acima.

Os resultados da análise de custo-efetividade estão nas tabelas abaixo:

Os resultados da análise de custo-efetividade estão nas tabelas abaixo:

Tabela 18 - Análise de Custo-Efetividade das Estratégias de Rastreamento Mamográfico Populacional (3 50 anos) – 500 mil simulações

Estratégias	Custo R\$	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental	C/E	C/E Incremental
Usual care	1.977,9	---	11,9998	---	R\$164,83	---
MF bianual	2.001,9	24,0	12,0239	0,0241	R\$166,49	R\$995,08
MD bianual	2.098,5	96,6	12,0254	0,0015	R\$174,50	R\$62.833,16
MF anual	2.139,3	40,9	12,0351	0,0097	R\$177,76	R\$4.218,90
MD anual	2.315,8	176,5	12,0368	0,0017	R\$192,39	R\$101.661,64

* Dominância estendida;

Tabela 19 - Análise de Custo-Efetividade das Estratégias de Rastreamento Mamográfico Populacional (³ 50 anos) - Exclusão das estratégias dominadas (simples ou estendida) - 500 mil simulações

Estratégias	Custo R\$	Custo incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	C/E	C/E Incremental
Usual care	1.977,9	---	11,9998	---	R\$164,83	---
MF bianual	2.001,9	24,0	12,0239	0,0241	R\$166,49	R\$995,08
MF anual	2.139,3	137,4	12,0351	0,0112	R\$177,76	R\$12.244,50
MD	2.315,8	176,5	12,0368	0,0017	R\$192,39	R\$101.661,64

A estratégia MD bianual é dominada de forma estendida pelas estratégias MF bianual e MF anual. A figura abaixo mostra a análise de custo-efetividade com a MD bianual em dominância estendida.

Figura 2 - Análise de Custo-Efetividade – 500 mil simulações – 50-69 anos



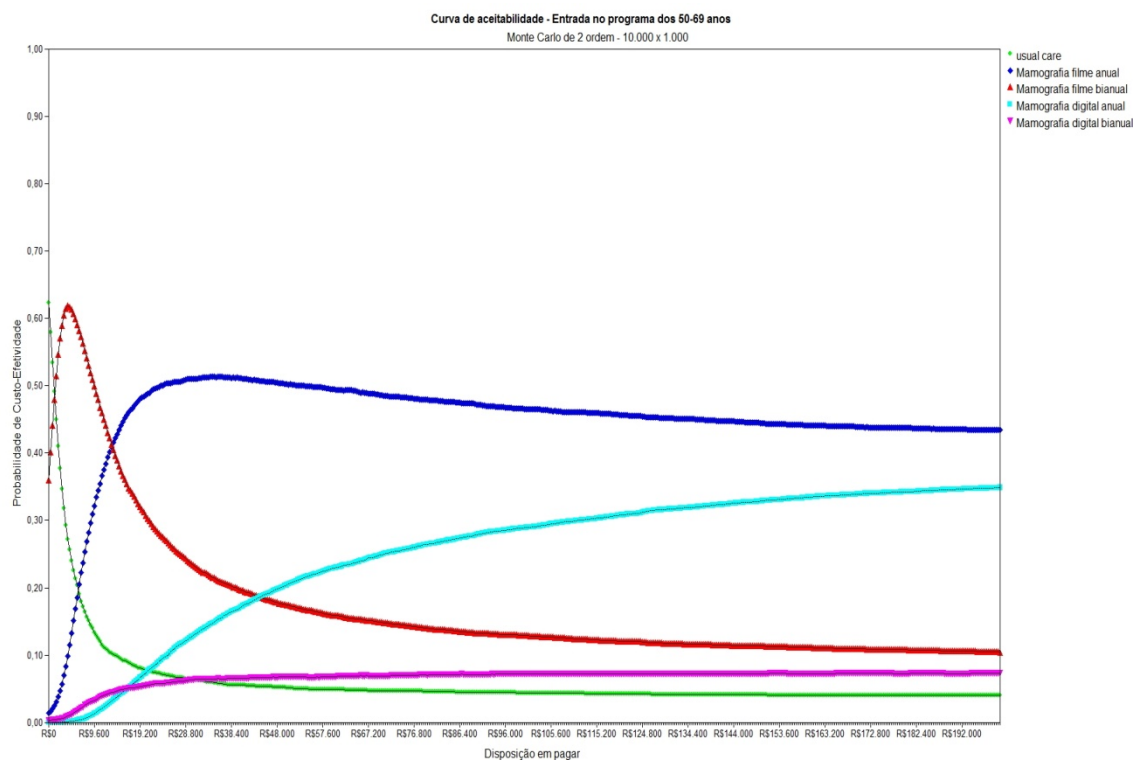
Foi realizada a análise de sensibilidade conforme descrição na **Tabela 1**. O modelo permaneceu consistente com os resultados primários durante as análises de sensibilidade univariada.

Caso tivéssemos um programa estruturado, essa seria a população alvo para o rastreamento populacional no Brasil. Para essa faixa etária, há praticamente um consenso entre os governos e especialistas do benefício do rastreamento mamográfico.

As curvas de aceitabilidade com as estratégias são mostradas na

199

Figura 3 - Curva de Aceitabilidade - Todas as estratégias - Idade 50-69 anos



A **Tabela 20** avalia a disposição a pagar comparando com a proporção ótima entre as estratégias de rastreamento mamográfico das mulheres entre 50 e 69 anos.

Tabela 20- Disposição a Pagar e Probabilidade da Estratégia Ótima - Idade 50 a 69 anos*

Disposição a pagar por QALY (R\$)	Usual care	MF anual	MF bianual	MD anual	MD bianual	Soma das probabilidades
500	0,567	0,017	0,413	<0,001	<0,001	1
2.000	0,411	0,038	0,546	<0,001	<0,01	1
10.000	0,130	0,334	0,488	0,015	0,034	1
25.000	0,070	0,504	0,268	0,10	0,059	1
50.000	0,052	0,502	0,174	0,204	0,068	1
100.000	0,044	0,466	0,129	0,289	0,072	1
200.000	0,04	0,434	0,105	0,349	0,073	1

* Destacado em negrito azul a estratégia ótima mais provável conforme a disposição a pagar

· **Cenário 2: Mulheres jovens (idade de entrada no programa dos 40 aos 49 anos)**

Nesse cenário, partimos do princípio de avaliar o impacto da incorporação ou não da MD dos 40 aos 49 anos. O caso base é o “usual care”. As mulheres tem acesso a seis estratégias estruturadas citadas acima.

Os resultados da análise de custo-efetividade estão nas tabelas abaixo:

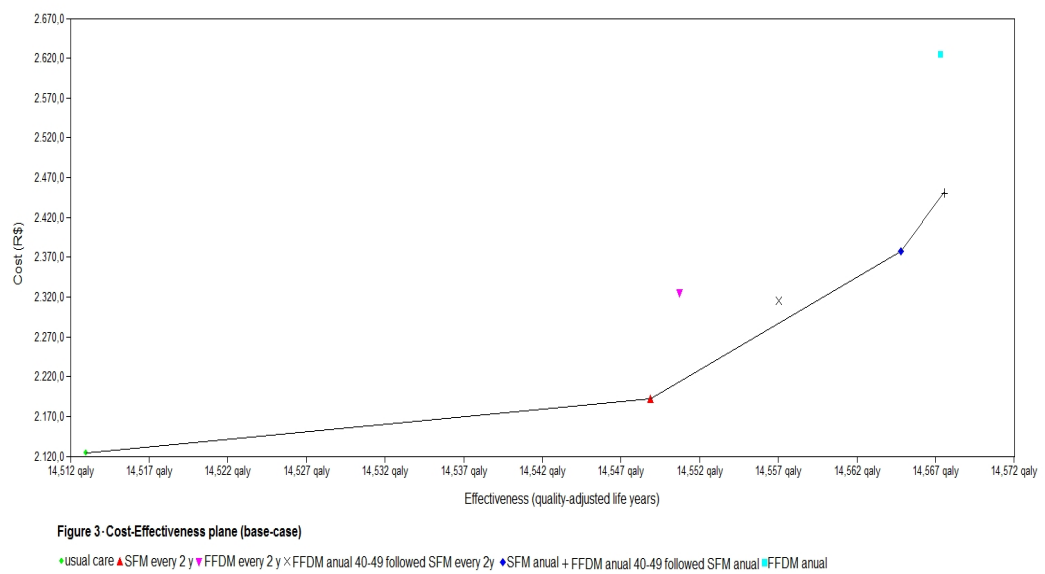
Tabela 21 - Análise de Custo-Efetividade das Estratégias de Rastreamento Mamográfico Populacional – Exclusão das estratégias dominadas (simples ou estendida) - Idade 40-49 anos

Strategy	Discounted Expected costs (R\$)	Discounted Expected effect (QALY)	Order of nondominated strategies	ICER (R\$/QALY)
Strategy A -Usual care	2,075	14.498	1	---
Strategy B- SFM annual	2,318	14.546	3	13,131
Strategy C – SFM every 2 years	2,125	14.532	2	1,509
Strategy D – FFDM annual	2,564	14.548		
Strategy E – FFDM every 2 years	2,259	14.533		
Strategy F – FFDM (<50) and SFM (50-69) annual	2,393	14.549	4	30,520
Strategy F – FFDM annual (<50) and SFM (50-69) every 2 years	2,254	14.538		

A estratégia MD a cada 2 anos é dominada pela estratégia MD anual/MF a cada 2 anos. A estratégia MD anual é dominada pela MD anual/MF anual. A estratégia MD anual/MF a cada 2 anos é dominada de forma estendida pelas estratégias MF a cada 2 anos e MF anual. A

Figura 4 mostra esses achados.

Figura 4 - Análise de Custo-Efetividade – Idade 40-49 anos



Análise de Sensibilidade - Cenário 2 – Rastreamento dos 40 aos 49 anos

Análise de sensibilidade univariada

Foi realizada a análise de sensibilidade conforme descrição na **Tabela 1**. O modelo permaneceu consistente com os resultados primários durante as análises de sensibilidade univariada.

Análise de sensibilidade 2ª ordem – Idade 40-49 anos

As curvas de aceitabilidade com as estratégias são mostradas na

Figura 5. Até cerca de R\$ 10 mil de disposição em pagar, a estratégia com maior probabilidade de ser custo-efetivo é a mamografia com filme a cada 2 anos. Entre cerca de R\$ 10 a 40 mil de disposição a pagar, a estratégia de rastreamento com filme anual parece ser mais vantajosa. Após R\$ 40 mil a estratégia de mamografia digital anual até os 49 anos seguida de mamografia com filme dos 50 aos 69 anos é a estratégia ótima.

Figura 5 - Curva de Aceitabilidade - Idade 40-49 anos

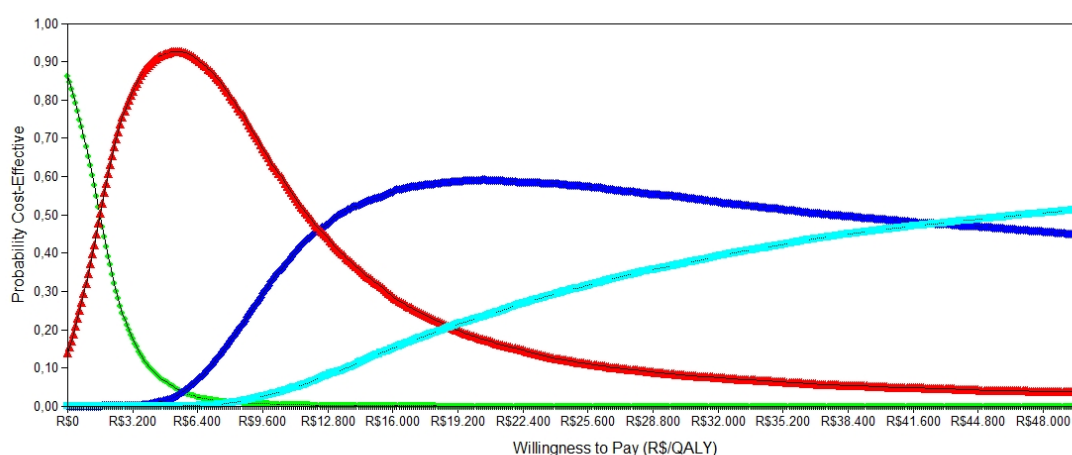


Figure 5. Cost-effectiveness acceptability curve (dominated strategies not shown)
 • usual care ♦ SFM anual ▲ SFM every 2 y ■ FFDM anual 40-49y followed SFM anual 50-69y

A **Tabela 22** avalia a disposição a pagar comparando com a proporção ótima entre as estratégias de rastreamento mamográfico das mulheres entre 40 e 49 anos.

Tabela 22 - Disposição a Pagar e Probabilidade da Estratégia Ótima - Idade 40 a 49 anos*

Disposição a pagar por QALY (R\$)	Usual care	MF anual	MF bianual	MD anual	MD anual MF anual	Soma das probabilidades
500	0,67	<0,01	0,32	<0,0001	<0,0001	1
2.000	0,46	0,02	0,51	<0,0001	<0,01	1
10.000	0,01	0,26	0,45	<0,01	0,19	1
25.000	0,04	0,33	0,21	0,06	0,36	1
50.000	0,02	0,30	0,14	0,14	0,40	1
100.000	0,02	0,27	0,10	0,21	0,40	1

* Destacado em negrito azul a estratégia ótima mais provável conforme a disposição a pagar

7. Validação do Modelo

Segue abaixo os dados de validação dos parâmetros utilizados no modelo com os resultados gerados pelas microsimulações e comparações dos valores esperados.

Nós testamos se o modelo estava calibrado de acordo com a expectativa de vida das mulheres brasileiras[2]. O modelo não incluiu como input o parâmetro de expectativa de vida, o qual

é estimado indiretamente como função dos parâmetros que descrevem as taxas de recaída, progressão, sobrevida global e câncer específico. Dessa forma, a expectativa de vida foi definida como um parâmetro apropriado para checar a validação do modelo no contexto brasileiro. A Figura 6 apresenta a predição da expectativa de vida no modelo com intervalo de confiança de 95%.

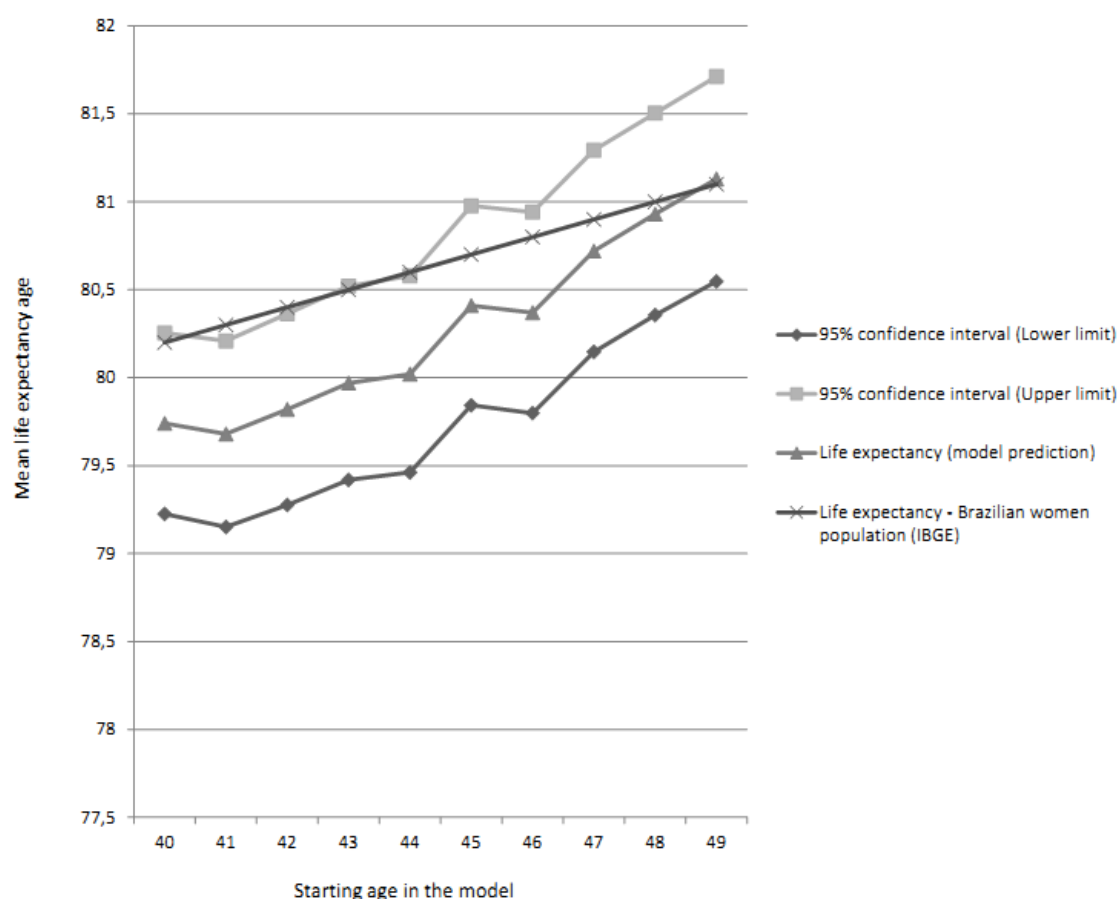


Figura 6. Correlations of official Brazilian women mean life expectancy according to the start age in the model. Base-case. IBGE: Brazilian Institute of Geography and Statistics

O modelo está refletindo com muita proximidade a incidência de câncer de mama do RBPC da cidade de Porto Alegre. Veja tabela abaixo.

Tabela 23 - Taxas de Incidência do Câncer de Mama - Esperado e Observado
Caso base 100 mil microssimulações

Idade	Esperado/100 mil [¶]	Observado/100 mil	% variação
40	66-134	139	+3,50%
44	134-206	195	Dentro esperado
49	206-252	260	+3,17%
55	252-317	310	Dentro esperado
59	317-323	305	-3,8%
64	317-323	325	Dentro esperado
69	323-365	376	+3%
74	365-366	398	+8,7%
80	442-451	478	+5,9%

A tabela abaixo mostra os diferentes estágios de diagnóstico do CM conforme a estratégia usual care em comparação com o rastreamento mamográfico com filme anual. É importante notar que há um **excesso de 2456 casos de CM no MF**. Esse excesso é esperado conforme comentado acima por dois motivos principais amplamente conhecidos e debatidos na literatura: aumento da incidência do diagnóstico de CDIS [detalhes link acima](#) e casos de *overdiagnosis* [detalhes link acima](#). É muito provável que tenha uma sobreposição entre esses dois fatores. E no parágrafo abaixo fizemos uma análise levando a sobreposição em consideração.

Tabela 24 - Estadiamento dos Casos de CM – Usual Care versus MF anual
100 mil microsimulações – (%)

Estratégias	CDIS	CDIS	EC I	EC I	EC II	EC II	EC III	EC III	EC IV	EC IV	N	N	N
	Clin	MF	Clin	MF	Clin	MF	Clin	MF	Clin	MF	Clin	MF	Total
Usual care	622 (5,03)	116 (0,94)	1.423 (11,50)	939 (7,59)	3.468 (28,03)	554 (4,48)	3.902 (31,54)	172 (1,39)	1.159 (9,37)	16 (0,13)	10.574 (85,47)	1.797 (14,53)	12.371 (100)
Mamografia	628	962	1.387	2.254	3.145	1.387	3.540	404	1.066	52	9.766	5.059	14.825
Filme anual	(4,24)	(6,49)	(9,36)	(15,20)	(21,21)	(9,36)	(23,88)	(2,73)	(7,19)	(0,35)	(65,88)	(34,12)	(100)

Realizamos um ajuste excluindo os casos de *overdiagnosis* em excesso no braço MF (N=1051). A estratégia de rastreamento teve 852 casos a mais de CDIS. Fazendo a análise dos casos de CDIS diagnosticados por mamografia e já excluindo os casos de *overdiagnosis* ainda observamos 400 casos extras de CDIS (516 vs 116), o que corresponde a 444% de aumento na incidência de CDIS. Esses valores estão de acordo com os dados publicados na literatura que estimam que os programas estruturados de rastreamento após 20 anos de implantação fazem com que a incidência de CDIS aumente entre 300 a 500% [24].

A tabela abaixo mostra que os resultados das microsimulações estão refletindo os parâmetros da vida real colocados no modelo. A sobrevida em cinco anos do câncer de mama diagnosticado clinicamente está muito próxima das curvas de sobrevida do RHC do Estado de São Paulo de 2000 a 2005 (N=26.076)[46].

Tabela 25 - Casos de CM Diagnóstico clínico – 100 mil microsimulações
(caso base) – 30 ciclos – idade inicial 40 anos

EC	N (%)	Esperado	Observado	Mortes CM [¶]	Mortes CM
		IC95%	Modelo (%)	Esperado (%)	Observado N (%)
CDIS	431	0,049-0,073	0,064	0,034 ^Y	11 (0,026)
I	916	0,131-0,167	0,137	0,05	55 (0,060)

II	2171	0,324-0,371	0,325	@,15 ^{II}	289 (0,133)
III	2446	0,363-0,409	0,366	@,40	1030 (0,421)
IV	727	0,057 ^o	0,108 ^o	@,70	503(0,691)
Total	6690				

^{II} Mortes em 5 anos[46], exceto CDIS em 10 anos^y [48];¹ Varia de 0,10-0,20 dependendo se IIA ou IIB; ^oComplementar aos demais EC;

8. Considerações Finais

O modelo conseguiu simular a história natural do câncer de mama e sua calibração e validação se mostraram compatíveis para serem utilizados no cenário brasileiro.

9. Referências Bibliográficas

1. Ministério Saúde Brasil, *Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde*, T.e.I.E. Secretária de Ciência, Editor. 2009, Ministério da Saúde: Brasília. p. 150.
2. IBGE, *XII Censo Demográfico*, IBGE, Editor. 2010: Brasília.
3. INCA, *Mamografia: da prática ao controle. Recomendações para profissionais de saúde.*, INCA, Editor. 2007, Ministério da Saúde, Brasil: Rio de Janeiro. p. 109.
4. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, H.C.P. Directorate-General, Editor. 2006, Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg.
5. Ministério Saúde Brasil, *Controle do câncer de mama. Documento de consenso.* . . . <http://www.inca.gov.br/publicacoes/Consensointegra.pdf>, 2004.
6. MS, B., *Informação para o avanço das ações de controle do câncer de mama no Brasil*, INCA, Editor. 2010, Coordenação de Educação (CEDC): Rio de Janeiro. p. 8.
7. Schopper, D. and C. de Wolf, *How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence*. Eur J Cancer, 2009. **45**(11): p. 1916-23.
8. Marchi, A.A. and M.S. Gurgel, *[Adherence to the opportunistic mammography screening in public and private health systems]*. Rev Bras Ginecol Obstet. **32**(4): p. 191-7.
9. INCA, *Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional*, C.d.P.e. Vigilância, Editor. 2010, Ministério da Saúde: Rio de Janeiro. p. 488.
10. Smith, R.A. and S. Duffy, *Overdiagnosis in breast cancer screening: Methodological considerations of current estimates*. Supplement to Cancer Research, 2011. **71**(24): p. 658.
11. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(19): p. 10869-74.
12. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000. **406**(6797): p. 747-52.
13. Sorlie, T., et al., *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(14): p. 8418-23.

14. Fan, C., et al., *Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(6): p. 560-9.
15. Hu, Z., et al., *The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms*. BMC Genomics, 2006. **7**: p. 96.
16. Sorlie, T., et al., *Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms*. BMC Genomics, 2006. **7**: p. 127.
17. Kennecke, H., et al., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3271-7.
18. Cheang, M.C., et al., *Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(5): p. 1368-76.
19. Gluz, O., et al., *Triple-negative breast cancer--current status and future directions*. Ann Oncol, 2009. **20**(12): p. 1913-27.
20. Anders, C. and L.A. Carey, *Understanding and treating triple-negative breast cancer*. Oncology (Williston Park), 2008. **22**(11): p. 1233-9; discussion 1239-40, 1243.
21. Nielsen, T.O., et al., *Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(16): p. 5367-74.
22. Cheang, M.C., et al., *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(10): p. 736-50.
23. Souza, F.H., et al., *Estimativas dos Custos do Câncer de Mama e da Utilidade das pacientes com a doença em diferentes estágios no Sistema Único de Saúde (SUS)*. to be submitted, 2012.
24. Kerlikowske, K., *Epidemiology of ductal carcinoma in situ*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 139-41.
25. Chu, K.C., et al., *Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates*. J Natl Cancer Inst, 1996. **88**(21): p. 1571-9.
26. Berry, D.A., et al., *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1784-92.
27. Berry, D.A. and P.M. Ravdin, *Breast cancer trends: a marriage between clinical trial evidence and epidemiology*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(15): p. 1139-41.
28. Garne, J.P., et al., *Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma. Trends in Malmö, Sweden, 1961-1992*. Cancer, 1997. **79**(1): p. 69-74.
29. Jatoui, I. and A.B. Miller, *Why is breast-cancer mortality declining?* Lancet Oncol, 2003. **4**(4): p. 251-4.
30. Otten, J.D., et al., *Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006*. Int J Cancer, 2008. **123**(8): p. 1929-34.
31. Vervoort, M.M., et al., *Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality*. Br J Cancer, 2004. **91**(2): p. 242-7.
32. Smigal, C., et al., *Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006*. CA Cancer J Clin, 2006. **56**(3): p. 168-83.
33. de Koning, H.J., *Mammographic screening: evidence from randomised controlled trials*. Ann Oncol, 2003. **14**(8): p. 1185-9.
34. Joensuu, H., et al., *Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods*. JAMA, 2004. **292**(9): p. 1064-73.
35. Kalager, M., et al., *Improved breast cancer survival following introduction of an organized mammography screening program among both screened and unscreened women: a population-based cohort study*. Breast Cancer Res, 2009. **11**(4): p. R44.
36. Shen, Y., et al., *Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(16): p. 1195-203.

37. Chu, K.C., C.R. Smart, and R.E. Tarone, *Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial*. J Natl Cancer Inst, 1988. **80**(14): p. 1125-32.
38. Connor, R.J., K.C. Chu, and C.R. Smart, *Stage-shift cancer screening model*. J Clin Epidemiol, 1989. **42**(11): p. 1083-95.
39. Ernst, M.F., et al., *Breast cancers found by screening: earlier detection, lower malignant potential or both?* Breast Cancer Res Treat, 2002. **76**(1): p. 19-25.
40. Feinstein, A.R., D.M. Sosin, and C.K. Wells, *The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer*. N Engl J Med, 1985. **312**(25): p. 1604-8.
41. Fracheboud, J., et al., *Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands*. Br J Cancer, 2004. **91**(5): p. 861-7.
42. Weaver, D.L., et al., *Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography*. Cancer, 2006. **106**(4): p. 732-42.
43. Hutchison, G.B. and S. Shapiro, *Lead time gained by diagnostic screening for breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 1968. **41**(3): p. 665-81.
44. Shapiro, S., J.D. Goldberg, and G.B. Hutchison, *Lead time in breast cancer detection and implications for periodicity of screening*. Am J Epidemiol, 1974. **100**(5): p. 357-66.
45. Mook, S., et al., *Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(7): p. 585-97.
46. de Oliveira, B., et al., *Sobrevida de Pacientes com Câncer no Estado de São Paulo: Seis Anos de Seguimento pelo Registro Hospitalar de Câncer, F.O.d.S.P.-. FOSP, Editor. 2009, Secretária de Estado da Saúde de São Paulo: São Paulo*. p. 166.
47. Ernster, V.L., et al., *Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(20): p. 1546-54.
48. Ernster, V.L., et al., *Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program*. Arch Intern Med, 2000. **160**(7): p. 953-8.
49. Dowsett, M., et al., *Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen*. J Clin Oncol, 2010. **28**(3): p. 509-18.
50. Peto, R., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
51. Perez, E.A., et al., *Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31*. J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3366-73.
52. Mauri, D., et al., *Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(18): p. 1285-91.
53. Mandelblatt, J.S., et al., *Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms*. Ann Intern Med, 2009. **151**(10): p. 738-47.
54. Bluekens, A.M., et al., *Consequences of digital mammography in population-based breast cancer screening: initial changes and long-term impact on referral rates*. Eur Radiol. **20**(9): p. 2067-73.
55. Kerlikowske, K., et al., *Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study*. Ann Intern Med, 2011. **155**(8): p. 493-502.

56. Souza, F.H., et al., *Is Full-field Digital Mammography more accurate than Screen-Film Mammography in Overall Population Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis*. submitted for The Breast 2012.
57. INCA, *O Câncer de Mama no Brasil - Situação Epidemiológica e rastreamento*, in *Encontro internacional sobre rastreamento de câncer de mama*. 2009: Rio de Janeiro.
58. Martins, E., R. Freitas-Jr, and M.P. Curado, *Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region*. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2009. **315**(5): p. 5.
59. Simon, S.D.e.a., *Projeto Amazona - Dados Preliminares de Câncer de Mama no Brasil*. 3 Conferência Brasileira de Câncer de Mama. Acesso em 10/05/2009 (http://www.gbcam.org.br/gb/video_amazona.html), 2009.
60. Barron, T.I., et al., *Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists*. *Cancer*, 2007. **109**(5): p. 832-9.
61. Partridge, A.H., et al., *Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(4): p. 602-6.
62. Davies, C., et al., *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials*. *Lancet*, 2011. **378**(9793): p. 771-84.
63. McCowan, C., et al., *Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer*. *Br J Cancer*, 2008. **99**(11): p. 1763-8.
64. Owusu, C., et al., *Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(4): p. 549-55.
65. Baxter, N.N., et al., *Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(6): p. 443-8.
66. Meijnen, P., et al., *Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(1): p. 235-43.
67. Wapnir, I.L., et al., *Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS*. *J Natl Cancer Inst*. **103**(6): p. 478-88.
68. Fisher, B., et al., *Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(22): p. 1456-61.
69. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. *Lancet*, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
70. Hirsch, A., et al. (2011) *Management of locoregional recurrence of breast cancer after breast conserving therapy - UpToDate*. **Volume**,
71. Hirsch, A., et al., *Management of locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy - UpToDate* UpToDate, Editor. 2011.
72. Wapnir, I.L., et al., *Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(13): p. 2028-37.
73. Sanchez-Forgach, E.R., et al., *Factors affecting outcome in locally advanced breast cancer*. *Surg Oncol*, 1992. **1**(5): p. 347-55.
74. Hassett, M.J., et al., *Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(16): p. 1108-17.
75. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
76. Montemurro, F., et al., *Trastuzumab-related cardiotoxicity in the herceptin adjuvant trial*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(12): p. 2052-3; author reply 2053-4.
77. McArthur, H.L. and S. Chia, *Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(1): p. 94-5.

78. Piccart-Gebhart, M.J., et al., *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1659-72.
79. Smith, I., et al., *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **369**(9555): p. 29-36.
80. Ali, D. and R. Le Scodan, *Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases*. Ann Oncol, 2010. **22**(1): p. 9-16.
81. Le Scodan, R., et al., *Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy*. J Clin Oncol, 2009. **27**(9): p. 1375-81.
82. Nguyen, D.H., et al., *Can Locoregional Treatment of the Primary Tumor Improve Outcomes for Women with Stage IV Breast Cancer at Diagnosis?* Int J Radiat Oncol Biol Phys.
83. Nguyen, D.H., et al., *Limited M1 Disease: A Significant Prognostic Factor for Stage IV Breast Cancer*. Ann Surg Oncol.
84. Ministério_Saúde_Brasil, DATASUS, in online (www2.datasus.com.gov). 2011.
85. Moss, S.M., et al., *Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **368**(9552): p. 2053-60.
86. Hortobagyi, G.N., et al., *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group*. N Engl J Med, 1996. **335**(24): p. 1785-91.
87. Araujo, D.V., et al., *[Cost of heart failure in the Unified Health System]*. Arq Bras Cardiol, 2005. **84**(5): p. 422-7.
88. McHorney, C.A., J.E. Ware, Jr., and A.E. Raczek, *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care, 1993. **31**(3): p. 247-63.
89. Cruz, L.N., *Medidas de Qualidade de Vida e Utilidade em uma Amostra da População de Porto Alegre*, in *Epidemiologia*. 2010, UFRGS: Porto Alegre.